



**MELISSA SANCHES MONGELLI**

**DETERMINAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DE  
CIPROFLOXACINA ADMINISTRADA POR VIA  
INTRAMUSCULAR EM BEZERRAS HOLANDESAS**

**LAVRAS - MG  
2025**

**MELISSA SANCHES MONGELLI**

**DETERMINAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DE CIPROFLOXACINA  
ADMINISTRADA POR VIA INTRAMUSCULAR EM BEZERRAS HOLANDESAS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós- Graduação em Ciências Veterinárias, área de concentração em Fisiologia e Metabolismo Animal, para a obtenção do título de Mestre.

**Dr. Humberto de Mello Brandão**  
**Orientador**

**Dr. Marcos Ferrante**  
**Coorientador**

**LAVRAS - MG**  
**2025**

**Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração  
de Ficha Catalográfica da Biblioteca Universitária da UFLA, com  
dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Sanches Mongelli, Melissa.

Determinação do perfil farmacocinético de ciprofloxacina administrada por via intramuscular em bezerras Holandesas / Melissa Sanches Mongelli. - 2025.  
52 p. : il.

Orientador: Humberto de Mello Brandão

Coorientador: Marcos Ferrante

Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade Federal de Lavras, 2025.  
Bibliografia.

1. antibioticoterapia. 2. farmacometria. 3. fluoroquinolonas. 4. modelagem PKPD. 5. ruminantes. I. de Mello Brandão, Humberto . II. Ferrante, Marcos. III. Universidade Federal de Lavras. IV. Título.

**MELISSA SANCHES MONGELLI**

**DETERMINAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DE CIPROFLOXACINA  
ADMINISTRADA POR VIA INTRAMUSCULAR EM BEZERRAS HOLANDESAS**

**DETERMINATION OF THE PHARMACOKINETIC PROFILE OF  
CIPROFLOXACIN ADMINISTERED INTRAMUSCULARLY IN HOLSTEIN  
HEIFER CALVES**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós Graduação em Ciências Veterinárias, para obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 10 de julho de 2025

Dr. Hugo Shisei Toma UFU

Dr. Ana Milena Cézar Lima Embrapa Caprinos e Ovinos - CE

**Dr. Humberto de Mello Brandão**  
**Orientador**

**Dr. Marcos Ferrante**  
**Coorientador**

**LAVRAS - MG**  
**2025**

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de iniciar meus agradecimentos à minha família: meus pais, pelo amor, apoio incondicional e incentivo constante em toda a minha trajetória acadêmica; ao meu irmão, pelo companheirismo e motivação diária; e ao meu namorado, pelo carinho, paciência e suporte emocional durante todas as etapas deste trabalho.

Agradeço também aos meus amigos, pelo incentivo, compreensão e momentos de descontração que tornaram a caminhada mais leve e alegre.

Agradeço ao meu orientador, Dr. Humberto de Mello Brandão, e ao meu coorientador, Dr. Marcos Ferrante, pelo acompanhamento, orientação e incentivo constantes durante todas as etapas desta pesquisa.

Registro meus sinceros agradecimentos à Universidade Federal de Lavras (UFLA), pelo suporte institucional e infraestrutura disponibilizada para a realização deste trabalho, como também para EMBRAPA - Gado de Leite, Juiz de Fora MG, e ao NEFARM, pelo auxílio em todos os experimentos, contribuindo diretamente para a execução prática da pesquisa.

Agradeço também à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro que tornou possível a realização deste estudo, e à FAPEMIG (APQ 04229-23) pelo incentivo e financiamento concedidos para a execução desta pesquisa.

Muito obrigada!

## RESUMO

A ciprofloxacina (CIP) é uma fluoroquinolona aprovada pelo Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA) para o tratamento de infecções respiratórias, urinárias, entéricas, cutâneas e mastite em bovinos. Embora a enrofloxacinina seja o fármaco mais utilizado em ruminantes, a ciprofloxacina — seu metabólito ativo — apresenta atividade antimicrobiana contra patógenos relevantes, como *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Mycoplasma* spp. Este estudo teve como objetivo caracterizar o perfil farmacocinético da ciprofloxacina após administração intramuscular em bezerras holandesas e avaliar a eficácia de diferentes regimes posológicos por meio da integração dos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos (PK/PD). Foram utilizados 12 animais sadios que receberam uma dose única de 2,5 mg/kg de ciprofloxacina via intramuscular. As concentrações plasmáticas foram quantificadas por cromatografia líquida de ultraeficiência acoplada à espectrometria de massas (UPLC-MS/MS). As concentrações plasmáticas de ciprofloxacina em função do tempo de cada animal foram inicialmente analisadas com o software PKanalix 2024R1, utilizando uma abordagem não compartimental (NCA). Além disso, foi construído um modelo farmacocinético populacional (popPK) no software Monolix 2024R1 (Lixoft SAS, a Simulations Plus Company). O modelo popPK que melhor descreveu o comportamento de CIP em bezerro foi de um compartimento, com absorção de primeira ordem e eliminação linear. Os parâmetros PK estimados foram: constante de absorção ( $K_a = 16.91 \text{ h}^{-1}$ ), volume de distribuição aparente ( $V_d/F = 5.56 \text{ L/kg}$ ) e clearance aparente ( $Cl/F = 1.11 \text{ L/kg/h}$ ). A partir do modelo, foram realizadas simulações de Monte Carlo ( $N = 10000$ ) para doses de 2,5, 5, 7,5, 10 e 20 mg/kg, dose única, via IM. A eficácia das doses foram avaliadas segundo uma distribuição de concentrações inibitórias mínimas (MIC) de 0.03 a 2  $\mu\text{g/mL}$  e o índice farmacocinético/farmacodinâmico (PK/PD) área sob a curva dividido pela MIC ( $AUC_{24} / MIC$ ). Foram considerados eficazes as doses em que pelo menos 90% ( $PTA \geq 90\%$ ) da população atingiu o alvo PD (PDT)  $AUC_{24} / MIC \geq 125$ . Os resultados indicam que a dose de 2,5 mg/kg apresenta alta PTA para microrganismos com MIC inferiores a 0,125  $\mu\text{g/mL}$ , enquanto doses maiores são necessárias para garantir eficácia contra patógenos com MICs mais elevadas. Este estudo reforçou a importância da avaliação dos protocolos terapêuticos estabelecidos em bula, o que pode ser realizado através da abordagem PK/PD. Contribuindo assim para o uso racional de antimicrobianos e a mitigação da resistência bacteriana na clínica veterinária.

**Palavras-Chaves:** antibioticoterapia; farmacometria; fluoroquinolonas; modelagem PKPD; ruminantes.

## ABSTRACT

Ciprofloxacin is a fluoroquinolone approved by the Brazilian Ministry of Agriculture, Livestock, and Food Supply (MAPA) for the treatment of respiratory, urinary, enteric, cutaneous infections, and mastitis in cattle. Although enrofloxacin is the most commonly used drug in ruminants, ciprofloxacin—its active metabolite—shows high antimicrobial activity against relevant pathogens such as *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, and *Mycoplasma* spp. This study aimed to characterize the pharmacokinetic profile of ciprofloxacin following intramuscular administration in Holstein heifers and to evaluate the efficacy of different dosing regimens by integrating pharmacokinetic and pharmacodynamic (PK/PD) parameters. Twelve healthy animals were used, each receiving a single intramuscular dose of 2.5 mg/kg of ciprofloxacin. Plasma concentrations were quantified by ultra-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS). Population pharmacokinetic modeling was performed using a one-compartment model with first-order absorption and linear elimination, estimating the following parameters:  $K_a$  ( $17.49 \text{ h}^{-1}$ ), volume of distribution (257.8 L/kg), and clearance (51.38 L/kg/h), with high interindividual variability observed. Monte Carlo simulations were conducted for doses of 2.5, 5, 7.5, and 10 mg/kg, considering a range of minimum inhibitory concentrations (MIC) between 0.03 and 2  $\mu\text{g/mL}$ , and incorporating the interindividual variability of the estimated pharmacokinetic parameters to assess the probability of target attainment (PTA) based on PK/PD indices established for fluoroquinolones ( $C_{\text{max}}/\text{MIC} \geq 10$  and  $f\text{AUC}/\text{MIC} \geq 125$ ). The results indicate that the 2.5 mg/kg dose provides high PTA for microorganisms with MIC below 0.125  $\mu\text{g/mL}$ , while higher doses are required to ensure efficacy against pathogens with higher MICs. This study provides fundamental data for optimizing ciprofloxacin therapeutic regimens in heifers, contributing to the rational use of antimicrobials and mitigation of bacterial resistance in veterinary practice.

**Keywords:** pharmacology; fluoroquinolones; ruminantes.

## INDICADORES DE IMPACTO

O presente trabalho teve como objetivo determinar o perfil farmacocinético da ciprofloxacina administrada por via intramuscular em bezerras holandesas, fornecendo subsídios científicos para a definição de regimes terapêuticos mais eficazes e seguros na clínica de bovinos. A pesquisa contribui diretamente para a área da saúde animal, uma vez que a ciprofloxacina, apesar de aprovada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), ainda apresenta escassez de dados específicos de farmacocinética em ruminantes jovens, o que limita sua utilização racional e aumenta o risco de falhas terapêuticas e de seleção de resistência bacteriana. Os resultados obtidos indicam que a dose de 2,5 mg/kg pode não ser suficiente para garantir eficácia frente a microrganismos com concentrações inibitórias mínimas (MIC) mais elevadas, sendo necessárias doses maiores para atingir os índices PK/PD recomendados para fluoroquinolonas ( $C_{max}/MIC \geq 10$  e  $fAUC/MIC \geq 125$ ). Esse achado tem impacto social e econômico, pois orienta médicos-veterinários na escolha de protocolos terapêuticos mais adequados, reduzindo perdas produtivas em sistemas de criação de bovinos leiteiros, setor estratégico para a economia nacional. O impacto tecnológico se manifesta na aplicação de ferramentas de modelagem farmacocinética populacional e simulações de Monte Carlo, que permitem prever a eficácia de diferentes esquemas posológicos, fortalecendo a adoção de metodologias modernas na farmacologia veterinária. A pesquisa apresenta caráter extensionista, uma vez que os animais foram provenientes de rebanho leiteiro local, envolvendo docentes, estudantes e técnicos em atividades práticas de campo e laboratório, favorecendo a interação entre a universidade e o setor produtivo. O território diretamente impactado corresponde à pecuária leiteira regional, composta por produtores que dependem de terapias eficazes para garantir a saúde do rebanho, mas o potencial de aplicação se estende a nível nacional, dada a relevância da bovinocultura para o Brasil. O trabalho se alinha às áreas temáticas de saúde, tecnologia e produção, conforme a Política Nacional de Extensão, e dialoga com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) da Agenda 2030 da ONU, especialmente os ODS 2 (fome zero e agricultura sustentável), ODS 3 (saúde e bem-estar), ODS 9 (indústria, inovação e infraestrutura) e ODS 12 (consumo e produção responsáveis). Assim, os resultados gerados, ainda que com caráter experimental, possuem impacto potencial concreto para a medicina veterinária, a sustentabilidade produtiva e o combate à resistência antimicrobiana, contribuindo para a segurança alimentar e para a competitividade da pecuária leiteira brasileira.

## IMPACT INDICATORS

The present study aimed to determine the pharmacokinetic profile of ciprofloxacin administered intramuscularly in Holstein calves, providing scientific evidence for the definition of more effective and safer therapeutic regimens in bovine clinical practice. The research contributes directly to the field of animal health, since ciprofloxacin, although approved by the Ministry of Agriculture, Livestock and Supply (MAPA), still lacks specific pharmacokinetic data in young ruminants, which limits its rational use and increases the risk of therapeutic failures and bacterial resistance selection. The results obtained indicate that the 2.5 mg/kg dose may not be sufficient to ensure efficacy against microorganisms with higher minimum inhibitory concentrations (MIC), and higher doses are required to achieve the PK/PD indices recommended for fluoroquinolones ( $C_{max}/MIC \geq 10$  and  $fAUC/MIC \geq 125$ ). This finding has social and economic impacts, as it guides veterinarians in selecting more appropriate therapeutic protocols, reducing productive losses in dairy cattle systems, a strategic sector for the national economy. The technological impact lies in the application of population pharmacokinetic modeling tools and Monte Carlo simulations, which enable the prediction of the efficacy of different dosing regimens, strengthening the adoption of modern methodologies in veterinary pharmacology. The research also presents an extensionist character, as the animals were obtained from a commercial dairy farm in the region, and the study involved professors, students, and technicians in practical field and laboratory activities, reinforcing the connection between the university and the productive sector. The territory directly impacted corresponds to the regional dairy industry, composed of farmers who depend on effective therapies to ensure herd health, while the potential application extends nationwide, given the relevance of cattle production in Brazil. The work aligns with the thematic areas of health, technology, and production, as established by the National Extension Policy, and contributes to the United Nations 2030 Agenda Sustainable Development Goals (SDGs), particularly SDG 2 (zero hunger and sustainable agriculture), SDG 3 (good health and well-being), SDG 9 (industry, innovation, and infrastructure), and SDG 12 (responsible consumption and production). Thus, the results generated, although experimental, have concrete potential impact on veterinary medicine, productive sustainability, and the fight against antimicrobial resistance, contributing to food security and to the competitiveness of the Brazilian dairy industry.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Distribuição percentual do consumo de antibióticos nas fazendas industriais por espécie animal.....	10
Figura 2: Volume total de vendas de antibióticos veterinário.....	11
Figura 3: Estrutura química da ciprofloxacina.....	15
Figura 4: Índices gerais da farmacocinética.....	20
Figura 5: Esquema Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC).....	22
Figura 6: Correlação entre as concentrações plasmáticas observadas e as previstas.....	28
Figura 7: Verificação Preditiva Visual Corrigida por Previsão (pcVPC) para as concentrações de ciprofloxacina administrada via intramuscular.....	29
Figura 8: Perfis simulados de concentração plasmática de ciprofloxacina ao longo do tempo após administração intramuscular de diferentes doses (2,5, 5, 7,5 e 10 mg/kg) em bezerras...30	30
Figura 9: Probabilidade de atingimento da meta (PTA) do índice AUC/MIC $\geq 125$ para diferentes doses simuladas de ciprofloxacina (2,5, 5, 7,5 e 10 mg/kg) em bezerras, considerando MICs entre 0,03 e 2 $\mu\text{g/mL}$ .....	31
Figura 10: Probabilidade de atingimento da meta (PTA) do índice C <sub>max</sub> /MIC $\geq 10$ para diferentes doses simuladas de ciprofloxacina (2,5, 5, 7,5 e 10 mg/kg) em bezerras, considerando MICs entre 0,03 e 2 $\mu\text{g/mL}$ .....	31
Quadro 1: Indicações clínica do uso da ciprofloxacina em bovinos.....	16

