

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE SINOP
Programa de Pós-Graduação em Ciências em Saúde

**MODELIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA DA CEFTRIAXONA
VISANDO O TRATAMENTO DE PERITONITE BACTERIANA
ESPONTÂNEA EM EQUINOS**

DÁRIO ANTÔNIO BAPTISTA

Sinop, Mato Grosso
Fevereiro, 2025

DÁRIO ANTÔNIO BAPTISTA

**MODELIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA DA CEFTRIAXONA
VISANDO O TRATAMENTO DE PERITONITE BACTERIANA
ESPONTÂNEA EM EQUINOS**

Orientador: Prof. Dr. Michel Leandro de Campos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências em Saúde da Universidade Federal de Mato Grosso, *Campus* Universitário de Sinop, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências em Saúde.

Sinop, Mato Grosso
Fevereiro, 2025

Dados Internacionais de Catalogação na Fonte.

B222m Baptista, Dário António.
Modelização farmacocinética da ceftriaxona visando o tratamento de peritonite bacteriana espontânea em equinos [recurso eletrônico] / Dário António Baptista. -- Dados eletrônicos (1 arquivo : 81 f., il. color., pdf). -- 2025.

Orientador: Michel Leandro de Campos.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Mato Grosso, Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências em Saúde, Sinop, 2025.
Modo de acesso: World Wide Web: <https://ri.ufmt.br>.
Inclui bibliografia.

1. ceftriaxona; farmacocinética; equino. I. de Campos, Michel Leandro, *orientador*. II. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Permitida a reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS EM SAÚDE
FOLHA DE APROVAÇÃO

TÍTULO: “MODELIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA DA CEFTRIAXONA VISANDO O TRATAMENTO DE PERITONITE BACTERIANA ESPONTÂNEA EM EQUINOS”

AUTOR (A): Mestrando Dário Antônio Baptista

Dissertação defendida e aprovada em **28 de fevereiro de 2025**.

COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA

Doutor(a) Michel Leandro de Campos (Presidente Banca e orientador)

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso

Doutor(a) Marcelo Gomes Davanço (Examinador(a) Externo(a))

Instituição: United Medical Ltda

Doutor(a) Tayllon dos Anjos Garcia (Examinador(a) Interno(a))

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso

Doutor(a) VANINA DANUZA TOSO (Examinador(a) Suplente)

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso

Doutor(a) Antônio Armando (Examinador(a) Suplente)

Instituição: Universidade Privada de Angola

SINOP, 28/02/2025.



Documento assinado eletronicamente por **MICHEL LEANDRO DE CAMPOS**, **Docente da Universidade Federal de Mato Grosso**, em 13/03/2025, às 18:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **TAYLLON DOS ANJOS GARCIA**, **Docente da Universidade Federal de Mato Grosso**, em 13/03/2025, às 18:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **MARCELO GOMES DAVANÇO**, **Usuário Externo**, em 14/03/2025, às 14:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufmt.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **7714667** e o código CRC **AF776ED1**.

Dedicatória

Dedico este trabalho, antes de tudo, ao Senhor Jeová Deus.

Agradeço profundamente pela força, coragem e resiliência que me foram concedidas ao longo deste percurso que o Senhor me proporcionou. Sem a sua orientação e apoio inabaláveis por meio das minhas orações diárias, este trabalho não seria possível. Que toda a glória e honra sejam dadas a Ti, Senhor Jeová, por me sustentar nos momentos difíceis e me guiar com sua luz e me proporcionando sabedoria.

À minha Mãe querida (Ana Maria António), minha amiga, fortaleza e rainha, cujo amor incondicional e fé inabalável é alicerce de minha vida. Mãe, você é o exemplo vivo de coragem, resiliência e amor. Cada conquista meus reflexos o seu brilho e a sua força, e este trabalho é, acima de tudo, um tributo ao seu coração gigante e às suas palavras que sempre me contribuíram a seguir!!! Palavras serão sempre insuficientes para descrever a preciosidade da pessoa que você é. Uma verdadeira Mãe não apenas para mim, mas para todos que têm o privilégio de estar ao seu redor. Mãe dos filhos, dos primos, tios, sobrinhos, netos, genros, noras, amigos e amigas. Sua essência acolhedora faz com que até aqueles que se aproximam de você sintam-se como filhos seus. Seu amor transborda e toca a todos, deixando marcas de carinho, sabedoria e acolhimento que só alguém tão especial como você poderia proporcionar.

À minha amada Adriely Eliane Baptista, minha doce inspiração e porto seguro, cujo amor e companheirismo a distância iluminam os caminhos mais desafiadores da minha jornada. Por seu sorriso acolhedor, que transforma os dias mais difíceis em momentos de serenidade, e por sua presença constante, que me lembra que sonhos compartilhados tornam-se ainda mais grandiosos. Com toda minha admiração e gratidão, dedico esta conquista a você, que é, e sempre será, minha maior motivação.

Ao meu mestre e orientador, Prof. Dr. Michel Leandro de Campos, minha profunda gratidão por sua orientação incansável, por compartilhar comigo seu vasto conhecimento e por acreditar em meu potencial. Sua paciência, dedicação e atenção aos detalhes foram fundamentais para a concretização deste trabalho. Além disso, sua habilidade em transformar conceitos complexos em ensinamentos acessíveis é um dom raro, que me motivou a aprofundar meus estudos e a sempre buscar a excelência

acadêmica. Suas aulas inspiradoras e seu compromisso com a educação ultrapassam o mero ato de ensinar; elas moldam e transformam vidas, deixando um legado de sabedoria e integridade. Obrigado por ser um exemplo de ética, profissionalismo e paixão pelo conhecimento.

Dedico este,

Com amor e eterna gratidão,

Dário A. Baptista

AGRADECIMENTOS

Agradeço este trabalho, antes de tudo, ao Senhor Jeová Deus,

Ao chegar ao final desta jornada é uma conquista que não teria sido possível sem a colaboração, o apoio e o amor de muitas pessoas especiais. Este trabalho não é apenas meu, mas também daqueles que, de inúmeras formas, foram desenvolvidos para que este sonho se tornasse realidade. A vocês,

À minha Mãe querida, Ana Maria António e ao meu digníssimo Pai, Joaquim Baptista;

Aos meus queridos e amados irmãos, pelo carinho da amizade;

Às digníssimas LQ e PLF pelo carinho e acreditarem sempre em mim;

Aos meus mestres e orientadores, Prof. Dr. Michel Leandro de Campos, Prof. Dr. Júlio Cezar de Oliveira, Prof. Dr. Guilherme Luz e Ludmila Emerick, Prof. Dr. António Armando e Euclides Sacomboio.

Aos colegas e amigos (a), Ezneide de Jesus, Eugênio Cabral, Maria Antónia, Luanne Karoline, Gustavo e Douglas, pelos momentos calorosos, quando os dias se tornassem difíceis.

A cada um que, direta ou indiretamente, contribuiu para que este trabalho se tornasse realidade, dedico minha mais profunda gratidão. Vocês fizeram parte de algo maior, e este trabalho foi possível graças ao apoio, incentivo e colaboração de todos. Cada gesto de ajuda, palavra de encorajamento e ato de generosidade deixou uma marca indelével em minha jornada. Meu reconhecimento e agradecimento sinceros a todos vocês, que, de maneiras grandes ou pequenas, tornaram este sonho uma realidade palpável.

Às instituições que proporcionaram suporte estrutural, financiamento de bolsa e/ou projeto de pesquisa: GCUB, CAPES e a UFMT.

Com todo meu respeito e agradecimentos,

Dário A. Baptista

EPÍGRAFE

“Pois eu bem sei os planos que tenho para vocês”, diz o Senhor, “planos de fazer-los prosperar e não lhes causar danos, planos de dar-lhes esperança e um futuro.”
(Jeremias 29:11)

RESUMO

A peritonite bacteriana espontânea (PBE) é uma condição grave que acomete equinos e requer abordagens terapêuticas eficazes. A ceftriaxona, uma cefalosporina de terceira geração, tem sido utilizada no tratamento dessa afecção, mas seus parâmetros farmacocinéticos na espécie equina ainda não foram completamente elucidados. Este estudo teve como objetivo a obtenção do *probability of target attainment* (PTA) de diferentes esquemas posológicos de ceftriaxona administrada por via intraperitoneal (IP) em equinos com peritonite. Foram analisados dados de concentração plasmática versus tempo, obtidos de 31 equinos, dos quais 10 eram saudáveis, que receberam ceftriaxona na dose de 25 mg/kg por vias IP e intravenosa (IV). A análise farmacocinética incluiu modelagem não compartimental, compartimental e populacional. A modelização indicou que um modelo monocompartimental foi o mais adequado para descrever a farmacocinética da ceftriaxona. A simulação de Monte Carlo (MCS) foi empregada para estimar o PTA de diferentes regimes posológicos, considerando os alvos 50% e 100% fT>MIC para MICs entre 0,03125 e 2 µg/mL. No alvo de 50% fT>MIC, o regime de 25 mg/kg a cada 12 horas apresentou maior probabilidade de atingir o alvo para MICs de até 0,25 µg/mL, sendo considerado o mais eficaz para a terapia da PBE em equinos. No alvo de 100% nenhuma das doses e intervalos foi capaz de alcançar um PTA maior que 90%, sugerindo a necessidade de ajustes na posologia ou associação com outros antimicrobianos para patógenos mais resistentes. Os achados deste estudo fornecem suporte para a otimização da antibioticoterapia com ceftriaxona em equinos com PBE, auxiliando na definição de regimes terapêuticos com maior probabilidade de sucesso.

Palavras-chave: ceftriaxona; farmacocinética; equino.

ABSTRACT

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is a severe condition affecting horses, requiring effective therapeutic approaches. Ceftriaxone, a third-generation cephalosporin, has been used in the treatment of this condition, but its pharmacokinetic parameters in the equine species have not yet been fully elucidated. This study aimed to determine the probability of target attainment (PTA) of different ceftriaxone dosing regimens administered intraperitoneally (IP) in horses with peritonitis. Plasma concentration versus time data were analyzed from 31 horses, of which 10 were healthy, that received ceftriaxone at a dose of 25 mg/kg via both IP and intravenous (IV) routes. Pharmacokinetic analysis included non-compartmental, compartmental, and population modeling. The modeling indicated that a one-compartment model was the most appropriate to describe ceftriaxone pharmacokinetics. Monte Carlo simulation (MCS) was employed to estimate the PTA of different dosing regimens, considering 50% and 100% $fT > MIC$ targets for MICs ranging from 0.03125 to 2 $\mu\text{g/mL}$. For the 50% $fT > MIC$ target, the 25 mg/kg regimen every 12 hours showed the highest probability of achieving the target for MICs up to 0.25 $\mu\text{g/mL}$, being considered the most effective for SBP therapy in horses. For the 100% target, none of the doses or intervals achieved a PTA greater than 90%, suggesting the need for dosage adjustments or combination with other antimicrobials for more resistant pathogens. The findings of this study support the optimization of ceftriaxone antibiotic therapy in horses with SBP, assisting in defining therapeutic regimens with the highest probability of success.

Keywords: ceftriaxone; pharmacokinetics; horse.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química da ceftriaxona	16
Figura 2 - Exemplo de organização dos dados de concentração plasmática versus tempo em equinos que receberam ceftriaxona via IP e IV	34
Figura 3 - Concentração Plasmática de Ceftriaxona após Administração IP na dose de 25 mg/kg. Os símbolos na curva representam a média \pm erro padrão de 5 cavalos.	41
Figura 4 - Concentração Plasmática de Ceftriaxona após Administração IV na dose de 25 mg/kg. Os símbolos na curva representam a média \pm erro padrão de 5 cavalos.	43
Figura 5 - Gráfico de Observações versus Predições Individuais do Modelo Farmacocinético Monocompartimental	48
Figura 6 - Gráfico de Observações versus Predições Individuais do Modelo Farmacocinético Bicompartimental.....	50
Figura 7 - Gráfico de Observações versus Predições Individuais do Modelo Farmacocinético Monocompartimental (esquerda) e Bicompartimental (direita).....	51
Figura 8 – Concentrações Observadas versus Calculadas pelo Modelo de Erro Residual Constante	52
Figura 9 – VPC do Modelo de Erro Residual Constante	53
Figura 10 – Concentrações Observadas versus calculadas pelo Modelo Proporcional	54
Figura 11 – VPC do Modelo de Erro Residual Proporcional	55
Figura 12 – VPC do Modelo de Erro Residual Combinado	56
Figura 13 – Concentrações Observadas versus calculadas pelo Modelo Combinado	57
Figura 14 – Comparação da Distribuição dos Resíduos entre o Modelo Base (esquerda) e o Modelo 4.3 (direita).	59
Figura 15 – VPC Comparativo entre o Modelo Base (esquerda) e o Modelo 4.3 (direita).....	60
Figura 16 - Animal 1	69
Figura 17 - Animal 2	69
Figura 18 - Animal 7	70
Figura 19 - Animal 8	70
Figura 20 - Animal 10	70
Figura 21 - Animal 3	71
Figura 22 - Animal 4	71
Figura 23 - Animal 5	72
Figura 24 - Animal 6	72

Figura 25 - Animal 9 72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADME - Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção

AIC - *Akaike Information Criterion*

ASC - Área Sob a Curva

BIC - *Bayesian Information Criterion*

CIM - Concentração Inibitória Mínima

Cmax - Concentração Máxima

Cmin - Concentração Mínima

Cl - Clearance (Depuração)

CV% - Coeficiente de Variação Percentual

E. cloacae - *Enterobacter cloacae*

E. coli - *Escherichia coli*

F – Biodisponibilidade absoluta

Gram - Gram-positiva ou Gram-negativa

Ka - Constante de Absorção

Kel - Constante de Velocidade da Eliminação

K. pneumoniae - *Klebsiella pneumoniae*

LIQ - Limite Inferior de Quantificação

LL - Log-verossimilhança

MCS - Simulação de Monte Carlo

MRSA - *Staphylococcus aureus* Meticilina-Resistente

NCA - Análise Não Compartmental

PBPs - Proteínas de Ligação à Penicilina

PBE - Peritonite Bacteriana Espontânea

PK – Farmacocinética

PTA - *Probability of Target Attainment*

R.S.E. - *Relative Standard Error*

S. pneumoniae - *Streptococcus pneumoniae*

SCM - *Stepwise Covariate Modeling*

t_{1/2} - Meia-vida

Tmax - Tempo para Alcançar a Concentração Máxima

Vd - Volume de Distribuição

VPC - *Visual Predictive Check*

SUMÁRIO

Dedicatória	4
AGRADECIMENTOS	6
<i>EPÍGRAFE</i>	7
RESUMO	8
ABSTRACT	9
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	12
1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Anatomia e Fisiologia do Peritônio	18
1.2 Conceito de Peritonite	18
1.2.1 Peritonite Bacteriana Espontânea	19
1.2.2 Classificação da PBE em Equinos	19
1.2.2.1 Principais agentes etiológicos	20
1.3 Fisiopatologia da PBE em Equinos	20
1.4 Diagnóstico da PBE em Equinos	21
1.5 Tratamento	22
1.5.1 Ceftriaxona.....	23
1.5.2 Formas de administração, doses e duração do tratamento	23
1.5.3 Efeitos Colaterais e Contraindicações.....	24
1.5.4 Concentração Inibitória Mínima da Ceftriaxona	25
1.6 Farmacocinética	25
1.6.1 Processos farmacocinéticos.....	26
1.6.2 Parâmetros Farmacocinéticos.....	27
1.7 Modelização Farmacocinética	28
1.7.1 Modelos Farmacocinéticos.....	29
1.7.2 Otimização de doses.....	30

1.7.2.1 Dose de manutenção e dose de ataque	30
2 OBJETIVOS.....	32
2.1 Objetivo Geral:	32
2.2 Objetivos Específicos:	32
3 MATERIAL E MÉTODOS	33
3.1 Organização dos Dados e Preparação para Análise Farmacocinética.....	33
3.2 Cálculo dos Parâmetros para as Estimativas Iniciais.....	35
3.3 Análise Não Compartmental (NCA)	36
3.4 Análise Compartmental Individual (Modelização).....	37
3.5.1 Modelo Base	37
3.5.2 Modelo Populacional com Covariáveis	38
3.6 Aplicação dos Parâmetros e Determinação de <i>PTA</i>	39
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	40
4.1 Perfis de Concentração Plasmática versus Tempo - Administração IP	40
4.2 Perfis de Concentração Plasmática versus Tempo – Administração IV	41
4.3 Estimativas Iniciais dos Parâmetros Farmacocinéticos.....	43
4.5 Análises Compartmental usando PKanalix (Modelização).....	47
4.5.1 Ajustes dos Modelos Compartmentais.....	47
4.5.3 Análise Comparativa e Escolha do Modelo.....	51
4.6 Modelagem Populacional	51
4.7 Simulação de Monte Carlo e Determinação de <i>PTA</i>.....	60
4.8 Limitações.....	61
5. CONCLUSÃO	63
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
7. ARTIGO.....	69

1 INTRODUÇÃO

A peritonite bacteriana espontânea (PBE) é a infecção bacteriana do líquido ascítico previamente estéril na ausência de foco intra-abdominal evidente (Figueiredo *et al.*, 1999). A peritonite pode ser classificada de acordo com a origem (primária ou secundária), o grau de envolvimento do peritônio (generalizada ou localizada), quanto à presença de bactérias (séptica ou asséptica), gravidade dos sinais clínicos (aguda ou crônica) ou a combinação destes (Oliveira *et al.*, 2010). A peritonite é um dos principais distúrbios abdominais em cavalos, podendo resultar em risco de vida, prolongação da hospitalização e aumento dos custos com o tratamento. A PBE representa um desafio diagnóstico e terapêutico a ser transposto pela Medicina Veterinária. Apesar da elevada ocorrência, a peritonite ainda não foi suficientemente estudada na espécie equina, requerendo constantes pesquisas sobre sua fisiologia e possibilidades terapêuticas (Alonso, 2016). Essa condição necessita de posologia adequada para o uso do antibacteriano IV e IP, o que requer conhecimento de seus parâmetros farmacocinéticos, necessários para o devido suporte à construção do esquema terapêutico (Rodríguez-Gascón *et al.*, 2021). Nesse contexto, vale destacar a importância da abordagem etiológica, fisiopatológica, os métodos diagnósticos e adoção da conduta terapêutica mais apropriada.

A ceftriaxona (**Figura 1**) é um agente antimicrobiano β -lactâmico de uso parenteral, pertencente ao grupo das cefalosporinas de terceira geração, produzida pela primeira vez pelo Laboratório Roche Suíça, sob a sigla RO 13-9904. Possui maior atividade contra bacilos Gram-negativos aeróbios (De Moura Alonso *et al.*, 2020). Seu perfil farmacocinético favorável também permite uma administração diária conveniente em humanos (Esposito, 2000), mas apenas por via IV ou IM (Wang *et al.*, 2020). Em animais, além das vias citadas, tem demonstrado uma aplicação por via subcutânea (Rebuelto *et al.*, 2002) e alguns usos experimentais em ratos (Rebuelto *et al.*, 2003) e camundongos (Muniz *et al.*, 2015) por via IP.

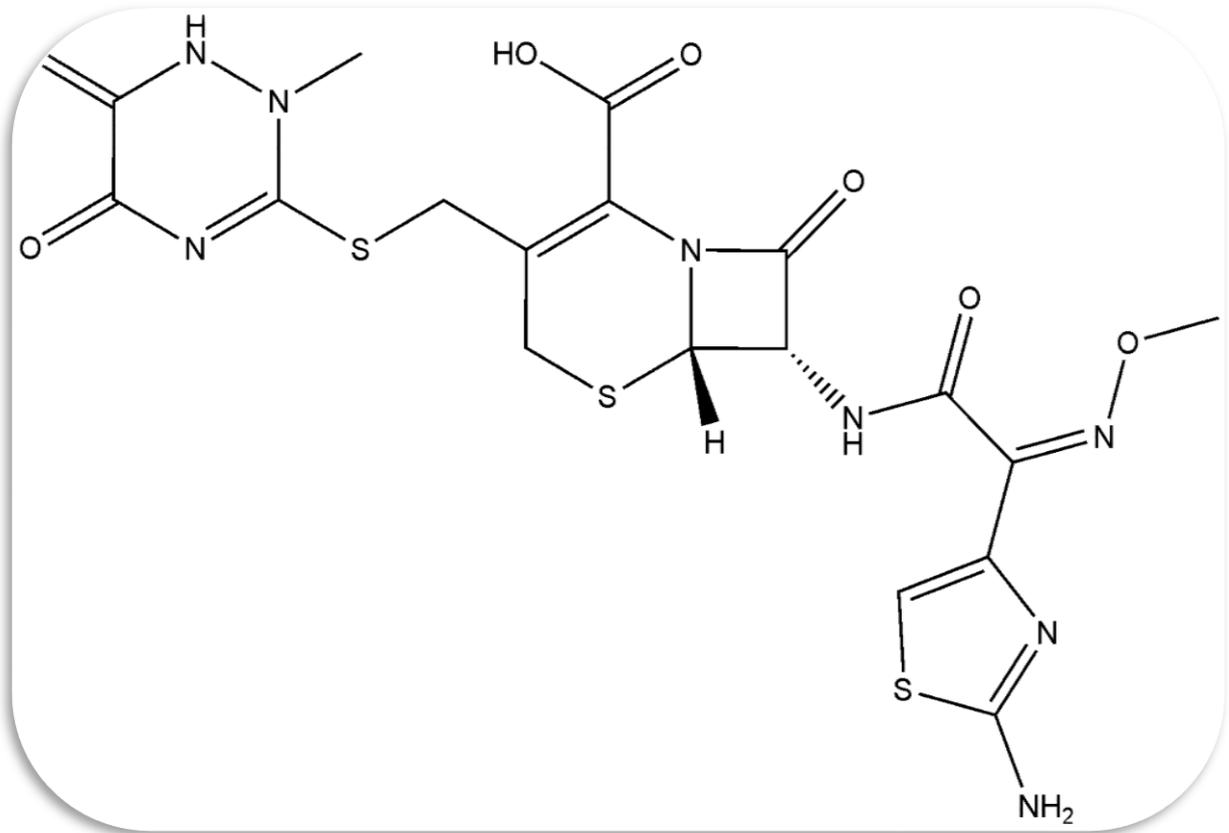


Figura 1- Estrutura química da ceftriaxona

Com base em sua eficácia clínica, a ceftriaxona é frequentemente usada no tratamento de peritonite em humanos (Alaniz *et al.*, 2009). Sua atividade antimicrobiana é dependente do tempo. O resultado terapêutico favorável é obtido quando se utiliza um regime terapêutico proporcional adequada a concentração do fármaco no local infectado (Brunton *et al.*, 2018).

A administração IP de ceftriaxona em equinos hígdos (saudáveis) foi proposta por De Moura e colaboradores (2017). Resultados promissores foram observados, como ausência de respostas inflamatórias locais ou sistêmicas significativas (De Moura Alonso *et al.*, 2017). Em equinos com peritonite, as concentrações foram menores, sugerindo a necessidade de frequência de administração a cada 12 horas (Alonso *et al.*, 2018). A peritonite é uma condição frequente em cavalos (Teschner *et al.*, 2012), que apresenta altas taxas de mortalidade, o que reforça a necessidade de estratégias terapêuticas eficazes (Spadari *et al.*, 2023). Nesse contexto, a modelização farmacocinética permite uma análise quantitativa do movimento do fármaco no organismo, levando em consideração aspectos anatômicos, fisiológicos, termodinâmicos e de transporte (Cavalheiro e Comarella, 2016). Essa análise é complexa e demanda demasiado tempo, cujo segredo do sucesso é o conhecimento e a habilidade de aplicar corretamente o

conhecimento, tornando a ciência da modelização quase uma arte. A meta da construção de um modelo farmacocinético é reduzir os dados, estimar os parâmetros e sua precisão, testar hipóteses sobre estes parâmetros e comparar os modelos concorrentes (Heatherington *et al.*, 1998).

