BrCAST Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

Racional para os pontos de corte clínicos veterinários do EUCAST

Agente	**Doxiciclina (DOXY) em leitões e suínos para administração oral (VetCAST)**

Versão atual	**Versão 1.0**	**15 Maio 2026**
	Tradução	**Julho 2026** Traduzido por: M.A.K. Ikeda[1]
Versões anteriores		

[1] Médico Veterinário, MsC. Instituto Paulista de Resistência aos Antimicrobianos (ARIES)/Universidade de São Paulo e Membro do Subcomitê de Veterinária do Comitê Brasileiro de Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (BrCASTvet)

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 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
Os direitos autorais de todos os documentos e dados publicados no website do EUCAST permanecem com o EUCAST. Todos estão disponíveis gratuitamente para reutilização, desde que seja feita referência ao website do EUCAST e que os documentos e dados não sejam revendidos. Qualquer publicação secundária dos dados deve ser referenciada com a declaração de que “estes dados foram produzidos, ou este documento foi produzido, em parte no âmbito de contratos de serviço do ECDC, são disponibilizados sem custo pelo EUCAST e podem ser acessados gratuitamente no website do EUCAST www.eucast.org. As recomendações do EUCAST são atualizadas frequentemente, e as versões mais recentes estão disponíveis em www.eucast.org."

Este documento racional deve ser citado como: “European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Nome do agente: Rationale for the clinical breakpoints, número da versão, por exemplo, 1.0, ano, por exemplo, 2013. http://www.eucast.org.”

1. Introdução

A doxiciclina (DOXY) é uma tetraciclina semissintética bacteriostática, com atividade de amplo espectro contra muitas bactérias aeróbias e anaeróbias Gram-positivas e Gram-negativas.

A DOXY é amplamente utilizada na suinocultura (Lekagul et al., 2019) para metafilaxia e tratamento da doença respiratória suína causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis*, *Mycoplasma hyopneumoniae* e *Mycoplasma hyorhinis* sensíveis à doxiciclina. Também é prescrita para tratar rinite atrófica causada por *Pasteurella multocida* e *Bordetella bronchiseptica*.

A DOXY está disponível para administração oral, tanto na água de bebida quanto na ração. A dose típica recomendada em suínos na União Europeia é de 12,5 mg de hiclato de doxiciclina, equivalente a 10,87 mg de doxiciclina base, por kg de peso corporal por dia, durante 4 dias consecutivos. Entretanto, a DOXY também possui autorização de comercialização na União Europeia em doses diárias aprovadas mais elevadas, de até aproximadamente 20 mg/kg por dia, durante 3 a 8 dias consecutivos, tanto na ração quanto na água de bebida.

A administração de DOXY em uma dose média na ração de 11 mg/kg/dia demonstrou ser eficaz na prevenção de pneumonia causada por *P. multocida* (Bousquet et al., 1998). Não foram apresentados dados de ensaios de campo para apoiar o uso de DOXY em suínos.

Referências

- Lekagul, A., et al. 2019 *Vet. Anim. Sci.* 7:100058.
- Bousquet, E., et al. 1998. *Vet. Rec.* 143(10):269–72.

2. Posologia

Dose diária padrão de DOXY	20 mg/kg de peso corporal
Dose diária máxima de DOXY	20 mg/kg de peso corporal
Formulações disponíveis	Pó para uso na água de bebida ou na ração, principalmente como hiclato de DOXY, embora algumas formulações sejam como cloridrato de DOXY. O fator de conversão de hiclato de DOXY para DOXY base é 0,866. Todas as doses neste documento de justificativa são expressas em termos de DOXY base. Algumas formulações possuem dose licenciada de 10 mg/kg de peso corporal

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

As distribuições de CIM e os ECOFFs para doxiciclina e tetraciclina, no caso de *Bordetella bronchiseptica*, podem ser encontrados em: https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=init

4. Pontos de corte clínicos

Pontos de corte existentes

Nenhum ponto de corte clínico foi publicado para DOXY em suínos.

Para a tetraciclina como representante da classe, o ponto de corte clínico CLSI-VAST proposto para *S. suis*, *P. multocida* e *A. pleuropneumoniae* é ≤0,5, 1, >2 para S/I e R, respectivamente. Esse ponto de corte clínico foi derivado de dados farmacocinéticos da oxitetraciclina administrada a 20 mg/kg por via intramuscular, em dose única. O CLSI-VAST enfatiza que esse ponto de corte é aplicável apenas às formulações injetáveis.

