

**MELHORIA DA EFICÁCIA DO FLORFENICOL NO TRATAMENTO
DE PNEUMONIA CAPRINA CAUSADA POR *Pasteurella
multocida* E *Mannheimia haemolytica***

*(Improving the effectiveness of florfenicol in the treatment of caprine pneumonia
by *Pasteurella multocida* and *Mannheimia haemolytica*)*

Emanuely Ramos TAMEIRÃO¹; Laura Gaspar SCALDAFERRI¹;
Sheila Rezler WOSIACKI²; Hugo Shisei TOMA¹; Marcos FERRANTE^{1*}

¹Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Lavras, Campus Universitário,
Avenida Sol, Lavras/MG. CEP: 37.200-900; ²Curso de Medicina Veterinária da
Universidade Estadual de Maringá. *E-mail: marcos.ferrante@ufla.br

RESUMO

O objetivo do presente trabalho é avaliar a eficácia do tratamento do florfenicol na dose tradicional de 20mg/kg, administrado por via intramuscular e intravenosa, no tratamento de pneumonia por *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica*, utilizando o modelamento farmacocinético/farmacodinâmico (PK/PD). Para isso, foi realizada uma simulação de Monte Carlo dos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos, em seguida, efetuou-se o modelamento PK/PD para determinar as taxas de eficácia no tratamento dessa infecção bacteriana, segundo o valor da concentração inibitória mínima (CIM) das bactérias, considerando o intervalo de 0,125 - 4µg/mL. Pela via intramuscular, a probabilidade de se atingir o índice de erradicação bacteriológica foi de 100%, com a CIM de até 0,25µg/mL, efeito bactericida de 100% com CIM até 0,5µg/mL e efeito bacteriostático de 100% com CIM até 1µg/mL. Já pela via intravenosa, a probabilidade de erradicação bacteriológica foi de 100% com CIM até 0,5µg/mL e efeito bacteriostático com probabilidades de 100% e 83% com CIMs de 2 e 4µg/mL, respectivamente. O tratamento com florfenicol na dose de 20mg/kg, via intramuscular, diminuiu de forma significativa para infecções causadas por microrganismos com CIM superior a 0,5µg/mL, porém, pela via intravenosa, os efeitos antibacterianos foram eficientes para CIMs maiores, como as de 2 e 4µg/mL (p<0.01). Este estudo evidencia a necessidade de se incorporar no protocolo terapêutico o isolamento bacteriológico e levar em consideração a via de administração para que haja a otimização da dose tradicional, a fim de evitar falhas na terapia antimicrobiana, potencializando uma resistência microbiana.

Palavras-chave: Antibioticoterapia, infecção bacteriana, medicina individualizada.

ABSTRACT

The objective of the present work is to evaluate the efficacy of the treatment of florfenicol in the traditional dose of 20mg/kg administered intramuscularly and intravenously, in the treatment of pneumonia by *Pasteurella multocida* and *Mannheimia haemolytica*, using pharmacokinetic / pharmacodynamic modeling (PK/PD). A Monte Carlo simulation of the pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters was carried out, and then the PK / PD modeling was performed to determine the efficacy rates in the treatment of this bacterial infection, according to the minimum inhibitory concentration (MIC) value of the bacteria, considering the range of 0.125 - 4µg/mL. Through the intramuscular route, the probability of reaching the bacteriological eradication rate was 100%, with the MIC up to 0.25µg/mL; bactericidal effect of 100% with MIC up to 0.5µg/mL and bacteriostatic effect of 100% with MIC up to 1µg/mL. Intravenously, the probability of bacteriological eradication was 100% with MIC up to 0.5µg/mL and bacteriostatic effect with probabilities of 100% and 83% with MICs of 2 and 4µg/mL, respectively. Treatment with florfenicol at a dose of 20mg/kg, intramuscularly, decreased significantly for infections caused by microorganisms with MIC greater than 0.5µg/mL, however, intravenously the antibacterial effects were efficient for MICs larger than those of 2 and 4µg/mL (p<0.01). This study highlights the need to incorporate bacteriological isolation into the therapeutic protocol and take into account the route of administration in order to optimize the traditional dose in order to avoid flaws in antimicrobial therapy, enhancing microbial resistance.

Key words: Antibiotic therapy, bacterial infection, individualized medicine.

INTRODUÇÃO

A caprinocultura é bastante expressiva no Brasil, principalmente na Região Nordeste, na qual oferece, à população, emprego e fonte de renda, através da produção de leite, carne e pele caprina (COSTA *et al.*, 2008).

Uma das enfermidades que acometem caprinos de todas as idades, de caráter mundial, é a pneumonia. Os patógenos do trato respiratório, isolados nessa espécie, mais comuns são as bactérias *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida* (HAWARI, 2008). Quanto ao tratamento, estudos demonstram que o antibiótico de amplo espectro florfenicol é ativo *in vitro* e *in vivo* contra *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Haemophilus somnus* (LOBELL, 1994). Os estudos feitos por Elitok *et al.* (2015) indicam que há uma eficácia clínica comprovada no tratamento de pasteurelose caprina usando florfenicol, sendo este, portanto, um fármaco de escolha para pneumonia bacteriana em cabras.

Com o advento da multirresistência às drogas antimicrobianas, é idealizado fazer o tratamento após uma cultura de sensibilidade do fármaco à bactéria causadora da infecção, por meio do teste da concentração inibitória mínima (CIM) (BOOTHE *et al.*, 2015). O modelamento PK/PD, juntamente com a aplicação de um método de simulação de Monte Carlo, permite estabelecer a avaliação e otimização de doses terapêuticas dos antibióticos (WEI *et al.*, 2017).

