

Florfenicol (Bovinos)	Racional para os pontos de corte clínicos veterinários do EUCAST, versão 1.0	10 de agosto de 2019
------------------------------	---	-----------------------------

Prefácio

EUCAST

O European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) é organizado pela European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), pelo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) e pelos comitês nacionais ativos de pontos de corte antimicrobianos na Europa. O EUCAST foi estabelecido pela ESCMID em 1997, foi reestruturado em 2001-2002 e opera em sua forma atual desde 2002. O mandato atual do EUCAST é harmonizar os pontos de corte clínicos para medicamentos existentes na Europa, determinar pontos de corte clínicos para novos medicamentos, estabelecer pontos de corte epidemiológicos (microbiológicos), revisar os pontos de corte conforme necessário, harmonizar a metodologia para testes de sensibilidade aos antimicrobianos, desenvolver um website com distribuições de CIM e de diâmetro de zona de agentes antimicrobianos para uma ampla variedade de organismos e manter interlocução com agências governamentais europeias e redes europeias envolvidas com resistência antimicrobiana e vigilância da resistência.

Informações sobre o EUCAST e os pontos de corte do EUCAST estão disponíveis no website do EUCAST em <http://www.EUCAST.org>.

Documentos racionais do EUCAST

Os documentos racionais do EUCAST resumem as informações nas quais se baseiam os pontos de corte clínicos do EUCAST.

Disponibilidade dos documentos do EUCAST

Todos os documentos do EUCAST estão disponíveis gratuitamente no website do EUCAST em <http://www.EUCAST.org>.

Citação dos documentos do EUCAST

Este documento de justificativa deve ser citado como: "Veterinary European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Florfenicol: Rationale for the clinical breakpoints, version number 1,0, year 2019. <http://www.eucast.org>."

1. Introdução

O florfenicol é um antimicrobiano sintético de amplo espectro, exclusivamente para uso veterinário, utilizado principalmente no tratamento da doença respiratória bovina e suína. Espera-se que as doses registradas de florfenicol sejam adequadas para o tratamento de casos de doença respiratória bovina (DRB) associados, pelo menos, a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*. Esse medicamento apresenta ampla distribuição tecidual e elevada biodisponibilidade.

Existem medicamentos contendo florfenicol licenciados para bovinos, ovinos e suínos. Em bovinos, o florfenicol está licenciado em 2 esquemas posológicos:

- 20 mg/kg de peso corporal, duas vezes, com intervalo de 48 h, por via intramuscular
- 40 mg/kg de peso corporal, uma vez, por via subcutânea

O uso é permitido para tratamento e metafilaxia* durante uma duração esperada de ação de 96 h (duas administrações com intervalo de 48 h). Foi relatada resistência ao florfenicol em *Mannheimia haemolytica* (Katsuka et al. *Vet Microbiol* 2012), *Pasteurella multocida* (Kehrenberg et al., 2006) e em Enterobacterales (Blickwede e Schwarz, 2004). Nessas espécies, os transportadores multidrogas FloR ou AcrAB-TolC conferem resistência ao florfenicol/cloranfenicol. Em estafilococos, *fexA* e *cfr* codificam resistência aos fenóis, e, em enterococos, *optrA* (Wang et al., 2015). Esses genes estão associados a transposons, sequências de inserção e plasmídeos (Kehrenberg et al., 2006; Schwarz et al., 2004).

* “Metafilaxia” significa a administração de um medicamento a um grupo de animais após o estabelecimento do diagnóstico de doença clínica em parte do grupo, com o objetivo de tratar os animais clinicamente doentes e controlar a disseminação da doença para animais em contato próximo e sob risco, que podem já estar infectados de forma subclínica; Regulamento (UE) 2019/6.

