

ENROFLOXACINO

ANTIBIÓTICO DA CLASSE DAS FLUOROQUINOLONAS

FÓRMULA MOLECULAR

$C_{19}H_{22}FN_3O_3$

PESO MOLECULAR

359,40 g/mol

CAS

93106-60-6

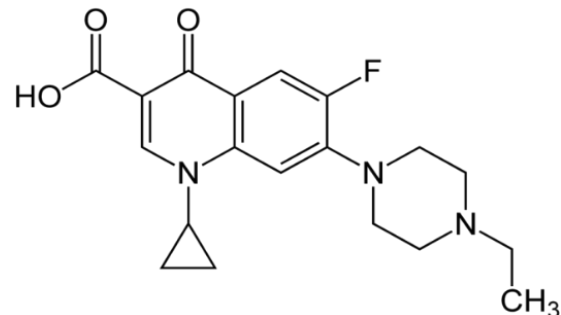
DCB

03412

CLASSE

Antibiótico bactericida de 2ª geração da classe das fluoroquinolonas

ESTRUTURA QUÍMICA



INDICAÇÃO

O enrofloxacin é um antibiótico da classe das fluoroquinolonas usado para tratar infecções bacterianas em várias espécies, incluindo cães, gatos, animais exóticos e cavalos. Pode ser usado no tratamento de infecções de pele e tecidos moles, infecções do trato urinário em cães e gatos, infecções por *Chlamydomphila felis* em gatos e colite ulcerativa causada por *Escherichia coli* em cães. Também é eficaz no tratamento de infecções por *Rickettsia* em cães, mas não tem atividade contra infecções por *Ehrlichia*. Sua segurança e eficácia o tornam uma escolha comum em animais exóticos para o tratamento de várias infecções causadas por diferentes patógenos. Em cavalos, é utilizado para tratar diversas infecções de tecidos moles e respiratórias.^{1,2}

O uso de fluoroquinolonas deve ser preferencialmente reservado para infecções em que os testes de cultura e sensibilidade indicam uma resposta clínica positiva. As fluoroquinolonas demonstram eficácia contra *Mycoplasma* e uma variedade de organismos Gram-positivos e Gram-negativos, incluindo *Pasteurella*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Mycobacterium*, *Proteus* e *Salmonella*. Entretanto, sua eficácia é limitada quando se trata de anaeróbios estritos.^{3,4}

Outras indicações clínicas sugeridas:⁵

- ✓ 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.

O enrofloxacin é aprovado pela FDA para uso em cães e gatos. Porém importante observar que a dosagem em gatos é restrita (5 mg/kg). Portanto, o uso do enrofloxacin deve ser feito com base nas orientações apropriadas para cada espécie.⁶

MECANISMO DE AÇÃO

O enrofloxacin é um antibiótico bactericida de 2ª geração da classe das fluoroquinolonas. Sua atividade é dependente da concentração, com a morte das células bacterianas suscetíveis ocorrendo dentro de 20 a 30 minutos de exposição. Seu mecanismo de ação ocorre inibindo a DNA girase nas bactérias, o que impede a

ENROFLOXACINO

ANTIBIÓTICO DA CLASSE DAS FLUORQUINOLONAS

síntese de DNA e RNA. Ele possui um amplo espectro de atividade. Em muitas espécies animais, o enrofloxacino é parcialmente convertido em ciprofloxacino, um metabólito ativo que contribui para os efeitos antibacterianos. O ciprofloxacino pode representar cerca de 10% a 20% da concentração total em gatos e cães.^{1,2,4,6}

Tanto o enrofloxacino quanto o ciprofloxacino têm espectros de atividade semelhantes. Esses agentes têm boa atividade contra a maioria das espécies e cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Enterobacter*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Aeromonas*, *Haemophilus*, *Proteus*, *Yersinia*, *Serratia* e espécies *Vibrio*. Do ponto de vista comercial, enrofloxacino e ciprofloxacino têm os menores valores de CIM (Concentração Inibitória Mínima) para a maioria desses patógenos tratados. Outros organismos geralmente suscetíveis incluem *Brucella* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Staphylococcus* (incluindo cepas produtoras de penicilinase e resistentes à metilicina), *Mycoplasma* e *Mycobacterium* spp. Apresenta baixa atividade contra a maioria dos *Streptococcus* e bactérias anaeróbias.⁶ A compreensão do mecanismo de ação e a consideração das tendências de resistência são essenciais ao utilizar o enrofloxacino como agente antimicrobiano.