Para o florfenicol, o índice PK/PD adequado é indicado pela área sob a curva (ASC) de tempo de concentração plasmática, de 0 a 24 horas, sobre a CIM dos microrganismos infectantes (ASC₂₄/CIM) (AHMAD *et al.*, 2016). Esse índice, então, determina qual será o efeito diante da dose administrada, que como demonstrado por Dorey (2017), pode ter o efeito bacteriostático, bactericida ou de erradicação bacteriológica, este ocorre quando a redução do número de bactérias é maior que 4log₁₀.

Portanto, a simulação de Monte Carlo, juntamente com os parâmetros PK/PD, possibilita estimar a resposta antibiótica no organismo animal, procurando o sucesso na terapia com redução da resistência bacteriana.

O objetivo deste trabalho foi comparar o efeito do florfenicol nas doses de 20mg/kg para o tratamento de pneumonia por *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica*, com diferentes CIMs, em cabras, utilizando o modelamento PK/PD.

MATERIAL E MÉTODOS

Delineamento experimental e origem dos dados

A análise da eficácia foi feita através da simulação de Monte Carlo e o tratamento foi realizado com o florfenicol na dose de 20mg/kg, via intramuscular e intravenosa, em cabras, segundo o valor da CIM bacteriana isolada, no intervalo de 0.125 - 4µg/mL.

Os valores farmacocinéticos (PK) foram adquiridos a partir de um estudo realizado em cabras (n=6), no qual foram determinadas as concentrações plasmáticas até 24 horas após a administração do fármaco, sendo que as concentrações séricas de florfenicol foram feitas mediante dois métodos analíticos: ensaio microbiológico e cromatografia líquida de alta eficiência. No estudo realizado por Verma *et al.* (2009), foram determinados os valores de ASC 0-24 horas das concentrações plasmáticas de 27,6±1,03 e 63,22±7,6µg h/mL, após a dose de 20mg/kg, via intramuscular e intravenosa, respectivamente (Fig. 01).

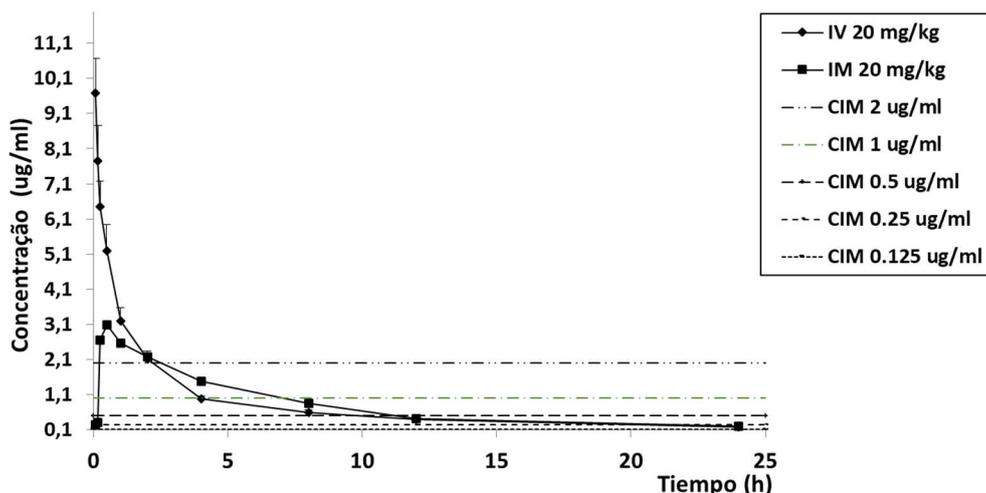


Figura 01: Concentração plasmática do florfenicol (20mg/kg) em função do tempo de administração em cabras, por via intramuscular e intravenosa e concentrações inibitórias mínimas das bactérias infectantes. (Adaptado de VERMA *et al.*, 2009)

Modelamento PK/PD e Simulação de Monte Carlo

Após a coleta dos dados de área sob a curva (ASC), foram simulados valores para uma população de 10.000 indivíduos (ODA, 2011 e SHARMA *et al.*, 2016). Em seguida, foi avaliada a eficácia para cada indivíduo, tomando como parâmetro os índices PK/PD da área sob a curva da concentração plasmática, em função do tempo (0-24 horas), pela concentração inibitória mínima (90) (ASC_{24}/CIM_{90}), estabelecidos por Dorey *et al.* (2017) (Fig. 02).

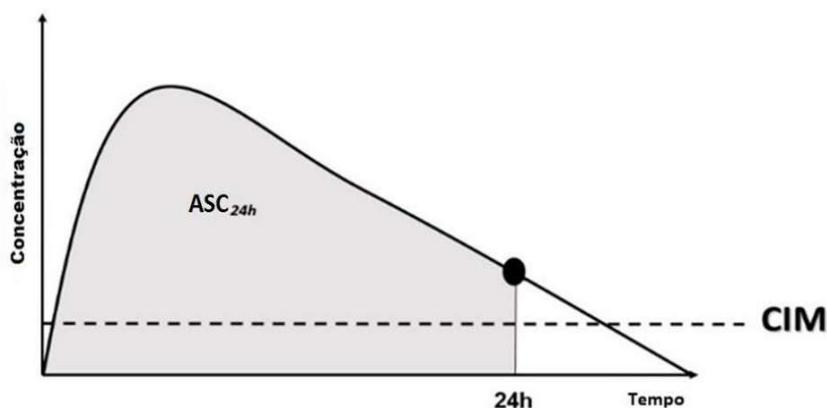


Figura 02: Relação entre os parâmetros farmacocinéticos (PK) e farmacodinâmicos (PD).

