

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v12n11a204.1-5>

Comparação da eficácia de difloxacina e orbifloxacina no tratamento de infecções de *E. Coli* e *S. Intermedius* em cães

Gabrielda Silva Paiva¹, Gabriele Morteau da Silva¹ , Maria Eduarda Canassa¹ , Sheila Rezler Wosiacki² , Marcos Ferrante^{2*} 

¹Academico do curso de Medicina Veterinária da Universidade Estadual de Maringá, Umuarama, PR Brasil.

²Docente do curso de Medicina Veterinária da Universidade Estadual de Maringá, Umuarama, PR Brasil.

* Autor para correspondência: marcosferrante@gmail.com

RESUMO. O objetivo do presente trabalho foi avaliar e comparar o efeito de mudanças na CIM, nas taxas de eficácia de difloxacina e orbifloxacina no tratamento das infecções bacterianas causadas por *Escherichia coli* (*E. coli*) ou *Staphylococcus intermedius* (*S. intermedius*) em cães. Realizou-se o modelamento farmacocinético/farmacodinâmico (PK/PD) para a determinação da eficácia do tratamento com 5 mg/kg de diclofaxina ou 2,5mg/kg de orbifloxacina via oral a cada 24 horas de infecções causadas por *E. coli* *S. intermedius* em cães. Foi realizada uma simulação de Monte Carlo dos parâmetros farmacocinéticos de 10.000 eventos. Os valores de PK foram obtidos de estudos realizados em cães, onde determinaram valores de ASC₂₄ de 9.34 ± 2.09 ug/ml para difloxacina e de ASC₂₄ de 12.72 ± 2.29 ug h/ml para orbifloxacina. Seguidamente foi realizado modelamento PK/PD para determinar as taxas de probabilidade de atingir os índices ASC₂₄/CIM₉₀ de correspondentes, no intervalo de CIM de 0.062 – 0.5ug/ml. A probabilidade de obter a cura bacteriologia após o tratamento com qualquer dos fármacos diminuiu significativamente para infecções causadas por *E. coli* ou *S. intermedius* com CIM superiores a 0.125 ug/ml. As análises comparativas das taxas de eficácia estimadas para os dois fármacos avaliados determinaram que não existem diferenças significativas para o tratamento de infecções causadas por *E. coli* ou *S. intermedius* no intervalo de CIM estudados. Estes resultados indicam que apesar da diferença nas doses administradas a eficácia de ambos tratamentos não apresenta diferenças significativas. Porém para casos com CIM superiores deveriam ser realizados ajustes nas doses.

Palavras chave: farmacodinâmica, farmacocinética, fluorquinolonas, otimização de doses

Comparison of the efficacy of difloxacin and orbifloxacin in the treatment of *E. coli* and *S. intermedius* infections in dogs

ABSTRACT. The objective of the present study is to evaluate and compare the effect of changes in MIC, efficacy rates of difloxacin and orbifloxacin in the treatment of bacterial infections caused by *E. coli* or *S. intermedius* in dogs. The PK / PD modeling was performed to determine the efficacy of oral orbifloxacin 5 mg / kg diclofaxine or 2.5 mg / kg orally every 24 hours from *E. coli* or *S. intermedius* infections in dogs. A Monte Carlo simulation of the pharmacokinetic parameters of 10,000 events was performed. PK values were obtained from studies in dogs, where they determined AUC₂₄ values of 9.34 ± 2.09 µg / ml for difloxacin and AUC₂₄ of 12.72 ± 2.29 µg / ml for orbifloxacin. Then, PK / PD modeling was performed to determine the likelihood of reaching corresponding AUC₂₄ / CIM₉₀ indices in the MIC range of 0.062 - 0.5ug / ml. The probability of obtaining bacteriology cure after treatment with either drug decreased significantly for infections caused by *E. coli* or *S. intermedius* with MICs greater than 0.125æg / ml. The comparative

analysis of the estimated efficacy rates for the two drugs evaluated determined that there are no significant differences for the treatment of infections caused by *E. coli* or *S. intermedius* in the MIC range studied. These results indicate that despite the difference in the doses administered the efficacy of both treatments did not present significant differences. However, in cases with higher MICs, dose adjustments should be made.