5. Farmacocinética após administração IV e oral (ração e solução para bebida) - Toutain et al. 2025

Via de administração	Administração IV (NCA) (média, intervalo)	Administração IV (NLMEM) Valores típicos para 10, 50 e 100 kg de peso corporal			Administração na ração (NLMEM)	Administração por gavagem em solução de bebida (NLMEM)
Peso corporal — kg	Intervalo 11,2 – 106,6 kg	10	50	100		
Depuração corporal total (mL/kg h)	220 (100-394)	161	259	320		
T ½ (h), média (intervalo)	6,08 (3,26-29,2)	5,16	7,33	11,47		
Tempo médio de residência (h)	5,75 (3,28-11,45)	6,7	4,7	4,7		
Volume de distribuição (Vss) (L/kg)	1,2 (0,49-3,1)	1,08	1,21	1,49	NA	NA
Biodisponibilidade oral %: valor típico e variabilidade entre indivíduos (BSV)					50% (BSV 84,8%)	30,7% (BSV 34,4%)
Ligação a proteínas (Portugal et al. 2023)	69%					

As variáveis dose-dependentes esperadas (concentração plasmática média, AUCs) são apresentadas após escalonamento para uma posologia típica de 10 ou 20 mg/kg como DOXY base para suínos com peso corporal de 10, 50 e 100 kg.

Variáveis	IV			Ração			Água de bebida		
Peso corporal (kg)	10	50	100	10	50	100	10	50	100
AUC(inf) in mg.h/L (10 mg/kg)	62,1	38,6	31,3	31,1	19,3	15,6	19,1	11,9	9,6
Concentração plasmática total média — mg/L — ao longo de 24 h em condição de estado de equilíbrio (10 mg/kg)	2,59	1,61	1,30	1,29	0,80	0,65	0,79	0,49	0,40
Concentração plasmática livre média — mg/L — ao longo de 24 h em condição de estado de equilíbrio para fu=0,31* (10 mg/kg)	0,80	0,50	0,40	0,40	0,25	0,20	0,25	0,15	0,12
Concentração plasmática livre média — mg/L — ao longo de 24 h em condição de estado de equilíbrio para fu=0,31* (20 mg/kg)	NA	NA	NA	0,80	0,50	0,40	0,49	0,31	0,25

Comentários	Parâmetros e variáveis gerados a partir de uma metanálise da disposição da DOXY obtida em 380 conjuntos de dados individuais, provenientes de 11 ensaios conduzidos em três países diferentes, coletados após administração de DOXY por via IV ou oral, na ração ou na água de bebida. O peso corporal dos suínos variou de 8,5 a 101 kg. Os dados foram analisados por análise não compartimental (NCA) ou por modelo não linear de efeitos mistos (NLMEM) - Toutain et al., 2025. Como o peso corporal é uma covariável significativa para a depuração plasmática, os resultados são apresentados para três níveis de peso corporal: 10, 50 e 100 kg. **Suínos de 100 kg apresentam depuração duas vezes maior em comparação com leitões de 10 kg**. Considerando todos os demais parâmetros farmacocinéticos iguais entre os pesos corporais, isso resulta em uma diferença de duas vezes na AUC e nos pontos de corte PK/PD de fAUC/CIM, o que significa que leitões recebem o dobro da exposição ao fármaco em relação a suínos adultos na mesma posologia.

Referências:

- Toutain PL, Bousquet-Melou A, Ferran AA, Roques BB, Del Castillo JRE, Lees P, Croubels S, Bousquet E, Pelligand L. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Cutoff Values for Doxycycline in Pigs to Support the Establishment of Clinical Breakpoints for Antimicrobial Susceptibility Testing. *J Vet Pharmacol Ther.* 2025 Apr 17. doi: 10.1111/jvp.13511.
- Portugal FR, Lacroix MZ, Roques BB, Gayrard V, Toutain PL, Bousquet-Mélou A. Doxycycline serum protein binding in pigs reveals a relatively high free fraction. *J Vet Pharmacol Ther.* 2023 Mar;46(2):112–118. doi: 10.1111/jvp.13111.