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Farmacocinética da ciprofloxacina em diferentes espécies.....	18
Tabela 2: Parâmetros Farmacocinéticos da Administração de Ciprofloxacina intramuscular em Bezerras Holandesas.....	26
Tabela 3: Parâmetros Farmacocinéticos Populacionais Estimados pelo Modelo de Um Compartimento com Absorção de Primeira Ordem e Eliminação Linear após Administração Intramuscular de Ciprofloxacina em Bezerras Holandesas.....	27

## LISTA DE ABREVIACÕES

- ADME** - Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção
- AUC** - Área sob a Curva
- AUC/CIM** - Área sob a Curva e Concentração Inibitória Mínima
- AUC<sub>0-inf</sub>** - Área sob a curva da concentração plasmática, calculada do tempo zero até o infinito
- AUC<sub>0-tlast</sub>** - Área sob a curva da concentração plasmática versus o tempo, calculada até o último tempo amostrado
- CIP** - Ciprofloxacina
- Cl** - Clearance
- C<sub>max</sub>** - Concentração Máxima
- C<sub>max</sub>/CIM** - Relação entre Concentração Máxima e Concentração Inibitória Mínima
- EMA** - Ponto de Corte Epidemiológico
- FAO** - Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura
- FE** - Fase Estacionária
- FM** - Fase Móvel
- HPLC** - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
- IM** - Intramuscular
- IV** - Intravenosa
- kel (h<sup>-1</sup>)** - Constante de eliminação
- MIC** - Concentração Inibitória Mínima
- OMS** - Organização Mundial da Saúde
- OMSA** - Organização Mundial de Saúde Animal
- Pan Br Agro** - Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Agropecuária
- PBPK** - Farmacocinética Baseada em Fisiologia
- PD** - Farmacodinâmica
- PDT** - Alvo farmacodinâmico
- PK** - Farmacocinética
- PK/PD** - Farmacocinética e Farmacodinâmica
- PTA** - Probabilidade de Atingir o Alvo
- RAM** - Resistência Antimicrobiana
- T<sub>1/2</sub>** - Meia-vida
- T<sub>max</sub>** - Tempo para atingir a Concentração Máxima
- T<sub>>CIM</sub>** - Tempo Acima da Concentração Inibitória Mínima
- V<sub>d</sub>** - Volume de Distribuição
- V<sub>d</sub>/F** - Volume de distribuição aparente

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>2</b>
2.1 Uso de antibióticos na produção animal global e políticas públicas.....	2
2.2 Resistência antimicrobiana e impactos.....	6
2.3 Ciprofloxacina.....	7
2.4 Eficácia clínica e farmacocinética da ciprofloxacina.....	10
2.5 Modelagem farmacocinética e farmacodinâmica.....	15
<b>3. OBJETIVO.....</b>	<b>18</b>
3.1. Objetivo Geral.....	18
3.2. Objetivo Específico:.....	19
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>19</b>
4.1 Declaração do uso de animais.....	19
4.3 Animais.....	20
4.4 Administração da ciprofloxacina e coleta de amostras sanguíneas.....	20
4.5 Quantificação da Ciprofloxacina.....	20
4.6 Determinação da fração livre.....	22
4.7 Análise farmacocinética.....	22
4.8 Simulação e Análise de Probabilidade de Atingimento de Metas (PTA).....	23
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>24</b>
5.1 Análises farmacocinéticas da ciprofloxacina em bezerras.....	24
5.2 Simulação de Monte Carlo e Análise de Probabilidade de Atingimento de Metas.....	27
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>28</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>32</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>33</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A ciprofloxacina (CIP) é um antibiótico da classe das fluoroquinolonas, aprovado pelo Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA) para o tratamento de infecções respiratórias, urinárias, cutâneas, entéricas e mastite em bovinos. Embora a enrofloxacinina seja a fluoroquinolona mais empregada na clínica de ruminantes, estudos indicam que a CIP — seu principal metabólito ativo — apresenta atividade antimicrobiana contra patógenos de grande relevância na bovinocultura, como *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida* (LI et al., 2012; KHAWASKAR et al., 2022; CREDILLE et al., 2023; PINTÉR et al., 2024).

As fluoroquinolonas, incluindo a CIP, são classificadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como antimicrobianos de importância crítica para a saúde humana. Essa classificação ressalta sua relevância no tratamento de infecções graves, frequentemente causadas por agentes multirresistentes, e reforça a necessidade de seu uso criterioso, especialmente no contexto do conceito de saúde única (One Health) (WHO, 2021). Diante do preocupante aumento global da resistência bacteriana, o emprego racional dessas substâncias na medicina veterinária torna-se imprescindível para preservar sua eficácia tanto na saúde animal quanto humana.

Embora existam estudos prévios sobre a farmacocinética (PK) da CIP em bovinos, a maioria apresenta significativa defasagem temporal (MOHAN & GARG, 2010). Além disso, grande parte dessas pesquisas avalia a CIP como metabólito da enrofloxacinina, dificultando uma compreensão aprofundada do perfil PK da CIP quando administrada diretamente (FU et al., 2008; IDOWU et al., 2010). Essa lacuna evidencia a necessidade de estudos específicos, atualizados e conduzidos com metodologias modernas de modelagem de PK/PD, que possibilitem a otimização dos regimes terapêuticos (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2007). Nesse sentido, os dados gerados pelo presente estudo poderão subsidiar diretrizes mais precisas para o uso racional da CIP em bovinos, promovendo um equilíbrio entre o controle eficiente das infecções animais e a preservação da saúde pública.

Alinhado às diretrizes do Plano de Ação Global sobre Resistência Antimicrobiana, que enfatiza a otimização do uso de antimicrobianos para conter a resistência bacteriana (WHO,

2021), este estudo utiliza abordagens PK/PD para o desenvolvimento e ajuste dos regimes terapêuticos. A modelagem PK/PD consolidou-se como uma ferramenta essencial para a definição e otimização de protocolos terapêuticos com antimicrobianos (RODRÍGUEZ-GASCÓN et al., 2021). Essa metodologia integra dados PK com parâmetros PD, permitindo a determinação de dosagens que maximizam a eficácia clínica ao mesmo tempo que minimizam o risco de resistência bacteriana. Entidades regulatórias e de saúde, como a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e a OMS, recomendam a adoção da modelagem PK/PD para reavaliação e aprimoramento dos esquemas terapêuticos, assegurando o uso racional de antimicrobianos tanto na medicina veterinária quanto humana. A incorporação dessas metodologias contribui decisivamente para a preservação da eficácia dos fármacos e para a sustentabilidade das práticas clínicas frente aos desafios impostos pela resistência antimicrobiana global.

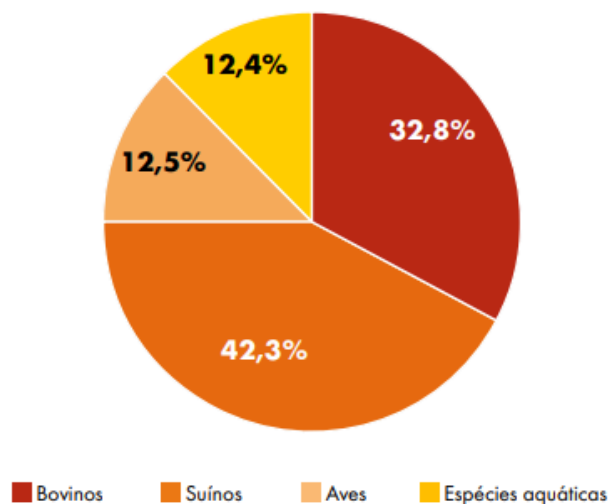
O objetivo deste trabalho foi determinar o perfil farmacocinético de ciprofloxacina administrada por via intramuscular, na dose de 2,5 mg/kg, em bezerras Holandesas através da modelagem não linear de efeitos mistos (NLMEM).

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 Uso de antibióticos na produção animal global e políticas públicas**

O uso de antibióticos na produção animal, especialmente em sistemas de criação intensiva, representa uma parcela significativa do consumo global desse grupo medicamentoso. Estima-se que, em média, sejam utilizados 172 mg/kg de antimicrobianos por suínos produzidos, 148 mg/kg de aves e 45 mg/kg de bovinos (VAN BOECKEL et al., 2017). Esses fármacos são amplamente empregados para tratar infecções respiratórias, gastrointestinais e mastite. Porém, mais de 80% do uso total de agentes antimicrobianos na produção animal está relacionado para fins não terapêuticos, como metafilaxia, profilaxia e promoção de crescimento (WORLD ANIMAL PROTECTION, 2023). A Figura 1 mostra a distribuição percentual do consumo de antibióticos para fins não terapêuticos nas fazendas industriais por espécie animal. Embora o uso de antibióticos melhore a eficiência produtiva, ele está associado a custos elevados, não apenas pelo preço dos medicamentos, mas também pelos impactos da resistência antimicrobiana (RAM), que podem dificultar o tratamento de infecções e aumentar as despesas relacionadas ao manejo sanitário.

Figura 1: Distribuição percentual do consumo de antibióticos nas fazendas industriais por espécie animal



Fonte: World Animal Protection (2023)

Dados globais recentes indicam que o consumo total de antimicrobianos veterinários foi estimado em aproximadamente 99.502 toneladas em 2020, com projeções apontando para um aumento de 8% até 2030, alcançando cerca de 107.472 toneladas, principalmente devido ao crescimento do uso na Ásia e nas Américas (MULCHANDANI et al., 2023). Esse cenário destaca a importância do monitoramento constante e da transparência nos dados nacionais para avaliar a eficácia das políticas públicas de controle e uso racional desses medicamentos.

Quanto às classes antimicrobianas, as fluoroquinolonas ocuparam o 9º lugar no ranking global de vendas, representando 2,3% do total, segundo análise de 109 países realizada pela World Animal Protection (2023). Apesar de seu uso ser menor em comparação a outras classes, como tetraciclina e penicilinas, as fluoroquinolonas são consideradas antimicrobianos de importância crítica para a saúde humana, reforçando a necessidade de seu uso criterioso na medicina veterinária.

Figura 2: Volume total de vendas de antibióticos veterinário

Classes	% do volume total de vendas relatado
Tetraciclina <sup>**</sup>	40,5
Penicilina <sup>***</sup>	14,1
Macrolídeos <sup>***</sup>	8,8
Polipeptídeos	7,3
Sulfonamidas <sup>**</sup>	5,1
Anfenicóis <sup>**</sup>	4,9
Aminoglicosídeos <sup>***</sup>	4,0
Pleuromutilina <sup>*</sup>	2,5
Fluoroquinolonas	2,3
Quinoxalinas	2,0
Lincosamidas <sup>**</sup>	1,9
Glicofosfolipídios	0,4
Cefalosporinas 3-4 ger <sup>***</sup>	0,5

Fonte: World Animal Protection (2023)

No Brasil, embora existam importantes iniciativas, como o Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Agropecuária (PAN-BR Agro) e a plataforma AgroMonitora RAM, o país ainda não conta com um sistema público consolidado que disponibilize dados regulares e detalhados sobre o consumo de antimicrobianos por espécie animal. Essas ferramentas representam avanços relevantes, sobretudo na vigilância da resistência em microrganismos de origem animal, ambiental e alimentar, mas o monitoramento específico do uso de antimicrobianos na produção animal ainda está em fase de aprimoramento. Diferentemente da União Europeia, que possui sistemas consolidados como o ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption), o Brasil enfrenta desafios para gerar dados robustos que possam embasar políticas públicas e estratégias de uso racional, essenciais para o combate à resistência antimicrobiana na pecuária.

Nesse contexto, o MAPA desempenha papel central na regulação do uso de antimicrobianos na agropecuária por meio do PAN-BR Agro. Em sua segunda fase, o plano reforça a integração de ações voltadas à vigilância, educação e regulação, com foco na promoção de práticas sustentáveis e no uso racional de antimicrobianos. Entre seus objetivos

estratégicos destacam-se a ampliação do monitoramento da RAM, o incentivo à adoção de medidas preventivas, como a vacinação e boas práticas de manejo, além da conscientização de produtores e consumidores acerca dos riscos do uso indiscriminado destes fármacos. Essas ações buscam alinhar o Brasil às diretrizes internacionais, como as da Organização Mundial da Saúde e da Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação, garantindo segurança alimentar e saúde pública (BRASIL, 2023).

No âmbito internacional, a Organização Mundial de Saúde Animal reforça a importância do uso racional de antimicrobianos por meio da campanha "Regra dos cinco 'somentes'" (MAPA, 2022), que estabelece diretrizes claras para a prescrição e utilização prudente desses fármacos, visando preservar sua eficácia como bens públicos globais essenciais para a saúde animal e humana. Os cinco pilares da campanha são:

- SOMENTE use antimicrobianos quando prescritos por um(a) veterinário(a);
- SOMENTE use antimicrobianos quando necessário, lembrando que eles não curam todas as infecções;
- SOMENTE utilize antimicrobianos na dosagem prescrita, respeitando duração do tratamento e período de retirada;
- SOMENTE adquira antimicrobianos de fontes e distribuidores autorizados;
- SOMENTE use antimicrobianos associados a boas práticas de manejo, vacinação e higiene.

Essas iniciativas reforçam a necessidade de monitoramento rigoroso, regulamentação adequada e capacitação contínua de profissionais e produtores. Ao integrar ações educativas, de vigilância e manejo, os esforços conjuntos contribuem para a proteção da saúde pública e animal, alinhando o Brasil às melhores práticas globais e fortalecendo sua posição no mercado internacional.