Referências:

- Katsuda K, Kohmoto M, Mikami O, Tamamura Y, Uchida I. *Vet Microbiol*. 2012 Mar 23;155(2-4):444-7.
- Kehrenberg C, Schwarz S. *J Antimicrob Chemother*. 2005 May;55(5):773-5.
- Blickwede M, Schwarz S. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Jan;53(1):58-64.
- Schwarz S, Kehrenberg C, Doublet B, Cloeckaert A. *FEMS Microbiol Rev*. 2004 Nov;28(5):519-42.
- Kehrenberg C, Schwarz S. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Apr;50(4):1156-63.
- Wang Y, Lv Y, Cai J, Schwarz S, Cui L, Hu Z, Zhang R, Li J, Zhao Q, He T, Wang D, Wang Z, Shen Y, Li Y, Feßler AT, Wu C, Yu H, Deng X, Xia X, Shen J. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Aug;70(8):2182-90.
- Regulamento (UE) 2019/6: Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de dezembro de 2018, relativo aos medicamentos veterinários e que revoga a Diretiva 2001/82/CE (Texto relevante para o EEE) <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>

2. Posologia do florfenicol

	TRATAMENTO	METAFILAXIA
Esquema posológico padrão	40 mg/kg, uma vez, por via subcutânea 20 mg/kg, duas vezes (com intervalo de 48 h), por via intramuscular	40 mg/kg, uma vez, por via subcutânea
Esquema posológico máximo	40 mg/kg	40 mg/kg
Formulações disponíveis	Subcutânea, intramuscular	Subcutânea
Duração esperada de ação	96h	96h

3. Distribuições de CIM e valores de ponto de corte epidemiológico (ECOFF) (mg/L)

Organismo	0,002	0,004	0,008	0,016	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	>512	ECOFF
<i>Mannheimia haemolytica</i>	0	0	0	0	0	0	4	39	288	616	54	1	0	1	0	1	0	0	0	2
<i>Pasteurella multocida</i>	0	0	0	0	0	11	103	1247	2693	103	12	10	5	2	3	0	0	0	0	1
<i>Histophilus somni</i>	0	0	0	0	0	0	17	48	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	56	214	489	54	10	15	2	0	0	1	8

A tabela inclui as distribuições de CIM disponíveis no momento em que os pontos de corte foram estabelecidos. Elas representam distribuições combinadas provenientes de várias fontes e períodos. As distribuições são utilizadas para definir os pontos de corte epidemiológicos (ECOFF) e fornecem uma indicação das CIMs de organismos com mecanismos de resistência adquiridos ou mutacionais. Elas não devem ser utilizadas para inferir taxas de resistência. Algumas distribuições combinadas podem incluir distribuições truncadas em concentrações inferiores a 512 mg/L. Quando os dados são insuficientes, nenhum ponto de corte epidemiológico é determinado (ND).

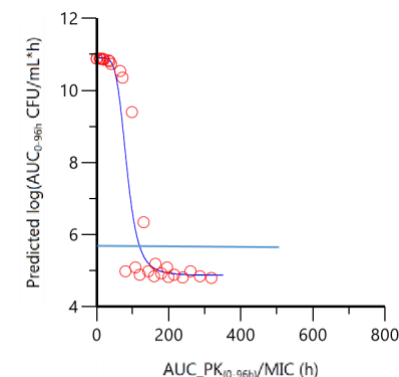
4. Pontos de corte anteriores à harmonização (mg/L) S≤ / R>		
	CLSI-VAST	
Pontos de corte gerais		
	S≤2	
Pontos de corte relacionados à espécie	S	R
<i>Mannheimia haemolytica</i> (respiratória bovina)	≤2	≥ 8
<i>Pasteurella multocida</i> (respiratória)	≤2	≥ 8
<i>Histophilus somni</i> (respiratória)	≤2	≥ 8

Fonte: VET08 http://vet01s.edaptivedocs.info/Login.aspx?_ga=2.190679723.1626729939.1548824992-1679431404.1545233317