Uma vez obtidos os parâmetros farmacocinéticos, o propósito da farmacocinética pode, finalmente, ser trabalhado, para a construção de esquemas posológicos. Isso é feito usando os parâmetros como meios e um alvo de concentração ou exposição como meta. Ou seja, conhecidos os parâmetros farmacocinéticos é possível responder à pergunta “**Qual dose e intervalo é capaz de alcançar determinada concentração?**”. Uma limitação dessa resposta é que o uso dos parâmetros pode resultar em um esquema adequado para os pacientes com valores típicos, mas distantes do adequado para pacientes com valores na margem desta variabilidade. Para reduzir esse impacto, pode ser utilizada a Simulação de Monte Carlo (*MCS*, Monte Carlo Simulation), que representa uma técnica estatística que permite prever a eficácia de diferentes esquemas posológicos ao simular variações nos parâmetros farmacocinéticos entre os indivíduos para construir modelos de *PTA* para vários esquemas posológicos, permitindo que o prescritor selecione aquele mais conveniente, mas com uma probabilidade adequada de atingir o alvo farmacodinâmico, como feito para ceftriaxona em humanos (Telles *et al.*, 2021).

A otimização da antibioticoterapia com base em seus parâmetros farmacocinéticos é necessária para melhorar os resultados terapêuticos, minimizando a toxicidade e o risco de resistência, já que concentrações subterapêuticas favorecem o desenvolvimento da resistência aos antibióticos (Cassir *et al.*, 2014). A importância desta otimização do uso dos antibióticos existentes se torna ainda mais significativa quando consideramos que os poucos novos candidatos em desenvolvimento superam apenas levemente os tratamentos existentes, sendo menor ainda a parcela que tem como alvo as bactérias resistentes (Palmer *et al.*, 2022).

O presente estudo oferece uma contribuição inédita ao explorar o uso da ceftriaxona na espécie equina visando o tratamento de PBE, uma condição que ainda carece de dados farmacocinéticos específicos para esta espécie. Ao estabelecer parâmetros farmacocinéticos detalhados e realizar uma avaliação precisa do regime posológico ideal, esta pesquisa buscou fornecer uma base para futuras recomendações terapêuticas na Medicina Veterinária.

1.1 Anatomia e Fisiologia do Peritônio

O peritônio é uma membrana serosa essencial que desempenha um papel crucial na cavidade abdominal e recobre os órgãos abdominopélvicos (Tortora and Derrickson, 2016). Ele é composto por duas camadas: peritônio parietal: a camada externa que adere às paredes abdominais anterior e posterior e peritônio visceral: a camada interna que recobre os órgãos abdominais, formada a partir da reflexão do peritônio parietal. Entre essas camadas está a cavidade peritoneal (Done, 2012). Esta cavidade é preenchida com uma pequena quantidade de líquido peritoneal, que é uma secreção serosa produzida pelas células do peritônio. Este líquido serve como um lubrificante, permitindo que os órgãos abdominais se movam e deslizem uns sobre os outros sem causar atrito (Aguirre and Abensur, 2014).

Entre as funções do peritônio se destaca a proteção, pois ele sustenta e protege os órgãos abdominopélvicos, evitando o contato direto entre eles e as paredes abdominais. Outra função é a conexão, pois ele liga os órgãos entre si, formando dobras e pregas que contêm vasos sanguíneos, linfáticos e nervos. Ele também tem a função de suspensão, pois ele mantém a posição dos órgãos por meio de ligamentos, que são faixas de peritônio que unem dois órgãos ou um órgão e a parede abdominal. Além disso, ele tem a função de redução de fricção, pois ele evita o atrito enquanto os órgãos se movimentam, graças ao líquido seroso que lubrifica as superfícies peritoneais (König and Liebich, 2021).

1.2 Conceito de Peritonite

A peritonite é uma inflamação que ocorre no peritônio, uma membrana natural que recobre as paredes internas e as vísceras abdominais (Waele, 2018). O termo geral de peritonite agrupa muitos tipos de afecções, qualquer que seja a causa, intensidade ou extensão, que serão apresentadas em uma classificação mais adiante (Dias *et al.*, 2014). As causas infecciosas da peritonite abrangem uma diversidade de agentes patogênicos, incluindo bactérias, fungos, vírus e parasitas, cada um capaz de induzir a inflamação do peritônio por diferentes vias de contaminação. As bactérias, no entanto, destacam-se como uma das principais causas em equinos, associadas a um risco aumentado de complicações graves e taxas elevadas de mortalidade (Montravers *et al.*, 2016). Neste trabalho, serão exploradas exclusivamente as causas bacterianas da peritonite.

1.2.1 Peritonite Bacteriana Espontânea

A PBE é uma infecção do líquido ascítico, que é o fluido que se acumula na cavidade abdominal, sem que haja uma causa evidente de contaminação (Bello *et al.*, 2023). Essa complicação grave pode ocorrer em pessoas com doenças hepáticas, renais ou cardíacas, e também em animais com baixa imunidade, como os equinos (Odelros *et al.*, 2019; Mattos *et al.*, 2020). Nos cavalos, a PBE é uma condição potencialmente fatal, que se caracteriza pela presença de bactérias no líquido ascítico, que provoca inflamação, febre, dor e choque séptico. A frequência e a gravidade da PBE variam de acordo com diferentes fatores, mas alguns estudos mostram que ela pode afetar até 20% dos equinos que passam por procedimentos cirúrgicos na cavidade abdominal e que a taxa de mortalidade pode ser de até 67% (Odelros *et al.*, 2019).

1.2.2 Classificação da PBE em Equinos

A PBE em equinos pode ser classificada de acordo com a origem da infecção, a presença ou ausência de bactérias no líquido ascítico, e a gravidade do quadro clínico (Jansson, 2016). De acordo com a origem da infecção, a doença pode ser primária ou secundária. A primária ocorre quando há uma translocação bacteriana da luz intestinal para os linfonodos mesentéricos e daí para a cavidade peritoneal, sem uma lesão prévia no trato gastrointestinal. A secundária ocorre quando há uma lesão ou ruptura no trato gastrointestinal, permitindo a entrada de bactérias na cavidade peritoneal (Oliveira *et al.*, 2010). De acordo com a presença ou ausência de bactérias no líquido ascítico, a peritonite pode ser séptica ou asséptica. A séptica é caracterizada pelo crescimento de bactérias na cultura do líquido ascítico, indicando uma infecção ativa. A asséptica é caracterizada pela ausência de bactérias na cultura do líquido ascítico, mas com sinais de inflamação, como aumento do número de neutrófilos, proteínas e lactato. A asséptica pode ser causada por bactérias que foram eliminadas pelo tratamento antibiótico, ou por bactérias que não crescem nas condições de cultura (Oliveira *et al.*, 2010). De acordo com a gravidade do quadro clínico, a PBE pode ser leve, moderada ou grave. A leve é caracterizada por sinais clínicos discretos, como febre, anorexia, e desconforto abdominal. A moderada é caracterizada por sinais clínicos mais evidentes, como taquicardia, taquipneia, desidratação, e distensão abdominal. A grave é caracterizada por sinais clínicos graves, como choque, hipotensão, acidose, coagulação intravascular disseminada, e falência de múltiplos órgãos (Arndt *et al.*, 2021).

1.2.2.1 Principais agentes etiológicos

Os principais agentes etiológicos da PBE são microrganismos que normalmente habitam o trato gastrointestinal de humanos e animais, e que podem translocar da luz intestinal para os linfonodos mesentéricos ou para a corrente sanguínea, atingindo o peritônio (Santos *et al.*, 2014). Os mais comuns são aeróbios Gram-negativos, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter cloacae*, que respondem por cerca de 60% das ocorrências. Outros envolvidos são aeróbios Gram-positivos, como *Streptococcus pneumoniae*, que representam cerca de 25%. Geralmente, essa doença é causada por um único micro-organismo, mas em alguns casos pode haver infecção polimicrobiana (Strauss and Caly, 2003; Almeida and Silva, 2010).

1.3 Fisiopatologia da PBE em Equinos

Independente da causa, a fisiopatologia da peritonite permanece similar em todos os casos. A inflamação do peritônio pode ocorrer quando as bactérias que normalmente habitam o trato gastrointestinal entram na cavidade peritoneal. Isso pode acontecer devido a uma variedade de fatores, como lesões no trato gastrointestinal, cirurgias abdominais, ruptura do trato gastrointestinal e outras condições que permitem que as bactérias entrem na cavidade peritoneal. Quando as bactérias entram na cavidade peritoneal, elas podem se multiplicar rapidamente e causar uma infecção grave (Rosendo, 2017).

Os mecanismos implicados na peritonite bacteriana espontânea em equinos são os seguintes:

A translocação bacteriana, que é o movimento de bactérias da luz intestinal para os linfonodos mesentéricos e a cavidade peritoneal, devido a alterações na permeabilidade da mucosa, na motilidade intestinal, na flora bacteriana ou na imunidade local;

A bacteremia, que é a presença de bactérias na corrente sanguínea, que podem se disseminar pelo organismo e atingir a cavidade peritoneal, causando infecção secundária;

A inflamação do peritônio, que é a resposta do organismo à invasão bacteriana, que envolve a liberação de mediadores inflamatórios, o aumento da permeabilidade vascular, a migração de células de defesa e a formação de exsudato peritoneal;

A alteração do equilíbrio hidroeletrólítico, que é a consequência da perda de fluidos e eletrólitos para a cavidade peritoneal, que pode levar à desidratação, à hipovolemia, à acidose metabólica e ao choque circulatório;

A alteração da função intestinal, que é o resultado da distensão abdominal, da diminuição da motilidade, da isquemia e da necrose de segmentos intestinais, que podem causar dor, anorexia, íleo paralítico e obstrução intestinal (Rosendo, 2017).

1.4 Diagnóstico da PBE em Equinos

O diagnóstico é baseado em três aspectos principais: os sinais clínicos, a análise do líquido ascítico e a cultura bacteriana:

Os sinais clínicos mais comuns são febres, letargia, anorexia e dor abdominal. Esses sinais podem variar de acordo com a causa, a severidade e a duração da inflamação. Alguns equinos podem apresentar também distensão abdominal, taquicardia, taquipneia, desidratação, choque e morte (Oliveira *et al.*, 2010; Popoiag and Fierbințeanu-Braticevici, 2021). A análise do líquido ascítico é feita através de uma paracentese, que é a punção da cavidade abdominal com uma agulha. O líquido é coletado em tubos estéreis e enviados para o laboratório. O líquido normal é claro, amarelo-palha e com poucas células e proteínas. O líquido inflamado é turvo, amarelo-escuro ou avermelhado e com muitas células e proteínas. O critério mais usado para o diagnóstico é a contagem de neutrófilos, que são um tipo de glóbulo branco. Se o número de neutrófilos for maior que $250/\text{mm}^3$, o diagnóstico é positivo (Browning, 2005; Pereira, 2016). A cultura bacteriana é feita para identificar o tipo de bactéria que está causando a infecção. O líquido ascítico é inoculado em frascos de hemocultura e incubado por alguns dias. Se houver crescimento bacteriano, o líquido é submetido a testes bioquímicos e de sensibilidade aos antibióticos (Hague *et al.*, 1998; Hackett and Hassel, 2008). Além da análise do líquido ascítico e da cultura bacteriana, existem outros exames complementares que podem auxiliar no diagnóstico da peritonite equina, como a radiografia, a ultrassonografia, a laparoscopia e a laparotomia exploratória. Esses exames permitem avaliar melhor a extensão e a gravidade da inflamação, bem como identificar possíveis complicações, como abscessos, aderências, fístulas e perfurações (Oliveira *et al.*, 2010; Collins and Pirie, 2012).

1.5 Tratamento

O tratamento da PBE em equinos, é um desafio clínico que requer uma abordagem multidisciplinar e rápida. Ele consiste em medidas gerais, como hidratação, correção de desequilíbrios, alívio da dor, monitoramento do líquido ascítico e prevenção de complicações; administração de albumina IV, na dose de 1,5 g/kg no primeiro dia e 1,0 g/kg no terceiro dia, para melhorar o prognóstico e reduzir o risco de insuficiência renal; monitoramento clínico, com avaliação contínua do estado do paciente e da resposta ao tratamento; e antibioticoterapia, com uso de antibióticos adequados para eliminar os microrganismos causadores da peritonite (Oliveira *et al.*, 2010; Rosendo, 2017). A escolha do antibiótico deve levar em conta a sensibilidade dos mesmos, bem como a sua farmacocinética e farmacodinâmica, ou seja, o seu comportamento no organismo do animal e o seu efeito sobre os microrganismos (Rosendo, 2017).

Os principais fármacos empregados são os β -lactâmico, que atuam contra diversos tipos de bactérias, tanto as Gram-positivas, com parede celular espessa, quanto as Gram-negativas, com parede celular fina. Entre os antibióticos β -lactâmico, as cefalosporinas são as mais indicadas para a PBE, pois apresentam alta eficácia e baixa toxicidade quando comparadas a outros antibióticos da mesma classe (Climeni *et al.*, 2009).

As cefalosporinas são divididas em cinco gerações, conforme o seu espectro de atividade e a sua capacidade de resistir às β -lactamases¹. As de primeira geração possuem um espectro mais restrito, sendo mais efetivas contra as bactérias Gram-positivas. As de segunda geração têm um espectro intermediário, sendo efetivas contra algumas bactérias Gram-negativas. As de terceira, quarta e quinta gerações têm um espectro mais amplo, sendo efetivas contra a maioria das bactérias Gram-negativas e algumas bactérias que produzem β -lactamases (Azevedo, 2014; Batista *et al.*, 2015). Entre as cefalosporinas de terceira geração, uma das mais utilizadas para o tratamento da PBE em equinos é a ceftriaxona. Esse antibiótico apresenta algumas vantagens em relação aos outros, como veremos a seguir (Alonso, 2016).

¹ São enzimas produzidas por algumas bactérias que têm a capacidade de romper o anel β -lactâmicos, inativando assim os antibióticos β -lactâmicos como as penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas e carbapenemas.

1.5.1 Ceftriaxona

A ceftriaxona é um antibiótico da classe das cefalosporinas de terceira geração, que pertence ao grupo dos β -lactâmicos, com eficácia clínica estabelecida. É frequentemente utilizada no tratamento de peritonite primária ou associada a outros agentes para peritonite secundária em humanos. Ela foi descoberta em 1978 pela empresa farmacêutica Hoffmann-La Roche, na Suíça, sob a sigla RO 13-9904, e começou a ser comercializada sob o nome de Rocefin (De Moura Alonso *et al.*, 2017). A forma de uso parenteral desse agente antimicrobiano β -lactâmico é a ceftriaxona sódica. Ela atua como um antibiótico bactericida, interferindo na síntese da parede celular bacteriana, ao se ligar e inativar as proteínas de ligação à penicilina (PBPs), que são enzimas responsáveis pela formação das ligações cruzadas entre as cadeias de peptidoglicano (Aragão Silva *et al.*, 2014). O espectro de ação da ceftriaxona é amplo, abrangendo bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e anaeróbias (De Moura Alonso *et al.*, 2017). É particularmente efetiva contra patógenos causadores de meningites, como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*, além de bactérias entéricas Gram-negativas, incluindo *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis*. A ceftriaxona também mostra atividade contra alguns microrganismos resistentes a outras cefalosporinas, como *Staphylococcus aureus* metilina-resistente (MRSA) e *Pseudomonas aeruginosa* (Ribeiro; Duncan *et al.*, 2012).

1.5.2 Formas de administração, doses e duração do tratamento

A ceftriaxona é um fármaco de uso parenteral, que pode ser administrado por via IV, IM ou IP. A via IV permite uma rápida e completa entrega do fármaco na circulação sistêmica, enquanto a via IP permite uma liberação lenta e prolongada do fármaco na cavidade abdominal, onde se concentra o foco infeccioso (Costa *et al.*, 2005; Aragão Silva *et al.*, 2014). A ceftriaxona é usada para tratar diversas infecções, como pneumonia, meningite, infecções do trato urinário, infecções intra-abdominais, infecções da pele e dos tecidos moles, entre outras. Uma das infecções intra-abdominais que pode ser tratada com esse antibiótico é a PBE (Lewi *et al.*, 1992).

Em pacientes humanos com PBE, a ceftriaxona é administrada por via IV como tratamento principal do quadro agudo. Diversos esquemas de dosagem têm sido descritos, variando de 4 gramas a 8 gramas ao longo de 24 horas, por um período de 7 a 10 dias, com

mínimo de 5 dias de tratamento ou até que o líquido ascítico apresente menos de 250 neutrófilos polimorfonucleares (PMNs/mcL). Este tratamento melhora a probabilidade de sobrevivência dos pacientes com PBE, os quais podem recidivar em até 70% dos casos em um ano. Por isso, recomenda-se o uso de antibióticos profiláticos, como norfloxacina 400 mg via oral uma vez ao dia, ou outras alternativas como ceftriaxona 1 grama uma vez ao dia, sulfametoxazol/trimetoprima 160/800 mg via oral a cada 12 horas, ou amoxicilina-clavulanato 1g IV a cada 8 horas, se o agente for sensível (Strauss and Caly, 2003).

Em equinos, a ceftriaxona pode ser administrada por via IP, IV ou IM. A dosagem recomendada varia de 25 a 50 mg/kg. A frequência de administração pode ser uma vez ao dia ou dividida em duas doses, a cada 12 horas. O tratamento geralmente dura de 5 a 7 dias, mas a dosagem e a duração do tratamento devem ser ajustadas conforme a gravidade da infecção e a resposta do animal, tanto clínica quanto laboratorial (Alonso, 2016). A ceftriaxona apresenta uma boa penetração e distribuição no líquido peritoneal, independentemente da via de administração e possui alta ligação às proteínas plasmáticas, aproximadamente 95%, o que reduz a sua depuração renal e aumenta a sua meia-vida de eliminação. Sua eliminação ocorre principalmente pela bile e, em menor extensão, pelos rins, na forma inalterada. Este antibiótico é caracterizado por baixa toxicidade e boa tolerabilidade em equinos, com reações adversas raras, tais como hipersensibilidade, flebite, diarreia e alterações hematológicas (Aragão Silva *et al.*, 2014).

1.5.3 Efeitos Colaterais e Contraindicações

A ceftriaxona é geralmente bem tolerada por equinos e apresenta baixa toxicidade, com efeitos colaterais infrequentes. As reações adversas mais comuns ocorrem no local da injeção, incluindo dor, edema, inflamação e, ocasionalmente, abscesso. Estas podem ser atenuadas utilizando técnicas corretas de aplicação. O uso de ceftriaxona deve ser evitado em animais com alergia conhecida ao medicamento, insuficiência renal ou hepática, e deve-se ter cautela quando administrada concomitantemente com aminoglicosídeos, penicilinas e outras cefalosporinas devido ao risco de interações medicamentosas que podem levar a complicações sérias (Khusro *et al.*, 2021).

1.5.4 Concentração Inibitória Mínima da Ceftriaxona

A Concentração Inibitória Mínima (CIM), é um parâmetro farmacológico essencial que estabelece a menor quantidade de um antibiótico capaz de impedir o desenvolvimento de um microrganismo (Giguère *et al.*, 2010). No manejo da PBE, a CIM para a ceftriaxona é particularmente relevante, pois influencia diretamente a eficácia terapêutica (Almeida *et al.*, 2007).

Para patógenos habituais da PBE, como *E. coli* e *Klebsiella pneumoniae*, a CIM da ceftriaxona é tipicamente baixa, refletindo a vulnerabilidade destes à medicação (Alonso, 2016). As terapias baseadas em β -lactâmicos visam manter níveis séricos superiores à CIM. Segundo o *Clinical Laboratory and Standards Institute - CLSI* (2014), a CIM para enterobactérias em humanos é de 1 $\mu\text{g/mL}$, especificamente, a *E. coli* apresenta uma CIM de 0,003 $\mu\text{g/mL}$ em gatos e bovinos (Albarellos *et al.*, 2007; Alonso, 2016). Na ausência de dados concretos específicos para equinos, adota-se, como referência, o valor máximo de 1 $\mu\text{g/mL}$ para enterobactérias, baseado em estudos de outras espécies e na sensibilidade desses patógenos. Esse parâmetro orienta o ajuste da terapia antimicrobiana para atingir concentrações eficazes, maximizando o tratamento e reduzindo o risco de resistência bacteriana. (Wayne, 2011).

1.6 Farmacocinética

A farmacocinética é uma área da farmacologia que estuda o comportamento dos fármacos no organismo, lidando com o movimento do medicamento e a obtenção do efeito farmacoterapêutico desejado. Ela faz a interface entre a administração do medicamento e o efeito terapêutico pretendido, estando relacionada à fisiologia, bioquímica, fisiopatologia e biologia molecular, além da tecnologia farmacêutica (Soares, 2013). Dessa forma, a farmacocinética analisa como os fármacos são absorvidos, distribuídos, metabolizados e excretados pelo corpo. É importante para entender os mecanismos de ação, eficácia, segurança, interações e variabilidade dos fármacos, bem como para otimizar as doses e os regimes terapêuticos (Rowland, 2019). A base da farmacocinética é o perfil de concentração plasmática versus tempo, o qual é utilizado para obtenção dos parâmetros farmacocinéticos (Derendorf and Schmidt, 2019). É importante reconhecer que as alterações terapêuticas buscadas na formulação de um medicamento são alcançadas através da modulação de processos farmacocinéticos (Soares, 2013).

1.6.1 Processos farmacocinéticos

Os processos farmacocinéticos referem-se a eventos (mecanismos) fisiológicos que governam o movimento do fármaco no organismo desde a sua entrada até a sua eliminação. São eles a saber: absorção, distribuição, metabolismo ou biotransformação e excreção, sendo que os dois últimos formam o processo global de eliminação (Rowland and Tozer, 2011).

Absorção: é a transferência de um fármaco desde o seu local de administração até a circulação sanguínea. Esse processo refere-se à entrada do fármaco no organismo após sua administração. A velocidade e a eficiência da absorção dependem de vários fatores que podem afetar positiva ou negativamente a ação do fármaco. Alguns desses fatores são: a via de administração e as barreiras fisiológicas. As barreiras fisiológicas, como o pH gástrico e intestinal, podem influenciar na absorção dos fármacos (Derendorf and Schmidt, 2019).

Distribuição: é o processo subsequente pelo qual os medicamentos se movem do sangue para os tecidos do corpo, onde exercem sua ação farmacológica. A distribuição pode ocorrer por duas vias principais: a corrente sanguínea ou a corrente linfática. A corrente sanguínea é o meio mais rápido e eficiente de transportar os medicamentos pelo organismo, mas nem todos os medicamentos conseguem atravessar as barreiras que separam o sangue dos tecidos, como as membranas celulares e a barreira hematoencefálica. A corrente linfática é um sistema paralelo ao circulatório, que drena o líquido intersticial dos tecidos e o devolve ao sangue. Alguns medicamentos podem se difundir para o líquido intersticial e serem captados pelos vasos linfáticos, alcançando assim os tecidos periféricos. A distribuição dos medicamentos depende de vários fatores, como a solubilidade, o tamanho molecular, a ligação às proteínas plasmáticas e a afinidade pelos tecidos. Além disso, a distribuição também influencia a eliminação dos medicamentos, pois determina a disponibilidade do medicamento para os órgãos responsáveis pela biotransformação e excreção (Derendorf and Schmidt, 2019).

Metabolismo: é o processo posterior pelo qual os fármacos são modificados quimicamente pelo organismo, geralmente com o objetivo de facilitar a sua eliminação. O fígado é o principal órgão responsável pelo metabolismo dos fármacos, mas outros órgãos, como os rins, os pulmões e o intestino, também podem participar. O metabolismo dos fármacos pode ocorrer em duas fases: a fase I, que envolve reações de oxidação, redução ou hidrólise, e a fase II, que envolve reações de conjugação com substâncias endógenas. O metabolismo dos fármacos pode resultar na formação de metabólitos inativos ou ativos, dependendo da estrutura

e da atividade do fármaco original e do tipo de reação envolvida. Alguns fármacos são administrados na forma de pró-fármacos, que são substâncias inativas ou pouco ativas que precisam ser metabolizadas para liberar o fármaco ativo. Outros fármacos podem ser ativados ou inativados pelo metabolismo, alterando assim a sua eficácia e a sua toxicidade. O metabolismo dos fármacos é influenciado por vários fatores, como a genética, a idade, o sexo, a dieta, as doenças e as interações medicamentosas (Derendorf and Schmidt, 2019).