6. Farmacodinâmica

	Dados em animais
Índice PK/PD: *f*AUC/MIC	**24,6h** para *Streptococcus pneumoniae* em um modelo murino de infecção de coxa (Christianson et al., 2001) para efeito bacteriostático. Valores tão baixos quanto 13 foram sugeridos para efeito bacteriostático contra *S. aureus* (LaPlante et al., 2008).
Dados clínicos	Não foram apresentados dados de ensaios de campo para apoiar o uso de DOXY em suínos.

Comentários	De acordo com o documento racional humano correspondente do EUCAST, a razão entre a AUC livre (*f*) AUC sobre a CIM (*f*AUC/CIM) é o índice PK/PD dominante para DOXY, mas há dados insuficientes para determinar sua magnitude para efeitos bacteriostáticos ou bactericidas em modelos pré-clínicos, e não há dados clínicos de suporte (EUCAST, 2009). Na presente investigação, 24 h foi utilizado como valor padrão para efeito bacteriostático, conforme sugerido por outros autores (Andes et al., 2007).
Referências	• Christianson, J., et al. 2001. *Clin. Infect. Dis.* 33:1169. • LaPlante et al., 2008. *Antimicrob Agents Chemother.* 52(6):2156–62. • EUCAST. 2009. *Doxycycline: Rationale for the EUCAST Clinical Breakpoints*, Version 1.0. • Andes, D., et al. 2007. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tetracyclines. In: Nightingdale CH et al., *Antimicrobial Pharmacodynamics Theory and Clinical Practice*, 2nd Edition. CRC Press. 267–7

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

Probabilidade de atingir o alvo (PTA%) para CIM de 0,25, 0,50, 1,0 e 2,0 mg/L em suínos de 10, 50 ou 100 kg de peso corporal (*BW*) quando a DOXY é administrada na ração – *feed* - (curvas azuis) ou na água de bebida — *Drinking Water* - (curvas vermelhas) — em dose diária (*dosing*) de 5 e 10 mg/kg (A) ou 15 e 20 mg/kg de peso corporal (B).

