

**NOTA TÉCNICA CONJUNTA CGLAB, BrCAST e
ANVISA: testes de sensibilidade para
Acinetobacter spp.**

Nota Técnica nº 347/2021 - CGLAB/DAEVS/SVS/MS, que dispõe de orientações para auxiliar os laboratórios de microbiologia do Brasil na escolha de antimicrobianos a serem testados e reportados no teste de sensibilidade a antimicrobianos, principalmente frente a isolados de *Acinetobacter* spp. resistentes aos carbapenêmicos, baseado nas recomendações do BrCAST - 2021, em conjunto com revisão de literatura

**Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB)
Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST)
Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**

Brasília, 10 de agosto de 2021

Coordenadores

Carla Freitas: Coordenadora da Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública.

Daniel Wagner Santos - Coordenador Clínico BrCAST

Magda Machado de Miranda Costa: Gerente de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde - GVIMS/GGTES

Marcelo Pillonetto: Coordenador BrCAST

Equipe técnica

Alessandro Conrado de Oliveira Silveira - Membro do Comitê Geral BrCAST

Alexandre Lima Rodrigues da Cunha - Membro do Comitê Geral BrCAST

Ana Cristina Gales - Membro do Subcomitê para microorganismos sem ponto de corte BrCAST

André Mario Doi - Membro do Comitê Geral BrCAST / Subcomitê para microorganismos sem ponto de corte BrCAST / Subcomitê de revisão de documentos BrCAST

Cassia Maria Zoccoli - Membro do Subcomitê de revisão de documentos BrCAST / Subcomitê de Controle de Qualidade BrCAST

Eduardo de Souza Alves - Consultor da Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública

Elizabeth de Andrade Marques - Membro do Comitê Geral BrCAST / Subcomitê de revisão de documentos BrCAST

Ilana Lopes Baratella da Cunha Camargo - Membro do Comitê Geral BrCAST

Jorge Luiz Mello Sampaio - Membro do Subcomitê para microorganismos sem ponto de corte BrCAST / Subcomitê de revisão de documentos BrCAST

Lilian de Souza Barros - Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária - ANVISA

Luciana Silva da Cruz - Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária - ANVISA

Mara Rúbia Santos Gonçalves - Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária - ANVISA

Marinês Dalla Valle Martino - Membro do Subcomitê para microorganismos sem ponto de corte BrCAST / Subcomitê de revisão de documentos BrCAST / Subcomitê de Controle de Qualidade BrCAST

Pedro Alves D' Azevedo - Membro do Comitê Geral BrCAST

Renata Tigulini de Souza Peral - Consultora da Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública

Victor Augusto Camarinha de Castro Lima - Membro do Comitê Geral BrCAST

Sumário

Apresentação	4
O BrCAST	4
Resistência aos antimicrobianos	5
Os pontos de corte do BrCAST/EUCAST para <i>Acinetobacter</i> spp.	9
Antimicrobianos alternativos para o tratamento de infecções por <i>Acinetobacter</i> spp. resistentes aos carbapenêmicos	12
Ampicilina-Sulbactam	12
Tigeciclina	14
Cefiderocol	18
Considerações	19
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

Apresentação

A Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB), pertencente à Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, a qual é a gestora do Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única (PAN-BR), apresenta uma série de Notas Técnicas relacionadas aos testes de sensibilidade para os microrganismos de relevância em saúde pública, segundo regras do *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - BrCAST*.

Embora o PAN-BR seja um plano multissetorial, a Resistência aos Antimicrobianos (AMR) apresenta como seu principal pilar de enfrentamento a identificação bacteriana e perfil de sensibilidade por meio da Vigilância Laboratorial, pois, diferente de outras doenças e agravos, a AMR não é identificada clinicamente. A identificação incorreta ocasiona falha no processo de tomada de decisão e, conseqüentemente, em todo o processo de vigilância e ação para o enfrentamento do problema.

Essa edição da Nota Técnica apresentará informações sobre os testes de sensibilidade para *Acinetobacter* spp. segundo regras do BrCAST.

O BrCAST

O BrCAST é um comitê designado conjuntamente pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Microbiologia e Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial, cujo termo de cooperação técnica entre as quatro sociedades foi assinado inicialmente em Agosto de 2013 e ratificado em Outubro de 2018.

O Ministério da Saúde, considerando a necessidade de padronização da interpretação dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA), nos laboratórios clínicos e de pesquisa e a melhoria da qualidade dos resultados dos TSAs *in vitro*, publicou a Portaria nº 64 de 11 de Dezembro de 2018 que determina aos laboratórios da rede pública e privada, de todas as Unidades Federadas, a utilização das normas de interpretação para os TSAs, tendo

como base os documentos da versão brasileira do *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*.