Obs.: PK = área sob a curva de tempo de concentração no plasma de 0 a 24 horas (ASC_{24}); PD = concentração inibitória mínima (CIM). (Adaptado de AHMAD *et al.*, 2016)

A eficácia do efeito antibacteriano da dose tradicional do florfenicol foi determinada em três níveis de inibição do crescimento microbiano, são eles: ação bacteriostática, bactericida e erradicação bacteriológica, isto é, quando a redução bacteriana é maior que 4 Log (Fig. 03). Os índices ASC_{24}/CIM_{90} que indicam efeito bacteriostático, bactericida e erradicação bacteriológica, foram 14, 43 e 63, respectivamente (DOREY *et al.*, 2017).

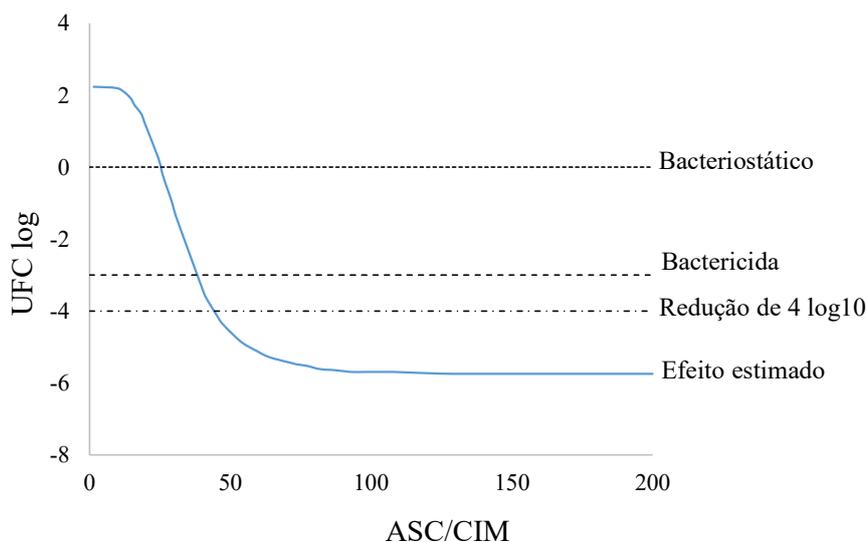


Figura 03: Relação entre a área sob a curva de tempo de concentração no plasma de 0 a 24 horas (ASC_{24}) e concentração inibitória mínima (CIM).

Obs.: em função da contagem bacteriana de unidades formadoras de colônias a partir da contagem inicial (\log_{10} UFC/mL). (Adaptado de DOREY *et al.*, 2017)

Análise Estatística

A análise estatística e a simulação de Monte Carlo foram realizadas no programa Excel (ODA, 2011; SHARMA *et al.*, 2016). 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 ao nível de 1% ($p < 0,01$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O florfenicol é um antibiótico análogo ao cloranfenicol, mas possui largo espectro de ação, além de ter boa capacidade de distribuição pelos tecidos. A presença de um átomo de flúor em sua molécula impede a acetilação promovida pela enzima cloranfenicol-acetiltransferase, tornando as cepas bacterianas que são resistentes ao cloranfenicol e ao tianfenicol sensíveis ao florfenicol (PARK *et al.*, 2008).

O florfenicol é um antibiótico de amplo espectro, eficaz contra muitos organismos Gram-positivos e Gram-negativos. Tradicionalmente, o florfenicol foi considerado de efeito bacteriostático (MOORE, 2009). No entanto, estudos PK/PD demonstram que, dependendo dos índices ASC/CIM atingidos, seu efeito pode variar entre erradicação bacteriológica, efeito bactericida ou efeito bacteriostático (DOREY *et al.*, 2017). O conceito de erradicação bacteriológica corresponde a uma redução da carga bacteriana de 4 log e permite identificar o nível de efeito antibacteriano associando com a cura bacteriológica nos casos clínicos (LEES *et al.*, 2015; LEES *et al.*, 2017; DOREY *et al.*, 2017).

Sabe-se que o sucesso da antibioticoterapia também depende da relação entre a concentração da droga no sítio de infecção e a concentração inibitória mínima das bactérias causadoras da infecção (Ahmad *et al.*, 2016). Por isso, deve-se atentar para a importância da

escolha correta do fármaco e da dose para o tratamento (BOOTHE *et al.*, 2015; ABDELRAOUF *et al.*, 2017; BLOT *et al.*, 2017). Nesse sentido, estudos de farmacocinética realizados com florfenicol demonstraram a alta penetração do fármaco no tecido pulmonar. (QIAN *et al.*, 2017; YANG *et al.*, 2017).

O florfenicol demonstrou ser eficaz no tratamento de pleuropneumonia causada por micoplasma em cabras, após uma única dose de 20mg/kg, via intramuscular (WANG *et al.*, 2011). A eficácia, observada após uma única dose, pode ter sido favorecida pelos baixos valores de CIM ($0,18 \pm 0,07 \mu\text{g/mL}$) descritos por Wang *et al.* (2011). Em outro estudo, realizado por Ural *et al.* (2011), verificou-se que o tratamento com uma dose de 20mg/kg de florfenicol, pela via subcutânea, foi eficaz em cordeiros com infecção natural por *M. haemolytica* no trato respiratório. Nesse caso, as bactérias foram isoladas e foi descrita sua sensibilidade ao florfenicol, mas não foram descritos os valores de CIMs. Em relação à terapêutica clínica para pasteurelose em cabras, a eficácia de florfenicol foi demonstrada em animais naturalmente infectados, após tratamento com duas administrações na dose de 20mg/kg, via intramuscular, separadas por 48 horas. Nesse estudo, também foram indicadas as susceptibilidades das cepas causadoras da infecção, todavia, não foram descritos os valores das CIMs (ELITOK, 2015).

