



Racional para os pontos de corte clínicos veterinários do EUCAST

Agente	Benzilpenicilina (BEN) Cavalos (VetCAST) para administração IM	
Versão atual	Versão 1.0	Maio 2025
	Tradução	Junho de 2025
Versões anteriores		

Prefácio

EUCAST

O Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade aos Antimicrobianos (EUCAST) é organizado pela Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (ESCMID), pelo Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC), e os comitês nacionais ativos para pontos de corte na Europa. O EUCAST foi estabelecido pelo ESCMID em 1997, foi reestruturado em 2001-2002 e está em operação na sua forma atual desde 2002. A missão atual do EUCAST é harmonizar os pontos de corte clínicos (CBPs) para as drogas existentes na Europa, determinar CBPs para novas drogas, estabelecer pontos de corte epidemiológicos (microbiológicos), revisar pontos de corte quando exigido, harmonizar a metodologia do teste de suscetibilidade aos antimicrobianos, desenvolver um *website* com a distribuição de CIM e halos de inibição de agentes antimicrobianos para uma ampla variedade de organismos e para fazer a ligação com agências governamentais e redes de trabalho europeias envolvidas com a resistência aos antimicrobianos e a 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

Documentos racionais do EUCAST resumem a informação na qual os CBPs do EUCAST são baseados.

Disponibilidade dos documentos do EUCAST

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

Citação de documentos do EUCAST

Os direitos autorais de todos os documentos e dados publicados no *website* do EUCAST permanecem com o EUCAST. Todos estão disponíveis gratuitamente para uso desde que a referência ao *website* do EUCAST é fornecida e os documentos e dados não sejam comercializados. Qualquer publicação advinda dos dados deve ser referenciada com a declaração que “Esses dados (ou este documento) foram produzidos em parte no âmbito de contratos de serviço do ECDC, estão disponibilizados gratuitamente pelo EUCAST e podem ser acessados gratuitamente no *website* do EUCAST (www.eucast.org). As recomendações do EUCAST são atualizadas com frequência e as versões mais recentes estão disponíveis em www.eucast.org.”

Esse documento racional deve ser citado como: “European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Benzylpenicillin (BEN) Horse (VetCAST) for intramuscular administration, version number 1.0, year 2025. <http://www.eucast.org>.”

1. Introdução

A benzilpenicilina (BEN) é disponível para uso endovenoso (EV) e intramuscular (IM) em cavalos. A benzilpenicilina-procaína (PROC-BEN) é a principal formulação disponível e é uma versão de ação prolongada de BEN administrada por via intramuscular. Outras formulações contendo a pró-droga penetamato e a combinação benzatina-PROC-BEN são disponíveis, embora apresentem menor biodisponibilidade.

Beta-lactamases, em particular as penicilinasas de estafilococos e *Bacillus* spp. e as beta-lactamases de patógenos Gram-negativos, são as mais importantes causa de resistência aos beta-lactâmicos, apesar de alterações nos alvos dos beta-lactâmicos – as proteínas ligantes de penicilinas (PBPs) – serem também importantes. A BEN não é ativa contra estafilococos resistentes à meticilina – veja o procedimento de teste detalhado para [Staphylococcus](#).

Em cavalos, a BEN é indicada para o tratamento de infecções causadas por patógenos sensíveis à penicilina. A duração do tratamento pode variar de 3 a 5 dias com administrações diárias. O CBP para BEN preconizado pelo CLSI VAST em cavalos contra *Staphylococcus* spp. e *Streptococcus* spp. causando infecções respiratórias e de tecidos moles (SSI) é $S \leq 0,5$ mg/L, $I = 1$ mg/L, e $R \geq 2$ mg/L (VET01S ED7), considerando uma dose diária de 22.000 IU/kg IM de BEN (isto é, 12,4 mg/kg de BEN*). Este ponto de corte não se aplica a outras formulações IM (combinação benzatina-PROC-BEN ou a pró-droga penetamato), à administração de uma solução de benzilpenicilina sódica IM ou EV ou à presença de penicilinasas em *S. aureus*.

2. Dosagem da administração IM

Esquema de dosagem padrão para PROC-BEN	22.000 IU/kg* (ou seja, 12,4 mg/kg de BEN) IM diariamente por 3 dias (dose licenciada).
Esquema de dose máxima para PROC-BEN	44.000 IU/kg (ou seja, 24,7 mg/kg de BEN) IM diariamente por 3 dias (dose supra rótulo frequentemente usada). Para esta dosagem, o ponto de corte PK/PD e, conseqüentemente, o CBP, é duas vezes maior.
Formulações disponíveis	PROC-BEN

*Baseado no Segundo Padrão Internacional para Penicilina contendo 1.670 Unidades Internacionais (IU) por mg (Humphrey et al. Bull. World Hlth Org. 1953, 9, 15-28). Como o padrão internacional é um sal sódico de benzilpenicilina e não a benzilpenicilina *per se*, 1 mg de benzilpenicilina é equivalente a 1.780 IU. Se uma dose padrão de 22.000 IU é considerada a mais comumente indicada, isso corresponde a 12,4 mg/kg.