## 2.2 Resistência antimicrobiana e impactos

A RAM é um fenômeno no qual microrganismos, como bactérias, fungos, vírus e parasitas, se tornam resistentes contra o tratamento com fármacos aos quais antes eram sensíveis (OPAS/MAPA, 2022). Esse processo ocorre devido à capacidade dos microrganismos de sofrer mutações ou adquirir genes de resistência, que podem ser transferidos entre diferentes espécies por mecanismos como transdução, conjugação e transformação (MULCHANDANI et al., 2023). As bactérias multirresistentes, comumente chamadas de "superbactérias", representam um desafio crescente para a saúde pública, pois dificultam o tratamento de infecções, aumentam o risco de complicações e elevam os custos socioeconômicos, com implicações graves para a sociedade (OPAS/MAPA, 2022). Os genes de resistência podem ser encontrados em elementos genéticos móveis, como plasmídeos, transposons e integrons, que se espalham por diversos ambientes, como solo, água, alimentos e o trato gastrointestinal de humanos e animais (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2024). A propagação da RAM é uma preocupação global que exige esforços coordenados para mitigar seus impactos e preservar a eficácia dos antimicrobianos disponíveis no mercado.

Segundo o estudo de Antimicrobial Resistance Collaborators (2024), entre 1990 e 2021, mais de um milhão de vidas foram perdidas a cada ano em decorrência de infecções causadas por microrganismos resistentes, o que evidencia o impacto significativo da RAM na saúde pública e nos sistemas de saúde em todo o mundo. Para o futuro, estima-se que até 2050, mais de 39 milhões de mortes possam ocorrer devido a infecções resistentes a antibióticos. Esses dados destacam a urgência de respostas políticas e regulatórias efetivas para mitigar os efeitos dessa crise, que continua a se agravar à medida que os microrganismos se tornam cada vez mais resistentes aos tratamentos existentes.

O uso excessivo e inadequado de antibióticos tem contribuído para a seleção de cepas bacterianas resistentes, comprometendo tanto a saúde humana quanto animal. Para enfrentar esse problema, a OMS, em parceria com a FAO e a Organização Mundial para Saúde Animal, criou uma lista de antibióticos de importância crítica, como fluoroquinolonas, cefalosporinas de 3ª e 4ª geração e colistina (OMS, 2016). Esses medicamentos são essenciais para o tratamento de infecções graves e devem ser usados com restrição. A OMS tem promovido o uso responsável desses antimicrobianos, com foco em práticas como a supervisão veterinária no uso de medicamentos em animais, a redução do uso de antibióticos como promotores de

crescimento e a limitação do uso de medicamentos de importância crítica, reservando-os para casos em que não existam alternativas terapêuticas.

A RAM na pecuária não só representa um risco à saúde animal, mas também à economia do setor. Os custos indiretos da resistência podem afetar vários aspectos da produção, gerando impactos econômicos significativos. O desenvolvimento de resistência leva à necessidade de tratamentos alternativos, que podem ser mais caros e menos eficazes, comprometendo a produtividade e a lucratividade dos produtores. Além disso, infecções mais difíceis de tratar podem resultar em queda na produtividade dos animais, com aumento da mortalidade, morbidade e custos com alimentação e cuidados veterinários. Outro impacto importante é a perda de mercados internacionais, já que países como a França e os da União Europeia exigem padrões sanitários elevados e podem restringir a importação de produtos provenientes de sistemas de produção que utilizam antibióticos de forma excessiva. Estudos de Laxminarayan et al. (2015) e O'Neill (2016) apontam que a RAM pode reduzir o comércio internacional e aumentar os custos de produção, afetando a competitividade do Brasil no mercado global.

A longo prazo, se a resistência antimicrobiana continuar a crescer, o Brasil poderá enfrentar dificuldades significativas para acessar mercados internacionais, resultando em perdas econômicas substanciais. A adaptação a padrões mais exigentes de segurança alimentar, por meio da implementação de melhores práticas de manejo e controle do uso de antibióticos, será essencial para manter a competitividade no comércio global.

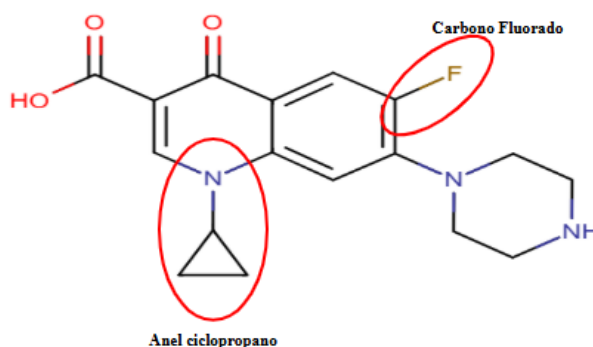
### **2.3 Ciprofloxacina**

As fluoroquinolonas são uma classe de antimicrobianos amplamente utilizados na medicina veterinária devido à sua eficácia contra uma vasta gama de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas (PAPICH, 2016). Dentre essas, destacam-se a enrofloxacin (ENR) e seu metabólito ativo, a CIP, que se evidenciam tanto pela potente atividade antimicrobiana quanto pela versatilidade no tratamento de diferentes infecções. A ENR, ao ser metabolizada no fígado pelo sistema enzimático do citocromo P450, é convertida em CIP, que também possui ação terapêutica. Esse processo de conversão, no entanto, pode variar conforme a espécie e a idade do animal. Em bezerras, por exemplo, devido à imaturidade hepática, a taxa de conversão pode ser reduzida, impactando as concentrações plasmáticas do

metabólito ativo e, conseqüentemente, a eficácia clínica (CAMPOLI-RICHARDS et al., 1988; BRASIL, 2022). Em contraste, a administração direta de CIP, que tende a ser mais potente que a enrofloxacin, elimina a necessidade dessa conversão, proporcionando uma ação antimicrobiana imediata, especialmente relevante em infecções agudas (LAUTZENHISER et al., 2001).

Como fluoroquinolona, a CIP apresenta modificações estruturais que aumentam significativamente sua eficácia (Figura 3). Na posição 1, um anel ciclopropano substitui o grupo etil encontrado na maioria das outras quinolonas, o que contribui para sua potente atividade antimicrobiana. Além disso, o carbono fluorado na posição 6, é crucial para aumentar sua atividade contra patógenos resistentes a outras classes de antibióticos. O mecanismo de ação da CIP envolve principalmente a inibição da DNA girase bacteriana e topoisomerase IV (HACKBARTH et al., 1986; DRUGBANK, 2024). Sua atividade antibacteriana é pouco influenciada por fatores como o tamanho do inóculo, meio de crescimento ou a presença de soro (HACKBARTH et al., 1986). Tanto a enrofloxacin quanto a CIP se acumulam em altas concentrações em células imunológicas, como macrófagos e neutrófilos. Esse fenômeno é vantajoso em infecções pulmonares ou sistêmicas, pois as concentrações locais de CIP criam um ambiente hostil para as bactérias (ATTA & SHARIF 1997).

Figura 3: Estrutura química da ciprofloxacina



Fonte: DrugBank, 2023.

A PK da CIP pode ser alterada em pacientes com disfunção renal, uma vez que sua eliminação ocorre principalmente pelos rins (DRUGBANK, 2024). Em casos de comprometimento renal, observa-se um aumento substancial na concentração sérica máxima, na área sob a curva de concentração-tempo (AUC) e na meia-vida de eliminação, o que pode exigir ajustes na dosagem. A PK do fármaco, no entanto, geralmente não é afetada de forma clinicamente significativa pela idade, embora as concentrações séricas tendam a ser mais altas em pacientes idosos, possivelmente devido à função renal diminuída. Além disso, a CIP demonstrou um efeito pós-antibiótico (PAE) expressivo, o que significa que, mesmo após a interrupção da exposição ao fármaco, o crescimento bacteriano continua inibido por um período (ATTA & SHARIF 1997). Estudos mostraram que a exposição de bactérias como *E. coli*, *S. marcescens*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *S. aureus* a concentrações várias vezes superiores à MIC por 1 a 2 horas resulta em um PAE com um período de recuperação entre 1 e 6 horas (HACKBARTH et al., 1986; CAMPOLI-RICHARDS et al., 1988; ATTA; SHARIF, 1997).

Em bovinos, a CIP é indicada no tratamento e controle de infecções causadas por microorganismos sensíveis, incluindo condições nos sistemas respiratório, gastrointestinal e urogenital (Quadro 1). No sistema respiratório, é eficaz contra *Mycoplasma spp.*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus parasuis* e *Actinobacillus pleuropneumoniae*, sendo indicada para Doença Crônica Respiratória (DCR), rinites e pneumonias. No sistema gastrointestinal, atua contra *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* e *Clostridium perfringens*. Já no sistema urogenital, é usada no tratamento de infecções causadas por *Escherichia coli* e *Streptococcus spp.*, além de ser uma opção para o tratamento de mastite aguda ou crônica em bovinos em lactação causadas por microorganismos sensíveis.

Apesar da disponibilidade no mercado brasileiro em diferentes formas farmacêuticas para bovinos, como o Ciprodez (para uso intramuscular) e o Ciprolac (para administração intramamária), em diversos países, incluindo a União Europeia e os Estados Unidos, a utilização da CIP é proibida devido à sua classificação como antimicrobiano de importância crítica para a saúde humana. Esse contexto reforça a necessidade de seu uso racional e monitorado.

Quadro 1: Indicações clínica do uso da ciprofloxacina em bovinos

Sistema	Infecção	Microorganismos Sensíveis
Respiratório	Doença Crônica Respiratória (DCR)	<i>Mycoplasma spp.</i> , <i>Pasteurella multocida</i>
	Rinites	<i>Pasteurella multocida</i> , <i>Bordetella bronchiseptica</i>
	Pneumonias	<i>Mycoplasma spp.</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Haemophilus parasuis</i> , <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>
Gastrointestinal	Infecção Gastrointestinal	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Clostridium perfringens</i>
Urogenital	-	<i>Escherichia coli</i> , <i>Streptococcus spp.</i>
Mamário	Aguda ou crônica	<i>Corynebacterium bovis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus dysgalactiae</i> , <i>Streptococcus uberis</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> e <i>Trueperella pyogenes</i> .

Fonte: (MALAFAIA, et al 2019; YADAV et al., 2022 )

#### 2.4 Eficácia clínica e farmacocinética da ciprofloxacina

Para interpretar adequadamente os resultados PK, é fundamental compreender os principais parâmetros que os compõem. A concentração máxima (C<sub>max</sub>) indica o pico de concentração no plasma, enquanto o tempo para alcançá-la (T<sub>max</sub>) reflete a velocidade de absorção. A meia-vida (t<sub>1/2</sub>) expressa o tempo necessário para que a concentração plasmática do fármaco seja reduzida pela metade, enquanto a área sob a curva (AUC) representa a exposição total do organismo ao antimicrobiano. Já o clearance (CL) reflete a eficiência do organismo em eliminar o fármaco, e o volume de distribuição (V<sub>d</sub>) indica seu grau de dispersão pelos tecidos. No contexto da eficácia antimicrobiana, destaca-se a importância da

Concentração Inibitória Mínima (MIC), que representa a menor concentração capaz de inibir o crescimento bacteriano. Embora o MIC seja determinado *in vitro*, na prática clínica ele é correlacionado com as concentrações plasmáticas, que servem como indicador da eficácia no tecido-alvo.

A PK da CIP tem sido amplamente estudada em diferentes espécies animais, evidenciando variações significativas no comportamento do fármaco e, conseqüentemente, na sua eficácia clínica. Essas diferenças estão diretamente relacionadas a características fisiológicas de cada espécie, além das particularidades nas vias de administração e nos perfis de absorção, distribuição e eliminação.

Em cães, a CIP é frequentemente utilizada no tratamento de infecções urinárias e respiratórias. O estudo conduzido por Papich (2017) avaliou a PK do fármaco em 34 cães, utilizando a dose oral de 25 mg/kg. A análise mostrou que a absorção e as concentrações plasmáticas variaram de acordo com o porte dos animais, sendo que cães de maior peso apresentaram menores concentrações plasmáticas. A modelagem PK/PD indicou que um MIC  $\leq 0,06$   $\mu\text{g/mL}$  seria suficiente para garantir eficácia terapêutica, desde que a dose administrada atingisse uma relação adequada de  $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ . Assim, a dose de 25 mg/kg, administrada uma vez ao dia, foi considerada eficaz, desde que ajustada conforme o tamanho do animal.

Em aves, a CIP foi administrada por via oral, com uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 1189 minutos e uma biodisponibilidade média de 69,12% (ANADÓN et al., 2001). Além disso, foi observado acúmulo significativo do fármaco e de seus metabólitos — oxociprofloxacina e desetilenciprofloxacina — nos rins, fígado, músculos e tecido adiposo, o que tem implicações importantes tanto na eficácia terapêutica quanto nos aspectos relacionados ao período de carência.

Nos equinos, os resultados foram consideravelmente diferentes. Um estudo cruzado randomizado avaliou a CIP administrada oralmente (20 mg/kg) e por via intravenosa (5 mg/kg) (YAMARIK et al., 2010). A biodisponibilidade oral foi extremamente baixa (10,5%), indicando uma absorção limitada pela via oral. A meia-vida de eliminação foi de 5,8 horas na administração intravenosa e 3,6 horas na administração oral. Além disso, a administração, principalmente pela via oral, foi associada a eventos adversos graves, como diarreia, colite e laminites, levando inclusive à eutanásia de três cavalos. Tais achados reforçam que a CIP

apresenta limitações importantes no uso em equinos, tanto pela baixa biodisponibilidade quanto pelo risco elevado de efeitos colaterais. De maneira semelhante, efeitos adversos também são reportados em humanos, como lesões em tendões, músculos, erosões articulares e distúrbios do sistema nervoso central (ANVISA, 2019).

Em ovinos, foi avaliada após administração intramuscular (7,5 mg/kg) (MUÑOZ et al., 1996). Observou-se uma rápida absorção, com T<sub>max</sub> de 31,93 minutos e C<sub>max</sub> de 0,69 µg/mL. A meia-vida de eliminação foi de 184 minutos, indicando que a via intramuscular permite alcançar concentrações terapêuticas de forma rápida, o que pode ser vantajoso em infecções agudas.