Portanto, a falta de conhecimento dos valores das CIMs das bactérias causadoras da infecção, em todos esses estudos, indica que a extrapolação não deve ser feita para casos clínicos causados por CIMs moderadamente elevadas, ou seja, infecções por bactérias com CIMs superiores a $0,5 \mu\text{g/mL}$ apresentaram baixa resposta ao tratamento, no entanto, isso poderia ser revertido com o ajuste de dose para essa CIM superior específica (Fig. 04).

Neste trabalho de simulação, foi possível estimar a eficácia da dose tradicional de 20mg/kg de florfenicol, via intramuscular e via intravenosa, para o tratamento de pneumonia em cabras, considerando as probabilidades de atingir o efeito desejado, e, também, a susceptibilidade bacteriana frente às diferentes CIMs. Para bactérias com CIM de até $0,25 \mu\text{g/mL}$, a probabilidade de se obter a erradicação bacteriológica foi de 100%. Bactérias com CIM de $0,5 \mu\text{g/mL}$ apresentaram 100% de probabilidade de obter efeito bactericida e bactérias com CIM de $1 \mu\text{g/mL}$ apresentaram efeito bacteriostático de 100%. Finalmente, bactérias com CIMs de 2 e $4 \mu\text{g/mL}$ não apresentaram resultados satisfatórios (Fig. 04).

Os resultados evidenciaram que, após a administração de 20mg/kg de florfenicol pela via intravenosa, os efeitos antibacterianos foram eficientes para CIMs maiores, comparados com os da via intramuscular ($p < 0,01$). Para bactérias com CIM de até $0,5 \mu\text{g/mL}$, a probabilidade de se obter a erradicação bacteriológica foi de 100%. Bactérias com CIM de $1 \mu\text{g/mL}$ apresentaram 51% de efeito de erradicação bacteriológica e 53% de probabilidade de obter efeito bactericida, por fim, bactérias com CIMs de 2 e $4 \mu\text{g/mL}$ apresentaram efeito bacteriostático de 100% e 83%, respectivamente (Fig. 05).

Os resultados demonstraram que a dose de 20mg/kg de florfenicol via intramuscular (IM) e via intravenosa (IV) apresentam taxas de eficácia adequadas para o tratamento de infecções por *P. multocida* e *M. haemolytica*, porém, com diferenças significativas segundo as CIMs das bactérias. A análise comparativa das taxas de eficácia estimadas para as duas vias determinou que a administração IV apresentou melhor efeito de erradicação bacteriológica. No entanto, mesmo a administração IV sendo mais eficaz com relação à via IM, a primeira apresenta uma maior dificuldade de aplicação para o tratamento em condições a campo. Nesse

sentido, estimar as doses de aplicação da via intramuscular, com adequada eficácia para bactérias com CIMs superiores, permitiria o uso dessa via mais prático e com boa eficácia.

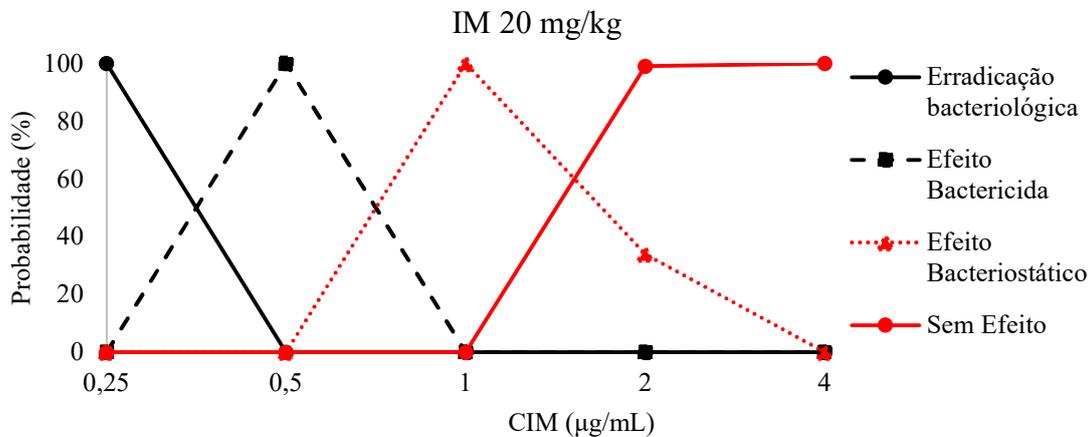


Figura 04: Probabilidade de se atingir o índice ASC 24 /CIM após o tratamento com a dose de 20mg/kg de florfenicol via intramuscular em cabras, de acordo com a distribuição de frequências de CIM. (Baseado na simulação de Monte Carlo, n=10.000)