3. Dosagem para harmonização do ponto de corte

	VetCAST	CLSI VAST
Esquema de dosagem mais comum de PROC-BEN	22.000 IU/kg IM diariamente por 3 dias	22.000 IU/kg
Esquema de dose máxima para PROC-BEN	44.000 IU/kg IM diariamente por 3 dias	Não especificado
Formulações disponíveis	IM	IM

4. Distribuição dos valores de CIM e ponto de corte epidemiológico (ECOFF) para benzilpenicilina (mg/L)

A distribuição dos valores de CIM e de ECOFFs para a benzilpenicilina são encontrados em <https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=init>

5. Farmacocinética após administração EV ou IM (Lallemand et al. 2023):

Rota de administração	EV	IM	IM	IM	IM
Produtos	BEN sódica	BEN sódica	PROC-BEN	Benzatina e PROC-BEN	Hidriodeto de penetamato
Dosagem (mg/kg), expressa como BEN	12,36 mg/kg, dose única	Aprox. 14,07 mg/kg (7 administrações em intervalos de 12 h)	10 mg/kg, 3 doses em intervalos de 24h	12,4 mg/kg, 2 administrações em intervalos de 48 h	11,91 mg/kg no Dia 1 seguido de 5,96 mg/kg no Dia 2 e no Dia 3
Clearance corporal total (mL/kg/h), média (95% CI)	481 (271 – 691)				
Meia-vida terminal com EV (h)	1,48 (1,22 – 1,75)				
Tempo Médio de Absorção – MAT (h)	NA	4	21,5	12 (PROC-BEN) e 107 (benzatina)	29 - 66
Meia-vida de fase terminal (MAT x ln2) (h)		2,77	14,9	8,3 e 74,2	20,1 - 45,7
Tempo Médio de Residência (h)	0,42				
Biodisponibilidade (%)	NA	89	100	82,2 (PROC-BEN) e 100 (benzatina BEN)	69
AUC _{0-∞} (h*ug/mL)	22,0 (18,2 – 24,9)				
Fração não ligada (%)	37,2%				
Volume de distribuição em estado estacionário V _{ss} (mL/kg)	203				
Comentários	- Utilizamos o Segundo Padrão Internacional para Penicilina (Humphrey et al. 1953), que é 1.670 IU por mg para expressar dosagem. Como o padrão internacional é o sal sódico de benzilpenicilina e não a benzilpenicilina <i>per se</i>, 1 mg de benzilpenicilina é equivalente a 1.780 IU. Se uma dose padrão de 22.000 IU é considerada a mais comumente indicada, ela corresponde a 12,4 mg/kg (Lallemand et al. 2023: dados suplementares, página 59). - Meta-análise de dados farmacocinéticos brutos de administrações EV e IM de cavalos minuciosamente amostrados na França, na Suécia, nos EUA e no Japão (Lallemand et al. 2023): - Younkin et al., 2019 - Olsén et al., 2013 - Wilson et al., 2023 - Japan and France (Lallemand et al. 2023)				

Referências	• Humphrey, J.H, Musset, V.M, Perry W. L. (1953) The second international standard for penicillin. Bull World Health Organ. 9, 15-28. • Lallemand, L.A, Bousquet-Mélou, A., Chapuis, L., Davis, J., Ferran, A.A, Kukanich, B., Kuroda, et al. (2023). Pharmacokinetic-pharmacodynamic cutoff values for benzylpenicillin in horses to support the establishment of clinical breakpoints for benzylpenicillin antimicrobial susceptibility testing in horses. Front Microbiol 14:1282949. doi: 10.3389/fmicb.2023.1282949. eCollection 2023. • Younkin, J. T., Santschi, E. M., Kukanich, B., Lubbers, B. V. and Warner, M. (2019). Evaluation of plasma concentration after intravenous and intramuscular penicillin administration over 24 hr in healthy adult horses. J vet Pharmacol Therap 42, 239–242. doi: 10.1111/jvp.12730. • Olsén, L., Bremer, H., Olofsson, K., Bröjer, J., Bondesson, U., Bergh, A., et al. (2013). Intramuscular administration of sodium benzylpenicillin in horses as an alternative to procaine benzylpenicillin. Research in Veterinary Science 95, 212–218. doi: 10.1016/j.rvsc.2013.01.019. • Wilson KE, Bogers SH, Council-Troche RM, and Davis JL. (2023). Potassium penicillin and gentamicin pharmacokinetics in healthy conscious and anesthetized horses. Vet Surg. 2023 Jan;52(1):87-97. doi: 10.1111/vsu.13896.
-------------	--