5. Farmacocinética		
Posologia (mg/kg)	40 mg/kg, uma vez, por via subcutânea	
C _{max} (ug/mL) (NCA) ^a	5,5	
T _{max} (h) (NCA) ^a	5,5	
Depuração corporal total/F (L/Kg/h) (POP) ^a	0,218	
T _½ (h), typical) (POP) ^a	61,7	
AUC _∞ (µg*h/mL) (POP) ^a	183	
Fração não ligada (%) (literatura) ^b	Ligação às proteínas desprezível, portanto não considerada (Foster et al. 2016)*	
Comentários	^a A farmacocinética populacional baseia-se na administração subcutânea única de 40 mg/kg em 50 bezerros (metanálise de 3 estudos, 2 formulações, Toutain et al. 2019). ^b A referência mais recente demonstrou ligação desprezível às proteínas em baixas concentrações, até um máximo de 5% em concentrações elevadas (Foster et al. 2016). Isso confirmou a baixa ligação às proteínas (inferior a 15%) determinada <i>in vitro</i> em estudos anteriores (Lobell et al. 1994, Bretzlaff et al. 1987). Portanto, a ligação às proteínas foi desconsiderada nos cálculos.	
Referências	• Toutain P-L, Sidhu PK, Lees P, Rassouli A, Pelligand L. 2019. <i>Front. Microbiol.</i>, 12 June 2019, https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01310 • Foster, D.M., Martin, L.G., and Papich, M.G. (2016). <i>PLoS One</i> 11(2), e0149100. doi: 10.1371/journal.pone.0149100. • Lobell RD, Varma KJ, Johnson JC, Sams RA, Gerken DF, Ashcraft SM. <i>J Vet Pharmacol Ther.</i> 1994;17(4):253–8. • Bretzlaff KN, Neff-Davis CA, Ott RS, Koritz GD, Gustafsson BK, Davis LE. 1987. <i>J Vet Pharmacol Ther.</i> 10:233–240.	

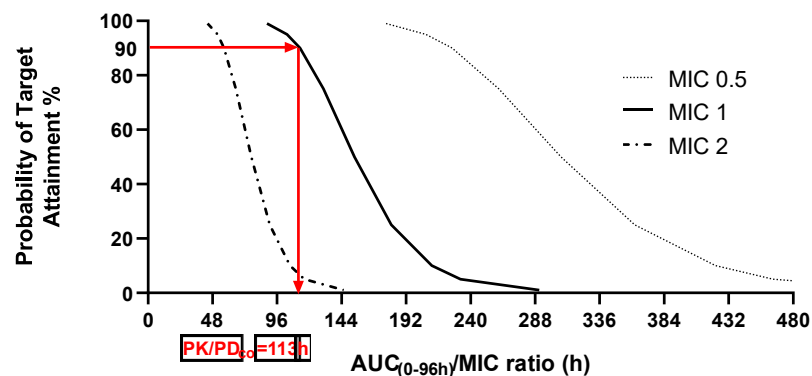
6. Farmacodinâmica		
Dados de curvas de morte bacteriana	Curvas de morte bacteriana e fracionamento de dose <i>in silico</i>	
Seleção do índice PK-PD	6 curvas de morte bacteriana de <i>Pasteurella multocida</i> (inóculo de 10 ⁵ UFC/mL)	6 curvas de morte bacteriana de <i>Mannheimia haemolytica</i> (inóculo de 10 ⁵ UFC/mL)

$fAUC_{(0-96h)}/MIC$	115 h (Concentração plasmática livre ao longo de 96 h para $IC_{90} = 1.19 \times MIC$)	127 h (Concentração plasmática livre ao longo de 96 h para $IC_{90} = 1.32 \times MIC$)
Dados pré-clínicos	A modelagem PK-PD foi realizada utilizando valores típicos do modelo farmacocinético populacional e as estimativas dos parâmetros de 6 curvas de morte bacteriana modeladas conforme Nielsen e Friberg (2013). Em cada nível de CIM, um fracionamento de dose <i>in silico</i> gerou um vetor de previsões de eficácia (AUC de UFC) e $fAUC(0-96 h)/CIM$ (Pelligand et al. 2019). Os dados foram modelados em um modelo I_{max}, e os resultados são apresentados na figura ao lado para ilustração (exemplo de previsão de eficácia para <i>M. haemolytica</i> utilizando $fAUC(0-96 h)/CIM$ para 1 mg/L, com inóculo inicial de 10^5 UFC/mL). Valores-alvo: Com $fAUC(0-96 h)/CIM$: para eficácia de 90% (<i>in silico</i>) com uma CIM de 1 mg/L para inóculo de 10^5 UFC/mL: • <i>P. multocida</i>: $fAUC(0-96 h)/CIM = 115 h$: concentração plasmática livre média 1,19 vez a CIM • <i>M. haemolytica</i>: $fAUC(0-96 h)/CIM = 127 h$: concentração plasmática total média 1,32 vez a CIM	
Comentários	Esses índices PK-PD e valores do alvo farmacodinâmico (PDT) foram utilizados para estabelecer as probabilidades de atingir o alvo na Parte 7 (Simulações de Monte Carlo e pontos de corte PK-PD).	
Referências	• Pelligand L, Lees P, Sidhu PK, Toutain P-L. 2019. <i>Front. Microbiol.</i>, 11 June 2019 https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01237 • Nielsen EI, Friberg LE. <i>Pharmacol Rev.</i> 2013 Jun 26;65(3):1053-90. doi: 10.1124/pr.111.005769. Print 2013 Jul. Review.	