Keywords: pharmacodynamics, pharmacokinetics, fluorquinolones, dose optimization

Comparación de la eficacia de difloxacin y orbifloxacin0 en el tratamiento de las infecciones de E. Coli y S. Intermedius en perros

RESUMEN. El objetivo del presente trabajo fue evaluar y comparar el efecto de cambios en la CIM, en las tasas de eficacia de difloxacin y orbifloxacin en el tratamiento de las infecciones bacterianas causadas por *E. coli* o *S. intermedius* en perros. Se realizó el modelado PK / PD para la determinación de la eficacia del tratamiento con 5 mg / kg de diclofaxina o 2,5 mg / kg de orbifloxacin por vía oral cada 24 horas de infecciones causadas por *E. coli* o *S. intermedius* en perros. Se realizó una simulación de Monte Carlo de los parámetros farmacocinéticos de 10.000 eventos. Los valores de PK se obtuvieron de estudios realizados en perros, donde determinaron valores de AUC_{24} de 9.34 ± 2.09 ug / ml para difloxacin y de AUC_{24} de 12.72 ± 2.29 ug h / ml para orbifloxacin. A continuación, se realizó el modelado PK / PD para determinar las tasas de probabilidad de alcanzar los índices AUC_{24} / CIM_{90} de corresponsales, en el intervalo de CIM de 0.062 - 0.5ug / ml. La probabilidad de obtener la cura bacteriológica después del tratamiento con cualquiera de los fármacos disminuyó significativamente para infecciones causadas por *E. coli* o *S. intermedius* con CIM superiores a 0.125 ug / ml. El análisis comparativo de las tasas de eficacia estimadas para los dos fármacos evaluados determinó que no existen diferencias significativas en el tratamiento de las infecciones causadas por *E. coli* o *S. intermedius* en el intervalo de CIM estudiados. Estos resultados indican que a pesar de la diferencia en la dosis administrada la eficacia de ambos tratamientos no presenta diferencias significativas. Sin embargo, para casos con CIM superiores se deben realizar ajustes en las dosis.

Palabras claves: farmacodinámica, farmacocinética, fluorquinolonas, optimización de dosis

Introdução

Fluoroquinolonas são agentes antibacterianos sintéticos introduzidos em medicina veterinária, primeiro como enrofloxacin ([Evans & Chapple, 2002](#); [Heinen, 1999](#)). As fluorquinolonas atualmente são uma das maiores classes de agentes antimicrobianos sendo utilizadas, mundialmente, no tratamento de infecções de origem bacteriana ([Martinez et al., 2006](#); [Trouchon & Lefebvre, 2016](#)). Este grupo de fármacos foi se desenvolvendo de forma a ultrapassar grande parte das suas adversidades, possuindo um espectro de ação amplo, boa disponibilidade oral, melhor difusão para os tecidos, uma meia vida maior e uma toxicidade consideravelmente reduzida ([Silva & Hollenbach, 2010](#); [Trouchon & Lefebvre, 2016](#)). De acordo com [Scholar \(2002\)](#) as fluoroquinolonas atuam por inibição da atividade catalítica de duas enzimas responsáveis e essenciais à replicação e transcrição do DNA bacteriano: a DNA girase e a topoisomerase IV (topoisomerasas do tipo II). A

enrofloxacin tem uma substituição de flúor, a difloxacin tem duas substituições de flúor e a orbifloxacin tem uma substituição de três moléculas de flúor, mas a presença de mais de um flúor não aumenta os efeitos antibacterianos ([Silva & Hollenbach, 2010](#); [Trouchon & Lefebvre, 2016](#)). As fluoroquinolonas são considerados antibióticos lipossolúveis, porem dentre deste grupo os menos lipossolúveis como marbofloxacin, orbifloxacin têm um volume de distribuição (Vd) menor do que aquelas com maior lipossolubilidade como enrofloxacin e difloxacin ([Frazier et al., 2000](#)). Uma explicação para esta observação é que os fármacos mais lipossolúveis apresentam maiores concentrações intracelulares, mas maior ligação tecidual também poderia explicar as diferenças no volume de distribuição ([Trouchon & Lefebvre, 2016](#)). Existem estudos que determinam os parâmetros farmacocinético de difloxacin e orbifloxacin via oral em cães ([Heinen, 2002](#)). Todavia, não existem estudos que determinem a eficácia frente a mudanças da susceptibilidade bacteriana. A