6. Farmacodinâmica

	EUCAST		VetCAST Ação Longa
Índice PK/PD	EUCAST benzilpenicilina RD (v1.0)* <i>Streptococcus pneumoniae</i>	EUCAST benzilpenicilina RD (v1.0)* Estafilococos	
%fT>MIC para estase: exp (bacteriostático)	25 – 35 %		
%fT>MIC para queda de 2 log: exp (bactericida)	35 – 45%		
%fT>MIC de dados clínicos	40%	40%	40%
fAUC/MIC clínico para eficácia**	72 h durante um tratamento de 72 h (equivalente a 24 h para cada 24 h de tratamento)		
Comentários	BEN é um antibiótico tempo-dependente, mas formulado como uma formulação de ação prolongada (PROC-BEN). Portanto, fAUC/MIC é o índice PK/PD mais apropriado**. Para beta-lactâmicos, apesar de a eficácia ser tradicionalmente predita por %fT > MIC, o índice mais apropriado passa a ser fAUC/MIC, quando a meia-vida terminal aumenta (Nielsen & Friberg, 2013). Nesses casos, AUC/MIC é preferida em detrimento de %fT > MIC para evitar “descontinuidade de salto”, que é um colapso abrupto da eficácia prevista por %fT > MIC quando uma pequena diminuição em fAUC/MIC ainda preveria alguma eficácia (ver Figura 5 em Toutain et al. 2021).		
Referência	*MacGowan. Clin Microbiol Infect 2004; 52: 6-11 ** Toutain, Pelligand et al JVPT (2021). DOI: 10.1111/jvp.12917		

7. Simulações de Monte Carlo e pontos de corte PK/PD

Para administração IM de PROC-BEN, a simulação de Monte Carlo foi realizada para 5000 pacientes virtuais:

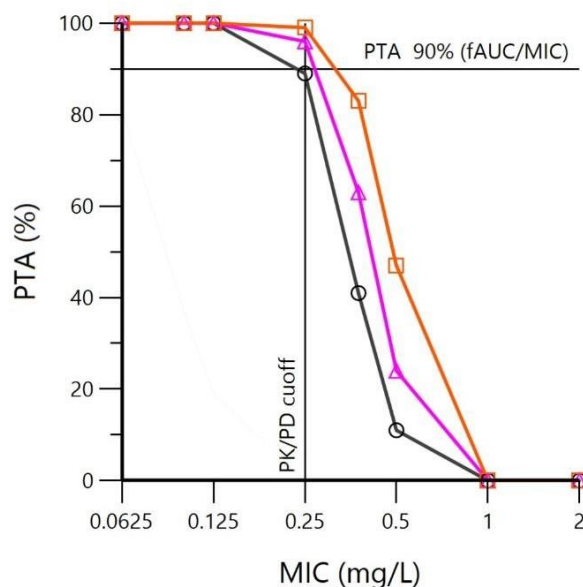


Gráfico de probabilidade de obtenção da meta (**PTA % para $fAUC_{0-72h}/MIC > 72h$**) para todas as CIM possíveis, após administração de 22.000 IU/kg de PROC-BEN (correspondente a 12,4 mg/kg de BEN) a cada 24 h para um tratamento de 72 h.

O alvo farmacodinâmico (PDT) foi fixado para 72 h (ou seja, a concentração média de plasma livre corresponde à CIM durante o tratamento).

Na medicina humana, um quantil de 95% (PTA) é selecionado por razões éticas, mas na medicina veterinária, um quantil de 90% foi adotado para preservar o uso de um antimicrobiano de primeira linha e evitar o risco de incentivar o uso de um antimicrobiano de segunda linha de maior espectro, especialmente para animais produtores de alimentos. Essa escolha reflete um equilíbrio entre saúde animal e saúde pública. [Toutain, Pelligand et al JVPT \(2021\). DOI: 10.1111/jvp.12917](https://doi.org/10.1111/jvp.12917)