Em bovinos, a aplicação de estudos PK/PD tem sido fundamental para otimizar protocolos terapêuticos, garantir eficácia clínica e minimizar o desenvolvimento de resistência bacteriana. Diversos trabalhos já foram desenvolvidos utilizando essa abordagem com diferentes antimicrobianos. Por exemplo, Chandra Deb et al. (2024) desenvolveram um modelo determinístico para avaliar diferentes esquemas de dose e duração de enrofloxacin no tratamento da doença respiratória bovina, integrando parâmetros de eficácia clínica, custo econômico e risco de seleção de resistência bacteriana. De forma semelhante, Gutiérrez et al. (2025) correlacionaram diferentes índices PK/PD de formulações comerciais de enrofloxacin com a eficácia clínica em bezerras, demonstrando que a razão C<sub>max</sub>/MIC possui maior impacto na recuperação clínica do que a razão AUC/MIC, reforçando a importância de alcançar picos de concentração plasmática elevados para garantir sucesso terapêutico. Além disso, Paulin et al. (2018) estudaram a popPK da marbofloxacin em bovinos, utilizando simulações de Monte Carlo para avaliar a probabilidade de sucesso terapêutico e a prevenção da resistência bacteriana em diferentes subpopulações de animais. Mendoza et al. (2019) também aplicaram modelagem PK/PD associada a Monte Carlo para investigar a eficácia da enrofloxacin no controle de *Leptospira* spp. em bovinos. Por fim, Winter et al. (2025) estabeleceram pontos de corte PK/PD para a oxitetraciclina, considerando as diferenças PKs entre bezerras e animais adultos, contribuindo para a adequação das doses e a segurança terapêutica.

Apesar dos avanços nos estudos farmacocinéticos em bovinos com antimicrobianos como enrofloxacin, marbofloxacin e oxitetraciclina, os dados sobre a CIP ainda são bastante limitados. Um dos estudos encontrados, realizado por Nouws et al. (1988), avaliou a

PK da CIP em bezerras após administração intravenosa (2,8 mg/kg) e oral. Os resultados indicaram uma meia-vida de eliminação curta (2,4 horas) pela via intravenosa e uma biodisponibilidade oral de 53%, com T<sub>max</sub> entre 2 e 3 horas. Além disso, observou-se que a meia-vida após a administração oral foi aproximadamente três vezes maior do que pela via intravenosa, além de uma eliminação urinária de 58% nas primeiras 24 horas, evidenciando uma excreção significativa pela via renal.

Além disso, um segundo estudo avaliou a administração intramuscular e subcutânea da CIP na dose de 5 mg/kg em bezerras. As C<sub>max</sub> foram de 1,16 µg/mL (IM) e 0,88 µg/mL (SC), alcançadas em 1 hora (IM) e 0,5 hora (SC), respectivamente. O perfil farmacocinético demonstrou rápida absorção e distribuição, com uma boa penetração tecidual.

A Tabela 1 resume os parâmetros farmacocinéticos de ciprofloxacina para diferentes espécies de animais, incluindo aves, cães, equinos, ovelhas e bovinos, considerando as vias de administração (IV, oral, ou IM). Para cada animal, os parâmetros de C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>, AUC, CL e V<sub>d</sub> são apresentados, juntamente com a dose administrada.

Tabela 1: Farmacocinética da ciprofloxacina em diferentes espécies

Espécie	Via	C <sub>max</sub> (mg/L)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC (mg·h/ L)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)	Biodisponibi- lidade (F%)	Referência
Aves	Oral	2,63	0,36	8,84	17,71	0,48	6,07	69,12	Anadón et al., 2001
Cães	Oral	1,19	3,88	4,35	13,82	1,71	10,7	—	Papich, 2017
Equinos	IV	20,5	—	5,8	—	—	0,28	—	Yamarik et al., 2009
	Oral	0,6	1,46	3,6	—	—	—	10,5	Yamarik et al., 2009
Ovinos	IV	23,08	—	1,21	7,02	0,018	1,89	—	Munoz et al., 1996
	IM	0,69	0,53	3,08	3,4	—	—	49	Munoz et al., 1996
Bovinos	IV	-	0,27	2,44	3,93	0,73	3,04	53	Nouws et al., 1988
	IM	1,16	1	3,43	5,36	—	1,71	41,59	Mohan, 2010
	DC	0,88	0,5	1,89	3,44	—	1,59	40,11	Mohan, 2010

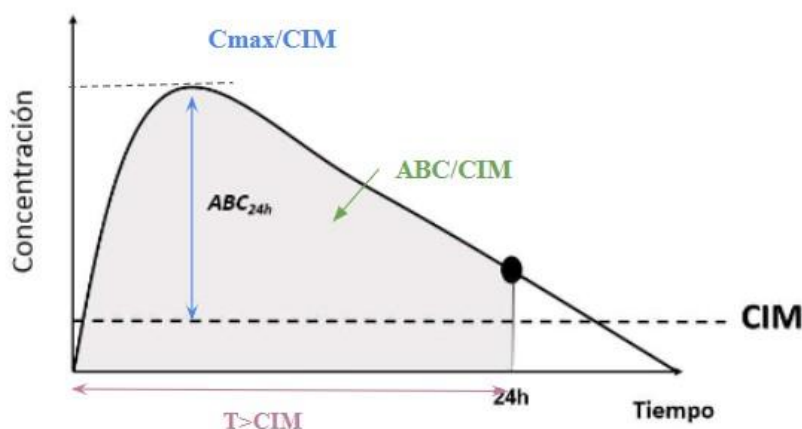
Os parâmetros PK da CIP variam conforme a espécie animal e a via de administração, influenciando sua eficácia clínica. Embora o fármaco apresenta boa absorção e biodisponibilidade em aves, cães, ovinos e bovinos, a baixa biodisponibilidade oral e os efeitos adversos observados em equinos limitam seu uso nessa espécie. Em bovinos, apesar dos dados ainda serem limitados, os estudos indicam que a CIP pode ser eficaz, mas é necessário ajustar doses e intervalos para garantir sucesso terapêutico e evitar resistência. Assim, conhecer a PK específica para cada espécie é fundamental para o uso racional e seguro da CIP na medicina veterinária.

## 2.5 Modelagem farmacocinética e farmacodinâmica

A modelagem PK/PD é uma ferramenta essencial para compreender a interação dinâmica entre o antimicrobiano, o organismo hospedeiro e o microrganismo alvo. A PK descreve quantitativamente os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) do fármaco, determinando a concentração do fármaco ao longo do tempo nos compartimentos biológicos relevantes. Já a PD relaciona essas concentrações à resposta biológica, especialmente à atividade antimicrobiana, destacando parâmetros como a MIC (ASÍN-PRÍETO et al., 2015). Essa abordagem é amplamente utilizada para otimizar os regimes terapêuticos, possibilitando a definição racional da dose, intervalo e duração do tratamento com base em dados farmacológicos, o que contribui para maximizar a eficácia clínica e minimizar o surgimento de resistência bacteriana. Além disso, auxilia no desenvolvimento e avaliação de novos fármacos antimicrobianos, permitindo simulações em diferentes condições fisiológicas e patológicas (PAPICH, 2014).

A integração dos modelos PK e PD permite prever a eficácia terapêutica de diferentes regimes de dosagem por meio de índices quantitativos como  $C_{max}/MIC$  (relação entre concentração máxima e MIC),  $AUC/MIC$  (área sob a curva de concentração plasmática em relação à MIC) e  $T > MIC$  (tempo durante o qual a concentração do fármaco permanece acima da MIC). A relevância desses índices varia conforme a classe do antimicrobiano: fluoroquinolonas dependem principalmente do  $C_{max}/MIC$  e  $AUC/MIC$  (LUO et al., 2019) conforme ilustrado na Figura 4.

Figura 4: Índices gerais da farmacocinética



Fonte: L.A FELIX, et al 2024

Parâmetros derivados da modelagem PK/PD, como o ponto de corte epidemiológico (ECOFF) — que representa a maior MIC observada entre isolados sem mecanismos de resistência adquiridos —, são essenciais para diferenciar populações bacterianas sensíveis de resistentes. Outro parâmetro fundamental é a probabilidade de atingir o alvo farmacodinâmico (PTA), que indica a chance de um regime posológico alcançar os índices PK/PD necessários para garantir eficácia clínica contra um determinado patógeno (ASÍN-PRIETO et al., 2015).

Para estimar o PTA e incorporar a variabilidade inter e intraindividual nos parâmetros farmacocinéticos, a simulação de Monte Carlo é amplamente empregada. Essa técnica consiste em gerar milhares de interações (simulações) utilizando distribuições probabilísticas dos parâmetros PK, como  $C_{max}$ , AUC, CL e  $V_d$ , combinados com valores de MIC, para calcular a probabilidade de atingir o PTA. Esse método possibilita testar virtualmente diferentes esquemas de dose e prever a proporção de indivíduos de uma população que atingirá concentrações plasmáticas adequadas para eficácia clínica, considerando alvos específicos, como  $C_{max}/MIC \geq 10$  ou  $AUC/MIC \geq 125$ , recomendados para antimicrobianos da classe das fluoroquinolonas. Um exemplo dessa aplicação foi realizado por Mendoza et al. (2019), que avaliaram a eficácia da enrofloxacin no controle de *Leptospira spp.* em bovinos. Inicialmente, os autores determinaram os valores de MIC por meio de diluições seriadas e incorporaram dados farmacocinéticos. Em seguida, utilizaram o software Phoenix WinNonlin para rodar 1.000 simulações, considerando como alvos farmacodinâmicos os índices  $C_{max}/MIC > 10$  e  $AUC_{24}/MIC > 125$ . Essa abordagem possibilitou estimar a PTA de diferentes esquemas terapêuticos, fornecendo subsídios robustos para a definição de doses mais eficazes e para o desenvolvimento de estratégias que minimizem o risco de resistência antimicrobiana.

Em suma, a modelagem PK/PD representa uma abordagem científica e quantitativa indispensável para o uso racional dos antimicrobianos, alinhando evidências farmacológicas e microbiológicas para otimizar terapias, reduzir efeitos adversos e combater de forma eficaz a resistência antimicrobiana.

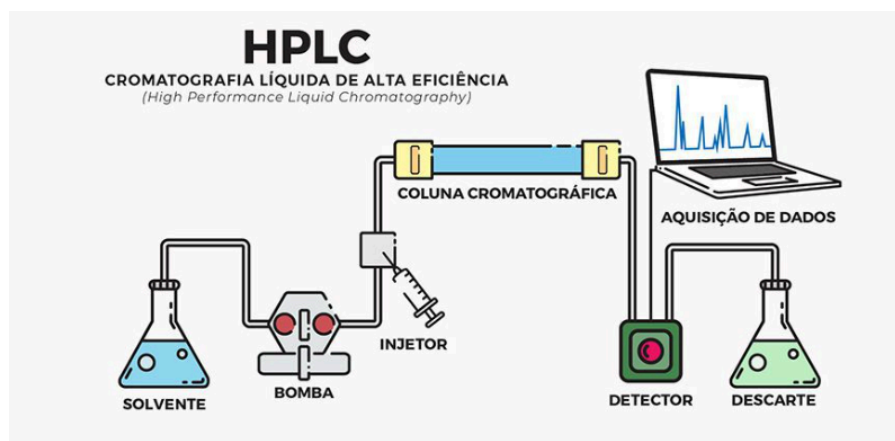
## **2.6 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência- HPLC na Análise de Antibióticos**

A Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) é uma técnica analítica consolidada e amplamente utilizada para a separação, identificação e quantificação de

compostos em matrizes complexas. Seu princípio baseia-se na distribuição diferencial dos componentes da amostra entre uma fase estacionária (FE), geralmente constituída por partículas sólidas compactadas em uma coluna, e uma fase móvel (FM), composta por um solvente ou mistura de solventes que circula continuamente pela coluna. A interação diferencial dos analitos com a FE e a FM determina o tempo de retenção de cada composto, possibilitando sua separação eficiente (COLLINS, et al., 2006; PERIS-VICENTE et al., 2022).

Um esquema geral do sistema HPLC é apresentado na Figura 5, no qual as amostras são injetadas no início da coluna cromatográfica, enquanto a fase móvel, armazenada em um reservatório, é continuamente bombeada através da coluna em direção ao detector. Durante a análise, os compostos que apresentam maior afinidade pela fase estacionária permanecem por mais tempo na coluna, enquanto os que possuem menor interação são eluídos mais rapidamente. Este mecanismo permite a resolução dos analitos mesmo em matrizes biológicas complexas, minimizando interferências e aumentando a seletividade do método. O resultado da análise é apresentado sob a forma de cromatogramas, onde os picos correspondem aos diferentes componentes separados, possibilitando tanto a identificação quanto a quantificação por meio da área ou altura dos picos em relação a padrões calibrados (JUNZA et al., 2014).

Figura 5: Esquema Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC)



Fonte: <https://kasvi.com.br/conheca-mais-hplc/>

No campo farmacêutico, a HPLC é fundamental para a quantificação precisa de antibióticos em diversas matrizes, como plasma, soro, urina, tecidos e alimentos. Isso é essencial para estudos farmacocinéticos, monitoramento terapêutico, controle de resíduos e avaliação da segurança alimentar (WANG, 2015). Técnicas avançadas de detecção, como a

espectrometria de massas acoplada à HPLC (HPLC-MS/MS), têm ampliado significativamente a sensibilidade e seletividade dessas análises, permitindo a detecção de níveis traço de fármacos e seus metabólitos, com limites de detecção muitas vezes na ordem de nanogramas por mililitro (HOFFMANN & STROOBANT, 2007; LANÇAS, 2019).

Além disso, os métodos baseados em HPLC são validados quanto a parâmetros analíticos rigorosos, incluindo linearidade (capacidade de produzir resultados proporcionais à concentração do analito), exatidão (grau de proximidade entre o valor medido e o valor real), precisão (repetibilidade dos resultados em condições semelhantes), limite de detecção e limite de quantificação. O limite de detecção corresponde à menor quantidade de analito que pode ser detectada, mas não necessariamente quantificada com precisão aceitável, enquanto o limite de quantificação representa a menor quantidade que pode ser determinada de forma exata e precisa. Também são avaliadas a robustez (capacidade do método de permanecer confiável mesmo após pequenas variações experimentais) e a seletividade (habilidade de diferenciar o analito de outros componentes da matriz), assegurando resultados confiáveis para aplicações clínicas, regulatórias e de pesquisa (JUNZA et al., 2014). O desenvolvimento e otimização desses métodos permitem sua adaptação às características físico-químicas específicas de cada antibiótico, como polaridade, estabilidade e espectros de absorção, garantindo eficiência e reprodutibilidade das análises.

Portanto, a HPLC, especialmente quando combinada com detectores sensíveis e específicos, configura-se como uma ferramenta indispensável na análise de antibióticos, com impacto direto na eficácia terapêutica, na prevenção da resistência bacteriana e na garantia da segurança dos produtos de origem animal e humana.