Excreção: é o processo final pelo qual os fármacos são removidos do organismo. A excreção pode ocorrer por diversas vias, como a urina, as fezes, a saliva, o suor, o leite materno e o ar expirado. As principais vias de excreção de fármacos são as renais e as biliares, que envolvem os órgãos rins e fígado, respectivamente. A excreção renal é a mais comum e eficaz, pois permite a eliminação de fármacos hidrossolúveis, que são filtrados pelos glomérulos e secretados ou reabsorvidos pelos túbulos renais, dependendo do pH urinário e da ligação às proteínas plasmáticas. A excreção biliar é a principal via de eliminação de fármacos lipossolúveis, que são metabolizados pelo fígado e excretados pela bile para o intestino, podendo ser reabsorvidos ou eliminados pelas fezes. A excreção dos fármacos é influenciada por vários fatores, como a solubilidade, o tamanho molecular, o grau de ionização, a ligação às proteínas, o fluxo sanguíneo, a função hepática e renal, a idade, a dieta, as doenças e as interações medicamentosas (Derendorf and Schmidt, 2019).

1.6.2 Parâmetros Farmacocinéticos

No contexto da farmacocinética, Goodman, Hilal-Dandan e Knollmann (2018), explicam que: “Os parâmetros farmacocinéticos são valores quantitativos que caracterizam o comportamento do fármaco”. Exemplos incluem:

Biodisponibilidade (F): representa a fração do fármaco que atinge a circulação sistêmica na sua forma inalterada e está disponível para causar um efeito terapêutico após a sua administração não IV. É um parâmetro crucial para entender como um medicamento é absorvido e metabolizado no corpo.

Depuração ou Clearance (Cl): representa a taxa de eliminação do fármaco no corpo, frequentemente é influenciado pela função hepática e renal, e é expresso como o volume de plasma do qual o fármaco é completamente removido por unidade de tempo.

Volume de distribuição (Vd): é uma medida que indica o espaço necessário para conter a quantidade total de fármaco no corpo.

Meia-vida ($t_{1/2}$): refere-se ao tempo necessário para reduzir a concentração do fármaco no plasma pela metade.

Concentração máxima (C_{max}): é a concentração plasmática máxima de um fármaco após a administração.

Concentração mínima (C_{min}): é a concentração que ocorre imediatamente antes de uma nova administração em regime posológico de doses múltiplas, podendo também ser considerada como a concentração plasmática mínima necessária para manter o efeito terapêutico desejado.

Tempo para alcançar a concentração máxima (T_{max}): indica o tempo necessário para que um fármaco atinja sua concentração máxima no plasma após a administração. É um dos parâmetros farmacocinéticos mais importantes, pois ajuda a entender a rapidez com que o fármaco começa a fazer efeito no organismo. Um T_{max} curto indica que o medicamento atinge sua concentração máxima rapidamente, o que é essencial para tratamentos que necessitam de uma ação rápida. Já um T_{max} mais longo sugere uma absorção mais lenta.

Constante de absorção (K_a): a constante de absorção descreve a taxa na qual um fármaco é absorvido após a administração.

Área sob a curva (ASC): a área sob a curva mede a exposição total ao fármaco ao longo do tempo.

Constante de eliminação (K_{el}): é um parâmetro que descreve a taxa pela qual um fármaco é eliminado do corpo por processos de metabolismo e excreção. É uma constante de primeira ordem, o que significa que a taxa de eliminação do fármaco é proporcional à sua concentração plasmática.

Os parâmetros farmacocinéticos são usados para descrever e prever a farmacocinética de um fármaco ou um composto químico no organismo, usando os modelos farmacocinéticos. Eles também são usados para comparar e avaliar diferentes fármacos ou compostos químicos, bem como para ajustar as doses e os regimes terapêuticos (Storpiertis *et al.*, 2011; Brunton *et al.*, 2018).

1.7 Modelização Farmacocinética

A modelização farmacocinética é fundamental para entender o comportamento de um fármaco no organismo. Esta análise permite uma avaliação quantitativa dos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (Talevi *et al.*), e como variáveis fisiológicas e

patológicas influenciam esses mecanismos. A precisão na modelização é essencial, pois afeta diretamente a eficácia e segurança do fármaco, demandando conhecimento especializado e habilidade analítica dos pesquisadores (Gabrielsson and Weiner, 2001).

A complexidade inerente à modelização farmacocinética, juntamente com a necessidade de interpretação minuciosa dos dados, eleva essa prática ao nível de arte dentro da ciência farmacêutica. A construção de um modelo farmacocinético visa simplificar dados complexos, estimar parâmetros e sua precisão, testar hipóteses e comparar modelos alternativos, fornecendo uma base sólida para a tomada de decisões clínicas informadas (Gabrielsson and Weiner, 2001).

Com a ascensão da medicina personalizada, a modelização farmacocinética torna-se essencial tanto no desenvolvimento de novos fármacos quanto na personalização de tratamentos, contribuindo para terapias mais eficazes e seguras (Huang and Zheng, 2010).

1.7.1 Modelos Farmacocinéticos

Os modelos farmacocinéticos são modelos matemáticos que permitem descrever e prever o comportamento de um fármaco ou um composto químico no organismo, usando os parâmetros farmacocinéticos. Esses modelos são simplificações que representam o processo farmacocinético, usando parâmetros que quantificam as propriedades do processo (Derendorf and Schmidt, 2019).

Esses modelos frequentemente dividem o organismo em compartimentos e são fundamentais para verificar a adequação de procedimentos realizados na administração de medicamentos (Katzung and Trevor, 2017). Existem duas abordagens compartimentais mais comuns:

Abordagem Monocompartimental: trata-se de um modelo farmacocinético que parte do pressuposto de que o organismo funciona como um só compartimento no qual o fármaco se dispersa de maneira uniforme e imediata. De acordo com este modelo, a concentração plasmática do fármaco diminui de forma exponencial com o passar do tempo, em conformidade com a cinética de primeira ordem (Talevi *et al.*, 2021).

Abordagem Bicompartimental: trata-se de um modelo farmacocinético que postula a divisão do organismo em dois compartimentos distintos: um central, composto pelo plasma e pelos tecidos bem perfundidos, e um periférico, composto pelos tecidos menos perfundidos. De acordo com esse modelo, a concentração plasmática do fármaco decresce de maneira bifásica ao longo do tempo, seguindo uma cinética de primeira ordem. A abordagem de dois

compartimentos revela-se valiosa para descrever a farmacocinética de medicamentos que apresentam uma distribuição lenta e heterogênea nos tecidos (Talevi *et al.*, 2021).

1.7.2 Otimização de doses

A otimização de doses é um processo que ajusta a posologia de um medicamento conforme as características individuais do paciente, tais como peso, idade, função renal e hepática, e possíveis interações medicamentosas. O propósito é alcançar o sucesso terapêutico, assegurando que o fármaco seja eficaz e seguro, minimizando riscos de reações adversas ou efeitos subterapêuticos. A modelização farmacocinética é uma ferramenta valiosa nesse contexto, pois permite prever as concentrações plasmáticas decorrentes de doses específicas, levando em conta as variáveis individuais do paciente. Esse procedimento é crucial para assegurar que cada indivíduo receba a dose correta do medicamento, otimizando a eficácia terapêutica e reduzindo a incidência de efeitos colaterais e toxicidade (Leite *et al.*, 2008).

1.7.2.1 Dose de manutenção e dose de ataque

A dosagem adequada de medicamentos é um pilar fundamental para o sucesso terapêutico. A dose de manutenção é a quantidade de fármaco administrada regularmente para manter as concentrações plasmáticas dentro de um intervalo terapêutico ideal, após a obtenção dos níveis desejados pela dose de ataque. Esta última é uma dose inicial mais elevada, utilizada para elevar rapidamente a concentração plasmática a um nível terapêutico eficaz (Whalen *et al.*, 2016).

Dose de Ataque: calculada com base no volume de distribuição do medicamento e na concentração-alvo, essa dose é essencial em situações que exigem uma resposta terapêutica imediata, como em emergências médicas ou para fármacos com longa meia-vida (Whalen *et al.*, 2016).

Dose de Manutenção: determinada pela taxa de eliminação e pela meia-vida do fármaco, essa dose tem como objetivo manter a concentração-alvo, garantindo níveis plasmáticos estáveis durante o tratamento (Whalen *et al.*, 2016).

Essas estratégias de dosagem são cruciais na prática médica, assegurando que os pacientes recebam a dosagem correta do medicamento, ajustada às suas necessidades individuais e condições clínicas específicas (Portela *et al.*, 2010). A dose de manutenção é

ajustada conforme a meia-vida, a depuração e o volume de distribuição do fármaco, mantendo a estabilidade das concentrações dentro dos limites terapêuticos. Por outro lado, a dose de ataque é uma administração única que busca alcançar rapidamente as concentrações terapêuticas necessárias, sendo uma estratégia utilizada quando o tempo para atingir o estado estacionário é prolongado ou quando é necessário um efeito terapêutico urgente (Portela *et al.*, 2010; Whalen *et al.*, 2016).

Portanto, a implementação criteriosa das estratégias de dosagem, considerando as características farmacocinéticas específicas de cada medicamento, é essencial para alcançar o sucesso terapêutico desejado. Essa abordagem individualizada, apoiada pela modelização farmacocinética, permite uma terapia mais segura e eficiente, essencial no manejo de condições clínicas complexas como a PBE em equinos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral:

Determinar o *PTA* de diferentes esquemas posológicos de ceftriaxona em equinos via IP visando o tratamento de PBE.

2.2 Objetivos Específicos:

- Revisar aspectos com relação à etiologia, a fisiopatologia, diagnóstico e o tratamento de peritonite em equinos;
- Tratar os dados de concentração plasmática versus tempo para obtenção de formato adequado para análise farmacocinética;
- Calcular os parâmetros usados como estimativas iniciais para a construção dos modelos farmacocinéticos;
- Construir modelos farmacocinéticos estruturais testando número de compartimentos;
- Calcular os parâmetros farmacocinéticos com base nos modelos estruturais selecionados;
- Aplicar os parâmetros e suas variabilidades em equações de determinação de dose para atingir alvos farmacodinâmicos usando a *MCS*;
- Determinar o *PTA* para cada esquema posológico em função dos alvos farmacodinâmicos.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Os dados de concentração plasmática versus tempo foram obtidos em um projeto anterior. Nesse estudo, participaram 31 animais, dos quais 21 eram equinos acometidos pela PBE e 10 eram saudáveis. Os referidos experimentos foram aprovados pelo comitê de ética com o número de protocolo CEUA 53/2016 e CEUA 105/2013. Estes animais receberam ceftriaxona administrada por vias IP e IV na dose de 25 mg/kg. As amostras de sangue foram coletadas em intervalos específicos após a administração do fármaco, com o objetivo de determinar os perfis farmacocinéticos em ambas as vias de administração. As amostras coletadas foram analisadas por um método bioanalítico desenvolvido e validado por Campos *et al.* (2017), assegurando precisão e confiabilidade nos resultados.

Os dados gerais da coleta incluíram informações como idade, sexo, peso, raça, via de administração (IP ou IV), tipo de amostra coletada, dose administrada, intervalos de tempo para coleta das amostras e observações gerais relevantes. Este cuidado meticuloso na coleta e análise dos dados garantiu a robustez dos perfis farmacocinéticos obtidos, permitindo uma compreensão detalhada da farmacocinética da ceftriaxona nas diferentes vias de administração.

3.1 Organização dos Dados e Preparação para Análise Farmacocinética

A organização dos dados de concentração plasmática versus tempo foi conduzida de forma a garantir a precisão e a adequação dos mesmos para a análise farmacocinética subsequente. Os dados foram organizados utilizando *software* de planilhas eletrônicas, assegurando que cada valor de concentração estivesse devidamente alinhado com as informações correspondentes de indivíduo, tempo e dose administrada. Todas as concentrações plasmáticas foram cuidadosamente organizadas, certificando-se de que estavam acima do limite inferior de quantificação ²(LIQ) conforme apresentado no artigo de validação publicado por Campos *et al.* (2017), o que garantiu a validade dos resultados analíticos. Inicialmente, os dados foram tratados de forma geral, considerando todos os indivíduos em conjunto. Em seguida, cada administração (IP e IV) foi tratada separadamente, com a criação de arquivos específicos para cada via de administração. Esses arquivos foram então preparados para inserção no *software PKanalix* de farmacocinética, onde a análise detalhada dos parâmetros foi conduzida.

² O limite inferior de quantificação é expresso como a menor concentração do analito que pode ser quantificada com exatidão e precisão.

Este processo permitiu a obtenção de dados organizados para a modelização farmacocinética e posteriormente, para a avaliação do *PTA* dos diferentes esquemas posológicos. A Erro! Fonte de referência não encontrada. ilustra o exemplo de organização dos dados de concentração plasmática versus tempo em equinos que receberam ceftriaxona via IP e IV.

ID	Age	Sex	Weight	Breed	Route	Sample	Dose Mg	Time	Obs
1	6	M	345	Mixed-breed horse	IP	.	25	0	.
1	6	M	345	Mixed-breed horse	IP	.	25	24	.
1	6	M	345	Mixed-breed horse	IP	.	25	48	.
1	6	M	345	Mixed-breed horse	IP	.	25	72	.
1	6	M	345	Mixed-breed horse	IP	.	25	96	.
1	6	M	345	Mixed-breed horse	IP	Plasma	.	0.08	6.36
1	6	M	345	Mixed-breed horse	IP	Plasma	.	0.25	13.48
1	6	M	345	Mixed-breed horse	IP	Plasma	.	0.5	22.15
1	6	M	345	Mixed-breed horse	IP	Plasma	.	1	33.65
1	6	M	345	Mixed-breed horse	IP	Plasma	.	2	42.76
1	6	M	345	Mixed-breed horse	IP	Fluido Peritoneal	.	0.08	5164.6
1	6	M	345	Mixed-breed horse	IP	Fluido Peritoneal	.	0.25	5292.32
1	6	M	345	Mixed-breed horse	IP	Fluido Peritoneal	.	0.5	22763.2
1	6	M	345	Mixed-breed horse	IP	Fluido Peritoneal	.	1	12867.8
1	6	M	345	Mixed-breed horse	IP	Fluido Peritoneal	.	2	4913
3	5	M	310	Arabian horse	IV	.	25	0	.
3	5	M	310	Arabian horse	IV	.	25	24	.
3	5	M	310	Arabian horse	IV	.	25	48	.
3	5	M	310	Arabian horse	IV	.	25	72	.
3	5	M	310	Arabian horse	IV	.	25	96	.
3	5	M	310	Arabian horse	IV	Plasma	.	0.08	265
3	5	M	310	Arabian horse	IV	Plasma	.	0.25	192.06
3	5	M	310	Arabian horse	IV	Plasma	.	0.5	115.59
3	5	M	310	Arabian horse	IV	Plasma	.	1	72.55
3	5	M	310	Arabian horse	IV	Plasma	.	2	45.68
3	5	M	310	Arabian horse	IV	Fluido Peritoneal	.	0.08	6.03
3	5	M	310	Arabian horse	IV	Fluido Peritoneal	.	0.25	14.25
3	5	M	310	Arabian horse	IV	Fluido Peritoneal	.	0.5	23.89
3	5	M	310	Arabian horse	IV	Fluido Peritoneal	.	1	36.49
3	5	M	310	Arabian horse	IV	Fluido Peritoneal	.	2	42.39

Figura 2 - Exemplo de organização dos dados de concentração plasmática versus tempo em equinos que receberam ceftriaxona via IP e IV

3.2 Cálculo dos Parâmetros para as Estimativas Iniciais

Para o cálculo das estimativas iniciais, foi necessário determinar o número de compartimentos farmacocinéticos apropriados, bem como definir a cinética de entrada e eliminação da ceftriaxona. Os modelos considerados incluíram tanto de um compartimento (monocompartimental) quanto de dois compartimentos (bicompartimental), com introdução intravascular ou extravascular e eliminação com cinética de primeira ordem a partir do compartimento central. A escolha entre o modelo mono ou bicompartimental foi feita por meio de inspeção visual do perfil de concentração plasmática versus tempo, buscando identificar o modelo que melhor represente o comportamento das concentrações plasmáticas experimentais ao longo do tempo. Em situações onde a dispersão dos pontos se mostrou complexa, a análise foi baseada na observação cuidadosa das características dos dados, garantindo uma modelagem precisa e adequada.

Os parâmetros farmacocinéticos foram então calculados utilizando equações padrão para cada um deles. As constantes de velocidade e a inclinação da regressão exponencial foram determinadas a partir do modelo que melhor refletisse o comportamento das concentrações plasmáticas experimentais. As meias-vidas ($t_{1/2}$) foram calculadas com base na equação:

Equação 1:
$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K_{el}} \text{ (equação modelo independente).}$$

Onde, ($t_{1/2}$) é a meia-vida de eliminação do fármaco, o tempo necessário para que a concentração plasmática do fármaco seja reduzida pela metade, o K_{el} é a constante de velocidade de eliminação, que representa a taxa na qual o fármaco é eliminado do organismo (Apêndices I e II).

A ASC de concentração plasmática versus tempo para o intervalo de 0 a 24 horas (ASC_{0-24}) foi calculada pelo método dos trapezoides³, enquanto a $ASC_{0-\infty}$ foi calculada utilizando a equação:

Equação 2:
$$ASC_{0-\infty} = ASC_{0-t_n} + \frac{C_n}{K_{el}}$$

Onde, $ASC_{0-\infty}$, é a área sob a curva desde o tempo zero até o infinito, t_n representa o último tempo com concentração quantificável, C_n representa a última concentração plasmática

³ O método dos trapezoides é uma técnica de integração numérica que aproxima a integral de uma função subdividindo a área sob a curva em pequenos trapezoides. A soma das áreas desses trapezoides fornece uma estimativa da integral da função.

quantificada e K_{el} é a constante de velocidade da fase terminal do decaimento das concentrações.

Para o cálculo de clearance ou depuração foi determinado utilizando a equação:

Equação 3:
$$Cl/F = \frac{Dose}{ASC_{0-\infty}}$$

Onde, Cl é o clearance, que representa o volume de plasma do qual o fármaco é completamente removido por unidade de tempo, $Dose$ é a quantidade total do fármaco administrada.

Finalmente, o V_d foi calculado utilizando a seguinte equação:

Equação 4:
$$Vd/F = \frac{Cl/F}{Kel}$$

Onde, V_d é o volume de distribuição, que indica o aparente volume no qual o fármaco está sendo distribuído no corpo.

3.3 Análise Não Compartmental (NCA)

A NCA foi realizada utilizando o *software PKanalix*, que faz parte da *suíte Monolix* e é desenvolvido pela empresa *Lixoft*, localizada em Antony, França. A versão mais recente disponível é a 2024R1, este foi utilizado com o objetivo de extrair os principais parâmetros farmacocinéticos das curvas de concentração plasmática versus tempo. Essa abordagem permitiu uma avaliação inicial dos dados experimentais, sem a necessidade de suposições complexas sobre a estrutura do modelo. Os dados experimentais foram carregados no *PKanalix*, onde a área sob a curva foi obtida pelo método dos trapezoides. O *software* permitiu a extração dos seguintes parâmetros ASC , C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$, Cl , V_d no estado estacionário. A biodisponibilidade relativa ($F\%$) da via IP foi calculada conforme a equação:

$$F\% = \frac{ASC_{IP} \times Dose_{IV}}{Dose_{IV} \times ASC_{IP}} \times 100$$

Essa abordagem possibilitou a obtenção da biodisponibilidade, influenciando na inclusão ou não de F na modelização simultânea das duas vias, uma vez que F próximo de 100% permitiria que este parâmetro não precisasse ser incluído nas equações da modelização.

3.4 Análise Compartmental Individual (Modelização)

A modelização farmacocinética foi conduzida utilizando o *software Monolix Suite* versão 2024/R1, amplamente empregado para a análise de dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos.

Para a construção dos modelos, foram testadas abordagens monocompartimental e bicompartimental, ambas analisadas com base nos critérios estatísticos de seleção de modelos, incluindo o *Akaike Information Criterion (AIC)* e o *Bayesian Information Criterion (BIC)*. A estrutura compartimental foi determinada considerando a melhor adequação dos dados às funções matemáticas. Os ajustes iniciais foram obtidos pelo método dos mínimos quadrados não lineares (*Nonlinear Least Squares - NLS*) implementado no *software PKanalix* mínimos quadrados ponderados, utilizando estimativas prévias obtidas. Durante o processo iterativo de ajuste do modelo, foram avaliadas diferentes parametrizações, incluindo variações nos valores iniciais de K_{el} , Cl , V_d , garantindo a melhor adequação do modelo.

3.5 Modelagem Populacional

A modelagem populacional farmacocinética foi conduzida utilizando o *software Monolix Suite* versão 2024/R1, permitindo a caracterização da variabilidade interindividual (VII) nos parâmetros farmacocinéticos da ceftriaxona em equinos. Essa abordagem possibilitou a inclusão de covariáveis fisiológicas e clínicas, bem como a definição de relações matemáticas que descrevem a influência de fatores individuais nos parâmetros do modelo. Para a análise populacional, foram incluídas amostras de 31 animais. As estimativas iniciais utilizadas foram baseadas na análise compartimental anterior. A modelagem foi conduzida utilizando abordagens que consideram diferentes estruturas de erro residual para avaliar a adequação dos modelos testados.

3.5.1 Modelo Base

Inicialmente, o modelo estrutural base foi definido a partir do modelo farmacocinético estrutural previamente selecionado na análise compartimental individual. O erro residual foi avaliado conforme definido abaixo (Carreras, 2006):

- **Constante:** assume que a variação entre os indivíduos ocorre de maneira constante ao

longo das concentrações.

- **Proporcional:** modela o erro residual como uma função percentual da concentração observada.
- **Combinado:** combinação de dois dos modelos acima para melhor ajuste dos dados.

A escolha do modelo base foi baseada na melhor adequação estatística, garantindo que a estrutura do modelo representasse os perfis farmacocinéticos observados nos equinos sem a inclusão de covariáveis.

Diferentes modelos foram avaliados para a adequação do ajuste, levando em consideração a VII e os efeitos randômicos. O impacto da escolha do modelo na estimativa dos parâmetros farmacocinéticos foi analisado, visando reduzir a variabilidade dos resultados. Os modelos testados foram com efeitos randômicos e apenas K_a sem efeito randômico, mas ambos com distribuição lognormal dos parâmetros. Os modelos foram avaliados com base na minimização dos critérios estatísticos de *AIC* e *BIC*, inspeção gráfica com *Visual Predictive Check (VPC)*, análise de resíduos e relevância dos ajustes.

3.5.2 Modelo Populacional com Covariáveis

Após a definição do modelo base, foi realizada a avaliação da possibilidade de covariáveis como idade dos equinos (anos), peso corporal (kg), sexo, raça e condição de saúde dos animais (saudável vs doente). Inicialmente foi feita uma análise sistemática de covariáveis fisiológicas e clínicas utilizando o método de *Stepwise Covariate Modeling (SCM)*, que consiste na adição e remoção sequencial de covariáveis ao modelo com base em critérios estatísticos. Cada covariável foi avaliada quanto à sua significância estatística e impacto nos parâmetros farmacocinéticos, utilizando o critério de aceitação baseado na redução do *OFV* (-2LL). Foram aceitas apenas covariáveis que melhoraram significativamente (nível de significância 0,05 para adição da covariável e 0,01 para remoção) o ajuste do modelo sem comprometer a estabilidade dos parâmetros.

Com as covariáveis sugeridas pela função *SCM*, foi iniciada uma segunda fase de avaliação das covariáveis onde elas foram adicionadas aos parâmetros, mas agora com uma

análise pormenorizada de sua inclusão, com critérios de ajuste do modelo, *VPC* e erro residual, bem como sua relevância foram avaliadas para decisão quanto ao modelo final.