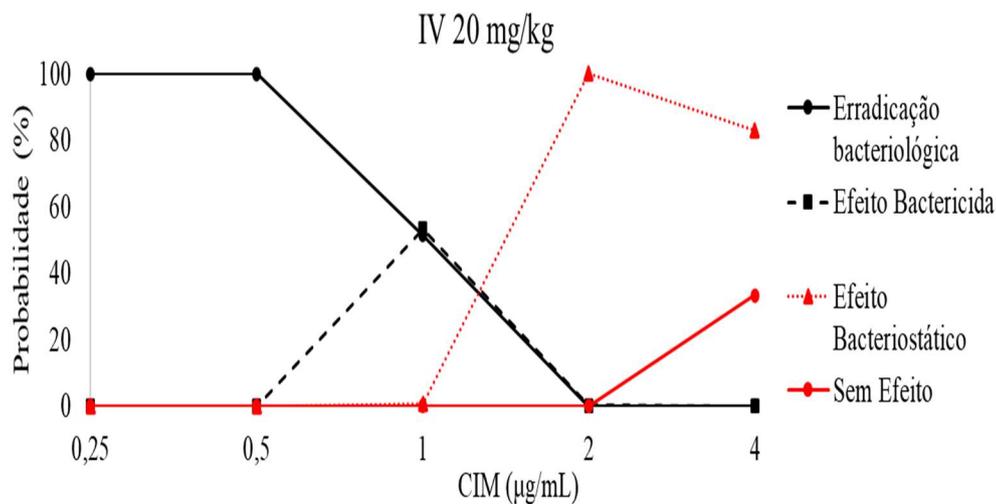


Figura 05: Probabilidade de se atingir o índice ASC 24 /CIM após o tratamento com a dose de 20mg/kg de florfenicol via intravenosa em cabras, de acordo com a distribuição de frequências de CIM. (Baseado na simulação de Monte Carlo, n=10.000)

O desfecho da antibioticoterapia é determinado principalmente pela resultante da interação de dois parâmetros, a concentração do fármaco no sítio da infecção e a concentração requerida pela bactéria para inibir seu crescimento (CIM), para isso, os modelos PK/PD permitem prever este desfecho a partir dos índices PK/PD, como o valor de AUC/CIM (LUO *et al.*, 2019). Logo, os resultados deste trabalho permitiram evidenciar como as diferenças das farmacocinéticas, resultantes da via de administração, impactam na eficácia, demonstrando, assim, a importância de se respeitar a via de administração estabelecida.

Adicionalmente, a variabilidade da farmacocinética também pode ser influenciada pelas diferenças de raça, idade, estado de saúde e condições ambientais dos indivíduos submetidos ao tratamento e, desta forma, impactar no sucesso terapêutico (MOSER *et al.*, 2019). Todas essas variações podem ser consideradas a partir dos cálculos de doses realizados com os modelos de farmacocinética baseados na fisiologia (PB/PK) (LEAVENS *et al.*, 2012; LIN *et al.*, 2015; ABBIATI *et al.*, 2017). Estes modelos são os principais alicerces para a aplicação dos conceitos da medicina individualizada na prática clínica (PARKER *et al.*, 2015; MEALEY *et al.*, 2019; MOSER *et al.*, 2019).

Por outro lado, a variabilidade da suscetibilidade bacteriana dentre isolados em uma região influencia no desfecho terapêutico da dose preconizada (REY *et al.*, 2014; AHMAD *et al.*, 2015; CAO *et al.*, 2015; BHARDWAJ *et al.*, 2018). Para evitar esse tipo de ocorrência, as doses devem ser baseadas no valor da CIM que inclua 95% dos isolados dessa bactéria, conhecido como ponto de corte epidemiológico (MILLER e REIMSCHUESSEL, 2006). O tão conhecido avanço da resistência bacteriana produz alterações dessa dispersão de susceptibilidade bacteriana, aumentando os pontos de corte epidemiológico e tornando obsoletas as doses terapêuticas preconizadas (WHO, 2015; ZHANG *et al.*, 2016; SALMAN *et al.*, 2017; BHARDWAJ *et al.*, 2018; RAWAT *et al.*, 2019).

No Brasil, escassos são os estudos de susceptibilidade bacteriana epidemiológica que permitem realizar a otimização das doses preconizadas para utilizar sem necessidade de verificar a CIM da bactéria infectante, porém, mediante os modelos PK/PD, é possível estimar o efeito de uma dose baseada no valor da CIM da bactéria causadora da infecção, seja em um caso clínico ou em uma população específica, como: rebanho; lote de frangos. (ROBERTS, 2011; AHMAD *et al.*, 2016). Em um estudo de susceptibilidade epidemiológica em 35 isolados de *P. multocida* e *M. haemolytica*, realizado nos Estados Unidos, foram determinados valores de CIMs entre 0,25 e 2µg/mL, com CIM 50 de 0,5µg/mL e CIM 90 de 1µg/mL (BERGE *et al.*, 2006).

Segundo Clothier *et al.* (2012), em outro estudo, também nos Estados Unidos, com 45 isolados de *P. multocida*, determinaram CIMs de 0,5 a 1µg/mL com uma moda de 1µg/mL. Considerando que a distribuição de susceptibilidade epidemiológica do Brasil poderia ser similar às apresentadas nesses estudos, este trabalho demonstra que há falha de eficácia da dose de 20mg/kg, principalmente quando administrada pela via intramuscular (Fig. 06). Deixando em evidência a necessidade da realização de estudos epidemiológicos de suscetibilidade, assim como correspondentes estudos de ajuste das doses preconizadas, a fim de garantir o sucesso terapêutico na caprinocultura brasileira e a diminuição da geração de resistência ao florfenicol.