### **3. OBJETIVO**

#### **3.1. Objetivo Geral**

O objetivo deste trabalho foi determinar o perfil farmacocinético de ciprofloxacina administrada por via intramuscular, na dose de 2,5 mg/kg, em bezerras Holandesas através da modelagem não linear de efeitos mistos (NLMEM)

### **3.2. Objetivo Específico:**

Por meio da modelagem farmacocinética populacional (popPK) associada à simulação de Monte Carlo, buscou-se avaliar a probabilidade de atingimento dos alvos PK/PD para diferentes valores de MIC, com a finalidade de fornecer dados essenciais para a otimização dos regimes terapêuticos e promover maior eficácia clínica.

## **4. MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Declaração do uso de animais**

O experimento foi realizado com 12 bezerras de uma fazenda de leite do município de Elói Mendes - MG, todas consideradas saudáveis antes de serem incluídas no estudo, com monitoramento contínuo para garantir o bem-estar dos animais. O protocolo seguiu as diretrizes internacionais de bem-estar animal. O estudo também atendeu às regulamentações e as normas do Ministério da Agricultura e Pecuária, incluindo a Lei nº 11.794/2008 (Lei Arouca), garantindo a conformidade com as normativas nacionais sobre o uso de animais em pesquisas científicas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFLA, protocolo número 039/24.

### **4.2 Amostragem**

A seleção das bezerras foi realizada por amostragem não probabilística por conveniência, considerando a disponibilidade de animais clinicamente saudáveis e sem histórico de tratamento prévio com antimicrobianos, em uma fazenda leiteira localizada no município de Elói Mendes – MG. O número de animais ( $n = 12$ ) foi definido com base nas diretrizes descritas no documento *Guidance for Industry – Target Animal Safety for Veterinary Pharmaceutical Products* (VICH GL43), bem como em estudos prévios que empregaram modelagem popPK em ruminantes jovens, considerando a viabilidade logística e os princípios do uso ético de animais em pesquisa

### **4.3 Animais**

Doze bezerras Holandesas clinicamente saudáveis, com idades variando entre 30 e 120 dias e peso corporal entre 50 kg e 110 kg no início do estudo, sem histórico prévio de tratamento para doenças, foram incluídas no experimento. Os animais foram pesados um dia antes do início do estudo utilizando uma balança instalada na fazenda.

Foram alojados em baias de 12 m × 12 m, situadas em uma fazenda comercial de leite localizada no município de Elói Mendes – MG. Durante o estudo, receberam 2 litros de leite diariamente, administrados às 6 h e 14 h, com acesso ad libitum à água e à mistura comercial de ração para bezerros.

A temperatura corporal, a frequência cardíaca e a frequência respiratória foram aferidas, e exames clínicos completos foram realizados em todos os animais no primeiro dia, para garantir a saúde geral antes da inclusão no estudo. Além disso, os animais foram monitorados por 30 dias antes do início dos experimentos para assegurar que não haviam tido contato prévio com CIP.

### **4.4 Administração da ciprofloxacina e coleta de amostras sanguíneas**

A CIP foi administrada em dose única de 2,5 mg/kg, por via intramuscular, na região do músculo glúteo, utilizando agulhas estéreis e descartáveis. As amostras de sangue foram coletadas por punção da veia jugular externa, utilizando agulhas descartáveis de 25 × 8 mm, acopladas a um sistema de coleta a vácuo.

Foram realizados 24 pontos de coleta temporal, nos seguintes momentos: 0 (pré-dose), 2, 4, 6, 10, 15, 20, 25, 30, 40 e 50 minutos; e 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 24, 32, 48, 56 e 72 horas após a administração do fármaco. As amostras foram imediatamente acondicionadas em tubos contendo anticoagulante EDTA, centrifugadas a 3.000 rpm por 10 minutos para separação do plasma, o qual foi posteriormente armazenado a -20 °C até o momento das análises.

### **4.5 Quantificação da Ciprofloxacina**

As concentrações séricas de CIP foram realizadas por cromatografia líquida de ultraeficiência acoplada à espectrometria de massas sequencial (UPLC-MS/MS), conforme metodologia descrita por Loures (2024). As análises foram conduzidas no Laboratório de

Inovação em Nanobiotecnologia e Materiais Avançados para Pecuária (LINMAP), pertencente à EMBRAPA Gado de Leite, localizado em Juiz de Fora, Minas Gerais. O sistema utilizado foi o Waters Acquity UPLC™ I-Class, acoplado ao espectrômetro de massas XEVO-TQ-S micro (Waters), operando com fonte de ionização por electrospray (ESI) no modo positivo. O processamento e análise dos dados obtidos foram realizados por meio do software MassLynx™ (Waters). O método apresentou limite de detecção (LD) de 0,8 ng/mL e limite de quantificação (LoQ) de 10,0 ng/mL.

A coluna cromatográfica empregada foi a ACQUITY UPLC BEH C18 (2,1 x 50 mm; 1,7 µm), mantida a 30 °C. O injetor automático operou a 8 °C e o volume de injeção foi de 3 µL. A fase móvel foi composta por ácido fórmico 0,1% (fase A) e acetonitrila (fase B), com fluxo de 0,3 mL/min, em gradiente iniciado com 10% de fase B (0–0,5 min), aumentando para 40% (1,0 min), 60% (3,0 min), 95% (3,05–3,8 min) e retornando a 10% (3,81–4,5 min).

A temperatura da fonte foi ajustada para 150 °C, a temperatura de dessolvatação foi de 500 °C, com fluxo de gás de dessolvatação de 1000 L/h e fluxo do cone de 20 L/h. O potencial capilar foi ajustado para 0,5 kV e o potencial do cone para 20 V. O tempo de retenção da CIP foi de 1,50 minutos. O íon precursor utilizado foi  $[M+H]^+$  332 Da, com fragmentação nos íons produto 314 Da (íon quantificador, energia de colisão de 20 V) e 288 Da (íon qualificador, energia de colisão de 16 V).

Para a construção da curva de calibração, foi preparada uma solução estoque de CIP a uma concentração de 500 ppm em solução aquosa de hidróxido de amônio 1 M. Para isso, 3,45 mg do padrão de CIP (CAS 85721-33-1, referência do produto 33434, lote BCCB3677) foram pesados, transferidos para um tubo Falcon de 15 mL e solubilizados em 6,8 mL de água Milli-Q. O volume final foi ajustado levando-se em consideração a pureza do composto (98,6%), de modo a garantir a exatidão da concentração final da solução. A partir da solução estoque de CIP a 500 ppm, foram preparadas soluções de trabalho em metanol por diluições sucessivas, nas concentrações de 50, 10, 5, 1, 0,1 e 0,01 ppm.

Com base nessas soluções de trabalho, foi construída a curva de calibração em plasma bovino branco, por enriquecimento antes da extração, nas concentrações de 1, 10, 100, 500, 1000 e 5000 ppb. Para o preparo de cada ponto da curva, foram utilizados 100 µL de plasma branco, aos quais foram adicionados 10 µL da respectiva solução de trabalho de CIP. Em

seguida, adicionaram-se 900  $\mu\text{L}$  de acetonitrila, promovendo-se a precipitação proteica. As amostras foram então homogeneizadas em vórtex e centrifugadas por 10 minutos a 2900g e 5 °C. O sobrenadante foi cuidadosamente transferido para frascos de vidro (vials) para posterior injeção no sistema analítico UPLC-MS/MS.

#### **4.6 Determinação da fração livre**

Para a avaliação da porcentagem de ciprofloxacina (CIPRO) ligada à proteína plasmática, as amostras de plasma de animais selecionados foram analisadas após filtração em filtro de centrifuga. Inicialmente, 300  $\mu\text{L}$  de plasma foram adicionados ao filtro e submetidos à centrifugação por 60 minutos a 14.000 rpm. Do filtrado obtido, 50  $\mu\text{L}$  foram transferidos para um tubo tipo Eppendorf de 2 mL, ao qual foram adicionados 450  $\mu\text{L}$  de acetonitrila, mantendo-se a proporção de 1:9 entre matriz e solvente para a extração. Após homogeneização em vórtex, a amostra foi centrifugada a 2.900 g por 8 minutos a 5 °C, e o sobrenadante resultante foi cuidadosamente transferido para um vial com insert e injetado no sistema UPLC-M/MS.

#### **4.7 Análise farmacocinética**

As concentrações plasmáticas de ciprofloxacino em função do tempo de cada animal foram analisadas com o software PKanalix 2024R1, utilizando uma abordagem não compartimental. Os parâmetros farmacocinéticos (PK), incluindo a área sob a curva de concentração-tempo de zero a 24 horas ( $AUC_{24}$ ), o clearance aparente ( $Cl/F$ ) e a meia-vida terminal ( $t_{1/2\lambda z}$ ), foram calculados pelo método não compartimental. A concentração máxima ( $C_{max}$ ) e o tempo para atingir a concentração máxima ( $T_{max}$ ) foram determinados diretamente a partir da curva de concentração plasmática versus tempo de cada animal. A  $t_{1/2\lambda z}$  foi calculada por  $\ln 2/\lambda z$ . A  $AUC_{24}$  foi estimada pela regra log-trapezoidal.  $F$  = a biodisponibilidade da via intramuscular não pôde ser determinada, pois não houve administração intravascular.

Paralelamente, os parâmetros farmacocinéticos também foram estimados utilizando o software Monolix 2024R1, aplicando uma abordagem de modelagem não linear com efeitos mistos (NLMEM). Esses parâmetros foram estimados por máxima verossimilhança usando o algoritmo Stochastic Approximation Expectation Maximization (SAEM) (Mould e Upton, 2013; Traynard et al., 2020). Os modelos estruturais de farmacocinética incluíram sistemas de

um e dois compartimentos com eliminação de primeira ordem. Em contraste, os modelos estatísticos de PK consistiram em sistemas nos quais os parâmetros PK individuais foram assumidos como seguindo distribuições log-normais, e a variabilidade entre indivíduos foi descrita por efeitos aleatórios exponenciais.

Diversos modelos de erro (constante, proporcional ou combinado) foram avaliados para descrever a variabilidade residual ( $\epsilon$ ). O modelo com melhor ajuste foi selecionado com base na observação dos gráficos de qualidade de ajuste, no Critério de Informação Bayesiano (BIC) e em um erro padrão relativo baixo ( $RSE < 30\%$ ) das estimativas dos parâmetros PK (Mould e Upton, 2013; Nguyen et al., 2017; FDA, 2022).

A partir do modelo básico (sem covariáveis), o efeito do peso e da idade sobre os parâmetros farmacocinéticos da ciprofloxacina foi avaliado utilizando uma abordagem passo a passo (MOULD & UPTON, 2013). Por fim, a robustez do modelo foi verificada por meio do valor de shrinkage e de uma análise bootstrap não paramétrica (1000 réplicas) com intervalo de confiança de 95%. Valores de shrinkage abaixo de 20% são considerados aceitáveis (LAVIELLE E RIBBA, 2016; MOULD E UPTON, 2013; SAVIC E KARLSSON, 2009).

#### **4.8 Simulação e Análise de Probabilidade de Atingimento de Metas (PTA)**

Para cada indivíduo simulado, a área sob a curva de concentração plasmática (livre) versus tempo, de zero a 24 horas ( $fAUC_{24}$ ), foi calculada. Em seguida, o valor de  $fAUC_{24}$  foi dividido pela concentração inibitória mínima (MIC) para obter a razão  $fAUC_{24}/MIC$ . Essa razão foi utilizada como índice PK/PD com o alvo PD (PDT) de  $fAUC_{24}/MIC \geq 125$ , o qual foi utilizado para calcular a probabilidade de atingir o alvo terapêutico (PTA). O PDT  $fAUC_{24}/MIC \geq 125$  escolhido está associado à eficácia clínica das fluoroquinolonas contra patógenos Gram-negativos (WRIGHT ET AL., 2000; CRAIG, 2001; LEVISON E LEVISON, 2009).

As simulações contemplaram uma faixa de concentrações inibitórias mínimas de 0.03 a 2  $\mu\text{g/mL}$ , correspondendo à variabilidade observada para os principais patógenos alvo da CIP em bovinos. A probabilidade de atingir o alvo (PTA) foi calculada para cada esquema posológico, considerando-se eficazes aqueles com  $PTA \geq 90\%$ , conforme critérios do EUCAST Veterinary Subcommittee (VetCAST).

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Análises farmacocinéticas da ciprofloxacina em bezerras

Os parâmetros farmacocinéticos obtidos após uma única administração intramuscular na dose de 2,5 mg/kg, encontram-se na Tabela 2. A média da área sob a curva de concentração plasmática versus tempo extrapolada ao infinito ( $AUC_{0-\infty}$ ) foi de 1.78  $\mu\text{g/mL/h}$ , enquanto a  $AUC_{0-t_{\text{last}}}$  teve média de 1.71  $\mu\text{g/mL/h}$ . A  $C_{\text{max}}$  foi de 0.31  $\mu\text{g/mL}$ , alcançada em  $T_{\text{max}}$  médio de 0.45 horas, indicando absorção rápida após a administração intramuscular. A taxa de eliminação terminal ( $k_{\text{el}}$ ) foi de 0.12  $\text{h}^{-1}$ , resultando em um tempo de meia vida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) de 6.24 horas.

Tabela 2: Média ( $\pm$  desvio padrão) de concentração plasmática versus tempo após administração intramuscular única de ciprofloxacina na dose de 2,5 mg/kg em bezerras (n = 12).