utilização dos modelos PK/PD conjuntamente com o método de simulação de Monte Carlo foi descrita por [Dudley & Ambrose \(2000\)](#) e por [Trang et al. \(2017\)](#) e atualmente é a principal metodologia empregada para a avaliação e otimização de doses terapêuticas de antibióticos ([Abdelraouf et al., 2017](#); [Gieschke & Serafin, 2014](#); [Toutain et al., 2007](#); [Toutain et al., 2016](#); [Toutain et al., 2017](#)).

Este trabalho foi realizado para avaliar e comparar o efeito de mudanças na CIM, nas taxas de eficácia de difloxacina e orbifloxacina no tratamento das infecções bacterianas causadas por *E. coli* ou *S. intermedius* em cães.

Material e métodos

Realizou-se um modelamento PK/PD para a determinação da eficácia do tratamento com 5 mg/kg de difloxacina ou 2,5 mg/kg de orbifloxacina via oral a cada 24 horas de infecções causadas por *E. Coli* *S. intermedius* em cães. O parâmetro de eficácia utilizado foi o índice da área sob da curva da concentração plasmática em função do tempo/concentração inibitória mínima (ASC₂₄/MIC₉₀) ([Ahmad et al., 2016](#); [Toutain et al., 2007](#)). Os índices a AUC₂₄/CIM₉₀ de utilizados foram 73 para *E. coli* e 37 para *S. intermedius* para difloxacina e 102 para *E. coli* e 51 para *S. intermedius* para Orbifloxacina ([Heinen, 2002](#)). Foi realizada uma simulação de Monte Carlo dos parâmetros farmacocinéticos de 10.000 eventos. Os valores de PK foram obtidos de estudos realizados em cães, onde determinaram valores de AUC₂₄ de 9.34 ± 2.09 ug/ml para difloxacina e de AUC₂₄ de 12.72 ± 2.29 ug h/ml para orbifloxacina ([Figura 1](#)) ([Heinen, 2002](#)). Seguidamente foi realizado modelamento PK/PD para determinar as taxas de probabilidade de atingir os índices AUC₂₄/CIM₉₀ de correspondientes, no intervalo de CIM de 0.062 – 0.5ug/ml segundo a metodologia descrita por [Dudley & Ambrose \(2000\)](#) e [Trang et al. \(2017\)](#). A análise estatística foi realizada no programa Excel e no programa BioEstat 5.0. Foram comparadas as taxas de eficácia correspondentes a cada CIM estudada mediante o teste de independência do Qui-Quadrado com uma significância de (P = 0,01).

Resultados e discussão

Na [figura 1](#) se apresenta a razão da concentração plasmática de difloxacina e orbifloxacina em cães e as CIM avaliadas. O presente estudo possibilitou determinar mudanças

nas taxas de eficácia relacionadas com mudanças na CIM para difloxacina e para orbifloxacina.

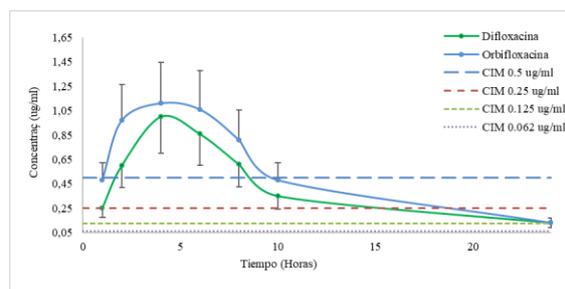


Figura 1: Relação da farmacocinética (media e desvio padrão) de difloxacina na dose de 5 mg/kg e de orbifloxacina na dose de 2,5 mg/kg via oral em cães e as concentrações inibitórias mínimas das bactérias infectantes (CIM) (adaptado de [Heinen \(2002\)](#)).