FARMACOCINÉTICA

Absorção: Após administração oral, a biodisponibilidade varia de 75% a 80% em cães, sendo as concentrações plasmáticas em cães são proporcionais à dose oral. A absorção oral em gatos é próxima de 100%, e em cavalos varia entre 60% e 80%. A absorção é rápida e quase completa em até 30 minutos após doses intramusculares (IM) em cães.^{1,6,7}

Distribuição: O enrofloxacino é amplamente distribuído nos tecidos, com altas concentrações nos rins, vesícula biliar, fígado, pulmões, próstata e tecidos urogenitais. Presente em altas concentrações na urina de cães e na maioria dos outros fluidos (saliva, secreções nasais e brônquicas, escarro, linfa, fluido peritoneal e bile). As concentrações mais baixas são relatadas em ossos, músculos, gordura e pele.⁷ Em cães, o volume de distribuição (VD) é de 2,5 a 5 L/kg e concentrações máximas de 1,5 a 2 mcg/mL após uma dose de 5 mg/kg. A taxa de ligação a proteínas plasmáticas em cães é de 27 a 34%. Em gatos, o VD varia de 3 a 6 L/kg e concentração máxima de 1 a 1,5 mcg/mL após uma dose de 5 mg/kg. Em cavalos, o VD é cerca de 1,25 L/kg e concentração máxima de 1,4 mcg/mL após uma dose média de 6 mg/kg. A taxa de ligação a proteínas plasmáticas em cavalos é de 22%.^{1,6}

Penetração no Sistema Nervoso Central (SNC): O enrofloxacino tem penetração limitada no líquido cefalorraquidiano, inferiores a 10%.⁷

Metabolismo: O enrofloxacino é metabolizado no fígado para ciprofloxacino, um metabólito desmetil ativo que representa cerca de 10-20% da concentração plasmática. O enrofloxacino e o ciprofloxacino são eliminados por via renal e não-renal. Aproximadamente 15-50% é excretado inalterado na urina, por secreção tubular e filtração glomerular. Os metabólitos são eliminados tanto na urina quanto nas fezes.^{6,7}

Meia-vida: A meia-vida de eliminação aproximada em diversas espécies são: cães 3 a 5 horas; gatos 4 a 7 horas; cavalos 5 a 10 horas; tartarugas 18 horas; e jacarés 55 horas.^{1,6,7}

EFEITOS ADVERSOS

Altas concentrações podem causar toxicidade no sistema nervoso central, principalmente em animais com insuficiência renal. Pode causar vômitos ocasionais e, em doses elevadas, náuseas e diarreia.^{1-3,6} Todos os fluoroquinolonas podem provocar artropatia em animais entre 4 e 28 semanas de vida, sendo os cães de grande porte e rápido crescimento os mais sensíveis.^{1,2}

Em cães, ocorreram raramente casos de aumento das enzimas hepáticas, ataxia, convulsões, depressão, letargia e nervosismo. Reações de hipersensibilidade ou cristalúria também são possíveis.⁶

ENROFLOXACINO

ANTIBIÓTICO DA CLASSE DAS FLUORQUINOLONAS

Em gatos, casos raros de toxicidade ocular foram relatados, caracterizados por midríase, degeneração da retina e cegueira. Esses efeitos geralmente foram observados em faixas de dosagem mais elevadas (>15 mg/kg). Por este motivo foram empregadas restrições nas doses utilizadas em gatos para um máximo de 5 mg/kg/dia. Outros efeitos adversos raros em gatos podem incluir vômitos, anorexia, aumento das enzimas hepáticas, diarreia, ataxia, convulsões, depressão/letargia, vocalização e agressão.^{1-4,6}

Em cavalos, a administração oral de uma solução concentrada (100 mg/mL) causou lesões na mucosa.^{1,2}

Em aves, lesões nas articulações foram induzidas em pombos filhotes com altas doses de enrofloxacino, e em todas as espécies, pode ocorrer necrose muscular após a administração intramuscular. Excitação e diarreia foram relatadas em tartarugas-das-Galápagos.⁸