<b>Parâmetro</b>	<b>Unidade</b>	<b>Média</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>AUC<sub>0-inf</sub></b>	ng·hr/mL	1.78	0.92	2.98
<b>AUC<sub>0-tlast</sub></b>	ng·hr/mL	1.71	0.84	2.81
<b>CL/F</b>	L/hr	1.5	0.1	3.5
<b>C<sub>max</sub></b>	ng/mL	0.31	0.14	0.41
<b>k<sub>el</sub></b>	hr <sup>-1</sup>	0.12	0.065	0.14
<b>MRT<sub>0-inf</sub></b>	h	8.25	6.34	10.91
<b>MRT<sub>0-tlast</sub></b>	h	6.86	5.26	08.07
<b>t<sub>1/2</sub></b>	hr	6.24	4.97	10.58
<b>T<sub>max</sub></b>	hr	0.45	0.16	0.6

Os parâmetros farmacocinéticos populacionais finais estimados pelo modelo de um compartimento com absorção de primeira ordem e eliminação linear encontram-se sumarizados na Tabela 3. A população média apresentou  $K_a$  de 16.91  $\text{h}^{-1}$ ,  $V/F$  de 5.56 L/kg, and  $CL/F$  de 1.11 L/kg/h. A precisão das estimativas variou entre 21% e 35%, refletindo a boa acurácia do modelo. Foi observada uma correlação positiva entre o volume de distribuição e a

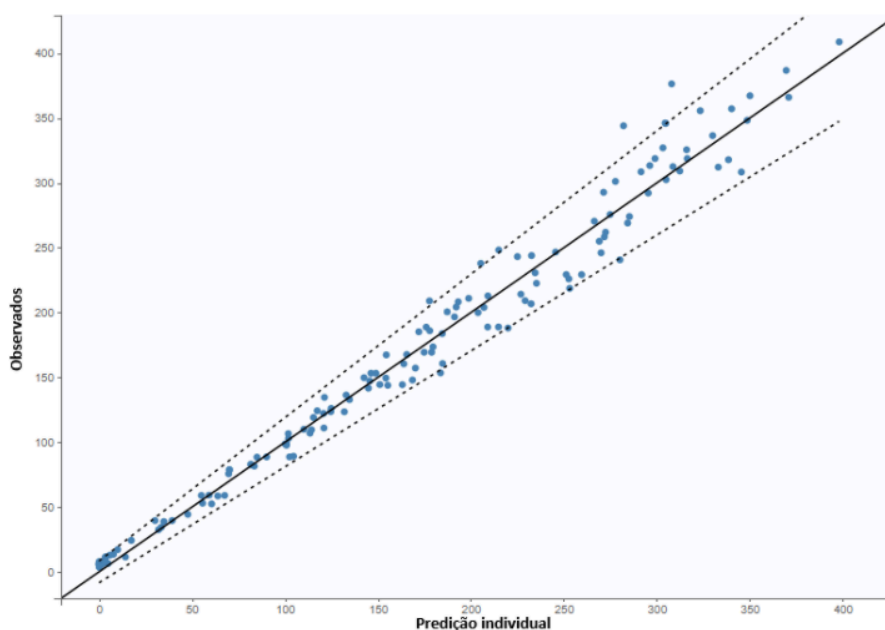
depuração ( $r = 0,96$ ), sugerindo dependência entre esses parâmetros farmacocinéticos. Esse achado sugere que animais com maior capacidade de distribuição tecidual tendem a eliminar o fármaco mais rapidamente, resultando em menores concentrações plasmáticas ao longo do tempo. Tal padrão é consistente com o comportamento farmacocinético esperado para compostos com ampla distribuição extravascular.

Tabela 3: Parâmetros Farmacocinéticos Populacionais Estimados pelo Modelo de Um Compartimento com Absorção de Primeira Ordem e Eliminação Linear após Administração Intramuscular de Ciprofloxacina em Bezerras Holandesas

Parâmetros	Modelo Final		Bootstrap (N = 1000)	
	Estimativas (RSE%)		Mediana	(95% CI)
<b>Efeitos fixos</b>				
ka (/h)	16.91	21.00	16.69	(10.89 - 26.84)
V/F (L/kg)	5.56	34.2	5.63	(2.93 - 10.73)
Cl/F (L/kg/h)	1.11	35.3	1.10	(0.58 - 2.03)
<b>Variabilidade entre indivíduos</b>				
$\omega$ ka	0.44	34.4		
$\omega$ V	1.1	20.5		
$\omega$ Cl	1.13	20.5		
<b>Correlações</b>				
corr_V_Cl	0.96	2.54	0.96	(0.91 - 0.98)
<b>Variabilidade residual</b>				
a (constante)	5.09	14.7	5.13	(4.53 - 5.78)
b (proportional)	0.064	12.4	0.064	(0.041 - 0.082)

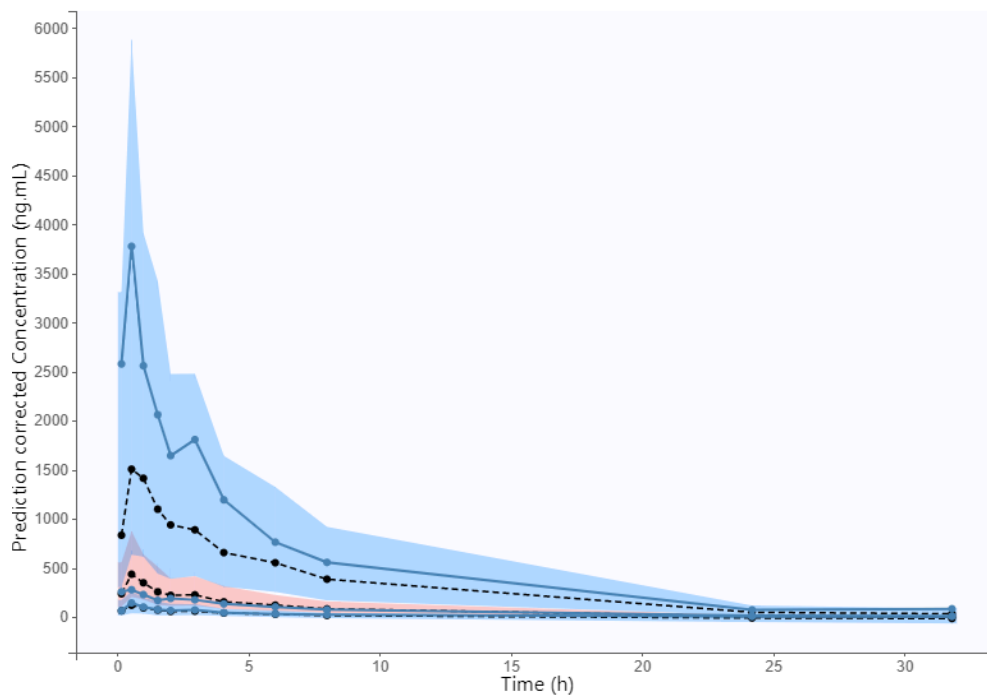
A qualidade do ajuste foi demonstrada pela forte correlação entre as concentrações plasmáticas observadas e previstas, conforme mostrado na Figura 6. Nessa figura, observa-se que a maioria das concentrações observadas está alinhada dentro da faixa delimitada pela linha tracejada, indicando que o modelo previu adequadamente os valores experimentais ao longo do tempo.

Figura 6: Correlação entre as concentrações plasmáticas observadas e as previstas



A Verificação Preditiva Visual Corrigida por Previsão (pcVPC), apresentada na Figura 7, evidenciou que o modelo reproduziu com precisão a variabilidade interindividual das concentrações plasmáticas. A maioria dos pontos experimentais ficou dentro dos intervalos de predição de 95%, e a mediana, assim como os percentis 2,5 e 97,5% das concentrações observadas, situam-se confortavelmente dentro das faixas previstas pelo modelo.

Figura 7: Verificação Preditiva Visual Corrigida por Previsão (*pcVPC*) para as concentrações de ciprofloxacina administrada via intramuscular.



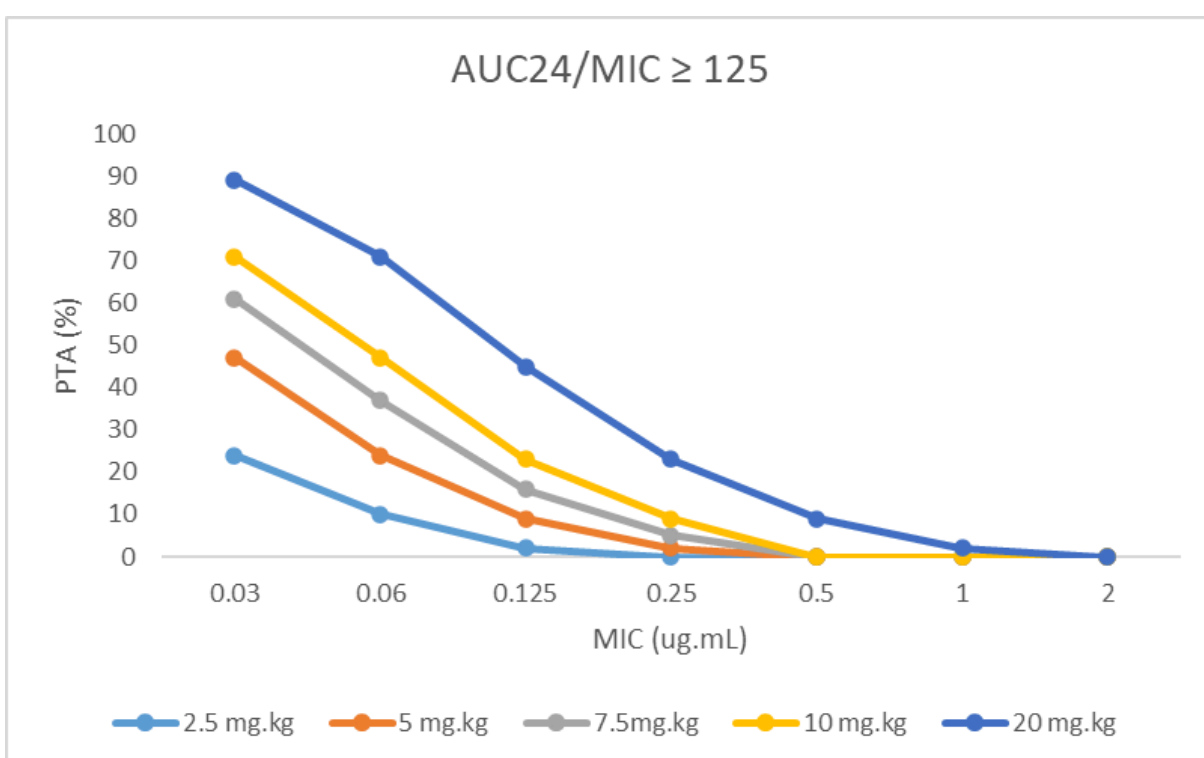
Esses resultados confirmam que o modelo farmacocinético desenvolvido descreve satisfatoriamente o comportamento da CIP nas condições do estudo, validando seu uso para futuras simulações e análises PK/PD para definição de regimes terapêuticos eficazes e seguros.

## 5.2 Simulação de Monte Carlo e Análise de Probabilidade de Atingimento de Metas

Para avaliar o potencial terapêutico das diferentes doses simuladas de CIP, foram calculadas as probabilidades de atingir o alvo ( $AUC_{24}/MIC \geq 125$ ) para os protocolos terapêuticos simulados, segundo uma distribuição de MIC (0.03 a 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ).

A partir da análise realizada neste estudo, nenhuma das doses simuladas seria o suficiente para atingir o alvo de  $AUC_{24}/MIC \geq 125$ , apesar da dose de 20 mg/kg apresenta um PTA de 89% para a bactérias com MIC de 0.03  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (Figura 8).

Figura 8: Probabilidade de atingir o alvo (PTA) do índice  $AUC_{24}/MIC \geq 125$  para diferentes doses simuladas de ciprofloxacina (2.5, 5, 7.5 e 10 e 20 mg/kg) em bezerras, considerando MICs entre 0.03 e 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$



## 6. DISCUSSÃO

Os parâmetros PK da CIP observados neste estudo apresentam diferenças relevantes quando comparados aos resultados reportados por Mohan & Garg (2010), que avaliaram o fármaco em bezerras submetidas a uma dose de 5 mg/kg via IM. Tais autores descreveram uma  $C_{max}$  média de 1,16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , com  $T_{max}$  de 1 hora, o presente estudo, utilizando a dose de 2,5 mg/kg IM, encontrou uma  $C_{max}$  de 0,31  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , atingida mais precocemente, em 0,45 horas. A  $AUC_{0-\infty}$ , de 1,78  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  neste trabalho, também foi inferior à relatada por Mohan

& Garg. (5,36  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ), o que reforça a influência direta da dose na exposição sistêmica. As diferenças observadas são esperadas, considerando-se que a dose utilizada aqui foi 50% inferior à aplicada no estudo comparativo.

Em relação ao  $T_{\text{max}}$ , o valor encontrado (0,45 h) foi semelhante ao reportado por Muñoz et al. (1996) em ovelhas (0,56 h, após 7,5 mg/kg IM), indicando uma absorção rápida e eficiente, mesmo em espécies distintas. Por outro lado, Mohan & Garg (2010) observaram um  $T_{\text{max}}$  de 1 hora em bezerras, sugerindo uma absorção ligeiramente mais lenta neste grupo. Esses achados, em conjunto, demonstram que a CIP apresenta uma rápida absorção por via IM, independentemente da espécie e da dose, o que favorece um início de ação terapêutica eficaz.

A respeito da  $C_{\text{max}}$ , a administração IM resultou em 0,31  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , valor semelhante ao da via oral (0,27  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , NOUWS et al., 1998), refletindo um perfil de absorção relativamente eficiente para ambas as vias. Já na via IV, a  $C_{\text{max}}$  foi significativamente superior (1,51  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), como esperado pela administração direta na circulação sistêmica. O  $T_{\text{max}}$  também foi próximo entre as vias extravasculares, sendo de 0,45 h para a IM e 0,83 h na oral, indicando absorção rápida após ambas as administrações.

No presente estudo, a administração intramuscular de CIP na dose em bula de 2,5 mg/kg e nas doses simuladas (5 a 20 mg/kg) não apresentou eficácia terapêutica ( $\text{PTA} < 90\%$ ) para nenhuma das MICs avaliadas. Ao avaliar os estudos de PK de CIP em bezerros presentes na literatura, é possível perceber que para esta fluoroquinolona a biodisponibilidade é baixa, cerca de 40% via intramuscular e subcutânea (MOHAN & GARG, 2010) e 53% via oral (NOWS et al., 1988), o que conseqüentemente resulta em uma AUC inferior a via intravenosa. Baseado na AUC dos estudos de CIP intravenosa em bezerros (MOHAN & GARG, 2010; NOWS et al., 1988; SINGH-JI & SRIVASTAVA, 2000.), na dose de 5 mg/kg, é possível estimar o índice AUC/MIC, o que demonstrou que a terapia seria eficaz apenas para bactérias com MIC até 0,03  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Porém, para outras vias, que não intravenosa, torna-se mais difícil atingir o índice de  $\text{AUC}/\text{MIC} \geq 125$ , o que reforça a necessidade da realização de estudos em bezerros com doses mais elevadas.