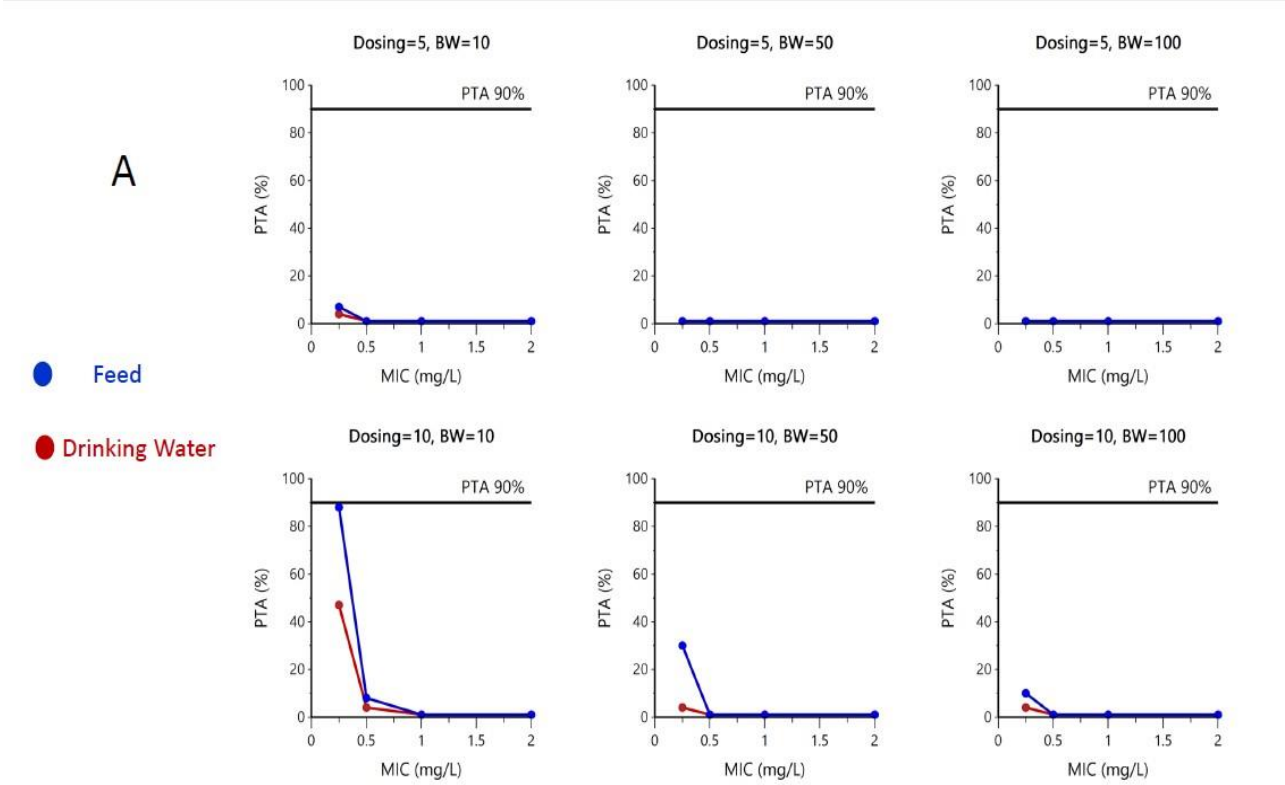
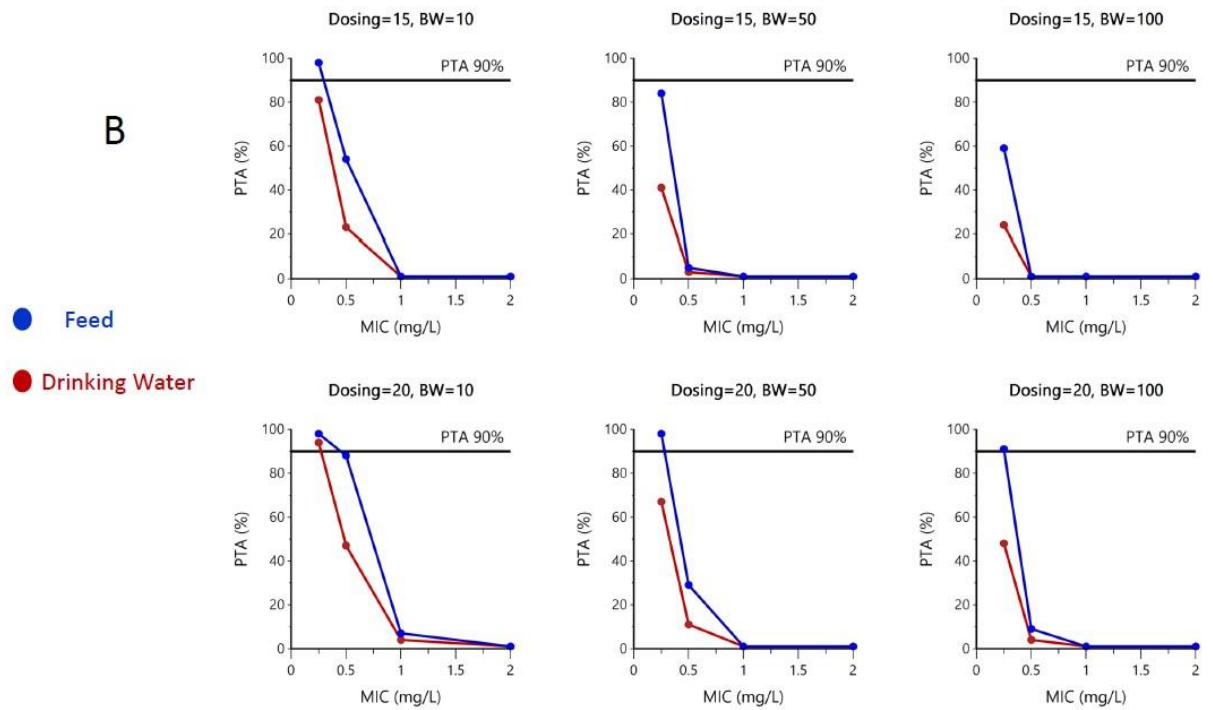


Figura 1. Gráfico da probabilidade de atingir o alvo para que a AUC/CIM da concentração plasmática livre permaneça acima de 24 h, para todas as CIMs possíveis, em condição de estado de equilíbrio após administração de 5 ou 10 mg/kg (A) ou 15 ou 20 mg/kg (B) durante tratamento de 72 h.

O modelo farmacocinético populacional referido na Seção 5 foi utilizado para calcular a probabilidade de atingir o alvo para cada CIM possível:

Depuração (Cl): 161, 259 e 320 mL/kg/h, e volume de distribuição (Vss): 1,08, 1,21 e 1,49 L/kg, para suínos de 10, 50 e 100 kg de peso corporal, respectivamente.
Fração não ligada (Fu): 31% (Portugal et al., 2023).
Alvo do índice PK/PD (PDT): AUC_{24h}/CIM > 24 h.