Para difloxacina as taxas de eficácia estimadas para *E. coli* foram de 99%; 54%; 0%; e 0% e segundo as CIM das cepas 0,062; 0,125; 0,25 e 0,5 respectivamente. A probabilidade de obter a cura bacteriológica após o tratamento diminuiu significativamente para infecções causadas por bactérias com CIM superiores a 0,062 ug/ml (P < 0,001). Enquanto que as taxas de eficácia estimadas para *S. intermedius* foram de 100%; 99%; 50%; e 0% e segundo as CIM das cepas 0,062; 0,125; 0,25 e 0,5 respectivamente. A probabilidade de obter a cura bacteriológica após o tratamento diminuiu significativamente para infecções causadas por bactérias com CIM superiores a 0,125 ug/ml (P < 0,001) ([Figura 2](#)).

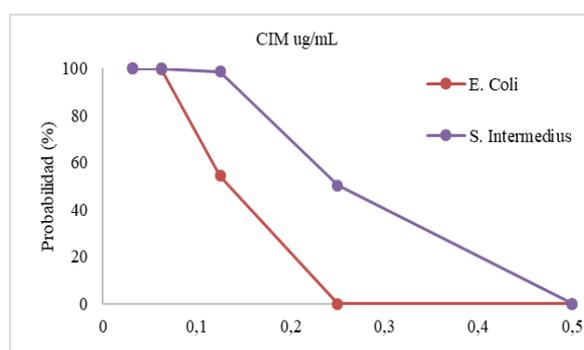


Figura 2. Probabilidade de atingir o índice ASC₂₄/CIM₉₀ após o tratamento com 5 mg/kg de Difloxacina via oral em cães segundo a CIM do microrganismo infectante baseado na simulação de Monte Carlo (n=10.000).

Nos análises realizados com orbifloxacina as taxas de eficácia estimadas para *E. coli* foram de 99%; 50%; 0%; e 0% e segundo as CIM das cepas 0,062; 0,125; 0,25 e 0,5 respectivamente. A probabilidade de obter a cura bacteriológica após o tratamento diminuiu significativamente para infecções causadas por bactérias com CIM superiores a 0,062ug/ml (P < 0,001). Enquanto

que as taxas eficácia estimadas para *S. intermedius* foram de 100%; 99%; 51%; e 0% e segundo as CIM das cepas 0,062; 0,125; 0,25 e 0,5 respectivamente. A probabilidade de obter a cura bacteriologia após o tratamento diminuiu significativamente para infecções causadas por bactérias com CIM superiores a 0.125 ug/ml ($P < 0,001$) ([Figura 3](#)).

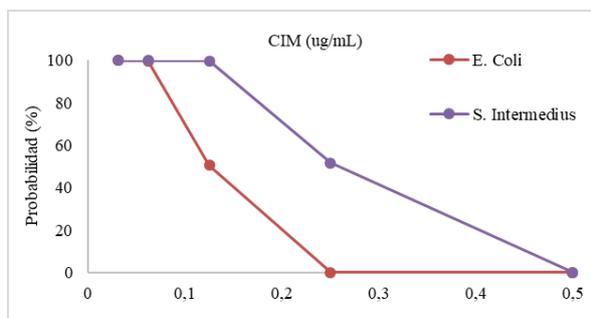


Figura 3. Probabilidade de atingir o índice ASC_{24}/CIM_{90} após o tratamento com 2.5 mg/kg de Orifloxacina via oral em cães segundo a CIM do microrganismo infectante baseado na simulação de Monte Carlo ($n = 10.000$).

Os resultados demonstraram que a doses de 5mg/kg de difloxacina e doses de 2,5mg/kg de orbifloxacina via oral apresentam taxas de eficácia adequadas para o tratamento de infecções por cepas de *E. coli* com CIM de até 0.062 ug/ml e por cepas de *S. intermedius* com CIM de até 0.125 ug/ml. O analise comparativo das taxas de eficácia estimadas para os dois fármacos avaliado determinou que não existem diferenças significativas para o tratamento de infecções causadas por *E. coli* ou *S.intermedius* no intervalo de CIM estudados ($P > 0.05$) ([Figura 4 e 5](#)). Estes resultados indicam que apesar da diferença na dose administrada a eficácia de ambos tratamentos não apresenta diferenças significativas. Porém para casos com CIM superiores deveriam ser realizados ajustes nas doses.