Para cães já há estudos que demonstraram que doses mais elevadas de ciprofloxacina são necessárias para o tratamento de bactérias com MIC de 0,06  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (25 mg/kg a cada 24h,

via oral) (PAPICH, 2017; KUKANICH ET AL., 2015) e 0.125 µg/mL (50 mg/kg a cada 24h, via oral), porém, o tratamento seria ineficaz na dose estabelecida em bula (10 mg/kg a cada 24h, via oral) (PAPICH, 2017). Em 2023 Papich e colaboradores realizaram uma revisão dos breakpoints do CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) para enrofloxacin e marbofloxacin, sendo que neste estudo eles apresentaram o critério de susceptibilidade dependente da dose. Porém, neste estudo, eles utilizaram um novo PDT, utilizaram AUC/MIC 72, conforme descrito pelo CLSI (REF).

Assim, faz-se necessário a realização de novos estudos PK de ciprofloxacina em bezerras para otimizar a dose deste antimicrobiano. Segundo nosso estudo e evidências na literatura, uma dose mais alta faz-se necessária para tratar bactérias de importância crítica em bezerras.

Considerando os valores de MIC descritos para patógenos veterinários relevantes, observa-se que *Mycoplasma spp.* com MIC em torno de 0,25 µg/mL podem apresentar resposta clínica variável. No presente estudo, mesmo as doses simuladas mais altas de ciprofloxacina (5 a 20 mg/kg) não atingiram PTA  $\geq 90\%$  para este MIC, indicando que isolados com MIC  $\geq 0,25$  µg/mL dificilmente seriam controlados com os esquemas testados. Para isolados com MIC mais elevadas (0,5–1 µg/mL), a probabilidade de sucesso terapêutico seria ainda menor, evidenciando a necessidade de doses maiores ou regimes ajustados para garantir eficácia (GÜTGEMANN et al., 2023). No caso de *Escherichia coli* resistente, com MIC em torno de 5 µg/mL, todas as doses avaliadas se mostraram insuficientes para atingir os índices PK/PD desejados, destacando limitações do protocolo frente a cepas resistentes. Para *Salmonella spp.*, cujos valores de MIC variam amplamente (0,015–4 µg/mL) (FRITZ et al., 2022), o PTA permaneceu  $< 90\%$  mesmo nas doses mais altas simuladas, sugerindo que apenas isolados com MIC muito baixas poderiam responder parcialmente ao tratamento, enquanto isolados com MIC intermediárias ou elevadas exigiram estratégias posológicas otimizadas

Em estudos in vitro, a CIP demonstrou maior potência antibacteriana em relação à enrofloxacin para patógenos veterinários importantes, como *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Escherichia coli* (GROBBEL et al., 2007). Essa maior eficácia pode estar relacionada à lipofilicidade superior da CIP, que facilita sua penetração celular e ação contra bactérias intracelulares. Além disso, trabalhos de Asambe et al. (2018) em isolados

clínicos de frangos confirmaram a superior atividade antimicrobiana da CIP em comparação à enrofloxacina. Resultados similares foram observados para *Escherichia coli* e *Salmonella* por Abu-Basha et al. (2012) e Kotilainen et al. (2005), reforçando o espectro mais amplo e a maior potência da CIP contra bactérias Gram-negativas.

Atualmente, a quantificação das concentrações da fração livre do fármaco, especialmente no fluido extracelular, tem sido apontada como o método mais adequado para correlacionar os índices PK/PD com a eficácia clínica dos antimicrobianos (ANDES & CRAIG, 2002; LIU et al., 2002). No presente estudo, a coleta foi realizada exclusivamente em plasma, o que permitiu determinar as concentrações plasmáticas de CIP ao longo do tempo e compará-las com uma ampla gama de MIC. Essa abordagem é especialmente relevante para situações clínicas em que se espera que a infecção tenha repercussão sistêmica, como sepse e bacteremias, nas quais a concentração plasmática se torna um parâmetro essencial para prever eficácia terapêutica (CRAIG., et al 1998). Além disso, manter concentrações adequadas no plasma também é importante em protocolos de metafilaxia e profilaxia, visando prevenir o estabelecimento de infecções em animais de risco (NIELSEN & FRIBERG 2013).

Entretanto, em condições específicas como a doença respiratória bovina, estudos demonstram que a concentração do fármaco no fluido epitelial pulmonar (FEP) e no fluido intersticial pode ser substancialmente superior à plasmática (FOSTER et al., 2016; FOSTER et al., 2017). Por exemplo, Kuramae et al. (2020) relataram que a C<sub>max</sub> de enrofloxacina no FEP foi aproximadamente 6,5 vezes maior do que no plasma ( $10,4 \pm 2,0 \mu\text{g/ml}$  vs.  $1,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ), enquanto a concentração nas células alveolares foi cerca de 3,7 vezes maior ( $5,9 \pm 2,1 \mu\text{g/ml}$  vs.  $1,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ). Por outro lado, Davis et al., (2007) indicam que as concentrações pulmonares de CIP correspondem a cerca de 40% da concentração plasmática, enquanto a concentração no fluido intersticial é próxima de 78% da plasmática. Apesar dessa menor penetração relativa no pulmão, as concentrações atingidas ainda ultrapassaram a CIM90 dos patógenos respiratórios, indicando que, nesse contexto, a concentração plasmática pode servir como um parâmetro estimado para a eficácia clínica.

Contudo, considerando a variabilidade entre os tecidos e a importância do sítio da infecção para a resposta terapêutica, é importante destacar que, apesar da relevância das concentrações plasmáticas para infecções sistêmicas, a ausência de coletas simultâneas do

fluido pulmonar neste estudo limita a extrapolação direta dos resultados para infecções localizadas no tecido pulmonar, como a pneumonia bovina. Assim, a avaliação isolada do plasma pode subestimar a exposição real do fármaco no sítio de infecção pulmonar, reforçando a necessidade de estudos futuros que considerem coletas conjuntas para uma compreensão mais abrangente da PK e da eficácia clínica nesses casos.

## **7. CONCLUSÃO**

O presente estudo permitiu estabelecer o perfil de ciprofloxacina em bezerras holandesas após administração intramuscular. A avaliação da eficácia, tanto da dose de bula quanto das doses simuladas demonstraram que a ciprofloxacina não seria eficaz, sendo necessário a realização de mais estudos para realizar a otimização da dose de ciprofloxacina via intramuscular.

## REFERÊNCIAS

- ABU-BASHA, E. A.; GHARAIBEH, S. M.; THABET, A. M. **In vitro susceptibility of resistant *Escherichia coli* field isolates to antimicrobial combinations**. Journal of Applied Poultry Research, v. 21, n. 3, p. 595-602, 2012. DOI: 10.3382/japr.2011-00500.
- ALI, A. **Plasma fibrinogen levels in normal and sick cows**. Canadian Journal of Comparative Medicine, v. 34, n. 3, p. 191-197, 1970.
- ALI, S.; AVAIS, M.; DURRANI, A. Z.; ASHRAF, K.; BILAL, M.; NASIR, A.; KHAN, J. A.; AWAIS, M. **In vitro and in vivo evaluation of some antimicrobials and disinfectants against bacterial pathogens from hoof lesions in dairy cattle**. Iranian Journal of Veterinary Research, v. 22, n. 1, p. 9-14, 2021. doi: 10.22099/ijvr.2020.37776.5493.
- AL-DORZI, H. M.; AL HARBI, S. A.; ARABI, Y. M. **Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient: dosing and delivery**. Current Opinion in Infectious Diseases, v. 27, n. 2, p. 165-173, 2014.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Informações sobre a segurança das fluoroquinolonas. Gerência de Farmacovigilância – GFARM, GGMON. Alerta n° 12019, 2019. Disponível em: [https://antigo.anvisa.gov.br/listagem-de-alertas/-/asset\\_publisher/R6VaZWsQDDzS/content/informacoes-sobre-a-seguranca-das-fluoroquinolonas/33868?inheritRedirect=false](https://antigo.anvisa.gov.br/listagem-de-alertas/-/asset_publisher/R6VaZWsQDDzS/content/informacoes-sobre-a-seguranca-das-fluoroquinolonas/33868?inheritRedirect=false). Acesso em: 13 dez. 2024.**
- ANADÓN, A. et al. **Pharmacokinetics and residues of ciprofloxacin and its metabolites in broiler chickens**. Research in Veterinary Science, v. 71, n. 2, p. 101-109, 2001. DOI: 10.1053/rvsc.2001.0494.
- ASAMBE, A.; BABASHANI, M.; SALISU, U. S. **In vitro comparative activity of ciprofloxacin and enrofloxacin against clinical isolates from chickens in Benue State, Nigeria**. Nigerian Veterinary Journal, v. 39, n. 3, p. 199-208, 2018. DOI: <https://doi.org/10.4314/nvj.v39i3.3>.
- ASÍN-PRieto, E.; RODRÍGUEZ-GASCÓN, A.; ISLA, A. **Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents**. Journal of Infection and Chemotherapy, Elsevier B.V., 2015.
- ATTA, A. H.; SHARIF, L. **Pharmacokinetics of ciprofloxacin following intravenous and oral administration in broiler chickens**. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, v. 20, n. 5, p. 488-492, 1997. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.1997.00065.x>.
- BOOTHE, D. M.; BOECKH, A.; SIMPSON, B.; DUBOSE, K. **A comparison of pharmacodynamics and pharmacokinetic indices of efficacy for five fluoroquinolones towards pathogens of dogs and cats**. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 20, p. 1297-1306, 2006.

BATOOL, S. et al. **Isolation of antibiotic-resistant strains of Staphylococcus aureus from raw milk produced by dairy cows with subclinical bovine mastitis.** Journal of Advanced Veterinary and Animal Research, v. 12, n. 1, p. 252–259, 2025. DOI: 10.5455/javar.2025.1892.

BRASIL. **Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Agropecuária – PAN-BR Agro (2ª Etapa).** Ministério da Agricultura e Pecuária, junho 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/resistencia-aos-antimicrobianos/pan-br-agro/PlanodeAoda2EtapadoPANBRAGROJun.23.pdf>. Acesso em: 05 dez. 2024.

BRASIL. **Programa de Vigilância e Monitoramento da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Agropecuária (2019-2022).** Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Disponível em: [https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/resistencia-aos-antimicrobianos/pan-br-agro/ProgramadeVigilnciaeMonitoramentoAMR\\_2021.pdf](https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/resistencia-aos-antimicrobianos/pan-br-agro/ProgramadeVigilnciaeMonitoramentoAMR_2021.pdf). Acesso em: 05 dez. 2024.

CAMPOLI-RICHARDS, D. M. et al. **Ciprofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use.** Drugs, v. 35, n. 4, p. 373-447, 1988. DOI: 10.2165/00003495-198835040-00003.

COLLINS, C.H., BRAGA, G.L., BONATO, P.S. **Fundamentos de cromatografia.** Campinas: Editora da UNICAMP, 2006

CHANDRA DEB, L. et al. **Quantifying trade-offs between therapeutic efficacy and resistance dissemination for enrofloxacin dose regimens in cattle.** Scientific Reports, v. 14, p. 20598, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-70741-8>.

CRAIG, W. A. **Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men.** Clinical Infectious Diseases, v. 26, n. 1, p. 1–10. 1998. DOI: 10.1086/516284

CREDILLE, B. C. et al. **Agreement of antimicrobial susceptibility testing of Pasteurella multocida and Mannheimia haemolytica isolates from preweaned dairy calves with bovine respiratory disease.** American Journal of Veterinary Research, 2023. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.23.06.0140>.

DAVIS, J. L.; FOSTER, D. M.; PAPICH, M. G. **Pharmacokinetics and tissue distribution of enrofloxacin and its active metabolite ciprofloxacin in calves.** Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, v. 30, n. 6, p. 564–571, 2007.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Overview of comments received on reflection paper on the use of (fluoro)quinolones in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health.** London: Veterinary Medicines and Inspections, 15 Feb. 2007. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/overview-comments-received-reflection-paper-use-fluoroquinolones-food-producing-animals-european-union-development-resistance-and-impact-human-and-animal-health\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/overview-comments-received-reflection-paper-use-fluoroquinolones-food-producing-animals-european-union-development-resistance-and-impact-human-and-animal-health_en.pdf). Acesso em: 18 mar 2025

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Guideline on the conduct of pharmacokinetic studies in target animal species.** © European Medicines Agency, 2023. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged. Disponível em: <https://assets-us-01.kc-usercontent.com/49d837e7-4c3e-0071-59f0-cb4344fbf121/ce3fd8c5-6cbd-4e49-af99-05501a4a4e3f/013399en.pdf>. Acesso em: 9 dez. 2024.

FAO. **The economic costs of antimicrobial resistance: A review.** Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2019. Disponível em: <https://www.fao.org/3/ca6650en/CA6650EN.pdf>.

FRITZ, Heather M.; PEREIRA, Richard V.; TOOHEY-KURTH, Kathy; MARSHALL, Edie; TUCKER, Jenna; CLOTHIER, Kristin A. **Salmonella enterica serovar Dublin from cattle in California from 1993–2019: Antimicrobial resistance trends of clinical relevance.** Antibiotics, Basel, v. 11, n. 8, p. 1110, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081110>.

FOSTER, D. M.; MARTIN, L. G.; PAPICH, M. G. **Comparison of active drug concentrations in the pulmonary epithelial lining fluid and interstitial fluid of calves injected with enrofloxacin, florfenicol, ceftiofur, or tulathromycin.** Plos One, v. 11, n. 2, e0149100, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0149100.

FOSTER, D. M.; SYLVESTER, H. J.; PAPICH, M. G. **Comparison of direct sampling and bronchoalveolar lavage for determining active drug concentrations in the pulmonary epithelial lining fluid of calves injected with enrofloxacin or tilmicosin.** Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, v. 40, n. 4, p. 455–463, 2017. DOI: 10.1111/jvp.12412.

FU, L. X.; JIANG, Z. G.; DING, H. Z.; LIU, Y. H. **Population pharmacokinetics of enrofloxacin and its active metabolite ciprofloxacin in ill cows.** Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, v. 31, p. 240–245, 2008.

GBD 2021 ANTIMICROBIAL RESISTANCE COLLABORATORS. **Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050.** The Lancet, v. 404, n. 10459, p. 1199–1226, 28 set. 2024. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01378-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01378-4). Acesso em: 21 jun. 2025.

GÜTGEMANN, F.; MÜLLER, A.; CHURIN, Y.; KUMM, F.; BRAUN, A. S.; YUE, M.; EISENBERG, T.; ENTORF, M.; PETERS, T.; KEHRENBURG, C. **Toward a method for harmonized susceptibility testing of Mycoplasma bovis by broth microdilution.** Journal of Clinical Microbiology, Washington, v. 61, e01905-22, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1128/jcm.01905-22>.