3.6 Aplicação dos Parâmetros e Determinação de *PTA*

Os perfis farmacocinéticos foram construídos com base no modelo final da análise populacional, utilizando equações farmacocinéticas padrão, considerando a combinação da administração extravascular e intravascular. As simulações foram realizadas no *Monolix Suite*, especificamente utilizando o *Simulx*. A avaliação do *PTA* foi conduzida por meio da *MCS* dentro do *Monolix*, permitindo estimar a probabilidade de que diferentes esquemas posológicos atinjam os alvos farmacodinâmicos desejados. A partir do modelo final ajustado, foram geradas simulações de concentrações plasmáticas preditas, levando em consideração diferentes doses testadas no estudo. O processo consistiu na construção de 1000 perfis farmacocinéticos de equinos para cada dose proposta, seguido da aplicação de critérios de avaliação baseados no percentual de tempo que a concentração plasmática se mantém acima da MIC ($\%fT > MIC$), considerando um intervalo de valores de MIC. Posteriormente, foram comparados os diferentes esquemas posológicos para identificar a probabilidade de cada um deles em atingir o alvo terapêutico. As doses testadas foram de 12,5 mg/kg a cada 12h, 25 mg/kg a cada 12h, 25 mg/kg a cada 24h, 50 mg/kg a cada 24h. Os intervalos de MIC considerados foram de 0,125 µg/mL a 2 µg/mL. Já os alvos PK/PD foram de 50 e 100 % como $\%fT > MIC$, considerando a situação de uso mais comum (50%) e de uso em pacientes críticos (100%). A inclusão destes regimes posológicos no estudo se justifica pela necessidade de avaliar a eficácia terapêutica da ceftriaxona em diferentes cenários clínicos. Os esquemas foram escolhidos com base em doses comumente utilizadas na prática veterinária, bem como na literatura científica, abrangendo tanto situações de rotina quanto casos críticos que requerem maior intensidade terapêutica. Além disso, os intervalos de MIC refletem a variabilidade observada nos patógenos envolvidos em quadros de PBE, permitindo estimar a probabilidade de atingir os alvos PK/PD necessários para a inibição eficaz do crescimento bacteriano.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta seção apresenta os achados farmacocinéticos da ceftriaxona administrada por ambas as vias estudadas, descrevendo os perfis de concentração plasmática e os parâmetros estimados. Além disso, foi conduzida uma *MCS* para estimar o *PTA*, permitindo avaliar a adequação dos diferentes esquemas posológicos testados. Os resultados obtidos serão discutidos a seguir, destacando sua relevância para a otimização da terapia antimicrobiana.

4.1 Perfis de Concentração Plasmática versus Tempo - Administração IP

A curva de concentração plasmática ao longo do tempo para a administração IP evidencia uma rápida absorção inicial, seguida por um declínio progressivo das concentrações. O *Tmax* médio foi de 2 horas, enquanto as *Cmax* variaram entre 32,7 mg/L e 43,9 mg/L, refletindo uma distribuição uniforme do fármaco. O perfil observado indica que a via IP permite alcançar níveis terapêuticos sustentados, com pequenas variações individuais, sugerindo boa previsibilidade farmacocinética e indicando sua adequação clínica. Os números referidos indicam uma exposição relativamente uniforme ao fármaco entre os animais após a administração IP. Esses resultados estão de acordo com o estudo de Alonso *et al.* (2022), que também observou uma distribuição uniforme de ceftriaxona após administração IP em equinos com peritonite séptica. No mesmo estudo a administração IP de ceftriaxona resultou em concentrações acima da MIC 53 de 1 µg/mL no fluido peritoneal por 24 horas e no plasma por 12 horas. Essa manutenção de níveis terapêuticos prolongados é um ponto favorável, pois sugere que a via IP proporciona uma exposição mais consistente e prolongada, o que é desejável no tratamento de infecções intra-abdominais. A *Cmax* observada no presente estudo, variando entre 32,7 mg/L e 43,9 mg/L, demonstra que a administração IP atinge níveis plasmáticos eficazes para o tratamento da peritonite. A uniformidade das concentrações máximas entre os animais reforça a eficácia desta via, indicando que a absorção intraperitoneal é adequada para alcançar níveis terapêuticos consistentes, minimizando variações individuais significativas. O *Tmax* médio de 2 horas está alinhado com o esperado para a via IP, considerando o tempo necessário para a ceftriaxona ser absorvida na cavidade peritoneal e alcançar o sistema circulatório. Essa rápida absorção permite o início eficaz da ação antibacteriana, enquanto a manutenção das concentrações acima da MIC contribui para o controle da infecção. A necessidade de individualização das doses é destacada pelos resultados obtidos, uma vez que,

mesmo com a uniformidade observada, variações no Tmax e na Cmax podem ocorrer devido a diferenças individuais nos processos de absorção e eliminação. A administração IP, portanto, se mostra uma estratégia eficaz e segura para o manejo de peritonite em equinos, especialmente quando se busca uma exposição terapêutica prolongada e uniforme, como recomendado por Alonso *et al.* (2022). A **Figura 3** ilustra os perfis de concentração plasmática administração IP, destacando pequenas variações entre os indivíduos analisados.

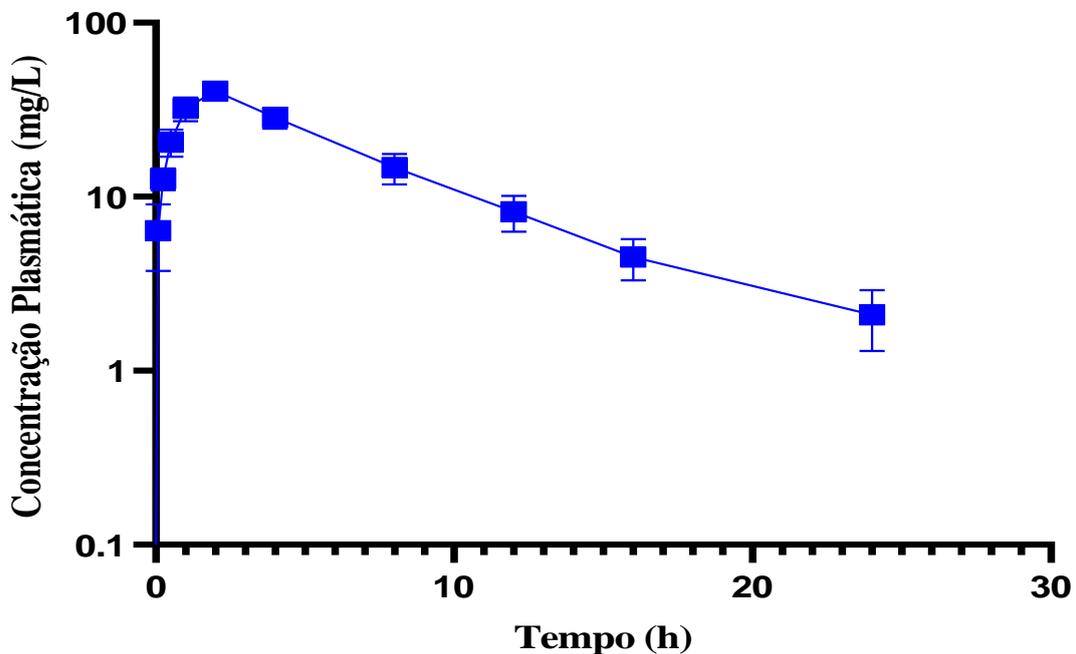


Figura 3 - Concentração Plasmática de Ceftriaxona após Administração IP na dose de 25 mg/kg. Os símbolos na curva representam a média \pm erro padrão de 5 cavalos.

4.2 Perfis de Concentração Plasmática versus Tempo – Administração IV

A administração IV resultou em uma elevação rápida das concentrações plasmáticas, atingindo a Cmax imediatamente após a infusão. Como esperado, a via IV resultou em uma distribuição imediata do ceftriaxona no sistema circulatório, devido à administração direta na corrente sanguínea, eliminando a fase de absorção presente na administração IP. Esse perfil farmacocinético é caracterizado por um rápido aumento na concentração plasmática, com Cmax variando entre 94,06 mg/L e 265 mg/L. Essa variação na Cmax é considerável e reflete

diferenças individuais na resposta farmacocinética entre os equinos, possivelmente devido a variáveis como taxa de depuração e volume de distribuição.

A eliminação da ceftriaxona na fase inicial foi também mais rápida na via IV, evidenciando a ausência de uma fase de absorção e uma eliminação direta a partir da circulação sistêmica. Esse comportamento é claramente observado na Erro! Fonte de referência não encontrada., onde as concentrações plasmáticas de ceftriaxona diminuem de forma mais acentuada e previsível após atingir o pico inicial. Esses perfis de eliminação são característicos da administração IV e sugerem que a mesma permite uma atingência mais rápida aos níveis plasmáticos máximos, mas também uma redução mais rápida na concentração plasmática ao longo do tempo.

Esses resultados estão de acordo com estudos anteriores, como o de Gardner & Aucoin (1994), que observaram uma meia-vida ($t_{1/2\beta}$) curta em éguas após a administração IV de ceftriaxona, com uma média de 0,81 horas. Essa eliminação rápida destaca a eficácia da via em situações onde se busca uma resposta terapêutica imediata. No entanto, deve-se considerar a necessidade de doses frequentes para manter concentrações plasmáticas efetivas ao longo do tempo, especialmente em casos de infecções graves. A análise dos perfis farmacocinéticos da ceftriaxona administrada por esta via, confirma a eficácia da mesma para obtenção de níveis plasmáticos máximos rápidos e elevados. Entretanto, a eliminação mais rápida em comparação com a via IP indica que doses adicionais podem ser necessárias para manter concentrações terapêuticas por um período prolongado. Esse contraste entre as vias reforça a necessidade de uma individualização do tratamento, escolhendo a via de administração que melhor atende às exigências clínicas e farmacológicas do caso. Portanto, a escolha da via de administração deve considerar o contexto clínico e as características farmacocinéticas de cada via. Enquanto a administração IV proporciona níveis plasmáticos máximos mais altos e imediatos, a via IP permite uma exposição prolongada e mais uniforme, o que pode ser vantajoso em tratamentos contínuos, como na profilaxia ou terapia de peritonite em equinos. Esses aspectos ressaltam a importância de ajustar o regime de dosagem de acordo com a condição clínica e as necessidades terapêuticas específicas de cada paciente (Alonso *et al.*, 2022). A **Figura 4** representa as concentrações plasmática da ceftriaxona após administração IV.

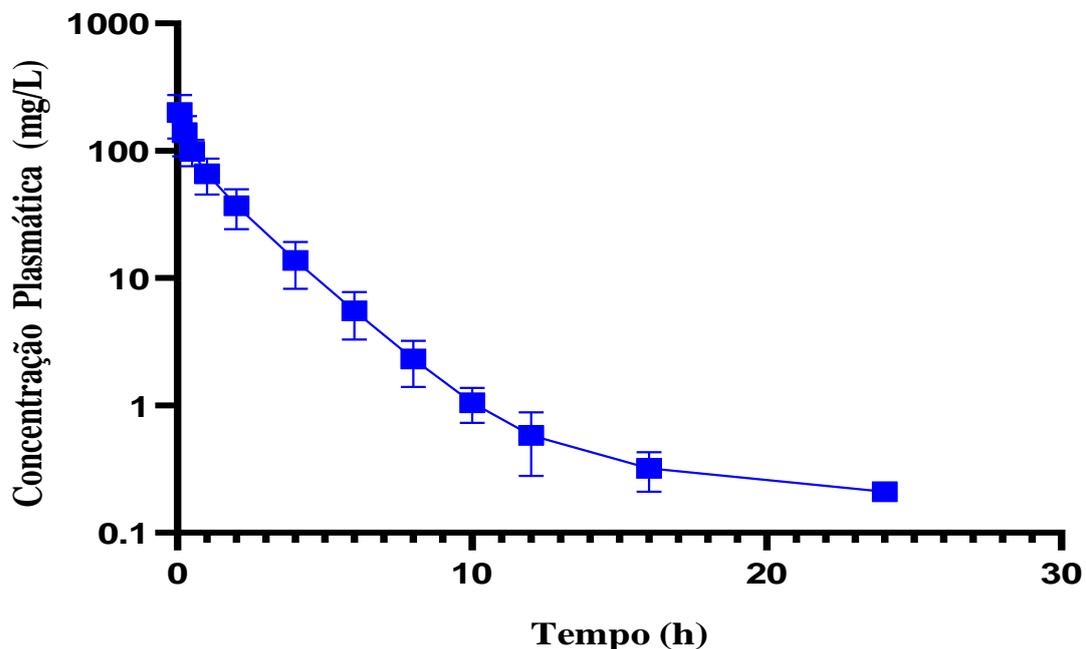


Figura 4 - Concentração Plasmática de Ceftriaxona após Administração IV na dose de 25 mg/kg. Os símbolos na curva representam a média \pm erro padrão de 5 cavalos.

4.3 Estimativas Iniciais dos Parâmetros Farmacocinéticos

Os perfis de concentração plasmática versus tempo foram analisados para ambos os grupos, e os parâmetros farmacocinéticos foram calculados dos perfis individuais e organizados em forma de média, DP (Desvio Padrão) e CV (Coeficiente de Variação). A **Tabela 1**, a seguir, apresenta esses parâmetros referente a via IP, destacando as variações observadas entre os diferentes animais analisados, permitindo compreender a dinâmica de absorção, distribuição e eliminação do fármaco nessa via, fornecendo informações essenciais para sua modelagem farmacocinética.

Tabela 1 - Parâmetros Farmacocinéticos dos Animais Submetidos à Administração de Ceftriaxona IP na dose de 25 mg/kg

Parâmetros Farmacocinéticos	Média	DP	CV%
$K_{el}(h^{-1})$	0,3150	0,0447	14,2
$t_{1/2}$ (h)	2,24	0,37	16,4
ASC0-t(mg/L.h)	247,25	34,96	14,1
ASC0-inf(mg/L.h)	248,91	34,67	13,9
Cl/F (L/h. Kg)	0,10	0,02	15,6
Vd/F(L/Kg)	0,33	0,07	19,9
$K_a(h^{-1})$	0,86	0,08	9,4

Os dados obtidos indicam que a administração IP resultou em uma eliminação moderada, com variabilidade relativamente baixa, conforme evidenciado pelos CV% da ($t_{1/2}$) 16,4%, ASC_{0-t} 14,1% e CI 15,6%. A K_{el} média foi de $0,3150 \text{ h}^{-1}$, com variação entre $0,25$ e $0,36 \text{ h}^{-1}$ e CV de 14,2%, indicando uma taxa de eliminação homogênea dentro do grupo analisado. A $t_{1/2}$ foi de 2,24 horas, variando entre 1,80 e 2,70 horas, com um CV de 16,4%. A análise desses valores sugere que a eliminação do fármaco ocorreu dentro de um intervalo previsível, sem grandes discrepâncias entre os animais. A ASC_{0-t} apresentou valores entre $192,09 \text{ mg/L}\cdot\text{h}$ e $280,43 \text{ mg/L}\cdot\text{h}$, com média de $247,25 \pm 34,96 \text{ mg/L}\cdot\text{h}$ e CV de 14,1%. De forma semelhante, a ASC_{0-inf} variou de $194,37 \text{ mg/L}\cdot\text{h}$ a $281,78 \text{ mg/L}\cdot\text{h}$, com média de $248,91 \pm 34,67 \text{ mg/L}\cdot\text{h}$ e CV de 13,9%, indicando baixa variabilidade na exposição ao fármaco entre os indivíduos. O CI apresentou uma média de $0,10 \text{ L/h}\cdot\text{kg}$ (variação de $0,09$ a $0,13 \text{ L/h}\cdot\text{kg}$), com CV de 15,6%. Esses valores indicam uma eliminação relativamente homogênea entre os animais do estudo. O Vd apresentou uma variação entre $0,26$ e $0,42 \text{ L/kg}$, com média de $0,33 \pm 0,07 \text{ L/kg}$ e CV de 19,9%, representando a maior dispersão entre os parâmetros analisados. A K_a variou entre $0,73$ e $0,95 \text{ h}^{-1}$, com média de $0,86 \pm 0,08 \text{ h}^{-1}$ e CV de 9,4%, demonstrando uma absorção relativamente uniforme entre os indivíduos. Os CV indicaram baixa dispersão na maioria dos parâmetros farmacocinéticos do fármaco administrada por esta via, com CI e $t_{1/2}$ apresentando menor variabilidade, enquanto Vd apresentou maior dispersão. A análise dos CV mostra que, de maneira geral, não foram observadas grandes discrepâncias entre os indivíduos, sugerindo uma certa previsibilidade no comportamento do fármaco dentro do grupo estudado. Os valores médios refletem a variabilidade entre os indivíduos, sem indícios de padrões atípicos ou dispersões extremas nos parâmetros analisados. A **Tabela 2** apresenta os parâmetros observados para os animais submetidos à administração IV.

Tabela 2 - Parâmetros Farmacocinéticos dos Animais Submetidos à Administração de Ceftriaxona IV na dose de 25 mg/kg

Parâmetros	Média	DP	CV%
Farmacocinéticos			
Kel(h⁻¹)	0,4170	0,0688	16,5
t_{1/2} (h)	1,66	0,285	17,1
ASC0-t(mg/L.h)	244,25	65,820	27,0
ASC0-inf(mg/L.h)	244,78	65,549	26,8
CI/F (L/h. Kg)	0,10	0,047	45,9
Vd/F(L/Kg)	0,23	0,146	63,1

Na administração IV, observou-se um perfil de eliminação mais rápido em comparação com a via IP, conforme evidenciado pela $t_{1/2}$ de 1,66 horas e Kel média de $0,4170 \text{ h}^{-1}$. A Kel variou entre $0,3230$ e $0,5210 \text{ h}^{-1}$, com CV de 16,5%, indicando uma eliminação consistente do fármaco dentro do grupo estudado. A $t_{1/2}$ variou entre 1,33 e 2,15 horas, com CV de 17,1%, refletindo uma dispersão moderada entre os indivíduos avaliados. A ASC_{0-t} apresentou valores entre $118,67 \text{ mg/L}\cdot\text{h}$ e $301,75 \text{ mg/L}\cdot\text{h}$, com média de $244,25 \pm 65,820 \text{ mg/L}\cdot\text{h}$ e CV de 27,0%. Da mesma forma, a ASC_{0-inf} variou entre $120,09 \text{ mg/L}\cdot\text{h}$ e $302,48 \text{ mg/L}\cdot\text{h}$, com média de $244,78 \pm 65,549 \text{ mg/L}\cdot\text{h}$ e CV de 26,8%. A dispersão observada nesses valores sugere diferenças individuais na exposição ao fármaco dentro do grupo analisado. O Cl variou entre 0,07 e 0,15 L/h·kg, com média de $0,10 \pm 0,047 \text{ L/h}\cdot\text{kg}$ e CV de 45,9%, indicando uma variabilidade considerável na eliminação do fármaco entre os indivíduos. O Vd apresentou maior dispersão entre os parâmetros analisados, variando entre 0,14 e 0,32 L/kg, com média de $0,23 \pm 0,146 \text{ L/kg}$ e CV de 63,1%. Os CVs mostraram uma variação controlada para a maioria dos parâmetros farmacocinéticos, evidenciando uma dispersão relativamente uniforme dentro do grupo. No entanto, o Vd destacou-se por apresentar maior variabilidade, refletindo possíveis diferenças individuais na distribuição tecidual do fármaco. A análise geral dos CV sugere que o comportamento farmacocinético da ceftriaxona administrada por via IV foi consistente entre os animais, sem discrepâncias significativas que indicassem variações extremas ou dados fora do padrão esperado. Os valores médios obtidos representaram bem a variabilidade observada, demonstrando que, embora existam diferenças interindividuais, o perfil farmacocinético do fármaco foi relativamente previsível dentro do grupo estudado.

4.5 Análise Não Compartmental (NCA)

A NCA foi aplicada em ambas vias de administração, permitindo a determinação dos principais parâmetros farmacocinéticos da ceftriaxona. Os valores obtidos para ($ASC_{0-\infty}$, ng.h/mL), (C_{max} , mg/L), (T_{max} , h), ($t_{1/2}$, h), (Cl, L/kg/h) e (Vd, L/kg) são apresentados na **Tabela 3**.

Tabela 3 – Parâmetros Farmacocinéticos Não Compartimentais da Ceftriaxona Administrada por Vias IP e IV

Parâmetro	Via IP (Média ± DP)	Via IV (Média ± DP)
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	248,9 ± 34,8	251,3 ± 76,5
C _{max} (mg/L)	40,9 ± 4,7	199,2 ± 69,3
T _{max} (h)	2,4 ± 0,9	-
t _{1/2} (h)	2,3 ± 0,8	2,3 ± 1,2
Cl (L/kg/h)	0,1 ± 0,02	0,11 ± 0,05
V _d (L/kg)	0,33 ± 0,1	0,34 ± 0,14
F (%)	99,06 ± 14,7	-

Os resultados obtidos reforçam as diferenças entre os perfis farmacocinéticos das vias IP e IV. Como esperado, a via IP apresentou um T_{max} mais longo, refletindo a absorção progressiva do fármaco a partir da cavidade peritoneal. Em contraste, a via IV proporcionou um aumento imediato das concentrações plasmáticas, como evidenciado pelo C_{max} significativamente superior.

A biodisponibilidade da via IP foi de 99,06%, indicando que a absorção pela cavidade peritoneal foi eficiente e praticamente completa, levando a uma exposição sistêmica comparável à administração IV. A t_{1/2} média foi de 2,3 horas para ambas as vias, sugerindo semelhança no tempo necessário para a eliminação do fármaco, independentemente da rota de administração. Além disso, a ASC_{0-∞} foi semelhante entre as vias (IP: 248,9 mg·h/L; IV: 251,3 mg·h/L), demonstrando que a exposição total ao fármaco não diferiu significativamente, reforçando a eficiência da absorção pela via IP.

O Cl a média foi de 0,1 L/kg/h (IP) e 0,11 L/kg/h (IV), valores compatíveis com antibióticos hidrofílicos, como esperado para a ceftriaxona (Moreira *et al.*, 2020). O V_d foi semelhante entre as vias (IP: 0,33 L/kg; IV: 0,34 L/kg), sugerindo que a distribuição tecidual da ceftriaxona não foi afetada pela via de administração.

Estudos prévios apontam que antibióticos β-lactâmicos administrados por via IP podem apresentar absorção eficiente e alta exposição sistêmica, o que favorece seu uso no tratamento da doença em equinos (Alonso *et al.*, 2016). Os resultados obtidos reforçam essa característica do fármaco, já que a F% IP foi praticamente total (99,06%), garantindo exposições comparáveis às da administração IV (Gardner e Aucoin, 1994). A prolongação do T_{max} na via IP (2,4 ± 0,9 h) corrobora os achados de Alonso *et al.* (2016), que administraram ceftriaxona na dose de 25 mg/kg por via IP em equinos. O estudo relatou uma absorção gradual do fármaco, resultando

em um Tmax de aproximadamente 2,5 horas e permitindo intervalos de administração a cada 24 horas, o que favorece sua aplicação em protocolos terapêuticos que exigem exposição prolongada ao antibiótico com menor frequência de doses. Os valores de Cl e Vd observados neste estudo são compatíveis com os relatados na literatura para antibióticos hidrofílicos, reforçando a previsibilidade do comportamento farmacocinético da ceftriaxona em equinos (Moreira *et al.*, 2020). Esses achados indicam que a escolha entre as vias IV e IP deve considerar o perfil de absorção e eliminação, bem como as necessidades clínicas do animal. A via IV pode ser mais vantajosa em casos que exijam efeito imediato, devido ao Cmax elevado e Tmax instantâneo, enquanto a via IP oferece uma absorção mais gradual e sustentada, reduzindo flutuações nas concentrações plasmáticas e possibilitando um regime de administração menos frequente (Ringger *et al.*, 1996).

4.5 Análises Compartmental usando PKanalix (Modelização)

A modelização compartmental foi realizada utilizando um modelo de administração extravascular e intravascular simultâneo, desconsiderando o efeito da biodisponibilidade, uma vez que a análise NCA indicou F = 99%.

4.5.1 Ajustes dos Modelos Compartmentais

Para determinar o modelo mais adequado, foram comparados os modelos de 1 e 2 compartimentos, considerando critérios estatísticos de ajustes menos duas vezes o logaritmo da verossimilhança (-2LL) e AIC e BIC. Esses critérios auxiliam na seleção do modelo que parece melhor ajustar os dados calculados aos observados, garantindo maior precisão na predição dos parâmetros farmacocinéticos. Os resultados de ajuste do modelo monocompartimental estão apresentados na **Tabela 4**, com valores de -2LL de 1780,1, AIC de 1842,1 e BIC de 1879,8. A análise gráfica () complementar indica uma dispersão dos valores previstos e observados sem uma tendência, evidenciando que a modelização é adequada.