- Essas curvas foram obtidas por simulações de Monte Carlo (n=5000) do modelo de populacional tendo estimado globalmente os parâmetros farmacocinéticos de BEN da formulação PROC-BEN administrada a cavalos franceses (população de referência, curva preta), japoneses (curva rosa), e suecos (curva laranja) (Lallemand et al. 2023).
- Os dados franceses, japoneses e suecos de $fAUC_{0-72h}/MIC$ levam ao mesmo ponto de corte de PK/PD de 0,25 mg/L para PROC-BEN (um ponto de corte de PK/PD semelhante é obtido ao usar o tempo acima da CIM com um $\%fT > MIC$ PDT de 40%).
- Como $fAUC/MIC$ é diretamente proporcional à dose, um ponto de corte de PK/PD de 0,5 mg/L pode ser obtido com uma dose supra rótulo de 44.000 IU/kg (ou seja, 24,7 mg/kg de BEN) a cada 24 h.
- Devido à menor biodisponibilidade e ao regime de dosagem recomendado, as duas formulações alternativas (benzatina-BEN combinada com PROC-BEN e penetamato) não conseguiram atingir um ponto de corte de PK/PD de 0,25 mg/L e sua $fAUC/MIC$ apenas excedeu o PDT (72 h) para uma CIM de 0,0625 µg/mL.

8. Dados clínicos

As publicações de dados clínicos foram pesquisadas no Pubmed como “penicilina E cavalo E eficácia”. Não havia dados recentes e/ou mais relevantes.

Clinical efficacy of ampicillin, pivampicillin and procaine penicillin G in a soft tissue infection model in ponies. Ensink JM, Klein WR, Barneveld A, Vulto AG, Van Miert AS. J Vet Pharmacol Ther. **1996** Dec;19(6):445-53. doi: 10.1111/j.1365-2885.1996.tb00081.x.

*Câmaras de tecido, implantadas na camada subcutânea em sete pôneis, foram inoculadas com Streptococcus zooepidemicus (CIM desconhecida). Os animais não receberam antibióticos ou receberam penicilina G-procaína curativa por via IM 20 h após a infecção (**12.000 UI/kg**) e, em seguida, a cada 24 h durante 7 dias. Nesse regime de dosagem, a penicilina G resultou na redução de bactérias viáveis na câmara de tecido, mas não eliminou a infecção, resultando em abscessos em 5 a 14 dias.*

Clinical efficacy of trimethoprim/sulfadiazine and procaine penicillin G in a *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* infection model in ponies. Ensink JM, Smit JA, van Duijkeren E. J Vet Pharmacol Ther. **2003** Aug;26(4):247-52. doi: 10.1046/j.1365-2885.2003.00483.x.

*Câmaras de tecido foram implantadas na camada subcutânea em oito pôneis e inoculadas com Streptococcus equi subsp. zooepidemicus (CIM de 0,012 µg/mL, tamanho do inóculo de 0,5-1,1 x 10⁸ CFU). O tratamento com penicilina consistiu de **uma injeção EV de 20.000 IU/kg de penicilina G sódica e uma injeção IM de 20.000 IU/kg penicilina G-procaína, ambas administradas 20 h após a infecção. A dose IM foi, então, repetida a cada 24 h por 21 dias.** Neste regime de dosagem, o tratamento com penicilina eliminou os estreptococos em sete dos oito pôneis, sem alteração na CIM.*

9. Pontos de corte clínicos – CBP

	Grupo de organismo	Pontos de corte de CIM (mg/L)		Notas
		S ≤	R >	
CBP relacionado à espécie				
	<i>Staphylococcus</i> spp.	0,125	0,125	Verifique a ausência de resistência à meticilina e de penicilinase. Isolados resistentes à oxacilina ou à cefoxitina serão resistentes à benzilpenicilina. O ECOFF foi adotado porque alguns estafilococos produtores de penicilinase apresentam CIM entre o ECOFF e o limite de PK/PD de 0,25 mg/L.
	<i>Streptococcus</i> spp.	0,25	0,25	
Qualificações clínicas	Apenas para a administração IM de formulações PROC-BEN. Formulações alternativas (benzatina combinada com PROC-BEN e penetamato, quando usadas como doses de SmPC, ver tabela 5) somente conseguem atingir um ponto de corte de PK/PD de 0,0625 mg/L.			
Dosagem	Dose padrão: 22.000 UI/kg (ou seja, 12,4 mg/kg de BEN), a cada 24h.			
Comentários adicionais	Estreptococos: Para uma dosagem <i>off-label</i> de 44.000 UI/kg/24 h (ou seja, 24,7 mg/kg de BEN), o ponto de corte de PK/PD e, consequentemente, o ponto de corte clínico, é duas vezes maior, ou seja, S ≤ 0,5 mg/L.			

10. Exceções notadas por comitês nacionais individuais

Nenhuma.