

CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO

ANTIBIÓTICO DA CLASSE DAS FLUOROQUINOLONAS

FÓRMULA MOLECULAR

$C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$

PESO MOLECULAR

385,82 g/mol

CAS

86393-32-0

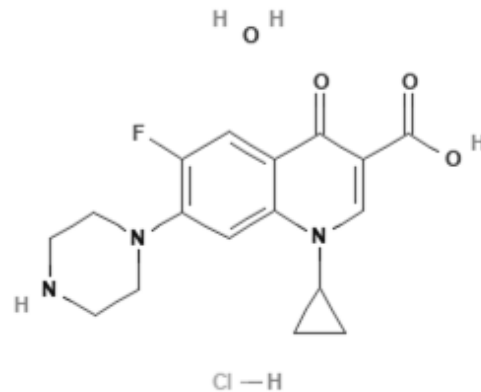
DCB

09410

CLASSE

Antibiótico bactericida de 2ª geração da classe das fluoroquinolonas

ESTRUTURA QUÍMICA



INDICAÇÃO

O ciprofloxacino, apesar de ser um medicamento de uso humano, tem sido usado em pequenos animais para o tratamento de diversas infecções, abrangendo desde infecções de pele, tecidos moles e até mesmo pneumonias.^{1,2}

Outras indicações clínicas sugeridas:³

- ✓ Infecções do trato urinário, principalmente as causadas por *Pseudomonas aeruginosa*;
- ✓ Infecções do trato respiratório por Gram-negativos;
- ✓ Infecções do trato gastrointestinal;
- ✓ Prostatites;
- ✓ Otites externas;
- ✓ Infecções cutâneas, como piodermites;
- ✓ Osteomielites por Gram-negativos;
- ✓ Endocardite estafilocócica;
- ✓ Meningoencefalites.

A absorção do ciprofloxacino, quando administrado por via oral em cães e gatos, é variável e potencialmente baixa, o que implica na necessidade de doses mais elevadas em comparação com o enrofloxacin ou o marbofloxacino. Isso sugere que o ciprofloxacino pode servir como uma alternativa ao enrofloxacin quando se deseja uma forma de dosagem oral maior. Contudo, é fundamental destacar que esses dois compostos não podem ser considerados equivalentes devido às suas diferenças farmacocinéticas.^{1,2,4}

MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo de ação do ciprofloxacino é amplamente reconhecido pela sua eficácia antibacteriana. Seu efeito é dependente da concentração, levando à morte celular bacteriana em cerca de 20 a 30 minutos após a exposição. Ele atua como um agente bactericida, inibindo a DNA girase e a síntese de DNA e RNA nas células bacterianas. Esse processo resulta em um amplo espectro antimicrobiano. O ciprofloxacino é particularmente ativo contra bacilos Gram-negativos, incluindo membros da família Enterobacteriaceae, e também exerce alguma ação sobre cocos Gram-positivos, como o *Staphylococcus*. Destaca-se que o ciprofloxacino demonstra maior eficácia contra *Pseudomonas aeruginosa* em comparação com outras fluoroquinolonas, embora a resistência ainda possa ocorrer. Notavelmente, bactérias multirresistentes, como os bacilos Gram-negativos da família Enterobacteriaceae e cepas de *Staphylococcus* resistentes à meticilina, tendem a desenvolver resistência ao ciprofloxacino, bem como a outras fluoroquinolonas. Portanto, a compreensão desse mecanismo de ação e a consideração das tendências de resistência são essenciais ao utilizar o ciprofloxacino como agente antimicrobiano.^{1,2,4}

CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO

ANTIBIÓTICO DA CLASSE DAS FLUORQUINOLONAS

FARMACOCINÉTICA

Absorção: A absorção oral do ciprofloxacino em cães tem apresentado alta variabilidade, podendo chegar de 74% a 97%, mas também já foi relatada em 42%. Em gatos, a absorção oral é baixa (22-33%). Em equinos, a absorção oral é inferior a 10% e assim, o medicamento não deve ser administrado a estes animais.¹ Devido à ampla variação na absorção oral de comprimidos, a dose necessária para atingir a concentração alvo de inibição de bactérias varia de 12 a 52 mg/kg, com uma dose média de 25 mg/kg a cada 24 horas para bactérias com concentração inibitória mínima $\leq 0,25 \mu\text{g/mL}$.⁵