Diversos antibióticos são indicados para a terapêutica das infecções respiratórias causadas por *P. multocida* e *M. haemolytica* em caprinos, como os macrolídeos: tilmicosina, tilosina, tulatromicina (CLOTHIER *et al.*, 2012); as cefalosporinas de terceira geração: ceftiofur (BERGE *et al.*, 2006); as quinolonas: enrofloxacin, marbofloxacin (BHARDWAJ *et al.*, 2018); os quais, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), são considerados antibióticos de “Máxima Prioridade” para a saúde humana desde 2017. Outros antibióticos também indicados são a amoxicilina-clavulanato e a oxitetraciclina (OLE-MAPENAY e MITEMA, 1997; BERGE *et al.*, 2006), considerados como “Grande Prioridade” e “Muito Importante” pela mesma lista da OMS (WHO, 2015 e 2017).

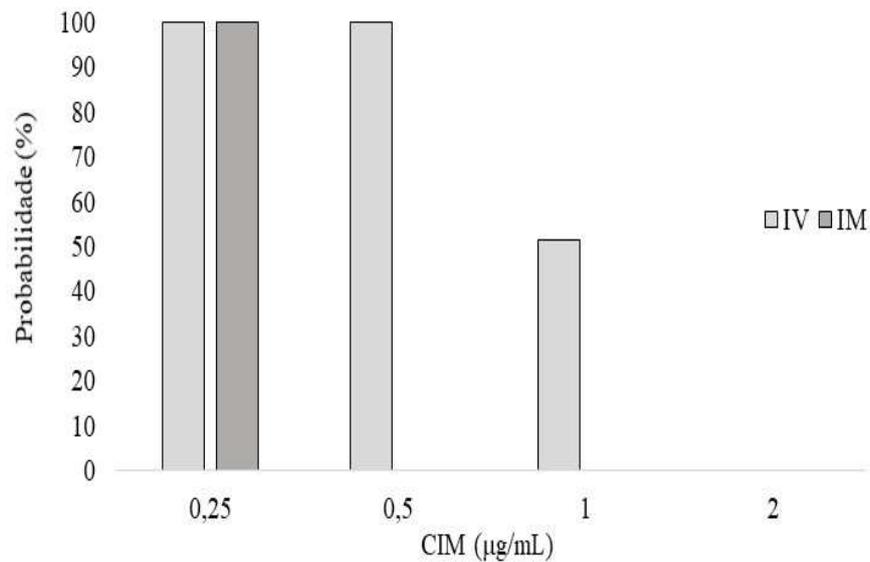


Figura 06: Probabilidade de atingir o índice ASC24/CIM correspondente à erradicação bacteriológica após o tratamento com 20mg/kg de florfenicol via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM) em cabras. (Baseado na simulação de Monte Carlo, n=10.000)

Nesse sentido, florfenicol é um fármaco que apresenta vantagem de escolha, uma vez que é do grupo “Muito Importante” da OMS, logo deveria ser indicado prioritariamente antes dos antibióticos mencionados anteriormente, com exceção da oxitetraciclina que pertence ao mesmo grupo. Porém, devido à desatualização das doses, a respeito dos valores de CIM atuais, existe o risco de não apresentar eficácia adequada e, como consequência, erroneamente promover a escolha dos antibióticos dos grupos “Máxima Prioridade” e “Grande Prioridade”, que deveriam ser utilizados em última instância.

CONCLUSÕES

O presente estudo permitiu determinar que o efeito de erradicação bacteriológica, considerando a dose de 20mg/kg pela via intramuscular para o tratamento de infecções causadas por *P. multocida* e *M. haemolytica* em cabras, tem altas taxas de eficácia frente a bactérias com CIM de até 0,25µg/mL, no entanto, considerando a via intravenosa, a antibioticoterapia atinge CIMs maiores, o efeito de erradicação chega até a CIM de 1µg/mL e o efeito bacteriostático a CIM até 4µg/mL. Portanto, para o tratamento de infecções por microrganismos com CIMs superiores é imprescindível ajustar a dose terapêutica e se atentar à via de administração realizada. Ademais, o presente estudo demonstrou que são necessários estudos que determinem o perfil de susceptibilidade bacteriana das bactérias isoladas de casos clínicos brasileiros e estudos adicionais para determinar o perfil farmacocinético do florfenicol em cabras de raças adaptadas ao Brasil, a fim de determinar a adequada dose do fármaco nesses animais.