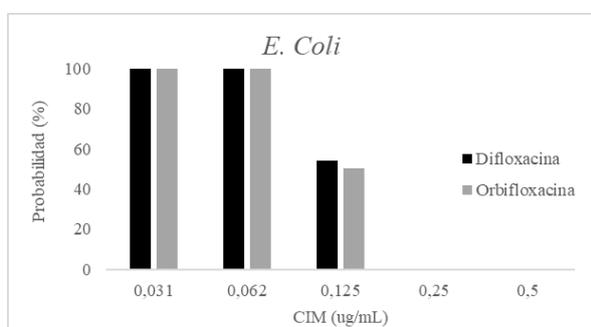


Figura 4: Probabilidade de atingir o índice ASC_{24}/CIM_{90} após o tratamento com 5 mg/kg de difloxacina ou com 2.5 mg/kg de orbifloxacina via oral em cães segundo a CIM da cepa de *E. Coli* infectante baseado na simulação de Monte Carlo ($n = 10.000$).

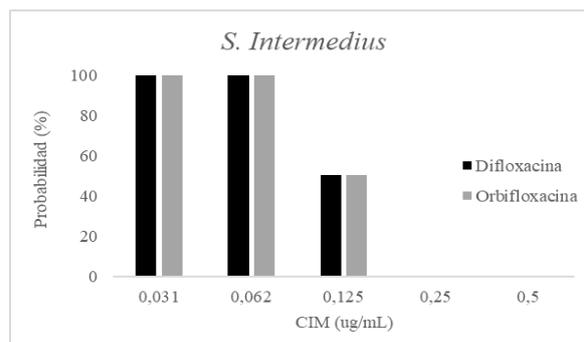


Figura 5: Probabilidade de atingir o índice ASC_{24}/CIM_{90} após o tratamento com 5 mg/kg de difloxacina ou com 2.5 mg/kg de orbifloxacina via oral em cães segundo a CIM da cepa de *S. Intermedius* infectante baseado na simulação de Monte Carlo ($n = 10.000$).

A falha terapêutica pode ser de origem farmacocinético (PK), farmacodinâmica (PD) ou por uma combinação de ambos ([Toutain et al., 2016](#)). Mediante o analise PK/PD e segundo o índice AUC_{24}/CIM_{90} atingido é possível identificar os casos onde a doses utilizada apresenta risco de falha terapêutica ([Ahmad et al., 2016](#)), seguidamente o ajuste de doses permitiria atingir o sucesso terapêutico assim como também a desenvolvimento de resistência ([Abdelraouf et al., 2017](#); [Balaje et al., 2013](#); [Linder et al., 2016](#)).

Indivíduos que apresentem alterações fisiológicas como por exemplo aumentos do débito cardíaco provocado por estados hiperdinâmicos determinam diminuição da disposição plasmática de antibióticos ([Roberts et al., 2014](#)). Por tanto, nestes casos o uso das doses propostas no presente estudo deve ser avaliado cuidadosamente principalmente para o tratamento de cepas de *S. intermedius* com CIM de 0.125 ug/ml e de *E. coli* com CIM de 0,062ug/ml.

Conclusão

O presente estudo permite afirmar que apesar da diferença na dose administrada entre difloxacina e orbifloxacina a eficácia de ambos tratamentos é equivalente. Porém para casos com CIM superiores deveriam ser realizados ajustes nas doses. Isso deixa em evidencia a necessidade de incorporar no protocolo terapêutico o isolamento bacteriológico, a determinação da CIM para avaliar a necessidade otimização de doses fim

de evitar falhas terapêuticas e consequentemente potencializar o desenvolvimento de resistência.