Resistência aos antimicrobianos

A resistência antimicrobiana pode ser definida como a capacidade de um microrganismo (por exemplo, uma bactéria, ou um vírus) resistir à ação de um agente antimicrobiano. É uma adaptação do microrganismo ao seu meio ambiente e resulta na redução ou eliminação da eficácia do agente antimicrobiano para curar ou prevenir a infecção causada por este microrganismo.

A AMR é uma crescente ameaça à saúde pública que desperta grande preocupação nos países e gera impactos muito negativos nas áreas de saúde e economia.

A rápida disseminação global de bactérias que causam infecções comuns e que resistem ao tratamento com medicamentos antimicrobianos existentes, torna a vigilância da AMR cada vez mais fundamental para avaliação da carga desse problema e subsidiar o processo de tomada de decisão nas políticas públicas.

Importante destacar que, devido à pandemia da COVID-19, houve um aumento no uso indiscriminado de antimicrobianos, seja devido aos ensaios clínicos realizados como potenciais terapias diretas para o SARS-CoV-2, bem como pela prescrição inadvertida de antimicrobianos visando a profilaxia frente ao COVID-19. Sabe-se que antimicrobianos são comumente prescritos para o tratamento das coinfeções bacterianas presumidas ou confirmadas, diretamente relacionadas à COVID-19.

É válido ressaltar também que o aumento do uso desnecessário de antimicrobianos potencializa o risco de disseminação de determinantes de resistência, através da seleção de microrganismos resistentes a múltiplas drogas (MDR). Neste cenário, alguns estudos já indicam o impacto da pandemia no aumento da carga de AMR em algumas espécies bacterianas, como *Acinetobacter baumannii* (Tamar *et al.*, 2021).

Durante a atual pandemia causada pelo novo Coronavírus SARS-CoV-2, temos observado aumento da frequência de infecções por *Acinetobacter* spp. consequente às complicações da COVID-19 (CDC, 2020). Alguns estudos reportam frequência maior que 50% de infecções causadas por *A. baumannii* dentre os Gram-negativos de maior relevância clínica pertencentes ao grupo ESKAPE (Pendleton, 2013). No Brasil, diversos serviços de saúde também reportaram surtos de infecção por este agente, como publicado por Shinohara em 2021 (Shinohara *et al.*, 2021). Dados do LACEN-PR demonstram que houve um aumento de 90% no envio de isolados MDR em 2021, quando comparado com dados de 2019. O aumento foi ainda mais significativo (170%) considerando apenas *A. baumannii*. Aproximadamente 99% destes isolados eram resistentes aos carbapenêmicos (CRAb- Carbapenem-Resistant *A. baumannii*). Ainda, o percentual de resistência à polimixina atingiu o nível de 20% do total de isolados recebidos entre 2018-2021 (Fonte: Relatórios do GAL – LACEN/PR; jan-2018 a março-2021).

A. baumannii é considerado um dos patógenos mais importantes causadores de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), e está na lista de patógenos prioritários do documento *Global Priority List of Antibiotic-resistant Bacteria To Guide Research, Discovery, And Development Of New Antibiotics*, da Organização Mundial da Saúde, como microrganismo crítico, prioridade 1 para pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos. Os fatores de risco para colonização e infecção por *A. baumannii* incluem: longos períodos de internação, cirurgia recente, internação em UTI, uso de cateteres e outros dispositivos invasivos, traqueostomia, ventilação mecânica, dieta parenteral, prematuridade em recém-nascidos e terapia antimicrobiana prévia com fluoroquinolonas, cefalosporinas de amplo espectro ou carbapenêmicos.

Isolados clínicos de *A. baumannii* demonstram elevadas taxas de resistência a quase todos os agentes antimicrobianos utilizados na prática clínica. Tanto no Brasil como no mundo, figura entre os 10 principais patógenos mais frequentes causadores de infecção de corrente sanguínea e infecção do trato respiratório (Magill *et al.*, 2018, Marra *et al.*, 2011).

Além disso, os isolados CRAb tem uma alta capacidade de disseminação e potencial para causar surtos pela sua capacidade de

sobreviver em superfícies secas tais como fôrmica, cerâmica, plástico, aço inoxidável e borracha, durante meses. Assim, muitos surtos têm sido relacionados à disseminação ambiental associada à transmissão por meio de equipamentos médicos contaminados e das mãos dos profissionais de saúde. Destacando-se portanto, a importância da realização da higiene das mãos como uma das medidas mais eficientes na redução da transmissão, além da necessidade de se intensificar a limpeza e desinfecção do ambiente e dos equipamentos médicos. Dados de uma meta-análise mostraram que pacientes com infecção por CRAb possuem 2,5 vezes maior chance de morrer.