Tabela 4 – Critérios Estatísticos AIC e BIC do Modelo Monocompartimental

Modelo	-2LL	AIC	BIC
1Compartimento	1780,1	1842,1	1879,8

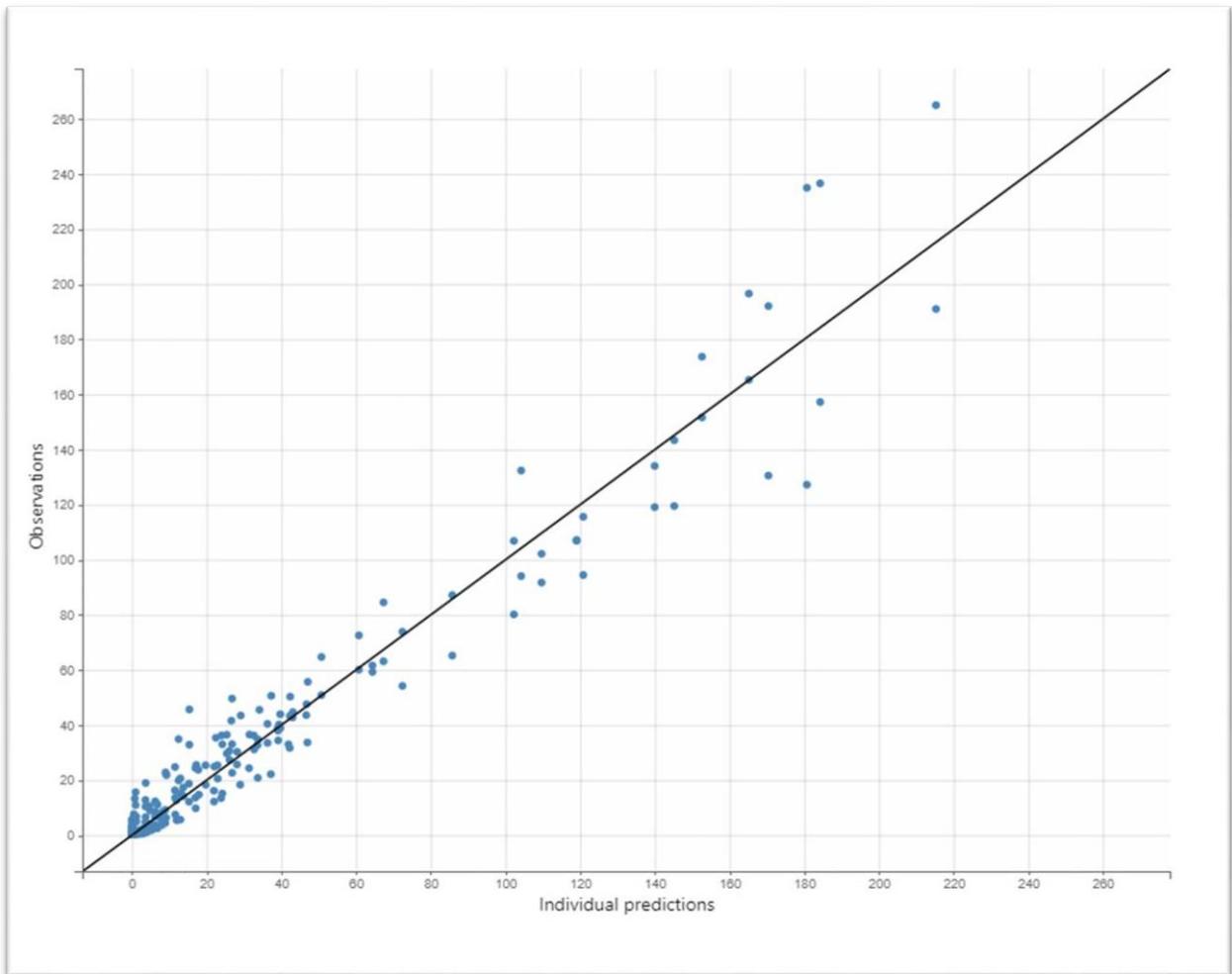


Figura 5 - Gráfico de Observações versus Predições Individuais do Modelo Farmacocinético Monocompartimental

Na **Tabela 5**, são apresentados os valores estimados para os principais parâmetros farmacocinéticos obtidos pelo modelo. A K_a apresentou média de $1,35 \text{ h}^{-1}$, com DP de 0,4 e CV de 29,66%, indicando uma absorção relativamente rápida, mas com moderada variabilidade entre os indivíduos. O V_d médio foi de $0,27 \text{ L/kg}$, com um CV de 53,74%, sugerindo uma distribuição não homogênea do fármaco entre os animais. O Cl médio foi de $0,14 \text{ L/h.kg}$, com CV de 34,59%, refletindo uma eliminação relativamente estável, mas ainda com variabilidade significativa.

Tabela 5 – Parâmetros Farmacocinéticos do Modelo Monocompartimental

Parâmetro	Mean	DP	CV (%)
Ka	1,35	0,4	29,66
Vd	0,27	0,15	53,74
Cl	0,14	0,047	34,59

4.5.2 Modelo Bicompartimental

A análise comparativa entre os modelos farmacocinéticos indicou que o modelo bicompartimental apresentou um melhor ajuste para a descrição da disposição da ceftriaxona nos equinos. Conforme apresentado na **Tabela 6**, os valores estatísticos obtidos para o modelo bicompartimental foram -2LL de 1713,9, *AIC* de 1815,9 e *BIC* de 1876,5, demonstrando um aprimoramento no ajuste quando comparado ao modelo monocompartimental. A avaliação gráfica complementar, ilustrada na **Figura 6**, mostra que a dispersão entre valores observados e estimados mantém a distribuição sem tendências.

Tabela 6 – Critérios Estatísticos *AIC* e *BIC* do Modelo Bicompartimental

Modelo	-2LL	<i>AIC</i>	<i>BIC</i>
2 Compartmento	1713,9	1815,9	1876,5

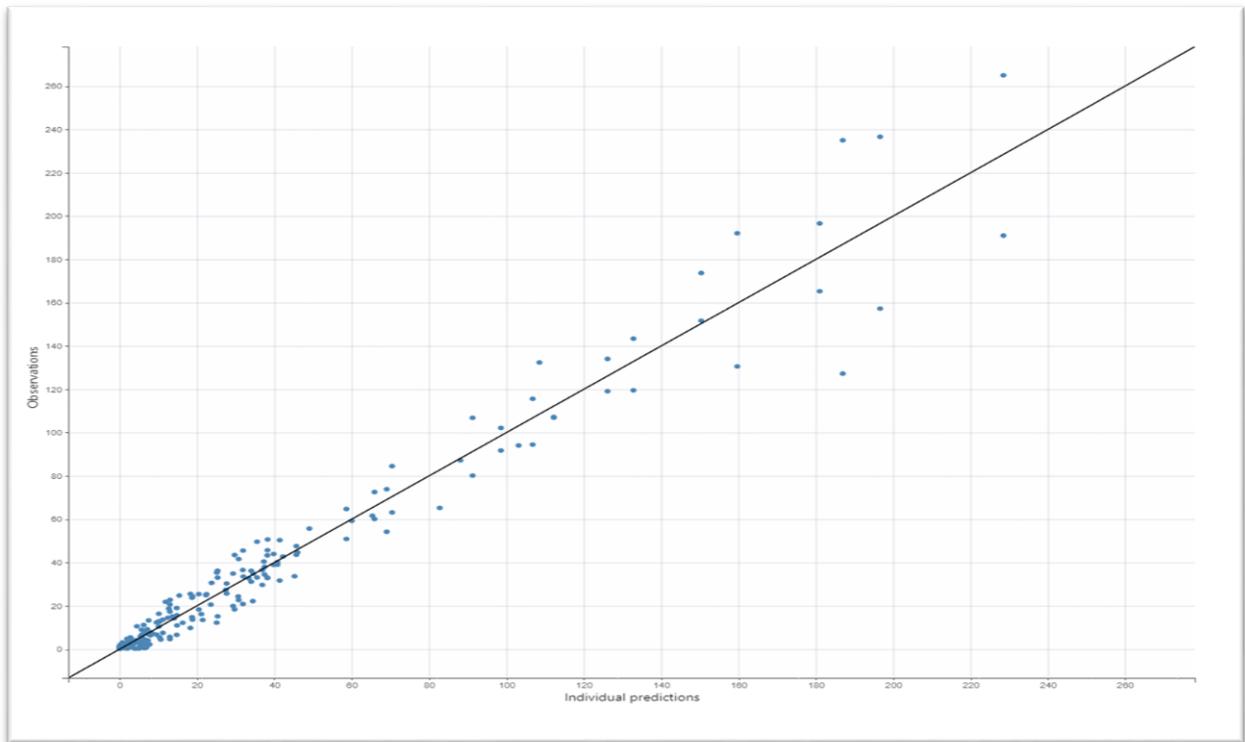


Figura 6 - Gráfico de Observações versus Predições Individuais do Modelo Farmacocinético Bicompartimental

Na **Tabela 7**, são apresentados os parâmetros farmacocinéticos estimados para o modelo bicompartimental. A K_a foi de $0,49 \text{ h}^{-1}$, DP de 0,28 e CV de 56,45%, indicando uma variabilidade considerável na absorção do fármaco. O Cl médio foi de $0,1 \text{ L/h.kg}$, com um CV de 18,25%, refletindo uma eliminação relativamente estável entre os indivíduos. O Vd do compartimento central (V1) apresentou média de $0,11 \text{ L/kg}$, enquanto o Vd do compartimento periférico (V2) foi de $1,03 \text{ L/kg}$ com um CV de 175% evidenciando uma considerável distribuição do fármaco e grande incerteza na obtenção do parâmetro. A comparação com estudos anteriores, como os de Ringger *et al.* (1996) e Gardner and Aucoin (1994), indica que a ceftriaxona apresenta um comportamento compatível com um modelo bicompartimental em equinos. Esses achados reforçam a necessidade de considerar essa dinâmica ao avaliar a modelização da ceftriaxona.

Tabela 7 - Parâmetros Farmacocinéticos do Modelo Bicompartimental

Parâmetro	Média	DP	CV (%)
ka (h⁻¹)	0,49	0,28	56,45
Cl (L/h·kg)	0,1	0,018	18,25
V1 (L/kg)	0,11	0,048	44,84
Q (L/h·kg)	0,19	0,17	86,46
V2 (L/kg)	1,03	1,81	175,41

4.5.3 Análise Comparativa e Escolha do Modelo

O modelo bicompartimental apresentou uma redução nos critérios estatísticos de ajuste (-2LL, *AIC* e *BIC*), indicando um melhor desempenho numérico. No entanto, a alta variabilidade dos parâmetros associados ao compartimento periférico e o menor ajuste pelos gráficos individuais (**Figura 7**) tornam essa modelização menos viável, pois não compensa a sobreparametrização. Dessa forma, o modelo monocompartimental foi considerado mais adequado, equilibrando simplicidade e precisão, garantindo uma melhor relação entre ajuste e variabilidade dos parâmetros.

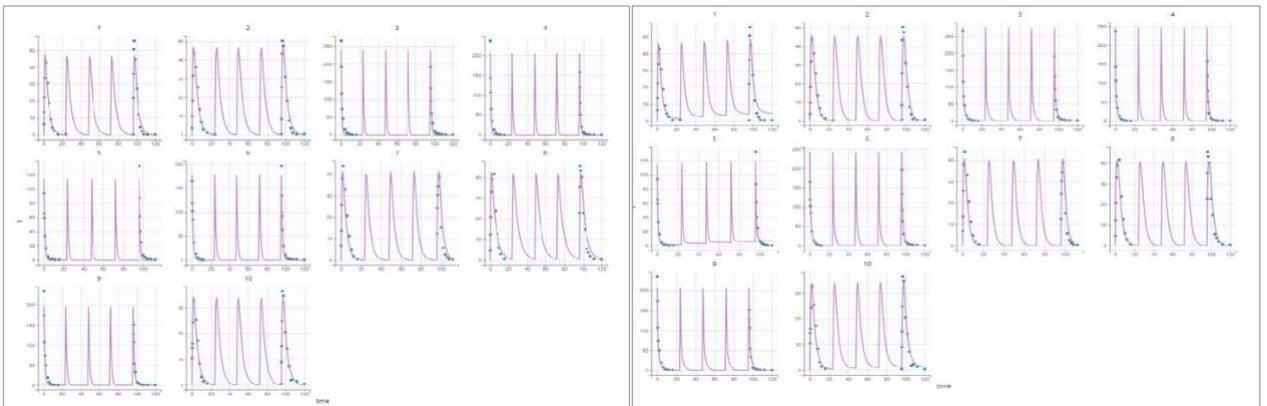


Figura 7 - Gráfico de Observações versus Predições Individuais do Modelo Farmacocinético Monocompartimental (esquerda) e Bicompartimental (direita).

A modelagem populacional foi conduzida com 31 animais, utilizando como estimativas iniciais os resultados da análise compartimental, mantendo o mesmo modelo estrutural para garantir continuidade na abordagem farmacocinética. Foram testados diferentes modelos de erro residual para ajustar os dados da ceftriaxona administrada para ambas vias, sendo avaliados com base nos critérios -2LL, *AIC* e *BIC*. Os modelos foram avaliados com base em critérios estatísticos, conforme apresentado na **Tabela 8**.

Tabela 8 – Comparação dos Modelos de Erro Residual na Modelagem Populacional da Ceftriaxona em Equinos

Modelo	Erro	-2LL	AIC	BIC	Θ R.S.E. (%)	ω R.S.E. (%)
1	Constante	2033,21	2047,21	2057,77	9-32	42-104
2	Proporcional	1761,04	1775,04	1785,07	10-34	23-55
3	Combinado	1464,83	1480,83	1492,31	7-24	37-60
4	Combinado e ka sem VII	1463,35	1477,35	1487,38	5-12	19-23

O modelo de erro residual constante mostrou a melhor correlação entre observações e estimativas individuais das concentrações (**Figura 8**), contudo o VPC (**Figura 9**) mostrou a fase final de decaimento com estimativas fora dos percentis (10, 50 e 90) estimados pelo modelo.

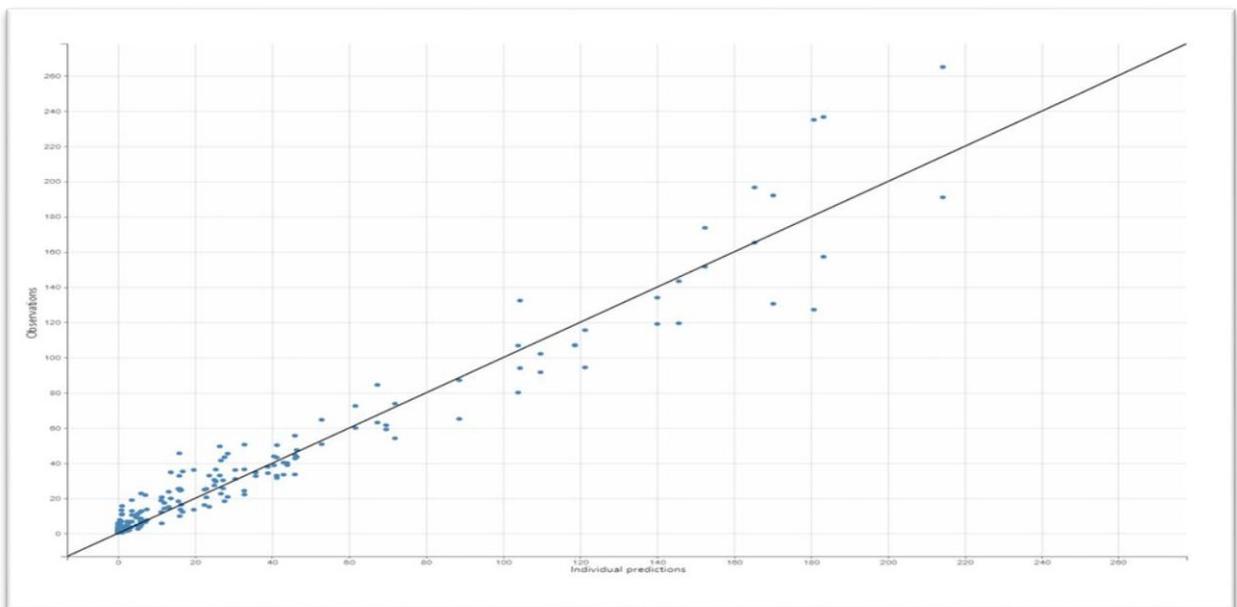


Figura 8 – Concentrações Observadas versus Calculadas pelo Modelo de Erro Residual Constante

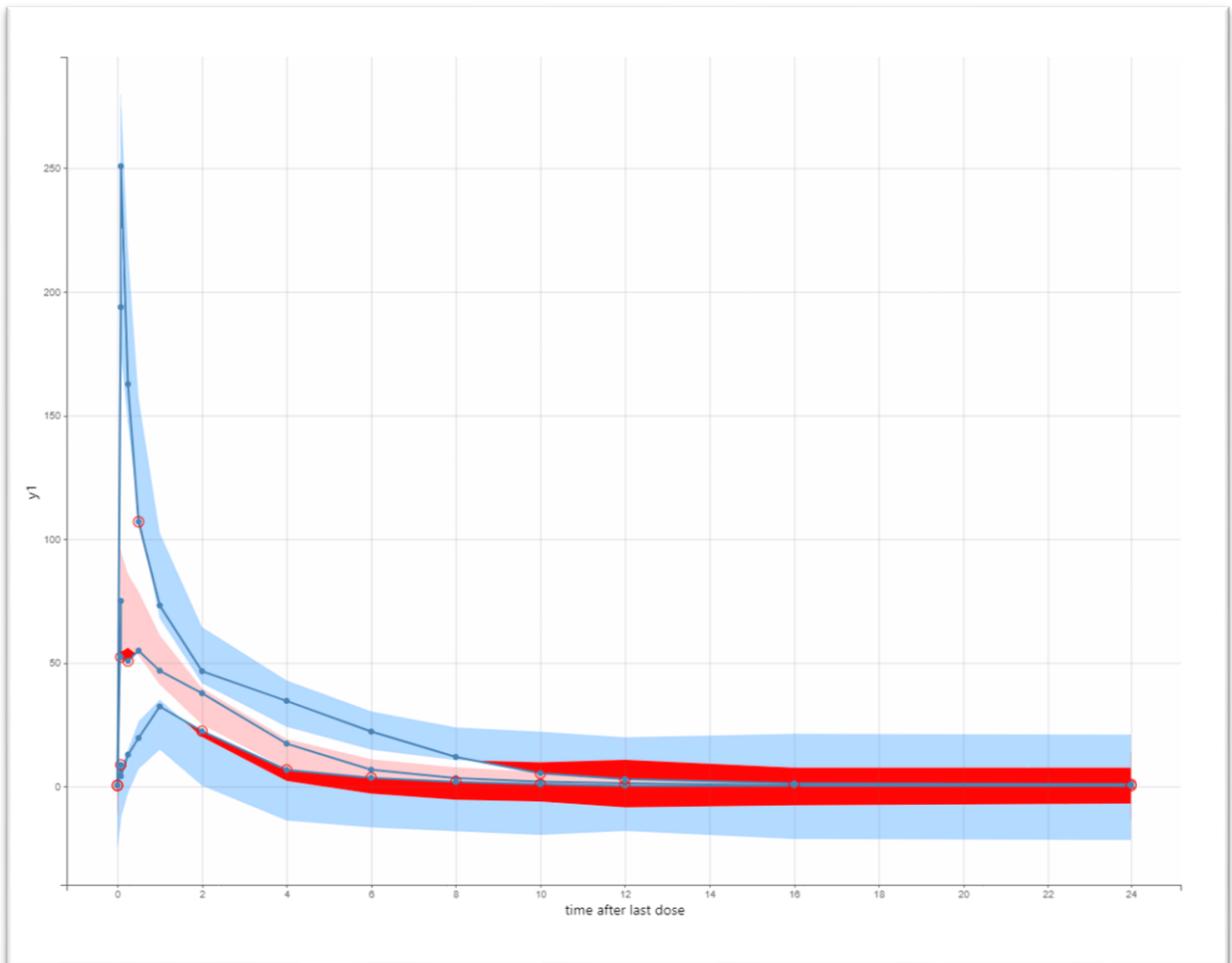


Figura 9 – VPC do Modelo de Erro Residual Constante

O modelo proporcional demonstrou uma subestimação sistemática das concentrações mais elevadas (**Figura 10**), o que compromete a precisão das previsões para esses valores. Além disso, apresentou a maior área de erro no *Visual Predictive Check* (VPC) (**Figura 11**), especialmente na fase de absorção e no início do decaimento, sugerindo uma discrepância relevante entre as concentrações observadas e as estimadas pelo modelo.

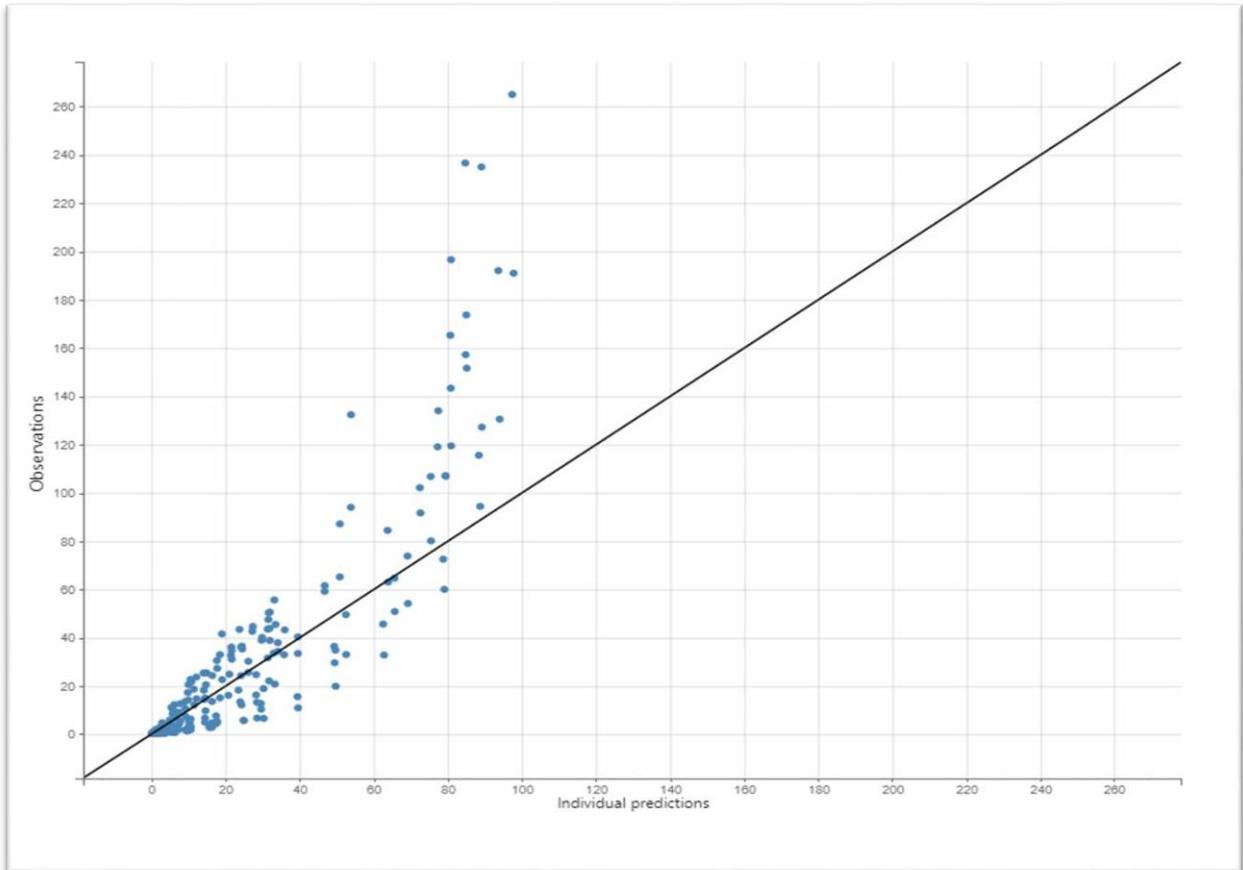


Figura 10 – Concentrações Observadas versus calculadas pelo Modelo Proporcional

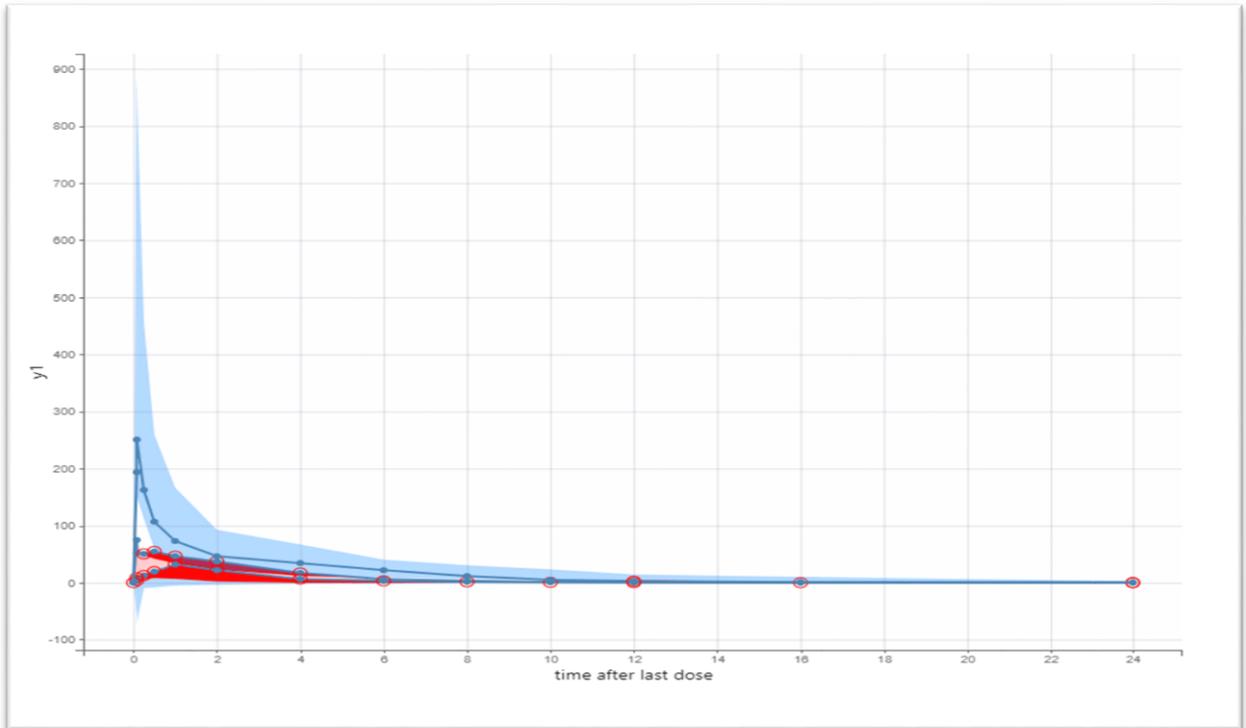


Figura 11 – VPC do Modelo de Erro Residual Proporcional

Já o modelo com erro combinado apresentou melhor desempenho estatístico, melhorando os valores de ajuste e reduzindo a variabilidade dos parâmetros. A variação máxima no R.S.E. (%) do desvio padrão (ω) da VII foi apenas 5% maior que no modelo proporcional (**Tabela 8**). A inspeção visual do VPC (**Figura 12**) revelou que o percentil 10 foi superestimado em relação aos valores simulados. Entretanto, a correlação entre observações e estimativas individuais (**Figura 13**) ainda apresentava uma leve superestimação das concentrações mais altas, porém dentro do aceitável para o modelo.