Distribuição: O ciprofloxacino é amplamente distribuído nos tecidos. As concentrações excedem as concentrações no soro nos rins, vesícula biliar, fígado, pulmões, próstata e tecidos urogenitais. Presente em altas concentrações na maioria dos fluidos (saliva, secreções nasais e brônquicas, escarro, linfa, fluido peritoneal e bile). As concentrações mais baixas são relatadas nos ossos, músculos, gordura e pele.⁵

Penetração no Sistema Nervoso Central (SNC): As concentrações no líquido cefalorraquidiano são inferiores a 10%, a menos que haja inflamação, o que aumenta a penetração.⁵

Metabolismo: O ciprofloxacino é um dos metabólitos do enrofloxacino. Aproximadamente 15% a 50% dos medicamentos são eliminados inalterados na urina por meio de secreção tubular e filtração glomerular. Enrofloxacino/ciprofloxacino são metabolizadas em vários metabólitos menos ativos do que os compostos originários. Cerca de 10% a 40% do enrofloxacino circulante é metabolizada em ciprofloxacino na maioria das espécies. Esses metabólitos são eliminados tanto na urina quanto nas fezes. Devido aos meios de eliminação dupla (renal e hepática), pacientes com função renal severamente comprometida podem ter meias-vidas ligeiramente prolongadas e níveis séricos mais elevados, mas podem não requerer ajuste na dosagem.^{4,5}

Meia-vida: A meia-vida de eliminação plasmática em cães é de 2 a 3 horas, semelhante a outras espécies.^{4,5} O ciprofloxacino é ligeiramente solúvel em água.

EFEITOS ADVERSOS

Altas concentrações de fluoroquinolonas podem causar toxicidade no sistema nervoso central (CNS), especialmente em animais com insuficiência renal. O ciprofloxacino pode ocasionalmente causar vômitos. Em doses elevadas, pode causar náusea, vômito e diarreia. Até o momento, não foram relatados casos de cegueira em gatos devido ao ciprofloxacino. Todas as fluoroquinolonas podem causar artropatia em animais jovens. Os cães são mais sensíveis entre 4 a 28 semanas de idade. Cães grandes em crescimento rápido são os mais suscetíveis.^{1,2,5}

CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicado em casos de hipersensibilidade às fluoroquinolonas. Evite ou reduza a dose em pacientes com insuficiência renal. Evite o uso em animais grávidos, lactantes ou jovens devido à artropatia. Cães grandes em crescimento rápido com idades entre 4 e 28 semanas são os mais suscetíveis. Use com cautela em pacientes com distúrbios do sistema nervoso central conhecidos ou suspeitos, uma vez que estimulação do CNS pode ocorrer. Pode prolongar o intervalo QT, use com cautela em pacientes com doença cardíaca preexistente. Use com cautela em animais que possam ser propensos a convulsões, como epilépticos. Não é recomendado administrar ciprofloxacino em cavalos.^{1,2,5}

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações medicamentosas a seguir foram relatadas ou são teoricamente possíveis em humanos ou animais que receberam ciprofloxacino, e podem ser significativas em pacientes veterinários:⁴

CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO

ANTIBIÓTICO DA CLASSE DAS FLUORQUINOLONAS

- ✓ **Outros Antibióticos** (Aminoglicosídeos, Cefalosporinas de 3ª Geração, Penicilinas de amplo espectro): podem demonstrar efeito sinérgico em algumas bactérias, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, quando combinados com o ciprofloxacino. Embora o enrofloxacin/ciprofloxacino tenha uma atividade mínima contra microrganismos anaeróbios, foi relatada sinergia *in vitro* ao ser utilizado em conjunto com clindamicina contra cepas de *Peptostreptococcus*, *Lactobacillus* e *Bacteroides fragilis*.
- ✓ **Antiácidos/Produtos Lácteos** (Mg^{++} , Al^{+++} , Ca^{++}): podem se ligar ao ciprofloxacino e dificultar sua absorção. É aconselhável administrar com pelo menos duas horas de intervalo do ciprofloxacino.
- ✓ **Ferro, Zinco (oral)**: podem diminuir a absorção do ciprofloxacino. É recomendado separar as doses por pelo menos duas horas.
- ✓ **Ciclosporina**: fluoroquinolonas podem exacerbar a nefrotoxicidade e reduzir o metabolismo da ciclosporina, usada sistemicamente.
- ✓ **Gliburida**: é possível ocorrer hipoglicemia grave se usada em conjunto com o ciprofloxacino.
- ✓ **Metotrexato**: uso concomitante pode aumentar os níveis de metotrexato, levando a toxicidades.
- ✓ **Nitrofurantoína**: uso concomitante pode diminuir a atividade antimicrobiana das fluoroquinolonas; não sendo recomendado.
- ✓ **Fenitoína**: o ciprofloxacino pode alterar os níveis de fenitoína.
- ✓ **Probenecida**: bloqueia a secreção tubular do ciprofloxacino e pode aumentar o nível sanguíneo e a meia-vida do ciprofloxacino.
- ✓ **Quinidina**: aumento do risco de cardiotoxicidade quando usada em conjunto com o ciprofloxacino.
- ✓ **Sucralfato**: pode inibir a absorção do ciprofloxacino; aconselhável administrar esses medicamentos com pelo menos 2 horas de intervalo.
- ✓ **Teofilina**: o ciprofloxacino pode aumentar os níveis de teofilina no sangue.
- ✓ **Varfarina**: potencial para aumento dos efeitos da varfarina.
- ✓ **AINEs**: pode ocorrer interação medicamentosa com AINEs por excitação do SNC.⁵

DOSES

CÃES: 10-25 mg/kg, via oral, 1 vez ao dia.^{1,2,4,5}

5 - 20 mg/kg, via oral, 2 vezes ao dia.^{4,6}

GATOS: 20 mg/kg, via oral, 1 vez ao dia.^{1,2,5}

5 - 20 mg/kg, via oral, 2 vezes ao dia.^{4,6}

FARMACOTÉCNICA

Sugestão de excipientes:

Cápsula: Lauril sulfato de sódio 1%, Aerosil 0,2%, Amido 75-25%, Celulose microcristalina 19,8-65,8%, Glicolato Na amido 4-8% (variação depende da dosagem prescrita).

Xarope: Cloridrato de ciprofloxacino conforme prescrição médica veterinária, agente umectante 5%, Goma xantana 0,2%, agente acidulante 0,406%, agente tampão (alcalinizante) qs, Edulcorante 1%, Cloreto de sódio 0,05%, Flavorizante 2,1%, Água qs, Xarope simples qsp 100 mL.

CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO

ANTIBIÓTICO DA CLASSE DAS FLUORQUINOLONAS

Biscoito: Biscovet®

Pasta: Pastavet®

Obs.: Não misturar em soluções ou frascos contendo alumínio, cálcio, ferro ou zinco, devido a possibilidade de quelação.¹

Fator de equivalência: 1,16

MODO DE CONSERVAÇÃO

Conservar em temperatura ambiente de 15 a 30°C, ao abrigo da luz direta e da umidade. Manter fora do alcance de crianças e animais domésticos.

Xarope: armazenar sob refrigeração e acondicionado em frasco de vidro ou PET âmbar. Estável por 14 dias sob refrigeração. O pH ideal é 3,3 - 4,5 (degradação substancial ocorre em pH > 6,0).