Referências

- Abdelraouf, K., Linder, K. E., Nailor, M. D., & Nicolau, D. P. 2017. Predicting and preventing antimicrobial resistance utilizing pharmacodynamics: part II Gram-negative bacteria. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 13(7), 705-714.
- Ahmad, I., Huang, L., Hao, H., Sanders, P., & Yuan, Z. (2016). Application of PK/PD modeling in veterinary field: dose optimization and drug resistance prediction. *BioMed Research International*, 2016, 1-12.
- Balaje, R. M., Sidhu, P. K., Kaur, G., & Rampal, S. 2013. Mutant prevention concentration and PK-PD relationships of enrofloxacin for *Pasteurella multocida* in buffalo calves. *Research in Veterinary Science*, 95(3), 1114-1124.
- Dudley, M. N., & Ambrose, P. G. 2000. Pharmacodynamics in the study of drug resistance and establishing in vitro susceptibility breakpoints: ready for prime time. *Current Opinion in Microbiology*, 3(5), 515-521.
- Evans, T., & Chapple, N. 2002. The animal health market. *Nature Reviews Drug Discovery*, 1(12), 937-938.
- Frazier, D. L., Thompson, L., Trettien, A., & Evans, E. L. 2000. Comparison of fluoroquinolone pharmacokinetic parameters after treatment with marbofloxacin, enrofloxacin, and difloxacin in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 23(5), 293-302.
- Gieschke, R., & Serafin, D. 2014. Pharmacologic modeling. In Ronald, G. & Daniel S. (Eds.), *Development of Innovative Drugs via Modeling with MATLAB* (pp. 87-141): Springer.
- Heinen, E. 1999. Comparative pharmacokinetics of enrofloxacin and difloxacin as well as their main metabolites in dogs. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 21(12), 12-18.
- Heinen, E. 2002. Comparative serum pharmacokinetics of the fluoroquinolones enrofloxacin, difloxacin, marbofloxacin, and orbifloxacin in dogs after single oral administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 25(1), 1-5.
- Linder, K. E., Nicolau, D. P., & Nailor, M. D. 2016. Predicting and preventing antimicrobial resistance utilizing pharmacodynamics: Part I gram positive bacteria. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 12(3), 267-280.
- Martinez, M., McDermott, P., & Walker, R. 2006. Pharmacology of the fluoroquinolones: a perspective for the use in domestic animals. *The Veterinary Journal*, 172(1), 10-28.
- Roberts, J. A., Abdul-Aziz, M. H., Lipman, J., Mouton, J. W., Vinks, A. A., Felton, T. W., . . . Schentag, J. J. 2014. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(6), 498-509.
- Scholar, E. M. 2002. Fluoroquinolones: past, present and future of a novel group of antibacterial agents. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 66(2), 164-171.
- Silva, J., & Hollenbach, C. 2010. Fluoroquinolonas resistência bacteriana na medicina veterinária. *Arquivo do Instituto Biológico, São Paulo*, 77(2), 363-369.
- Toutain, P.-L., Bousquet-Mélou, A., & Martinez, M. 2007. AUC/MIC: a PK/PD index for antibiotics with a time dimension or simply a dimensionless scoring factor? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 60(6), 1185-1188.
- Toutain, P.-L., Ferran, A. A., Bousquet-Melou, A., Pelligand, L., & Lees, P. 2016. Veterinary medicine needs new green antimicrobial drugs. *Frontiers in Microbiology*, 7, 1-16.
- Toutain, P. L., Potter, T., Pelligand, L., Lacroix, M., Illambas, J., & Lees, P. 2017. Standard PK/PD concepts can be applied to determine a dosage regimen for a macrolide: the case of tulathromycin in the calf. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 40(1), 16-27.
- Trang, M., Dudley, M. N., & Bhavnani, S. M. 2017. Use of Monte Carlo simulation and considerations for PK-PD targets to support antibacterial dose selection. *Current Opinion in Pharmacology*, 36, 107-113.
- Trouchon, T., & Lefebvre, S. 2016. A review of enrofloxacin for veterinary use. *Open Journal of Veterinary Medicine*, 6(2), 40-58.

Recebido: 23 Setembro, 2018.

Aprovado: 25 Outubro, 2018.

Publicado: 10 Dezembro, 2018.

Licenciamento: Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.