7. Simulações de Monte Carlo e ponto de corte PK-PD

Probabilidades de atingir o alvo (PTA) dos valores de AUC(0-96 h)/CIM para 3 CIMs possíveis de 0,5, 1 e 2 mg/L. A linha horizontal vermelha corresponde ao ponto de corte PK-PD, isto é, ao valor crítico de fAUC/CIM (neste caso, 113 h, quando CIM = 1 mg/L) que pode ser atingido em 90% dos bezerros para a dose terapêutica (40 mg/kg por via subcutânea em uma única injeção). Isso equivale a dizer que o valor crítico da CIM que pode ser atingido em 90% dos bezerros ao longo de 96 h é de 1,18 mg/L.



8. Dados clínicos

Em uma metanálise recente (O'Connor et al., 2016), uma revisão de 12 estudos clínicos que incluíram florfenicol demonstrou que o florfenicol foi capaz de melhorar o estado clínico de bovinos afetados por DRB em comparação com animais que não receberam nenhum tratamento antimicrobiano (controle não ativo). As formulações e os esquemas posológicos utilizados foram: florfenicol +/- pirrolidona e triacetina), 20 mg/kg de peso corporal a cada 48 h, por via IM, ou 40 mg/kg de peso corporal, uma vez, por via SC (Nuflor Merck Animal Health e Nuflor Gold Merck Animal Health). Outra metanálise demonstrou boa eficácia dos dois esquemas posológicos de florfenicol, mas nenhum deles foi superior ao outro (DeDonder e Apley, 2016).

- O'Connor AM, Yuan C, Cullen JN, Coetzee JF, da Silva N, Wang C. *Prev Vet Med.* 2016 Sep 15;132:130-139. doi: 10.1016/j.prevetmed.2016.07.003.
- DeDonder, K.D., and Apley, M.D. (2015). *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 31(1), 97-111, vi. doi: 10.1016/j.cvfa.2014.11.003.

9. Pontos de corte clínicos

Ponto de corte PK-PD	Um alvo de fAUC/CIM ≥ 113 h e uma taxa de alcance do alvo $>90\%$ resultam em um ponto de corte de 1 mg/L para uma dose de florfenicol de 40 mg/kg por via subcutânea (alegação de eficácia de 96 h). Pontos de corte PK-PD (com curvas de morte bacteriana como substitutas da eficácia clínica) para uma dose de florfenicol de 40 mg/kg por via subcutânea (eficácia de 96 h): <i>Pasteurella multocida</i>: para uma taxa de alcance do alvo $>90\%$, uma fAUC/CIM > 115 h (concentração livre média igual a 1,18 CIM) resulta em um ponto de corte de sensibilidade de 1 mg/L. <i>Mannheimia haemolytica</i>: para uma taxa de alcance do alvo $>90\%$, uma fAUC/CIM > 127 h (concentração livre média igual a 1,3 CIM) resulta em um ponto de corte de sensibilidade de 1 mg/L.			
Pontos de corte relacionados à espécie	Organismo	Pontos de corte de CIM (mg/L)		Observações
		S $\leq$	R $>$	
	<i>Pasteurella multocida</i>	1	1	Ponto de corte baseado nos valores de ECOFF e do ponto de corte PK-PD
	<i>Mannheimia haemolytica</i>	2	2	Ponto de corte baseado nos valores de ECOFF e do ponto de corte PK-PD, seguindo as regras do EUCAST sobre pontos de corte clínicos para evitar baixa reprodutibilidade nos testes de sensibilidade
Qualificações clínicas	Para metafilaxia e tratamento.			
Posologia	Aplica-se exclusivamente a um esquema posológico de 40 mg/kg por via subcutânea, com duração esperada de ação de 96 h. As simulações PK-PD previram eficácia inferior com uma dose de 20 mg/kg a cada 48 h.			
Comentário adicional	O VetCAST não pode adotar uma categoria de “Sensível, exposição aumentada” em animais de produção devido às consequências sobre os períodos de carência, que impedem o uso de doses mais elevadas.			