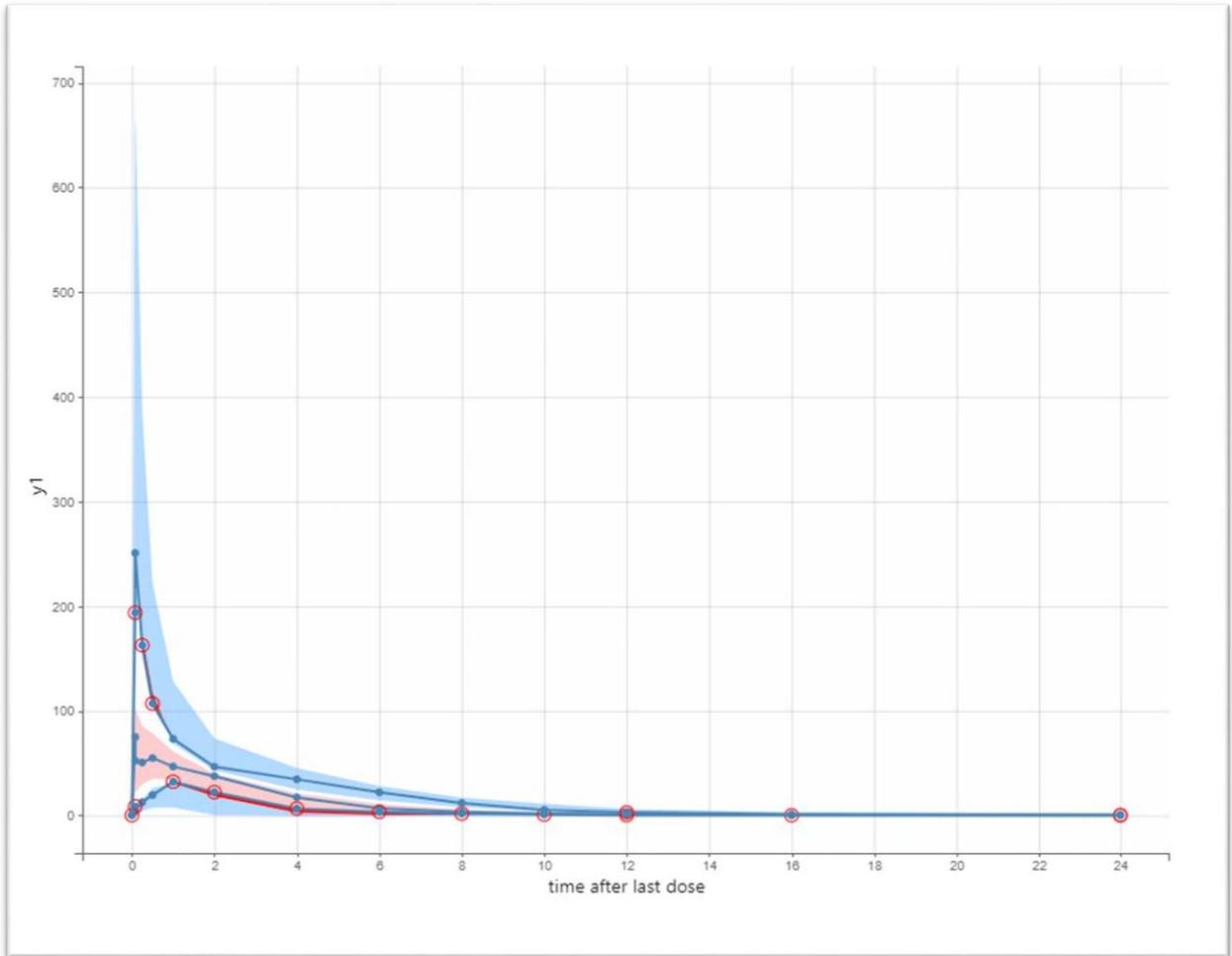


Figura 12 – VPC do Modelo de Erro Residual Combinado

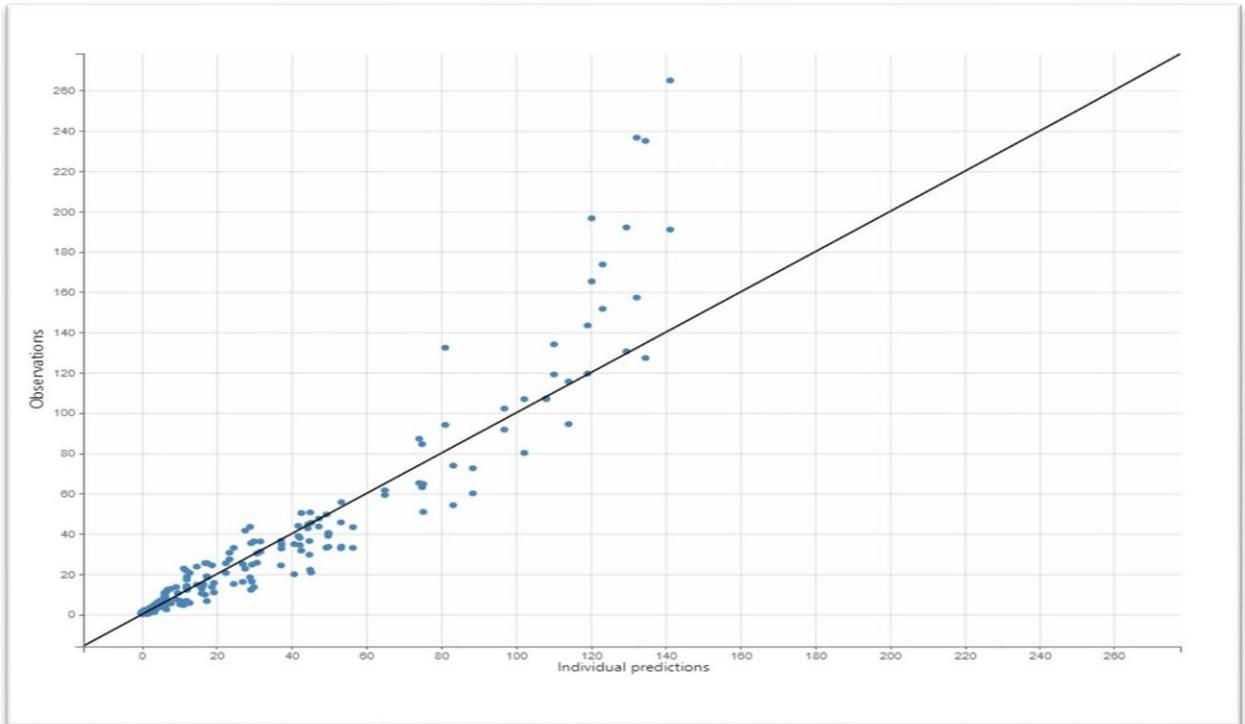


Figura 13 – Concentrações Observadas versus calculadas pelo Modelo Combinado

O maior responsável pela variabilidade nos parâmetros populacionais deste último era o K_a , então testamos o modelo 4, sem efeitos randômicos neste parâmetro, o que melhorou a incerteza dos parâmetros (θ R.S.E.) mantendo a melhora nos valores de ajuste do modelo, $-2LL$, AIC e BIC (**Tabela 8**). Esse foi, portanto, considerado como o modelo base para continuidade da modelização e seus parâmetros são apresentados na **Tabela 9**.

Tabela 9 – Estimativas do Modelo Base

Parâmetro	Valor	R.S.E. (%)	IC95
Efeitos fixos			
K_a_{pop}	1.53	11,5	1,22-1,91
V_{pop}	0.27	8.52	0,23-0,32
Cl_{pop}	0.10	5.37	0,094-0,12
Variabilidade Inter Individual (VII)			
ω_V	0.30	19,1	0,21-0,44
ω_{Cl}	0.17	23,7	0,11-0,27
Variabilidade residual			
a1 (constante)	0,46	11,6	0,37-0,58
b1 (proporcional)	0,33	6,72	0,29-0,38

4.6.1 Avaliação das Covariáveis

Foram avaliadas as seguintes covariáveis na modelagem populacional: idade, raça, condição clínica (saudável vs doente), sexo e peso. A análise preliminar foi realizada automaticamente pelo método *SCM*, utilizando um processo de adição e subtração de covariáveis:

- **Adição:** covariáveis foram adicionadas e mantidas no modelo se reduzissem o -2LL em pelo menos 3,84 (nível de significância de 0,05).
- **Subtração:** covariáveis foram removidas do modelo e se aumentassem o -2LL em mais de 6,63 (nível de significância de 0,01) eram removidas definitivamente.

A análise preliminar indicou que peso foi identificado como covariável para o Cl e a idade foi identificada como covariável para a Ka. Com base nisso foram testados os modelos apresentados na **Tabela 10**.

Tabela 10 – Comparação dos Modelos com Covariáveis

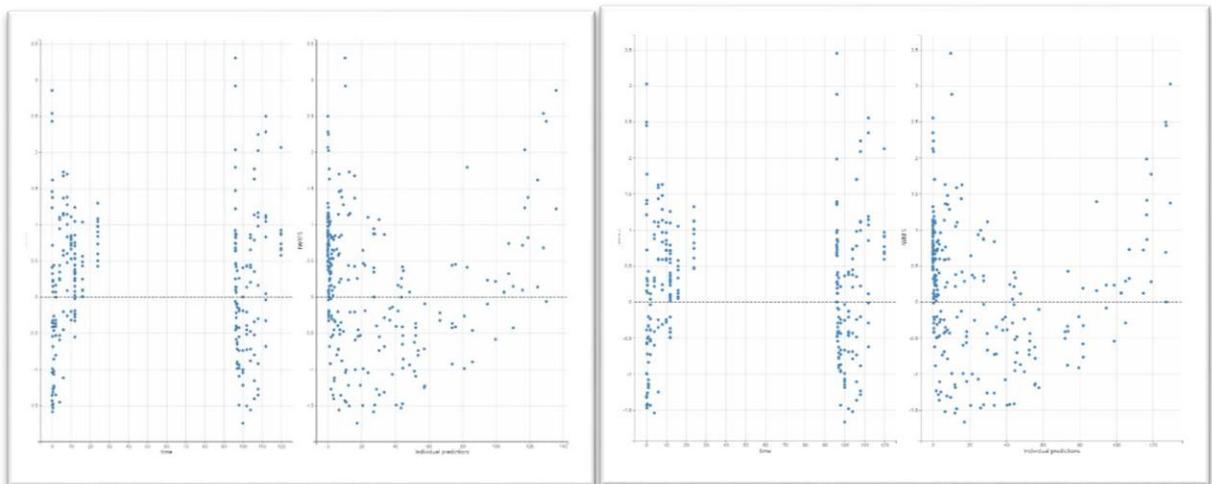
Modelo	Covariáveis	-2LL	AIC	BIC	Cl R.S.E.(%)	Ka R.S.E.(%)	ω_{Cl}
4.0	Base (Sem covariáveis)	1463,35	1477,35	1487,38	5,37	11,5	0,17
4.1	Idade em Ka	1459,38	1475,38	1486,86	5,26	63,5	0,17
4.2	Peso em Cl + Idade em Ka	1449,92	1467,92	1480,83	25,6	95,1	0,12
4.3	Peso em Cl	1457,9	1473,9	1485,37	25,0	14,5	0,11

O modelo 4.2 apresentou a maior redução nos critérios estatísticos (-2LL, *AIC* e *BIC*), mas resultou em uma incerteza muito alta para Ka (95,1%) e Cl (25,6%), sendo considerado instável. O modelo 4.3 melhorou os critérios estatísticos em relação ao modelo base (**Tabela 10**) e reduziu a VII de Cl (0,11 **Tabela 11** contra 0,17 **Tabela 9**), mas foi acompanhada de um aumento na incerteza dos parâmetros (**Tabela 10**).

Tabela 11– Estimativas do Modelo 4.3 – peso em Cl.

Parâmetro	Valor	R.S.E. (%)	IC95
Efeitos fixos			
Ka_pop	1.48	14.5	1,12-1,96
V_pop	0.26	8.19	0,22-0,3
Cl_pop	0.19	25.0	0,12-0,3
Beta_peso em Cl	-0,0018	38,2	-0,0031-0,00044
Variabilidade Inter Individual (VII)			
ω_V	0.27	19,2	0,19-0,39
ω_{Cl}	0.11	23,7	0,073-0,18
Variabilidade residual			
a1 (constante)	0,45	11,5	0,36-0,56
b1 (proporcional)	0,34	7,21	0,3-0,39

A análise do IC 95% de Beta_peso em Cl mostra que a inclusão do peso como covariável do Cl foi estatisticamente significativa. Entretanto, não houve melhora na distribuição dos resíduos (**Figura 14**) e houve piora no VPC (**Figura 15**). O valor absoluto de Beta_peso em Cl mostrou que o Cl diminui conforme o peso aumenta, mas apenas 0,18% por kg de peso corporal adicional. Esse efeito foi considerado estatisticamente relevante, porém clinicamente irrelevante, dada a grande incerteza do próprio clearance.

**Figura 14** – Comparação da Distribuição dos Resíduos entre o Modelo Base (esquerda) e o Modelo 4.3 (direita).

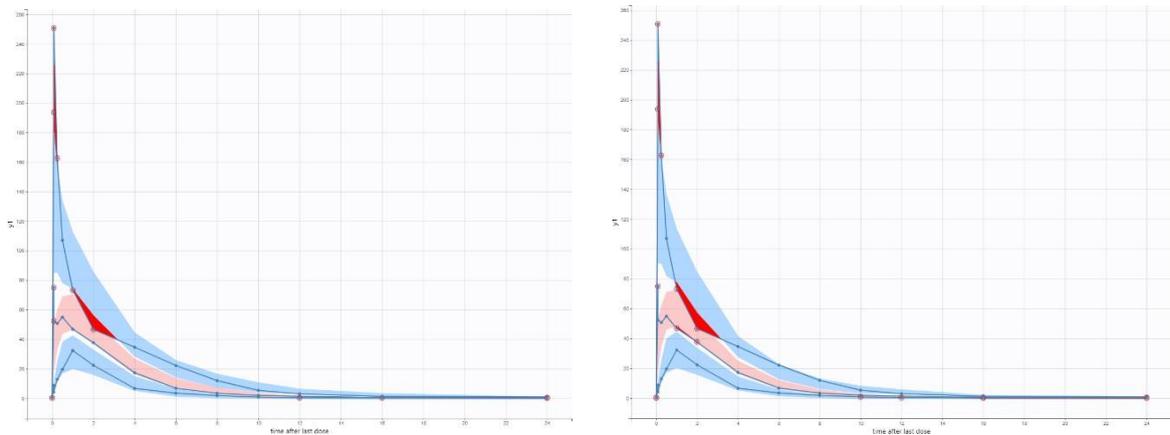


Figura 15 – VPC Comparativo entre o Modelo Base (esquerda) e o Modelo 4.3 (direita).

Dado que o impacto do peso no clearance foi baixo, decidiu-se manter o modelo base sem covariáveis para as simulações subsequentes.

4.7 Simulação de Monte Carlo e Determinação de *PTA*

A *MCS* foi realizada utilizando o modelo base da ceftriaxona para prever o *PTA* em diferentes regimes de dose. Os alvos farmacodinâmicos considerados foram a manutenção da fração livre da ceftriaxona acima da MIC ($\%fT > MIC$) por 50% e 100% do intervalo de dose. Para a simulação, foram gerados 1000 indivíduos em cada experimento, considerando uma ligação a proteínas plasmáticas de 90% com bases em valores de outros animais (Popick, 1987). Os regimes de dose avaliados foram de 12,5 mg/kg a cada 12h, 25 mg/kg a cada 12h, 25 mg/kg a cada 24h, 50 mg/kg a cada 24h. A **Tabela 12** representa o *PTA* para 50 % $fT > MIC$.

Tabela 12 – Probabilidade de Atingimento do Alvo para 50% $fT > MIC$

MIC (mg/L)	12,5 mg/kg - 12h	25 mg/kg - 12h	25 mg/kg - 24h	50 mg/kg - 24h
0,03125	98,1%	99,3%	83,1%	90,5%
0,0625	97,1%	98,9%	69,4%	83,1%
0,125	94,5%	98,0%	49,7%	69,4%
0,25	85,1%	95,5%	26,0%	49,7%
0,5	57,9%	86,5%	5,9%	26,0%
1	13,5%	58,6%	0,1%	5,9%
2	0,0%	12,4%	0,0%	0,1%

O regime de 25 mg/kg a cada 12h apresentou melhor desempenho, atingindo $PTA \geq 90\%$ para $MIC \leq 0,25$ mg/L, o que indica que é o esquema mais eficaz para cobrir patógenos

com esse MIC, já o regime de 25 mg/kg a cada 24h não atingiu $PTA \geq 90\%$ para $MIC \geq 0,125$ mg/L, sugerindo que esse esquema pode ser insuficiente para patógenos mais resistentes, a dose de 50 mg/kg a cada 24h apresentou menor eficácia do que 25 mg/kg a cada 12h, mostrando que a frequência de administração tem um papel crítico na manutenção dos níveis terapêuticos e para patógenos com $MIC \geq 0,5$ mg/L, nenhum dos regimes atingiu PTA satisfatória, indicando que doses mais elevadas ou a combinação com outros antimicrobianos podem ser necessárias nesses casos. A **Tabela 13** representa o PTA para 100 % $fT > MIC$.

Tabela 13– Probabilidade de Atingimento do Alvo para 100% $fT > MIC$

MIC (mg/L)	12,5 mg/kg - 12h	25 mg/kg -12h	25 mg/kg - 24h	50 mg/kg - 24h
0.03125	69,4%	83,1%	6,1%	12,6%
0.0625	49,7%	69,4%	2,6%	6,1%
0.125	26%	49,7%	0,5%	2,6%
0.25	5,9%	26%	0%	0,5%
0.5	0,1%	5,9%	0%	0%
1	0%	0,1%	0%	0%
2	0%	0%	0%	0%

Nenhum regime atingiu PTA satisfatória para 100% $fT > MIC$ em $MIC \geq 0,125$ mg/L, indicando que a ceftriaxona pode não ser adequada como monoterapia para patógenos mais resistentes, quando o objetivo é manter a concentração plasmática acima do MIC durante todo o intervalo de dose. O regime de 25 mg/kg a cada 12h foi o mais eficaz, atingindo PTA de 83,1% para MIC de 0,03125 mg/L, mas sua eficácia caiu significativamente para $MIC \geq 0,125$ mg/L, o esquema de 50 mg/kg a cada 24h teve desempenho inferior ao regime de 25 mg/kg a cada 12h, reforçando que a frequência da administração influencia mais do que a dose total diária na manutenção do alvo farmacodinâmico, para $MIC \geq 0,25$ mg/L, nenhum dos regimes analisados atingiu PTA aceitável, sugerindo que doses mais elevadas, menor intervalo entre administrações ou combinação com outros antimicrobianos podem ser necessários.

4.8 Limitações

Apesar dos avanços proporcionados por este estudo na compreensão da farmacocinética da ceftriaxona em equinos, algumas limitações precisam ser reconhecidas.

Em nossa busca, não encontramos dados de ligação da ceftriaxona às proteínas plasmáticas, o que pode impactar a interpretação da fração livre do fármaco disponível para ação terapêutica.

Os valores de MIC para a ceftriaxona em patógenos específicos de equinos ainda são limitados na literatura. A ausência de MICs estabelecidos para cepas bacterianas isoladas de casos clínicos em equinos dificulta a interpretação do *PTA* e a definição de esquemas posológicos otimizados.

O número de animais utilizados no estudo pode ser considerado limitado para representar toda a variabilidade farmacocinética da espécie, especialmente considerando possíveis diferenças fisiológicas e metabólicas entre indivíduos.

Embora o estudo tenha considerado animais saudáveis e doentes, a influência da inflamação sistêmica ou de alterações fisiopatológicas sobre a distribuição, eliminação e eficácia do fármaco pode não ter sido completamente elucidada. Além disso, tínhamos concentrações dos animais doentes apenas na fase de eliminação, o que é um limite visto que não representa a curva farmacocinética como um todo.

A amostragem das coletas biológicas pode ter influenciado a precisão da modelagem farmacocinética, especialmente na fase de eliminação, o que pode afetar a estimativa de parâmetros como $ASC_{0-\infty}$ e $t_{1/2}$.

5. CONCLUSÃO

Os dados de concentração plasmática versus tempo foram adequadamente formatados para a análise farmacocinética. As estimativas iniciais foram obtidas a partir do método gráfico em planilha e usados para iniciar as iterações na modelização compartimental usando o *software*. Na fase inicial da modelização farmacocinética, foram testados os modelos compartimentais de um e dois compartimentos, sendo selecionado o primeiro para a análise populacional. O modelo populacional foi desenvolvido avaliando-se a possibilidade de inclusão das covariáveis disponíveis, contudo, apenas o peso no clearance mostrou-se minimamente influente, de modo que consideramos insuficiente para compensar a sobreparametrização.

O modelo populacional sem covariáveis foi usado para geração dos perfis farmacocinéticos por *MCS* usando as doses usuais da ceftriaxona em equinos. Nestes perfis foi possível determinar a probabilidade de se atingir os alvos terapêuticos de 50 e 100 % da concentração plasmática livre acima do intervalo de MICs de 0,03-2 mg/L.