GUTIÉRREZ, L.; MEJÍA-ARTHUR, I.; POSADAS-MANZANO, E.; RODRÍGUEZ-BECERRIL, N.; LÓPEZ-ORDAZ, R.; SUMANO, H. **Evaluation of different PK/PD ratios of three enrofloxacin preparations on the clinical response.** Journal of Veterinary Science, v. 26, n. 1, e7, 2025. DOI: <https://doi.org/10.4142/jvs.24161>.

GROBBEL, M.; LÜBKE-BECKER, A.; WIELER, L. H.; FROYMAN, R.; FRIEDERICHS, S.; FILIOS, S. **Comparative quantification of the in vitro activity of veterinary**

**fluoroquinolones.** *Veterinary Microbiology*, v. 122, n. 1-2, p. 179-187, 2007. DOI: 10.1016/j.vetmic.2007.03.017.

HOFFMANN, E.; STROOBANT, V. **Mass Spectrometry - Principles and Applications**, 3rd Ed, Wiley. 2007.

IDOWU, O. R.; PEGGINS, J. O.; CULLISON, R.; VON BREDOW, J. **Comparative pharmacokinetics of enrofloxacin and ciprofloxacin in lactating dairy cows and beef steers following intravenous administration of enrofloxacin.** *Research in Veterinary Science*, v. 89, p. 230–235, 2010.

JUNZA, A. et al. **Multiclass method for the determination of quinolones and lactams, in raw cow milk using dispersive liquid–liquid microextraction and ultra high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry.** *Journal of Chromatography A*, v. 1356, p. 10-22, 2014.

KAARTINEN, L.; SALONEN, M.; FI, L.; PYODA, S. **Pharmacokinetics of enrofloxacin after single intravenous, intramuscular and subcutaneous injections in lactating cows.** *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 18, p. 357–362, 1995

KOTILAINEN, P.; PITKÄNEN, S.; SIITONEN, A.; HUOVINEN, P.; HAKANEN, A. J. **In vitro activities of 11 fluoroquinolones against 816 non-typhoidal strains of Salmonella enterica isolated from Finnish patients with special reference to reduced ciprofloxacin susceptibility.** *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, v. 4, p. 12, 2005. DOI: 10.1186/1476-0711-4-12. Disponível em: <http://www.ann-clinmicrob.com/content/4/1/12>.

KURAMAE, T. et al. **Pharmacokinetics in plasma and alveolar regions of healthy calves subcutaneously administered a single dose of enrofloxacin.** *Journal of Veterinary Medical Science*, v. 82, n. 8, p. 1197–1203, 2020. DOI: 10.1292/jvms.20-0110.

KHAWASKAR, D. P. et al. **Pathotyping and antimicrobial susceptibility testing of Escherichia coli isolates from neonatal calves.** *Veterinary Research Communications*, v. 46, p. 353–362, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11259-021-09857-5>.

KNOWLES, T. G. et al. **Changes in the blood biochemical and haematological profile of neonatal calves with age.** *Veterinary Record*, v. 147, p. 593-598, 2000.

LANÇAS, F.M. **Espectrometria de Massas: Fundamentos, Instrumentação e Aplicações.** Campinas: Editora Átomo. Brasil. 2019.

FELIX, L. A.; EGITO, B. M.; SUÁREZ, G. et al. **Optimización del régimen de dosificación de antibióticos a través de la integración farmacocinética/farmacodinámica: una revisión.** *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, v. 35, n. 3, 2024. DOI: <https://doi.org/10.15381/rivep.v35i3.25975>

LAXMINARAYAN, R. et al. **Economic and environmental costs of antimicrobial resistance.** *The Lancet Infectious Diseases*, 2015.

LOURES, Michelle Daiane de Almeida. **Determinação de resíduo de antibióticos β-lactâmicos e quinolonas em leite por cromatografia líquida acoplada à espectrometria**

**de massas.** 2024. 94 f. Tese (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2024. Disponível em: <https://repositorio.ufjf.br/jspui/bitstream/ufjf/16620/1/michelledaianedealmeidaloures.pdf>. Acesso em: 11 jun. 2025.

LODE, H.; BORNER, K.; KOEPPE, P. **Pharmacodynamics of fluoroquinolones.** *Clinical Infectious Diseases*, v. 27, n. 1, p. 33–39, 1998. DOI: <https://doi.org/10.1086/514623>.

LUO, W. et al. **Pharmacokinetics/Pharmacodynamics models of veterinary antimicrobial agents.** *Journal of Veterinary Science, Korean Society of Veterinary Science*, 2019.

LI, L. et al. **In-vitro antimycoplasmal activity of triclosan in combination with fluoroquinolones against five Mycoplasma species.** *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, v. 11, n. 4, p. 1111-1119, 2012.

MALAFAIA, Pedro. **Introdução à clínica médica e principais enfermidades de bovinos, no sul dos estados de Minas Gerais e Rio de Janeiro.** [S.l.]: Pedro Malafaia, 2019. ISBN 978-65-01036-7.

MASUJIMA, Tsutomu; EMARA, Samy. **Direct infusion nano-electrospray ionization mass spectrometry for therapeutic drug monitoring of ciprofloxacin and its metabolites in human saliva.** *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 195, p. 113866, 2021.

MULCHANDANI, R. et al. **Global trends in antimicrobial use in food-producing animals: 2020 to 2030.** *PLOS Global Public Health*, v. 3, n. 2, e0001305, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001305>.

MENDOZA, J.; GUTIERREZ, L.; GUTIÉRREZ, J. Á.; BUSTOS, F. A.; SUMANO, H. **Pharmacokinetics of enrofloxacin HCl-2H<sub>2</sub>O (ENRO-C), PK/PD, and Monte Carlo modeling vs. Leptospira spp. in cows.** *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 42, p. 1–9, 2019.

McSHERRY, B. J.; HORNEY, F. D.; DEGROOT, J. J. **Plasma fibrinogen levels in normal and sick cows.** *Canadian Journal of Comparative Medicine*, v. 34, n. 3, p. 191-197, jul. 1970. PMID: 4248439. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4248439/>. Acesso em: 13 dez. 2024.

MOHAN, A.; GARG, S. K. **Pharmacokinetics of ciprofloxacin in calves following a single intramuscular and subcutaneous administration.** *Indian Journal of Animal Sciences*, v. 80, n. 5, p. 401–404, May 2010

MOUTON, J. W. et al. **Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: An update.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 55, n. 5, p. 601-607, maio 2005.

MUNOZ, M. J. et al. **Pharmacokinetics of ciprofloxacin in sheep after single intravenous or intramuscular administration.** *Veterinary Quarterly*, v. 18, n. 2, p. 45-48, 1996. DOI: 10.1080/01652176.1996.9694613.

NIELSEN, Elisabet I.; FRIBERG, Lena E. **Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of antibacterial drugs**. *Pharmacological Reviews*, v. 65, n. 3, p. 1053-1090, 26 jun. 2013. DOI: 10.1124/pr.111.005769. Disponível em: <https://doi.org/10.1124/pr.111.005769>

NOUWS, J. F. M. et al. **Pharmacokinetics, renal clearance and metabolism of ciprofloxacin following intravenous and oral administration to calves and pigs**. *The Veterinary Quarterly*, v. 10, n. 3, p. 191-198, 1988.

OIE. **Antimicrobial resistance (AMR) in animals**. World Organisation for Animal Health, 2020. Disponível em: <https://www.oie.int/en/what-we-do/animal-health-and-welfare/antimicrobial-resistance/>.

O'NEILL, J. **Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations**. Review on Antimicrobial Resistance, 2016.

OPAS/MAPA. **Atualização sobre Uso Racional de Antimicrobianos e Boas Práticas de Produção**. 2022. Disponível em: [https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/resistencia-aos-antimicrobianos/publicacoes/Apostila\\_AtualizaosobreUsoRacionaldeAntimicrobianoseBoasPraticasdeProduo.pdf](https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/resistencia-aos-antimicrobianos/publicacoes/Apostila_AtualizaosobreUsoRacionaldeAntimicrobianoseBoasPraticasdeProduo.pdf)

OTERO, P. et al. **Effect of bovine ABCG2 Y581S polymorphism on concentrations in milk of enrofloxacin and its active metabolite ciprofloxacin**. *Journal of Dairy Science*, v. 99, p. 5731–5738, 2016. DOI: 10.3168/jds.2015-10593.

PAPICH, Mark G. **Fluoroquinolone antibiotics in veterinary medicine**. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 46, n. 2, p. 223–245, abr. 2016. DOI: 10.1016/j.cvsm.2015.11.006.

PAPICH, M. G. **Ciprofloxacin pharmacokinetics in clinical canine patients**. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 31, n. 4, p. 1169-1176, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvim.14788>.

PAPICH, M. G. **Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling and the rational selection of dosage regimes for the prudent use of antimicrobial drugs**. *Veterinary Microbiology*, v. 171, n. 3-4, p. 480-486, 16 jul. 2014.

PAULIN, A.; SCHNEIDER, M.; DRON, F.; WOEHRLE, F. **Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of marbofloxacin as a single injection for Pasteurellaceae respiratory infections in cattle using population pharmacokinetics and Monte Carlo simulations**. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 41, p. 39–50, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvp.12418>.

PERIS-VICENTE, J. et al. **Liquid chromatography, a valuable tool in the determination of antibiotics in biological, food and environmental samples**. *Microchem. J.*, v. 177, p. 107309, 2022.

PINTÉR, K. et al. **Antimicrobial susceptibility of Pasteurella multocida strains isolated from different host species.** Acta Veterinaria Hungarica, v. 72, n. 2, p. 71–79, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1556/004.2024.01051>.

REINHART, J. M.; de OLIVEIRA, G. A. R.; FORSYTHE, L.; LI, Z. **Pharmacokinetics of a 503B outsourcing facility-produced theophylline in dogs.** PLoS ONE, v. 17, n. 1, p. e0262336, 2022. DOI: 10.1371/journal.pone.0262336.

RODRÍGUEZ-GASCÓN, A.; SOLINÍS, M. Á.; ISLA, A. **The role of PK/PD analysis in the development and evaluation of antimicrobials.** Pharmaceutics, Basel, v. 13, n. 6, p. 833, 3 jun. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13060833>.

SMITH, R. E. et al. **The role of fibrinogen in drug-protein interactions.** Veterinary Pharmacology & Therapeutics, 2020.

SHARMA, Prabodh Chander; JAIN, Ankit; JAIN, Sandeep; PAHWA, Rakesh; YAR, Mohammad Shahr. **Ciprofloxacin: review on developments in synthetic, analytical, and medicinal aspects.** Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, v. 25, n. 4, p. 577–589, 2010

SINDAN. **Relatório do Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal. 2021.**

SOUZA, M. J.; GERHARDT, L. E.; SHANNON, L.; FORTNER, C.; DAVIS, R.; CONDON, M.; BERGMAN, J. B.; COX, S. K. **Breed differences in the pharmacokinetics of orally administered meloxicam in domestic chickens (Gallus domesticus).** Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 259, n. 1, p. 84-87, 2021. DOI: 10.2460/javma.259.1.84.

SUNAMO, L. H.; SUNAMO, O. L. **Strategic administration of enrofloxacin in poultry to achieve higher serum concentrations.** In: PROCEEDINGS OF THE FIFTIETH WESTERN POULTRY DISEASE CONFERENCE, University of California, Davis, 2001. p. 45-48.

TOUTAIN, P. L.; DEL CASTILLO, J. R. E.; BOUSQUET-MÉLOU, A. **The pharmacokinetic–pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics.** Research in Veterinary Science, v. 73, n. 2, p. 105–114, out. 2002. DOI: 10.1016/S0034-5288(02)00135-4.

VAN BOECKEL, T. P. et al. **Global trends in antimicrobial use in food animals.** Science, v. 365, n. 6459, p. 1303-1306, 2017.

VICH GL 43 (Target Animal Safety) - Pharmaceuticals. July 2008. **For implementation at Step 7.** Disponível em: <https://www.fda.gov/files/animal%20%26%20veterinary/published/CVM-GFI--185-%28VICH-GL43%29-Target-Animal-Safety-for-Veterinary-Pharmaceutical-Products.pdf>. Acesso em: 9 dez. 2024.

WANG J, LEUNG D, CHOW W, CHANG J, WONG JW. **Development and Validation of a Multiclass Method for Analysis of Veterinary Drug Residues in Milk Using Ultrahigh**

**Performance Liquid Chromatography Electrospray Ionization Quadrupole Orbitrap Mass Spectrometry.** J Agric Food Chem; 63(41):9175-9187. 2015.

WINTER, E. et al. **Determination of pharmacokinetic-pharmacodynamic cutoff values of oxytetracycline in calves and adult cattle using population pharmacokinetic modeling.** Frontiers in Microbiology, v. 15, 03 dez. 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1498219>.

WHO. **Antimicrobial resistance.** World Health Organization, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.

WORLD ANIMAL PROTECTION. **Custo global de saúde pública da resistência antimicrobiana na pecuária industrial intensiva. 2023.** Disponível em: [https://www.worldanimalprotection.org.br/siteassets/documents/protecao\\_animal\\_muncial\\_relatorio\\_custo\\_global\\_de\\_saude\\_amr.pdf](https://www.worldanimalprotection.org.br/siteassets/documents/protecao_animal_muncial_relatorio_custo_global_de_saude_amr.pdf).

YAMARIK, T. A. et al. **Pharmacokinetics and toxicity of ciprofloxacin in adult horses.** Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, v. 33, p. 587-594, 2010. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2010.01167.x.

YADAV, Preeti; YADAV, Awadh Bihari; GAUR, Preksha; MISHRA, Vartika; HUMA, Zul-I; SHARMA, Neelesh; SON, Young-Ok. **Bioengineered ciprofloxacin-loaded chitosan nanoparticles for the treatment of bovine mastitis.** Biomedicines, v. 10, n. 12, p. 3282, 2022. doi: 10.3390/biomedicines10123282.

YATES, L. M. et al. **Pharmacokinetics of intravenous and oral phenobarbital sodium in healthy goats.** Frontiers in Veterinary Science, 21 feb. 2020. v. 7, p. 86. DOI: 10.3389/fvets.2020.00086.

ZEITLINGER, M.; ALFFENAAR, J. W.; KOSTERINK, J. G. **Pharmacokinetics of antibiotics: an overview of the factors influencing their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties.** International Journal of Antimicrobial Agents, v. 24, suplemento 1, p. S41-S45, 2004. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2004.03.027.