REFERÊNCIAS

- ABBIATI, R.A.; CAGNARDI, P.; RAVASIO, G.; VILLA, R.; MANCA, D. A physiologically based model for tramadol pharmacokinetics in horses. *Journal of Theoretical Biology*, v.429, n.1, p.46-51, 2017.
- ABDELRAOUF, K.; LINDER, K.E.; NAILOR, M.D.; NICOLAU, D.P. Predicting and preventing antimicrobial resistance utilizing pharmacodynamics: part II gram-negative bacteria, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, v.13, n.7, p.705-714, 2017.
- AHMAD, I.; HAO, H.; HUANG, L.; SANDERS, P.; WANG, X.; CHEN, D.; TAO, Y.; XIE, S.; XIUHUA, K.; LI, J.; DAN, W.; YUAN, Z. Integration of PK/PD for dose optimization of Cefquinome against *Staphylococcus aureus* causing septicemia in cattle. *Frontiers in Microbiology*, v.6, n.2, p.588-599, 2015.
- AHMAD, I.; HUANG, L.; HAO, H.; SANDERS, P.; YUAN, Z. Application of PK/PD modeling in veterinary field: dose optimization and drug resistance prediction. *BioMed Research International*, v.2016, n.2, p.1-12, 2016.
- ATEF, M.; EL-GENDI, A.Y.; AMER, A.M.; ABD EL-ATY, A.M. Disposition kinetics of florfenicol in goats by using two analytical methods. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, v.48, n.3, p.129-136, 2000.
- BERGE, A.C.B.; SISCHO, W.M.; CRAIGMILL, A.L. Antimicrobial susceptibility patterns of respiratory tract pathogens from sheep and goats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.229, n.8, p.1279-1281, 2006.
- BHARDWAJ, P.; SIDHU, P.K.; LONARE, M.K.; KAUR, R.; DUMKA, V.K.; RAMPAL, S. Pharmacokinetic-pharmacodynamic integration of marbofloxacin after single and repeated intravenous administration in goats. *Research in Veterinary Science*, v.121, n.5, p.111-115, 2018.
- BLOT, S.; LIPMAN, J.; ROBERTS, D.M.; ROBERTS, J.A. The influence of acute kidney injury on antimicrobial dosing in critically ill patients: are dose reductions always necessary? *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v.79, n.1, p.77-84, 2017.
- BOOTHE, D.M.; HARRY, W.; BOOTHE, H.W. Antimicrobial Considerations in the Perioperative. *Veterinary Clinics North America Small Animal Practice*, v.45, n.3, p.585-608, 2015.
- CAO, C.; QU, Y.; SUN, M.; QIU, Z.; HUANG, X.; HUAI, B.; LU, Y.; ZENG, Z. In vivo antimicrobial activity of marbofloxacin against *Pasteurella multocida* in a tissue cage model in calves. *Frontiers in Microbiology*, v.6, n.2, p.759-767, 2015.
- CLOTHIER, K.A.; KINYON, J.M.; GRIFFITH, R.W. Antimicrobial susceptibility patterns and sensitivity to tulathromycin in goat respiratory bacterial isolates, *Veterinary Microbiology*, v.156, n.2, p.178-182, 2012.
- COSTA, R.G.; ALMEIDA, C.C.; PIMENTA FILHO, C.E.; HOLANDA JUNIOR, E.V.; SANTOS, N.M. Caracterização do sistema de produção caprino e ovino na região semi-árida do estado da Paraíba. *Archivos de Zootecnia*, v.57, n.218, p.195-205, 2008.

- DOREY, L.; PELLIGAND, L.; CHENG, Z.; LEES, P. Pharmacokinetic/pharmacodynamics integration and modelling of florfenicol for the pig pneumonia pathogens *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida*. Plos One, v.12, n.5, p.1-17, 2017.
- ELITOK, O.M.; ELITOK, B.; KONAK, S.; DEMIREL, H.H. Clinical efficacy of florfenicol on caprine pasteurellosis. Small Ruminant Research, v.125, n.4, p.142-145, 2015.
- HAWARI, A. D.; HASSAWI, D.S.; SWEISS, M. Isolation and identification of *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida* in sheep and goats using biochemical tests and random amplified polymorphic dna (RAPD) analysis. Journal of Biological Sciences, v.8, n.7, p.1251-1254, 2008.
- LEAVENS, T.L.; TELL, L.A; CLOTHIER K.A, GRIFFITH, R.W, BAYNES, R.E.; RIVIERE, J.E. Development of a physiologically based pharmacokinetic model to predict tulathromycin distribution in goats. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, v.35, n.2, p.121-31, 2012.
- LEES, P.; PELLIGAND, L.; ILLAMBAS, J.; POTTER, T.; LACROIX, M.; RYCROFT, A.; TOUTAIN, P.L. Pharmacokinetic/pharmacodynamic integration and modelling of amoxicillin for the calf pathogens *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida*. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, v.38, n.5, p.457-70, 2015.
- LEES, P.; POTTER, T.; PELLIGAND, L.; TOUTAIN, P.L. Pharmacokinetic–pharmacodynamic integration and modelling of oxytetracycline for the calf pathogens *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida*. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, v.41, n.1, p.28–38, 2017.
- LIN, Z.; LI, M.; GEHRING, R.; RIVIERE, J.E. Development and application of a multiroute physiologically based pharmacokinetic model for oxytetracycline in dogs and humans. Journal of Pharmaceutical Sciences, v.104, n.1, p.233-243, 2015
- LOBELL, R.D.; VARMA, K.J. Johnson J.C.; SAMS, R.A.; GERKEN, D.F.; ASHCRAFT, S.M. Pharmacokinetics of florfenicol following intravenous and intramuscular doses to cattle. The Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, v.17, n.4, p.253-258, 1994.
- LUO, W.; CHEN, D.; WU, M.; LI, Z.; TAO, Y.; LIU, Q.; PAN, Y.; QU, W.; YUAN, Z.; XIE, S. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics models of veterinary antimicrobial agents. Journal of Veterinary Science, v.20, n.4, p.40-67, 2019.
- MEALEY, K.L.; MARTINEZ, S.E.; VILLARINO, N.F.; COURT, M.H. Personalized medicine: going to the dogs? Human Genetics, v.138, n.5, p.467-481, 2019.
- MILLER, R.A.; REIMSCHUESSEL, R. Epidemiologic cutoff values for antimicrobial agents against *Aeromonas salmonicida* isolates determined by frequency distributions of minimal inhibitory concentration and diameter of zone of inhibition data. American Journal of Veterinary Research, v.67, n.11, p.1837-1843, 2006.
- MOORE, E. Florfenicol. Journal of Exotic Pet Medicine, v.16, n.16, p.52-54, 2009.
- MOSER, C.; LERCHE, C.J.; THOMSEN, K.; HARTVIG, T.; SCHIERBECK, J.; JENSEN, P.Ø.; CIOFU, O.; HØIBY, N. Antibiotic therapy as personalized medicine – general

considerations and complicating factors. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica*, v.127, n.5, p.361-371, 2019.