O enrofloxacino deve ser usado com cautela em animais epiléticos até que mais informações estejam disponíveis, pois em humanos eles potencializam os efeitos adversos do sistema nervoso central quando administrados simultaneamente com AINEs (anti-inflamatórios não esteroidal).^{4,8}

CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicado em casos de hipersensibilidade às fluoroquinolonas. Evite ou reduza a dose em pacientes com insuficiência renal ou hepática. 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. Use com cautela em animais que possam ser propensos a convulsões, como epiléticos. Use com cautela em pacientes com doença cardíaca pré-existente devido ao prolongamento do intervalo QT. Não é recomendado administrar enrofloxacino em potros. Não administrar em gatos em doses maiores que 5,0 mg/kg/dia. Evitar o uso em gatos idosos.¹⁻⁷ Fluoroquinolonas são relativamente contraindicadas em pequenos mamíferos em crescimento, uma vez que anormalidades na cartilagem foram relatadas em jovens camundongos, ratos, porquinhos-da-índia e coelhos após a administração de fluoroquinolonas semelhantes ao enrofloxacino.⁸

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:⁶

- ✓ **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 enrofloxacino 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*.⁶
- ✓ **Antiácidos/Produtos Lácteos** (Mg⁺⁺, Al⁺⁺⁺, Ca⁺⁺): podem se ligar ao enrofloxacino e dificultar sua absorção. É aconselhável administrar com pelo menos duas horas de intervalo do enrofloxacino.^{1,2,4-7}
- ✓ **Ferro, Zinco (oral)**: podem diminuir a absorção do enrofloxacino. É recomendado separar as doses por pelo menos duas horas.^{1,2,4-7}
- ✓ **Ciclosporina**: fluoroquinolonas podem exacerbar a nefrotoxicidade e reduzir o metabolismo da ciclosporina, usada sistemicamente.^{4,6,7}
- ✓ **Gliburida**: é possível ocorrer hipoglicemia grave se usada em conjunto com o enrofloxacino.⁶
- ✓ **Metotrexato**: uso concomitante pode aumentar os níveis de metotrexato, levando a toxicidades.⁶

ENROFLOXACINO

ANTIBIÓTICO DA CLASSE DAS FLUORQUINOLONAS

- ✓ **Nitrofurantoína:** uso concomitante pode diminuir a atividade antimicrobiana das fluoroquinolonas; não sendo recomendado.⁶
- ✓ **Fenitoína:** o enrofloxacino pode alterar os níveis de fenitoína.⁶
- ✓ **Probenecida:** bloqueia a secreção tubular do enrofloxacino e pode aumentar o nível sanguíneo e a meia-vida do enrofloxacino.⁶
- ✓ **Quinidina:** aumento do risco de cardiotoxicidade quando usada em conjunto com o enrofloxacino.⁶
- ✓ **Sucralfato:** pode inibir a absorção do enrofloxacino; aconselhável administrar esses medicamentos com pelo menos 2 horas de intervalo.^{1,2,4,6,7}
- ✓ **Teofilina:** o enrofloxacino pode elevar os níveis de teofilina no sangue; em cães, os níveis de teofilina podem aumentar cerca de 30-50%.^{1,2,4,6,7}
- ✓ **Varfarina:** potencial para aumento dos efeitos da varfarina.⁴⁻⁶
- ✓ **AINEs:** pode ocorrer interação medicamentosa com AINEs por excitação do SNC.^{5,7}

DOSES

CÃES: 5,0 - 20,0 mg/kg, via oral, 1 a 2 vezes ao dia.^{1,2,6,7}

2,5 - 5,0 mg/kg, via oral, 2 vezes ao dia.^{3,6}

GATOS: 5,0 mg/kg, via oral, 1 a 2 vezes ao dia.^{1,2,4,6,7}

2,5 - 5,0 mg/kg, via oral, 2 vezes ao dia.^{3,4}

EQUINOS: 7,5 - 10,0 mg/kg, via oral, 1 vez ao dia.^{1,2}

2,5 mg/kg, via oral, 2 vezes ao dia.³

5,0 - 7,5 mg/kg, via oral, 1 vez ao dia. (Enxaguar a boca do animal após administração do medicamento.)⁶