Os resultados das simulações indicam que a ceftriaxona, no regime de 25 mg/kg a cada 12h, pode ser eficaz contra patógenos com $MIC \leq 0,125$ mg/L. No entanto, para infecções causadas por microrganismos com $MIC \geq 0,25$ mg/L, ajustes na posologia ou associação com outros antimicrobianos podem ser necessários para garantir níveis terapêuticos adequados. O desempenho inferior da ceftriaxona nos regimes de doses únicas diárias (25 mg/kg ou 50 mg/kg a cada 24h) reforça que a manutenção de níveis plasmáticos constantes requer administração mais frequente, pois a meia-vida do fármaco pode não ser suficiente para sustentar a cobertura antimicrobiana ao longo do intervalo de dose. Esses achados fornecem dados para orientar decisões terapêuticas na prática clínica, destacando a importância de considerar o MIC do patógeno ao escolher o regime de dose.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUIRRE, A. R.; ABENSUR, H. J. B. J. O. N. **Fisiologia do transporte de fluidos e solutos através da membrana peritoneal.** v. 36, p. 74-79, 2014. ISSN 0101-2800.
- ALANIZ, C.; REGAL, R. E. J. P.; THERAPEUTICS. **Spontaneous bacterial peritonitis: a review of treatment options.** v. 34, n. 4, p. 204, 2009.
- ALBARELLOS, G. et al. **Pharmacokinetics of ceftriaxone after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration to domestic cats.** v. 30, n. 4, p. 345-352, 2007. ISSN 0140-7783.
- ALMEIDA, F. Q. D.; SILVA, V. P. J. R. B. D. Z. **Progresso científico em equideocultura na 1ª década do século XXI.** v. 39, p. 119-129, 2010. ISSN 1516-3598.
- ALMEIDA, P. R. L. D. et al. **Peritonite bacteriana espontânea: impacto das mudanças da microbiologia.** v. 44, p. 68-72, 2007. ISSN 0004-2803.
- ALONSO, J. et al. **Plasma and peritoneal fluid concentrations of ceftriaxone after intravenous and intraperitoneal administration in horses.** v. 234, p. 72-76, 2018. ISSN 1090-0233.
- ALONSO, J. D. M. **Avaliação da reatividade peritoneal e das concentrações plasmáticas e peritoneais da ceftriaxona após administração intraperitoneal por cateter Tenckhoff em equinos.** 2016.
- ARAGÃO SILVA, T. F. et al. **Mecanismo de ação, efeitos farmacológicos e reações adversas da ceftriaxona: uma revisão de literatura.** v. 11, n. 3, 2014. ISSN 1808-0804.
- ARNDT, S. et al. **Clinical and diagnostic findings, treatment, and short-and long-term survival in horses with peritonitis: 72 cases (2007-2017).** v. 50, n. 2, p. 323-335, 2021. ISSN 0161-3499.
- AZEVEDO, S. M. M. **Farmacologia dos antibióticos Beta-lactâmicos.** Universidade Fernando Pessoa, Portugal, 2014.
- BATISTA, B. G. et al. **Novas cefalosporinas como alternativa no tratamento de infecções por Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA).** v. 5, n. 2, p. 94-99, 2015. ISSN 2238-3360.
- BELLO, K. E. et al. **Prevalence of Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP) in Hepatitis B (HBV), and Hepatitis C (HCV) Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Healthcare*, MDPI, 2023, p. 275.
- BROWNING, A. J. I. P. **Diagnosis and management of peritonitis in horses.** v. 27, n. 2, p. 70-75, 2005. ISSN 0263-841X.

- BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 13^a ed. Artmed Editora, 2018. ISBN 8580556155.
- CARRERAS, J. M. C.; FARMACOCINÈTICA, U. D. B. D. D. F. I. T. F. U. D. B. I. **Estudio farmacocinético de análogos de la somatostatina**. 2006. Available at: <https://books.google.com.br/books?id=ehV90AEACAAJ>.
- CASSIR, N.; ROLAIN, J.-M.; BROUQUI, P. J. F. I. M. **A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics**. v. 5, p. 551, 2014. ISSN 1664-302X.
- CAVALHEIRO, A. H.; COMARELLA, L. J. R. S. E. D. **Farmacocinética: modelos e conceitos – uma revisão de literatura**. v. 10, n. 5, p. 73-84, 2016. ISSN 2316-2864.
- CLIMENI, B. S. O. et al. **Cefalosporinas: sua origem, uso e função em animais de grande e pequeno porte**. v. 12, p. 1-8, 2009.
- COLLINS, N.; PIRIE, R. J. A. E. V. **Case series: diagnostic investigation and treatment of peritonitis in six horses**. v. 30, n. 1, p. 47-52, 2012.
- COSTA, D. L.; BARBOSA, M. D. D. O.; BARBOSA, M. T. D. O. J. R. D. S. B. D. M. T. **Colelitíase associada ao uso de ceftriaxona**. v. 38, p. 521-523, 2005. ISSN 0037-8682.
- DE MOURA ALONSO, J. et al. **Association of intraperitoneal ceftriaxone, intravenous gentamicin and oral metronidazole in the treatment of an abdominal abscess and peritonitis in a horse: case report**. v. 57, n. 2, p. e166204-e166204, 2020. ISSN 1678-4456.
- DE MOURA ALONSO, J. et al. **Evaluation of Tenckhoff catheter use and ceftriaxone intraperitoneal administration in horses**. v. 53, p. 55-63, 2017. ISSN 0737-0806.
- DERENDORF, H.; SCHMIDT, S. **Rowland and Tozer's clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: concepts and applications**. 2019. ISSN 1496385896.
- DIAS, A. C. et al. **O papel do enfermeiro na prevenção da peritonite: revisão integrativa**. v. 8, n. 7, 2014.
- DONE, S. H. **Atlas Colorido de Anatomia Veterinária de Equinos**. Elsevier Brasil, 2012. ISBN 8535260013.
- DUNCAN, C. J.; BARR, D. A.; SEATON, R. A. J. I. J. O. C. P. **Outpatient parenteral antimicrobial therapy with ceftriaxone, a review**. v. 34, p. 410-417, 2012. ISSN 2210-7703.
- ESPOSITO, S. J. D. **Parenteral cephalosporin therapy in ambulatory care: advantages and disadvantages**. v. 59, p. 19-28, 2000. ISSN 0012-6667.
- FIGUEIREDO, F.; COELHO, H.; SOARES, J. J. R. D. A. M. B. **Peritonite bacteriana espontânea na cirrose hepática: prevalência, fatores preditivos e prognóstico**. v. 45, p. 128-136, 1999. ISSN 0104-4230.

- GABRIELSSON, J.; WEINER, D. **Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis: concepts and applications**. 2001. ISSN 9186274929.
- GIGUÈRE, S. et al. **Terapia antimicrobiana em medicina veterinária**. 2010.
- HACKETT, E. S.; HASSEL, D. M. J. V. C. O. N. A. E. P. **Colic: nonsurgical complications**. v. 24, n. 3, p. 535-555, 2008. ISSN 0749-0739.
- HAGUE, B. A. et al. **Evaluation of postoperative peritoneal lavage in standing horses for prevention of experimentally induced abdominal adhesions**. v. 27, n. 2, p. 122-126, 1998. ISSN 0161-3499.
- HEATHERINGTON, A. C.; VICINI, P.; GOLDE, H. J. J. O. P. S. **A pharmacokinetic/pharmacodynamic comparison of SAAM II and PC/WinNonlin modeling software**. v. 87, n. 10, p. 1255-1263, 1998. ISSN 0022-3549.
- HUANG, X.; ZHENG, Q. J. A. J. O. P. E. **Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis: concepts and applications**. v. 74, n. 3, 2010.
- JANSSON, J. **Retrospective study on clinical findings of 84 horses with peritonitis**. 2016.
- KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica - 13.ed**. 2017. ISBN 9788580555974. Available at: <https://books.google.com.br/books?id=rsw-DgAAQBAJ>.
- KHUSRO, A. et al. **Adverse effect of antibiotics administration on horse health: an overview**. v. 97, p. 103339, 2021. ISSN 0737-0806.
- KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H.-G. **Anatomia dos animais domésticos: Texto e atlas colorido**. Artmed Editora, 2021. ISBN 6558820234.
- LEANDRO DE CAMPOS, M. et al. **Pharmacokinetic profile of a new diclofenac prodrug without gastroulcerogenic effect**. v. 6, n. 4, p. 235-241, 2012. ISSN 1872-3128.
- LEITE, S. N.; VIEIRA, M.; VEBER, A. P. **Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina**. SciELO Public Health, 2008.
- LEWI, D. S. et al. **Ceftriaxona no tratamento de infecções: uso ambulatorial em dose única diária**. p. 32-5, 1992.
- MATTOS, A. A. et al. **Spontaneous bacterial peritonitis and extraperitoneal infections in patients with cirrhosis**. v. 19, n. 5, p. 451-457, 2020. ISSN 1665-2681.
- MONTRAVERS, P. et al. **Therapeutic management of peritonitis: a comprehensive guide for intensivists**. v. 42, p. 1234-1247, 2016. ISSN 0342-4642.
- MUNIZ, B. F. et al. **Neutrophilic infiltration in lungs of mice with peritonitis in acid or basic medium**. v. 8, n. 4, p. 5812, 2015.

- ODELROS, E. et al. **Idiopathic peritonitis in horses: a retrospective study of 130 cases in Sweden (2002–2017)**. v. 61, p. 1-8, 2019.
- OLIVEIRA, D.; ALMEIDA, K.; OLIVEIRA, V. J. E. B. **Peritonite em equinos**. v. 6, n. 09, 2010. ISSN 2317-2606.
- PALMER, M. E. et al. **The importance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in antimicrobial drug development and their influence on the success of agents developed to combat resistant gram-negative pathogens: A review**. v. 13, p. 888079, 2022. ISSN 1663-9812.
- PEREIRA, S. C. **Peritonite decorrente de síndrome cólica em equinos: diagnóstico, tratamento e prevenção**. 2016.
- POPOIAG, R.-E.; FIERBINȚEANU-BRATICEVICI, C. J. R. J. O. I. M. **Spontaneous bacterial peritonitis: update on diagnosis and treatment**. v. 59, n. 4, p. 345-350, 2021.
- PORTELA, A. D. S. et al. **Prescrição médica: orientações adequadas para o uso de medicamentos?** v. 15, p. 3523-3528, 2010. ISSN 1413-8123.
- REBUELTO, M. et al. **Pharmacokinetics of ceftriaxone administered by the intravenous, intramuscular or subcutaneous routes to dogs**. v. 25, n. 1, p. 73-76, 2002. ISSN 0140-7783.
- REBUELTO, M. et al. **Daily variations in ceftriaxone pharmacokinetics in rats**. v. 47, n. 2, p. 809-812, 2003. ISSN 0066-4804.
- RIBEIRO, J. F. **Tratamento das principais infecções bacterianas gram-negativas na era da resistência bacteriana**.
- RODRÍGUEZ-GASCÓN, A.; SOLINÍS, M. Á.; ISLA, A. J. P. **The role of PK/PD analysis in the development and evaluation of antimicrobials**. v. 13, n. 6, p. 833, 2021. ISSN 1999-4923.
- ROSENDO, T. J. R. A. C. A. **Peritonite idiopática em equino—relato de caso**. v. 15, p. 335-336, 2017. ISSN 2596-2868.
- ROWLAND, M. **Introducing pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts**. In: (Ed.). *Drug-drug interactions*: CRC Press, 2019. p.1-30.
- ROWLAND, M.; TOZER, T. N. J. **Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: concepts and applications**. 2011.
- SANTOS, Â. et al. **Peritonite bacteriana espontânea: uma revisão de literatura**. v. 6, n. 1, 2014. ISSN 2317-4404.
- SOARES, C. Â. F. **Barreiras e limitações de uma unidade de farmacocinética clínica**. 2013.

SPADARI, A. et al. **Short-term survival and postoperative complications rates in horses undergoing colic surgery: a multicenter study.** v. 13, n. 6, p. 1107, 2023. ISSN 2076-2615.

STORPIRTIS, S. et al. **Farmacocinética básica e aplicada.** In: (Ed.). *Farmacocinética básica e aplicada*, 2011. p. 222-222.

STRAUSS, E.; CALY, W. R. J. R. D. S. B. D. M. T. **Peritonite bacteriana espontânea.** v. 36, p. 711-717, 2003. ISSN 0037-8682.

TALEVI, A.; BELLERA, C. L. J. T. A. E. A. C. G. O. B.; **PHARMACOKINETICS. One-compartment pharmacokinetic model.** p. 1-8, 2021. ISSN 3030515192.

TELLES, J. P. et al. **Ceftriaxone and methicillin-susceptible staphylococcus aureus: a perspective from pharmacokinetics/pharmacodynamics studies.** v. 17, n. 9, p. 1039-1048, 2021. ISSN 1742-5255.

TESCHNER, D.; SCHMITZ, R. R.; GEHLEN, H. **Peritonitis durch ein perforierendes Magenulcus als Kolikursache bei einem Friesenwallach—ein Fallbericht.** *Pferdeheilkunde*, 2012.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Corpo Humano: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia.** Artmed Editora, 2016. ISBN 8582713649.

WAELE, J. J. D. J. R. B. D. T. I. **O que todo intensivista deveria saber sobre o tratamento da peritonite na unidade de terapia intensiva.** v. 30, n. 1, p. 9-14, 2018. ISSN 0103-507X.

WANG, Y.-K. et al. **Optimal dosing of ceftriaxone in infants based on a developmental population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis.** v. 64, n. 11, p. 10.1128/aac.01412-20, 2020. ISSN 0066-4804.

WAYNE, P. **Clinical and laboratory standards institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing.** 2011.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. **Farmacologia Ilustrada - 6ª Edição.** Artmed Editora, 2016. ISBN 8582713231.

7. ARTIGO

Pharmacokinetic Modeling of Intravenous and Intraperitoneal Ceftriaxone in Horses for the Treatment of Spontaneous Bacterial Peritonitis

Authors: Dário António Baptista, Juliana de Moura Alonso, Michel Leandro de Campos

Abstract

Background: Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in horses is a potentially life-threatening condition requiring effective and targeted antimicrobial treatment. Ceftriaxone, a third-generation cephalosporin, has shown promising results but lacks comprehensive pharmacokinetic data for equine use, especially via alternative administration routes.

Aim: To characterize and compare the pharmacokinetics of ceftriaxone administered intravenously (IV) and intraperitoneally (IP) in horses, and evaluate the probability of target attainment (PTA) using Monte Carlo simulation.

Methods: Five healthy adult horses were enrolled in a crossover design study. Ceftriaxone was administered at 25 mg/kg via IV and IP routes, with a 14-day washout period. Plasma samples were collected at predetermined intervals and analyzed by HPLC. Pharmacokinetic parameters (C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$, AUC, clearance, and volume of distribution) were determined. Monte Carlo simulations (10,000 iterations) assessed PTA for various MIC values and dosing regimens, targeting 50% and 100% $fT > MIC$.

Results: IV administration resulted in a higher C_{max} ($58.4 \pm 4.2 \mu\text{g/mL}$) and faster T_{max} ($0.25 \pm 0.05 \text{ h}$) than IP (C_{max} : $35.2 \pm 3.7 \mu\text{g/mL}$; T_{max} : $1.5 \pm 0.3 \text{ h}$). The AUC was similar between routes (IV: 245.1 ± 15.3 ; IP: $210.3 \pm 18.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$). The 50% $fT > MIC$ target was achieved for MICs $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$ with standard regimens. The 100% $fT > MIC$ target required shorter intervals and was only effective for MICs $\leq 0.125 \mu\text{g/mL}$.

Conclusion: Both IV and IP routes achieved therapeutic levels with appropriate dosing. These findings support ceftriaxone's rational use in treating SBP in horses and emphasize the importance of PK/PD-based adjustments for optimal outcomes.

Keywords: ceftriaxone; horses; pharmacokinetics; intraperitoneal injection; Monte Carlo simulation.

1. Introduction

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is a severe inflammatory condition affecting the peritoneum in horses, demanding timely and effective antimicrobial intervention. Despite the widespread clinical use of ceftriaxone in both human and veterinary medicine, there remains a scarcity of data regarding its pharmacokinetic behavior in equine species, particularly for

intraperitoneal (IP) administration. Given the complexity of SBP and the potential variability in drug absorption and distribution under such pathological conditions, understanding the pharmacokinetics of ceftriaxone is vital for optimizing therapeutic outcomes.

Ceftriaxone is a third-generation cephalosporin with favorable pharmacokinetic properties, including a long half-life and broad-spectrum activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. Its time-dependent bactericidal activity makes it particularly suitable for treating intra-abdominal infections when maintained above the MIC for a defined percentage of the dosing interval ($fT > MIC$). This study aims to fill the knowledge gap by comparing the pharmacokinetics of ceftriaxone administered intravenously (IV) and intraperitoneally (IP) and assessing the probability of target attainment (PTA) through Monte Carlo simulation.

2. Materials and Methods

2.1 Animals and Study Design

Five healthy adult horses (*Equus caballus*), aged 5–10 years and weighing 450–550 kg, were used in a randomized two-period crossover design with a 14-day washout interval. The animals were deemed healthy based on clinical examinations and hematological analysis.

2.2 Drug Administration

Ceftriaxone was administered at a dose of 25 mg/kg via the jugular vein (IV) and via sterile intraperitoneal (IP) injection. Administration procedures followed aseptic techniques under veterinary supervision.

2.3 Blood Sampling and Analysis

Plasma samples (10 mL) were collected at baseline and at 0.08, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, and 24 hours post-dosing. Samples were centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes, and plasma was stored at -20°C until analysis by validated HPLC with UV detection.

2.4 Pharmacokinetic and Statistical Analysis

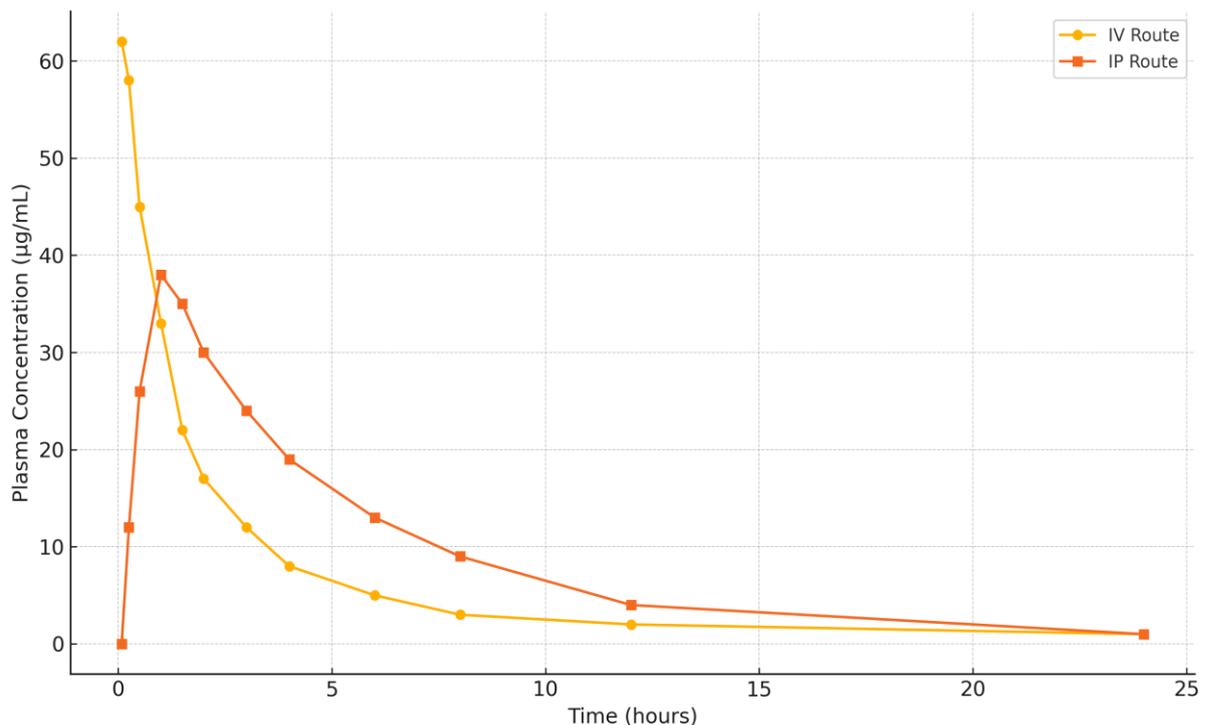
Pharmacokinetic parameters including C_{max} , T_{max} , AUC, $t_{1/2}$, clearance, and volume of distribution were calculated using non-compartmental analysis in Phoenix® WinNonlin®. Monte Carlo simulations ($n=10,000$ iterations) were performed to estimate the PTA for various MIC values and dosing regimens, targeting 50% and 100% $fT>MIC$.

3. Results

3.1 Pharmacokinetics

IV administration produced a peak C_{max} of $58.4 \pm 4.2 \mu\text{g/mL}$ at 0.25 ± 0.05 h, whereas IP administration resulted in a C_{max} of $35.2 \pm 3.7 \mu\text{g/mL}$ at 1.5 ± 0.3 h. The AUC values were similar (IV: 245.1 ± 15.3 ; IP: $210.3 \pm 18.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$). Clearance and volume of distribution were higher in the IP group. Plasma concentration-time curves are illustrated in **Figure 1**, showing the distinct pharmacokinetic profiles of IV and IP routes

Figure 1. Plasma concentration-time profiles of ceftriaxone after intravenous (IV) and intraperitoneal (IP) administration in horses. Data represent mean plasma concentrations over a 24-hour period.

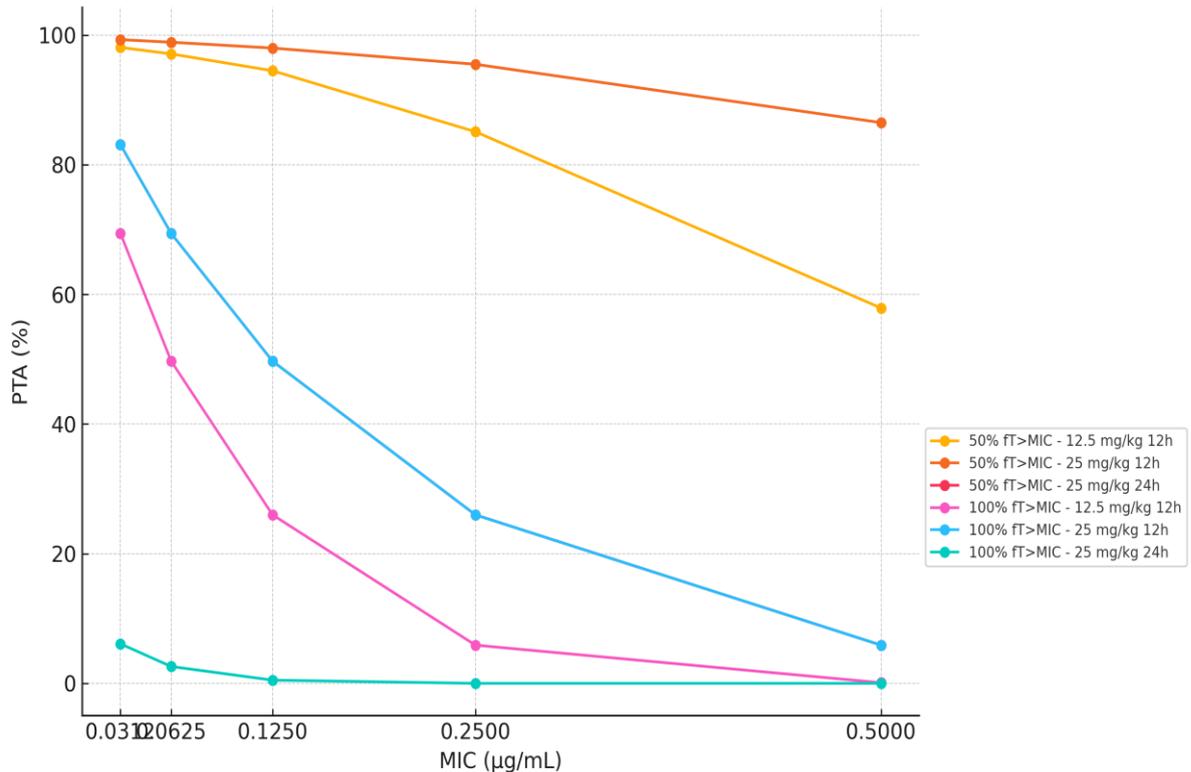


3.2 PTA Simulation

Table 1. Probability of Target Attainment (PTA) for ceftriaxone under different dosing regimens and MIC values (Monte Carlo simulation, 10,000 iterations). Values represent percentage of simulations achieving the target.