REVISÃO DE LITERATURA

NEVES; TUDURY; DA COSTA, 2010⁷

O tratamento da disquespondilite em animais sem deficiência neurológica, ou com deficiência neurológica leve, consiste no uso de antibiótico que seja efetivo contra o microrganismo, determinado por hemocultura, urocultura ou punção aspirativa. Os antibióticos que geralmente são efetivos para esta finalidade são as cefalosporinas, ou as penicilinas resistentes a beta-lactamase. A combinação de trimetoprim com sulfonamidas, ou cloranfenicol, é menos efetiva, mas menos dispendiosa. A antibioticoterapia é selecionada com base nos resultados de cultura e antibiograma. Se não houver resultados desses exames pode-se usar combinações de trimetoprim com sulfadiazina ou cefalexina. Outros antibióticos que podem ser considerados em casos específicos são o enrofloxacino (5 mg/kg, VO, q12h) e o ciprofloxacino (5,5-11 mg/kg, VO, q12h), devendo-se continuar a antibioticoterapia por 6-8 semanas.

SILVA; HOLLENBACH, 2010⁸

As fluoroquinolonas se caracterizam por uma boa atividade antimicrobiana, inclusive contra microrganismos poucos susceptíveis ou resistentes. Têm um excelente comportamento farmacocinético, com fácil administração, são poucos os dados de interação com outros fármacos, permitindo seu uso concomitante com outros medicamentos sem riscos aumentando assim seu índice terapêutico, possui boa absorção e uma distribuição tissular que garante uma concentração mínima inibitória frente à maioria dos micro-organismos causadores das enfermidades dos animais. Estes fármacos representam, sem dúvida, uma excelente ferramenta para o manejo clínico na medicina veterinária. No entanto dados de resistência microbiana justificam o cumprimento das recomendações da Organização Mundial de Saúde para o uso seguro destes antimicrobianos.

SOUZA et al., 2004⁹

O ciprofloxacino é um potente antibiótico da classe fluorquinolonas que possui um amplo espectro de atividade contra vários microrganismos patogênicos que atingem os humanos e os animais. É um antibiótico de primeira escolha na terapia de infecções urinárias complicadas e de diarreias bacterianas. É também um agente alternativo para o tratamento de várias doenças sexualmente transmissíveis, bem como de osteomielite e alguns casos de feridas. O cloridrato de ciprofloxacino é um importante medicamento contra o bioterrorismo para o tratamento do trato respiratório, sendo a única droga aprovada pelo FDA para o tratamento após exposição ao antraz inalado.

CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO

ANTIBIÓTICO DA CLASSE DAS FLUORQUINOLONAS

REFERÊNCIAS

1. PAPICH, M. G. **Papich Handbook of Veterinary Medicine**. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2020. 1026 p.
2. PAPICH, M. G. **Manual Saunders Terapia Veterinária - Pequenos e Grandes Animais**. Tradução: Sílvia M. Spada et. al. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 858 p.
3. ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária: consulta rápida**. 1 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. 569 p.
4. PLUMB, D. C. **Veterinary Drug Handbook**. 7ª ed. Stockholm: Pharma Vet., 2011. 4053 p.
5. WIEBE, V. J. **Drug therapy for infectious diseases of the dog and cat**. [s.l.]: Wiley-Blackwell, 2015. 328 p.
6. VIANA, F. A. B. **Guia Terapêutico Veterinário**. 4 ed. Lagoa Santa: CEM, 2019. 528 p.
7. NEVES, I. V.; TUDURY, E. A.; DA COSTA, R. C. Fármacos utilizados no tratamento das afecções neurológicas de cães e gatos. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 31, n. 3, p. 745-766, 2010. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/4457/445744097026.pdf>>. Acesso em: 31 out. 2023.
8. SILVA, J. M. B.; HOLLENBACH, C. B. Fluoroquinolonas x Resistência bacteriana na medicina veterinária. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 77, p. 363-369, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1808-1657v77p3632010>>. Acesso em: 31 out. 2023.
9. SOUZA, M. V. N. et al. Ciprofloxacina, uma importante fluorquinolona no combate ao antraz. **Rev. Bras. Farm.**, v. 85, n. 1, p. 13-18, 2004.