FERRETS: 10,0 - 20,0 mg/kg, via oral, 1 a 2 vezes ao dia.^{3,6}

PEQUENOS MAMÍFEROS: 5,0 - 10,0 mg/kg, via oral, 1 a 2 vezes ao dia.^{1-3,6,8}

50 - 200 mg/litro de água de bebida.^{3,6}

AVES: 5,0 - 20,0 mg/kg, via oral, 2 vezes ao dia.^{1-3,6,8}

100 - 200 mg/litro de água de bebida.⁸

RÉPTEIS: 5,0 - 10,0 mg/kg, via oral, 1 vez ao dia ou em dias alternados.^{1-3,8}

FARMACOTÉCNICA

Sugestão de excipientes:

Cápsula: Aerosil 1%, Celulose microcristalina qsp.

Xarope: pode ser manipulado em xarope simples.

Biscoito: Biscovet®

Pasta: Pastavet®

Obs.: Não misturar em soluções ou frascos contendo alumínio, cálcio, ferro ou zinco, devido a possibilidade de quelação.^{1,2}

ENROFLOXACINO

ANTIBIÓTICO DA CLASSE DAS FLUORQUINOLONAS

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: Estável por 60 dias armazenado em temperatura ambiente e acondicionado em frasco de PET âmbar.

REVISÃO DE LITERATURA

BLONDEAU et al., 2012 ⁹

O enrofloxacinó é um antibiótico da classe das fluoroquinolonas usado para tratar infecções em animais de companhia. Seu espectro antimicrobiano abrange tanto bactérias Gram-positivas quanto Gram-negativas e demonstra atividade bactericida dependente da concentração. Em cães e gatos, o enrofloxacinó é parcialmente metabolizado em ciprofloxacino, e ambos os agentes ativos circulam simultaneamente nos animais tratados em proporções de aproximadamente 60-70% de enrofloxacinó para 30-40% de ciprofloxacino. Neste estudo, descobriu-se que a combinação de enrofloxacinó e ciprofloxacino elimina eficazmente certas bactérias encontradas em animais de companhia, como *Escherichia coli*, *Staphylococcus pseudintermedius* e *Pseudomonas aeruginosa*. O enrofloxacinó é mais eficaz contra *S. pseudintermedius*, enquanto o ciprofloxacino é melhor contra *P. aeruginosa*. A combinação de ambos não mostrou antagonismo. Isso amplia as opções de tratamento para infecções em animais de estimação.

DIAS, 2011 ¹⁰

Avaliou as propriedades bactericida e concentração-dependente do enrofloxacinó quando utilizada no dobro da dose padrão, uma vez ao dia durante 7 dias no tratamento da infecção de trato urinário complicada (ITUC) no cão. Concluiu que o tratamento aplicado 10mg/kg a cada 24 horas durante 7 dias foi eficaz nos casos de ITUC em que as anomalias estruturais e funcionais foram resolvidas.

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. VIANA, F. A. B. **Guia Terapêutico Veterinário**. 4 ed. Lagoa Santa: CEM, 2019. 528 p.
4. ALLERTON, F. **BSAVA Small Animal Formulary, Part A: Canine and Feline**. 10. ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2020. 498 p.
5. ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária: consulta rápida**. 1 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. 569 p.
6. PLUMB, D. C. **Veterinary Drug Handbook**. 7ª ed. Stockholm: Pharma Vet., 2011. 4053 p.
7. WIEBE, V. J. **Drug therapy for infectious diseases of the dog and cat**. [s.l.]: Wiley-Blackwell, 2015. 328 p.
8. HEDLEY, J. **BSAVA Small Animal Formulary, Part B: Exotic Pets**. 10. ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2020. 348 p.
9. BLONDEAU, J. M. et al. *In vitro* killing of *Escherichia coli*, *Staphylococcus pseudintermedius* and *Pseudomonas aeruginosa* by enrofloxacin in combination with its active metabolite ciprofloxacin using clinically relevant drug concentrations in the dog and cat. **Veterinary microbiology**, v. 155, n. 2-4, p. 284-290, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.08.015>>. Acesso em: 31 out. 2023.
10. DIAS, I. F. N. **Estudo longitudinal da eficácia da enrofloxacinó no tratamento da infecção do tracto urinário complicada no cão**. 2011. 24 p. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) -Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Tecnica de Lisboa, Portugal. 2011.