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	50% fT>MIC - 12.5 mg/kg 12h	50% fT>MIC - 25 mg/kg 12h	50% fT>MIC - 25 mg/kg 24h	100% fT>MIC - 12.5 mg/kg 12h	100% fT>MIC - 25 mg/kg 12h	100% fT>MIC - 25 mg/kg 24h
0.03125	98.1	99.3	83.1	69.4	83.1	6.1
0.0625	97.1	98.9	69.4	49.7	69.4	2.6
0.125	94.5	98.0	49.7	26.0	49.7	0.5
0.25	85.1	95.5	26.0	5.9	26.0	0.0
0.5	57.9	86.5	5.9	0.1	5.9	0.0

Figure 2. PTA curves for ceftriaxone at different dosing regimens, illustrating the percentage of simulations that met 50% and 100% fT>MIC targets across various MIC values.



The 50% fT>MIC target was achieved in over 90% of simulations for MICs ≤ 0.25 $\mu\text{g/mL}$ with both 25 mg/kg and 12.5 mg/kg every 12 h. For the 100% fT>MIC target, only the 25 mg/kg every 12 h regimen reached acceptable PTA ($\geq 90\%$) for MIC ≤ 0.125 $\mu\text{g/mL}$. Extended intervals (24 h) showed significantly reduced efficacy.

4. Discussion

The pharmacokinetic profile of ceftriaxone differed markedly between IV and IP administration, primarily in C_{max} and T_{max} , as expected. However, comparable AUCs suggest both routes maintain therapeutic concentrations. The Monte Carlo simulation highlighted the critical role of dosing frequency, particularly under stringent PK/PD targets such as 100% $fT > MIC$.

These findings suggest that IP administration of ceftriaxone may offer a viable alternative to IV therapy in equine SBP, provided the regimen is appropriately adjusted. The incorporation of PTA modeling enables personalized antimicrobial regimens tailored to pathogen susceptibility.

5. Conclusion

Ceftriaxone administered by either IV or IP routes can achieve effective plasma concentrations in horses. A 25 mg/kg q12h dosing strategy appears optimal for pathogens with MICs up to 0.25 $\mu\text{g/mL}$ under 50% $fT > MIC$ targets. Further research in diseased animals is warranted to confirm these findings under pathological conditions.

Ethical Approval

The animal experiments conducted in this study were previously approved by the Ethics Committee on Animal Use (CEUA) under protocol numbers 53/2016 and 105/2013. All procedures were carried out in accordance with national (CONCEA) and international ethical guidelines for the responsible use of animals in research. Plasma concentration versus time data were obtained from a previous study involving 31 horses, of which 21 had spontaneous bacterial peritonitis and 10 were healthy clinical controls. Ceftriaxone was administered via intraperitoneal (IP) and intravenous (IV) routes at a dose of 25 mg/kg, with animals being monitored clinically throughout the experimental protocol. Physiological parameters, clinical signs, and potential adverse effects were recorded to ensure animal welfare. Collected biological samples were processed and analyzed in a certified laboratory using validated chromatographic methodologies to ensure the reliability of the data obtained.

Funding Statement

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or non-profit sectors. The authors affirm that the study was conducted independently, without financial support or sponsorship that could have influenced the results or interpretations presented. All expenses related to animal care, laboratory analyses, and data processing were covered by the researchers themselves or by institutional resources without ties to external funding. This declaration reinforces the authors' commitment to transparency, impartiality, and the scientific integrity of the research process.

Conflict of Interest Disclosure

The authors declare no conflicts of interest related to the content of this manuscript. All authors contributed independently, without any influence from financial or commercial institutions that could represent a potential conflict of interest. This disclosure is made in accordance with ethical publication standards to ensure full transparency and uphold the scientific integrity of the work presented.

6. References

1. De Moura Alonso J, Baptista DA, de Campos ML. Intraperitoneal administration of ceftriaxone in horses: pharmacokinetic and clinical evaluation. *Vet Med Sci*. 2017;3(4):214–21.
2. Esposito S, Noviello S, Leone S. Ceftriaxone: A reappraisal after 35 years of clinical use. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(18):2029–41.
3. Alaniz C, Regal RE. Ceftriaxone: A review of clinical uses and pharmacokinetics. *Hosp Pharm*. 2009;44(1):26–35.
4. Alonso JM, Alonso D. Use of ceftriaxone in equine spontaneous bacterial peritonitis: a case report. *Braz J Vet Res Anim Sci*. 2018;55(4):1–6.
5. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 2018.
6. Telles JP, Kiffer CRV, Pignatari ACC. Pharmacodynamic evaluation of ceftriaxone dosing regimens by Monte Carlo simulation. *Braz J Infect Dis*. 2021;25(2):101–9.
7. Cassir N, Rolain JM, Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival

of old antibiotics. *Front Microbiol.* 2014;5:551.

8. Palmer AC, Sorger PK. Combination cancer therapy can confer benefit via patient-to-patient variability without drug additivity or synergy. *Cell.* 2022;185(6):1039–55.
9. Rebuelto M, Hallu R, Mestorino N. Pharmacokinetics of ceftriaxone in calves. *J Vet Pharmacol Ther.* 2002;25(5):339–41.
10. Heatherington AC, et al. Pharmacokinetic modeling: practice and principles. *Clin Pharmacokinet.* 1998;35(6):409–26.
11. Spadari A, Sgorbini M, Zappulla F, Bagliacca M, Diana A. Peritonitis in horses: diagnosis and treatment. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2023;39(1):65–83.
12. Figueiredo FA, Silva LC, Carrilho FJ. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a review. *Arq Gastroenterol.* 1999;36(3):132–8.
13. Rosendo YS. *Manual de Condutas em Medicina Equina.* 3^a ed. São Paulo: MedVet; 2017.

APÊNDICE

APÊNDICE 1 – GRÁFICOS DE CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICA VERSUS- TEMPO DO GRUPO IP

Figura 16 - Animal 1

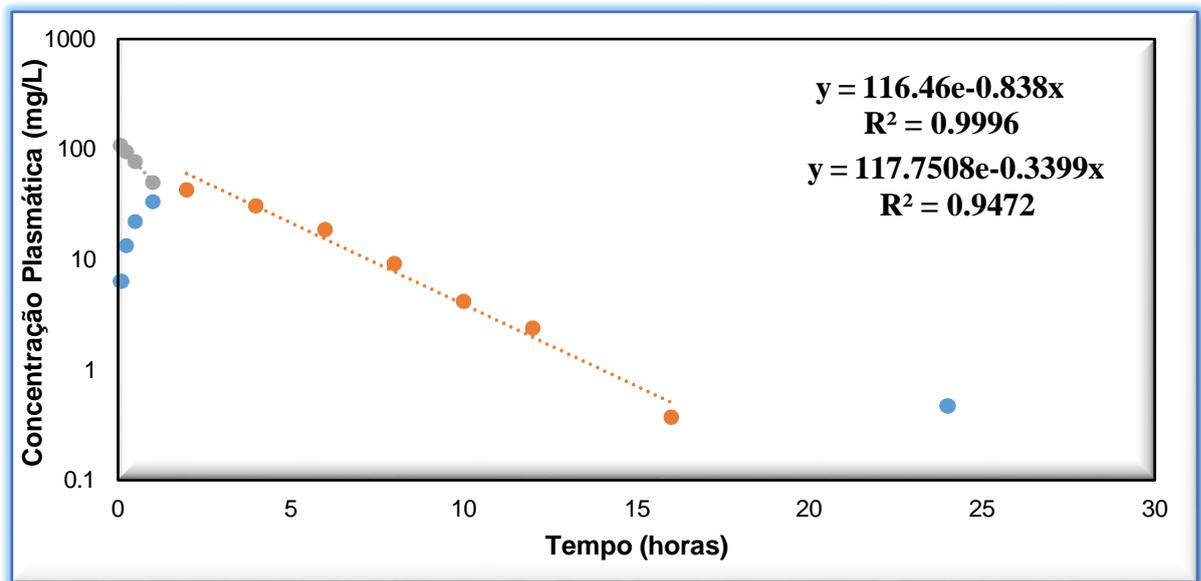


Figura 17 - Animal 2

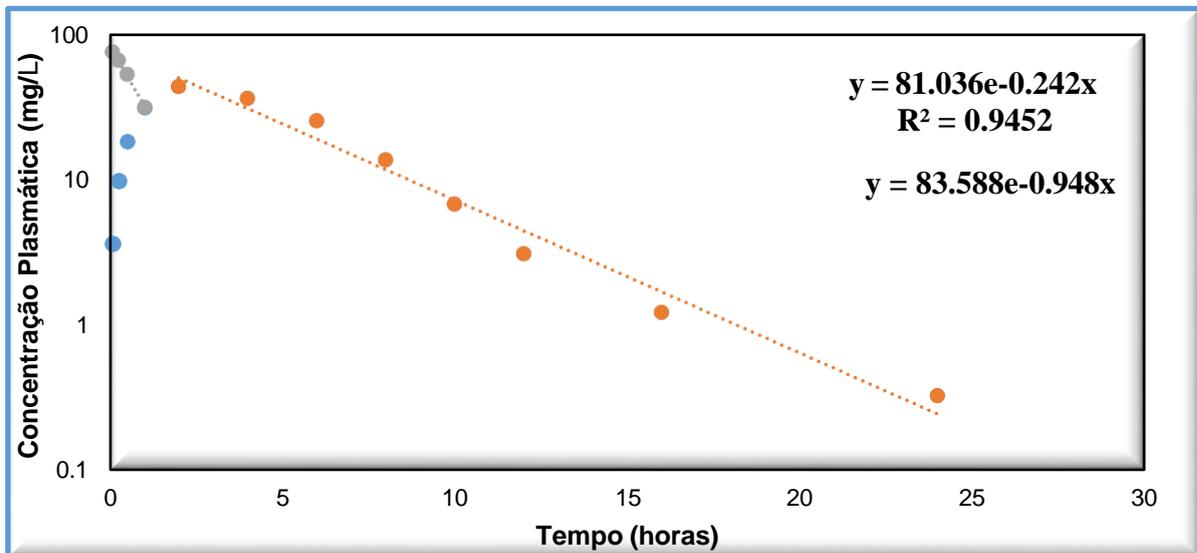


Figura 18 - Animal 7

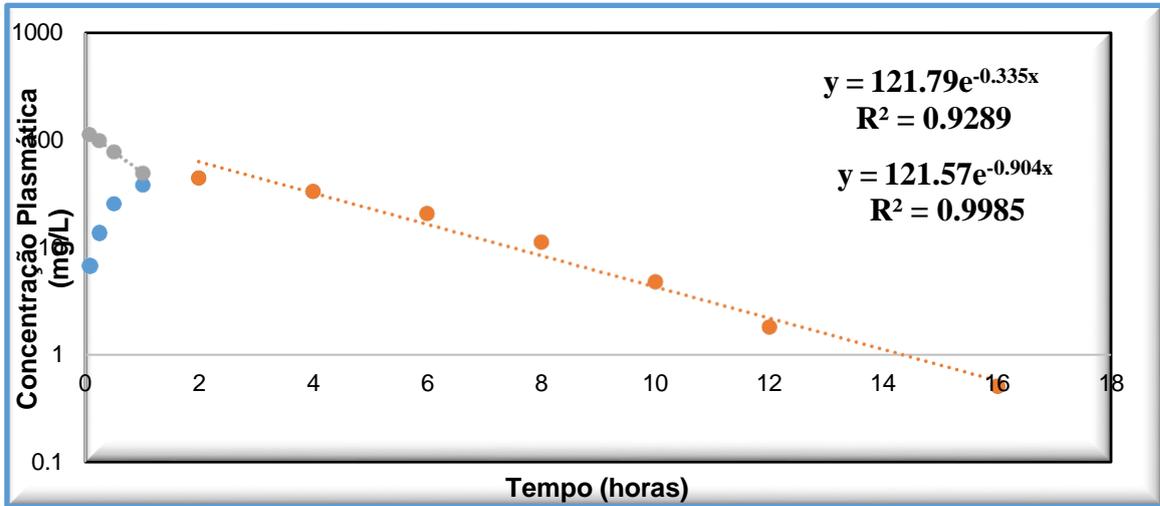


Figura 19 - Animal 8

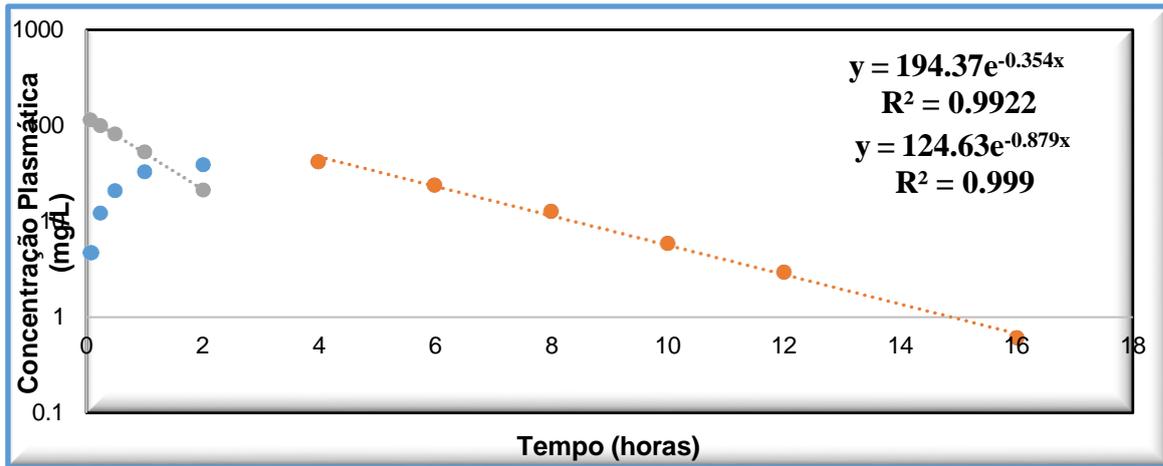
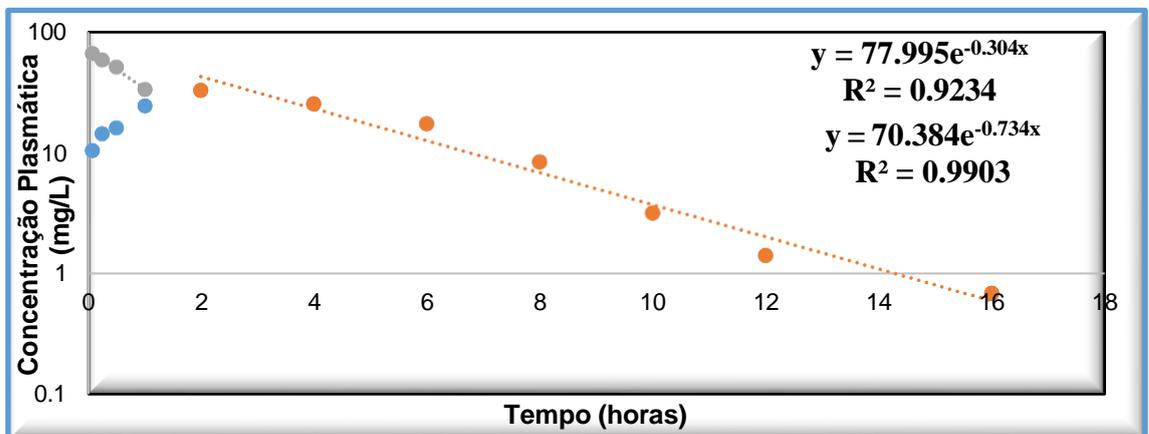


Figura 20 - Animal 10



APÊNDICE 2 – GRÁFICOS DE CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICA VERSUS-
TEMPO DO GRUPO IV

Figura 21 - Animal 3

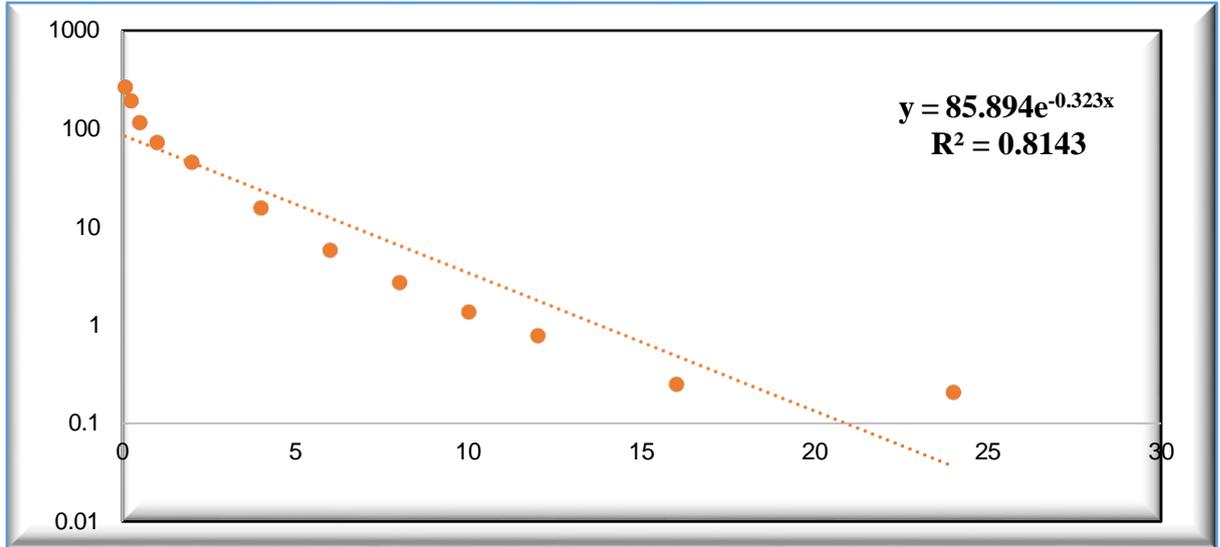


Figura 22 - Animal 4

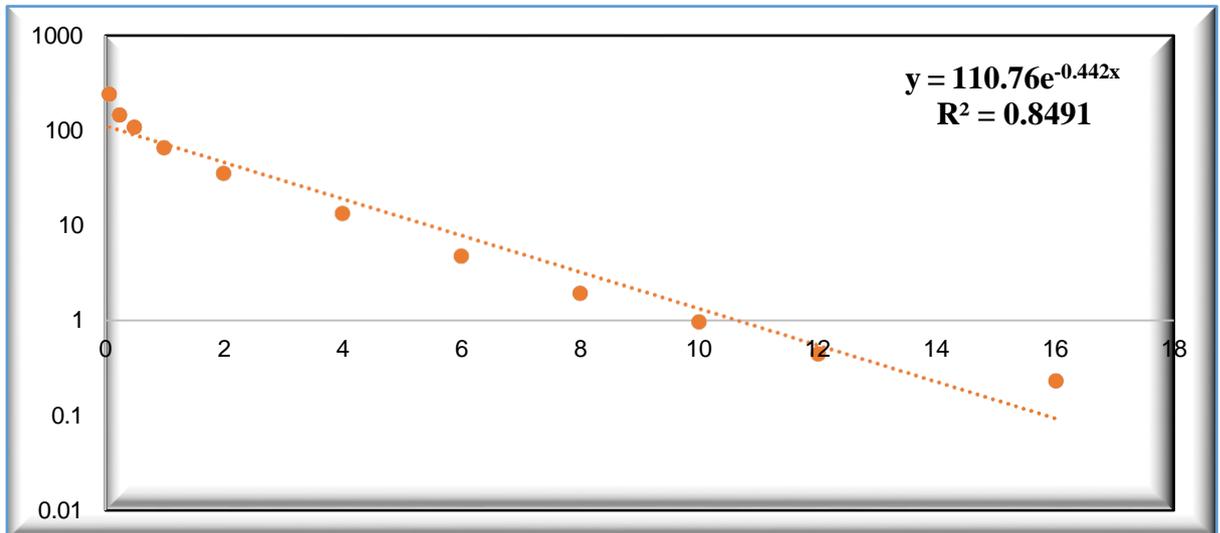


Figura 23 - Animal 5

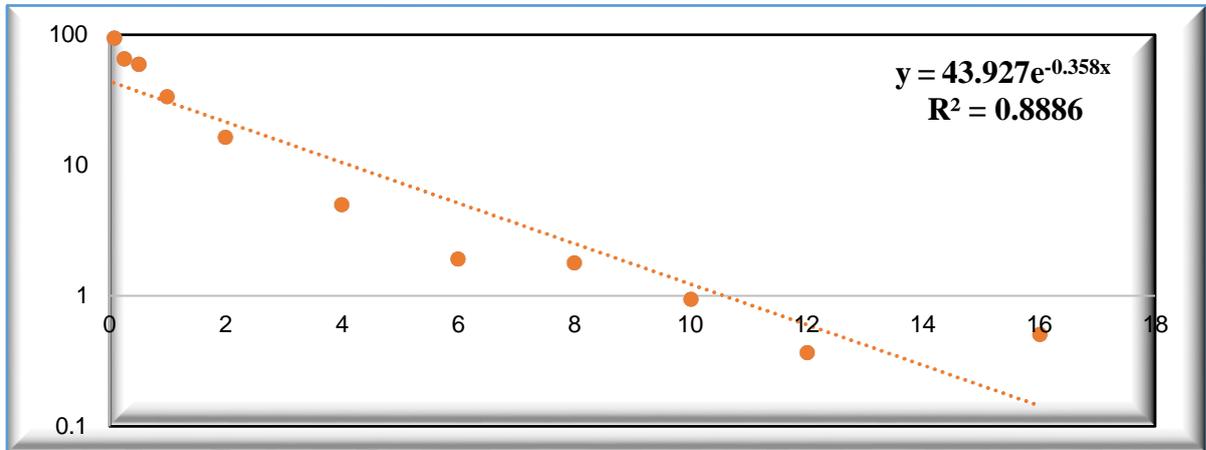


Figura 24 - Animal 6

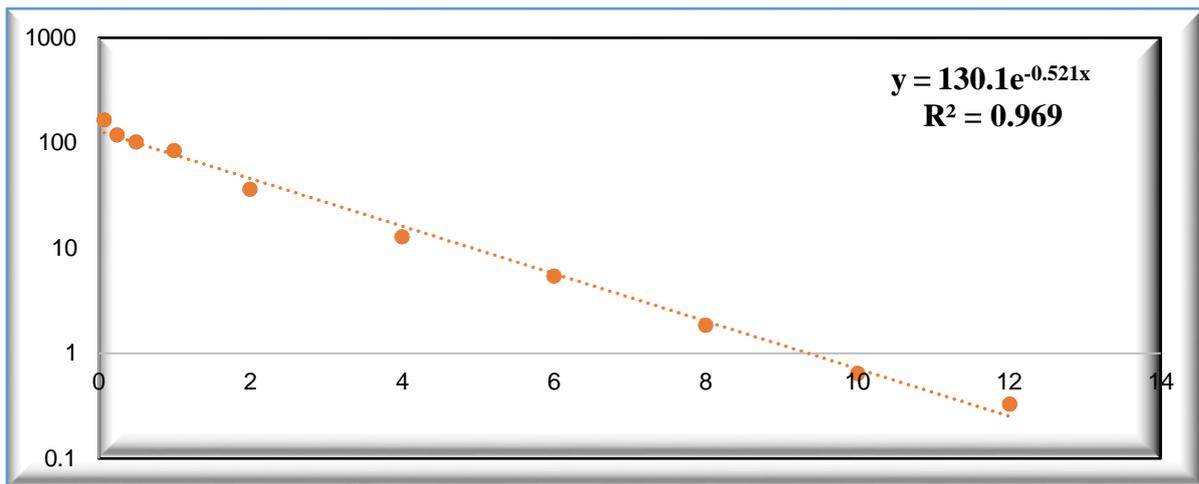


Figura 25 - Animal 9