A curva de PTA correspondente à DOXY administrada na ração e em condições de campo é a curva azul-arroxeada.
A curva de PTA correspondente à DOXY administrada por gavagem na água de bebida em condição laboratorial é a curva vermelha.



A maior CIM para a qual foi possível alcançar *f*AUC/CIM ≥ 24 h em 90% dos suínos foi 0,25 mg/L na ração para uma dose diária de 20 mg/kg, independentemente do peso corporal. O ponto de corte PK/PD aproximou-se de 0,5 mg/L apenas em leitões de 10 kg de peso corporal e quando a DOXY foi administrada na ração a 20 mg/kg. Para a água de bebida, apenas leitões de 10 kg de peso corporal foram capazes de atingir um ponto de corte PK/PD de 0,25 mg/L com dose de 20 mg/kg.

8. Dados clínicos

- Não foram apresentados dados de ensaios de campo para apoiar o uso de DOXY em suínos durante o processo de registro.
- No único estudo randomizado, controlado e cego relatado, realizado em suínos em terminação para avaliar a eficácia da DOXY administrada na ração, demonstrou-se que uma dose média de 11 mg/kg de DOXY por dia na ração durante oito dias foi eficaz para o controle metafilático da pneumonia causada por *P. multocida* e *M. hyopneumoniae* (Bousquet et al., 1998).
- Foi relatada eficácia preliminar da medicação com DOXY na ração (cerca de 10–12 mg/kg de peso corporal) no controle de pleuropneumonia em suínos, usando um modelo de desafio por aerossol com *A. pleuropneumoniae* (Luque et al., 2000).

Referências

- Bousquet E, Pommier P, Wessel-Robert S, Morvan H, Benoit-Valiergue H, Laval A. Efficacy of doxycycline in feed for the control of pneumonia caused by *Pasteurella multocida* and *Mycoplasma hyopneumoniae* in fattening pigs. *Vet Rec.* 1998 Sep 5;143(10):269–72. doi: 10.1136/vr.143.10.269.
- Luque I, Tarradas C, Carrasco L, Torroella E, Artigas C, Perea A. Effectiveness of doxycycline in the prevention of an experimental infection with *Actinobacillus pleuropneumoniae* in pigs. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* 2000 Aug;47(6):445–51. doi: 10.1046/j.1439-0450.2000.00368.x.

9. Pontos de corte clínicos

Pontos de corte relacionados à espécie	**Grupo etário**	**Grupo de organismos**	**Pontos de corte de CIM (mg/L)**		**Observações**
			S ≤	R >	
	Todos os pesos	*Streptococcus suis*	0,5	0,5	.
		Actinobacillus pleuropneumoniae	-	-	Impossível alcançar exposição suficiente usando tratamento oral nas doses recomendadas.
	Leitões até 10 kg, idade de desmame	*Pasteurella multocida*	1	1	
		Bordetella bronchiseptica	1	1	
Espécies sem pontos de corte		*Glaesserella parasuis,*	IE	IE	Nenhum ponto de corte clínico proposto, pois ainda não há ECOFF estabelecido.
		Mycoplasma hyorhinis, Mycoplasma hyopneumoniae	IE	IE	Nenhum ponto de corte clínico proposto, pois ainda não há ECOFF estabelecido.
Qualificações clínicas		**Apenas para administração de DOXY em formulações para uso na ração.**			
Posologia		Dose padrão: 20 mg/kg de DOXY base na ração a cada 24 h.			
Comentários adicionais		Para a água de bebida, as condições experimentais modeladas neste documento (gavagem de suínos em jejum) não predizem com precisão as condições de campo, nas quais os suínos têm acesso permanente à água. Portanto, os pontos de corte clínicos são aplicáveis apenas ao uso de formulações administradas na ração. As análises farmacodinâmicas sugerem que nenhum ponto de corte deve exceder 0,25 mg/L, mas isso se baseia em estudos de uma única espécie não suína (*S. pneumoniae*) e, portanto, sua aplicabilidade geral é desconhecida. Em vez disso, os pontos de corte foram estabelecidos, sempre que possível, nos valores de ponto de corte epidemiológico, os quais têm ao menos a capacidade de identificar cepas com prováveis mecanismos de resistência adquirida.			

10. Exceções observadas por comitês nacionais individuais

Nenhuma