ODA, K. Development of software for antimicrobial PK/PD simulation incorporating Monte Carlo simulation based on Microsoft® Office Excel. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, v.37, n.6, p.335-344, 2011.

OLE-MAPENAY, I.M.; MITEMA, E.S. Efficacy of doxycycline in a goat model of *Pasteurella pneumoniae*: research communication. *Journal of the South African Veterinary Association*, v.68, n.2, p.55-58, 1997.

PARK, B.K.; LIM, J.H.; KIM, M.S.; HWANG, Y.H.; YUN, H.I. Pharmacokinetics of florfenicol and its metabolite, florfenicol amine, in dogs. *Research in Veterinary Science*, v.84, n.1, p.85-89, 2008.

PARKER, S.L., FRANTZESKAKI, F., WALLIS, S.C., DIAKAKI, C., GIAMARELLOU, H., KOULENTI, D., KARAIKOS, I., LIPMAN, J., DIMOPOULOS, G., ROBERTS, J.A. Population pharmacokinetics of fosfomycin in critically ill patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.59, n.10, p.6471-6476, 2015.

QIAN, M.R.; WANG, Q.Y.; YANG, H.; SUN, G.Z.; KE, X.B.; HUANG, L.L.; GAO, J.D.; YANG, J.J.; YANG, B. Diffusion-limited PBPK model for predicting pulmonary pharmacokinetics of florfenicol in pig *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v.40, n.6, p.30-38, 2017.

RAWAT, N.; GILHARE, V.R.; KUSHWAHA, K.K.; HATTIMARE, D.D.; KHAN, F.F.; SHENDE, R.K.; JOLHE, D.K. Isolation and molecular characterization of *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida* associated with pneumonia of goats in Chhattisgarh. *Veterinary World*, v.12, n.2, p.331-336, 2019.

REY, J.F.; LAFFONT, C.M.; CROUBELS, S.; BACKER, P.; ZEMIRLINE, C.; BOUSQUET, E.; GUYONNET, J.; FERRAN, A. A.; BOUSQUET-MELOU, A.; TOUTAIN, P.L. Use of Monte Carlo simulation to determine pharmacodynamic cutoffs of amoxicillin to establish a breakpoint for antimicrobial susceptibility testing in pigs. *American Journal of Veterinary Research*, v.75, n.2, p.124-31, 2014.

ROBERTS, J.A. Using PK/PD to optimize antibiotic dosing for critically ill patients. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, v.12, n.12, p.2070-2079, 2011.

SALMAN, S.; BAIWOG, F.; PAGE-SHARP, M.; GRIFFIN, S.; KARUNAJEEWA, H.A.; MUELLER, I.; ROGERSON, S.J.; SIBA, P.M.; ILETT, K.F.; DAVIS, T. Optimal antimalarial dose regimens for sulfadoxine-pyrimethamine with or without azithromycin in pregnancy based on population pharmacokinetic modeling. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.61, n.5, p.9-16, 2017.

SHARMA, V.D.; SINGLA, A.; CHAUDHARY, M.; KUMAR, M.; BHATNAGAR, A.; KUMAR, S.; TANEJA, M. Dose optimization of ceftriaxone-vancomycin combination using fractional inhibitory concentration kinetics in resistant bacteria. *ADMET and DMPK*, v.4, n.3, p.241-260, 2016.

URAL, K.; ULUTAS, B.; KIRKAN, S.; GULTEKIN, M.; PARIN, U. Florfenicol therapy during natural *Mannheimia haemolytica* infection in sakiz sheep. *Acta Scientiae Veterinariae*, v.39, n.2, p.1-7, 2011.

VERMA, S; AHMAD, A.H.; RAHAL, A.; SINGH, K.P. Pharmacokinetics of florfenicol following single dose intravenous and intramuscular administration in goats. *Journal of Applied Animal Research*, v.36, n.1, p.93-96, 2009.

WANG, D.; CHRISTOPHER, D.; YINGLUN, L. Therapy scheme and pharmacokinetics of injecting florfenicol in contagious caprine pleuropneumonia goats. *Pacific Agriculture and Natural Resources*, v.3, n.1, p.23–28, 2011.

WEI, Y.; JINRU, J.; TINGTING, X.; CHAOQUN, Y.; JIAHENG, F.; PING, S.; YONGHONG, X. Determining optimal dosing regimen of oral administration of dicloxacillin using Monte Carlo simulation. *Drug Design, Development and Therapy*, v.11, n.2, p.1951-1956, 2017.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION, Global Action Plan On Antimicrobial Resistance. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2015. Acesso em 04 de maio de 2020. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1

WORLD HEALTH ORGANIZATION, Critically Important Antimicrobials for Human Medicine, 6th revision. Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR), Geneva, Switzerland, 2017. Acesso em 04 de maio de 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312266/9789241515528-eng.pdf?ua=1>

YANG, B.; GAO, J.D.; CAO, X.Y.; WANG, Q.Y; SUN, G.Z.; YANG, J.J. Lung microdialysis study of florfenicol in pigs after single intramuscular administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v.40, n.5, p.530-538, 2017.

ZHANG, N.; GU, X.; YE, X.; WU, X.; ZHANG, B.; ZHANG, L.; SHEN, X.; JIANG, H.; Ding, H. The PK/PD interactions of doxycycline against *Mycoplasma gallisepticum*. *Frontiers Microbiology*, v.7, n.2, p.653-663, 2016.