De acordo com o boletim epidemiológico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) mais recente, dentre os microrganismos resistentes aos carbapenêmicos em infecção primária de corrente sanguínea confirmada laboratorial (IPCSL), o complexo *A. baumannii/calcoaceticus* foi o quarto patógeno mais frequente, apresentando 79,5% de resistência aos carbapenêmicos em pacientes com infecção de corrente sanguínea internados em Unidades de Terapia Intensiva em 2019 (ANVISA 2021). De acordo com estudo realizado por Gales *et al.* (2019), as taxas de resistência aos carbapenêmicos em isolados de *A. baumannii* multirresistentes aumentaram de 16 para 86,6% entre os anos de 1997 e 2016. Em recente estudo, abordando os dados de 2018 do Programa Nacional de Vigilância da Resistência Antimicrobiana no Brasil - BR-GLASS, *A. baumannii* foi o agente que mais causou preocupação dentre todos os Gram-negativos, com taxas de resistência aos carbapenêmicos de 81,4% (Pilonetto *et al.*, 2021).

As elevadas taxas de resistência nesses isolados são principalmente devido à transferência vertical de genes codificadores de β -lactamases da classe D de Ambler (CHDL), com capacidade de hidrolisar os carbapenêmicos (Higgins *et al.*, 2010). Mundialmente, isso ocorre devido à disseminação de um clone, chamado de clone internacional 2 (CI 2). Entretanto, no Brasil e América Latina observa-se predominantemente a disseminação de outros clones, como os clones internacionais 4 (CI 4) e 5 (CI 5) (Gales *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2016; Nodari *et al.*, 2020) que também são resistentes aos carbapenêmicos.

A consequência direta da disseminação desses clones na prática clínica é o aumento da resistência não somente aos carbapenêmicos como também

às cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações, limitando a utilização destes importantes antimicrobianos no tratamento dos pacientes.

A criticidade deste cenário de pan-resistência é agravada pelas elevadas taxas de resistência a outros antimicrobianos como gentamicina, em torno de 63%, e resistência às quinolonas em torno de 86% (Marra *et al.*, 2013; Gales *et al.*, 2019 e Pillonetto *et al.*, 2021).

Diversas opções terapêuticas têm sido avaliadas e estudadas para o tratamento das infecções causadas por *Acinetobacter baumannii*. Antimicrobianos antigos como as polimixinas têm sido utilizados, porém, ao longo dos anos as taxas de resistência têm aumentado, principalmente entre clones de CRAb (Diekema *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2019; Moffatt *et al.*, 2019). A minociclina e tigeciclina também surgem como alternativas de tratamento em isolados carbapenem-resistentes. Entretanto, a minociclina endovenosa não está disponível para uso no Brasil e o uso de tigeciclina para o tratamento de infecções do trato respiratório por *Acinetobacter baumannii* têm sido controverso na literatura (Lee *et al.*, 2017).

Frente ao desafiador cenário atual, esta Nota Técnica conjunta, tem por objetivo, auxiliar os laboratórios de microbiologia do Brasil na escolha de antimicrobianos a serem testados e reportados no TSA, principalmente frente a isolados de *Acinetobacter* spp. resistentes aos carbapenêmicos, baseado nas recomendações do BrCAST - 2021, em conjunto com revisão de literatura.

Os pontos de corte do BrCAST/EUCAST para *Acinetobacter* spp.

O BrCAST/EUCAST recomenda seus pontos de corte para interpretação do teste de sensibilidade aos antimicrobianos com base na distribuição epidemiológica de sensibilidade aos antimicrobianos (ECOFF), estudos de farmacocinética e farmacodinâmica (PK/PD) e estudos clínicos. No documento “*Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIM’s e diâmetros de halos*” do BrCAST versão 2021 (<http://brcast.org.br/documentos>) estão listados os respectivos antimicrobianos possíveis de serem testados e reportados no teste de sensibilidade. Abaixo, na **Tabela 1**, encontram-se, resumidamente, os principais antimicrobianos disponíveis no Brasil utilizados na prática clínica e seus respectivos pontos de corte oficialmente estabelecidos pelo BrCAST/EUCAST.

Para utilização e interpretação desses pontos de corte algumas informações são fundamentais para o laboratório:

- 1) Para infecções sistêmicas, os aminoglicosídeos devem ser utilizados em combinação com outro antimicrobiano;
- 2) Nessas circunstâncias, o ponto de corte (ECOFF) entre parênteses, pode ser utilizado para distinguir entre microrganismos com e sem mecanismos de resistência adquiridos. Para isolados sem mecanismos de resistência, incluir um comentário no resultado: “*Os aminoglicosídeos são frequentemente administrados em combinação com outros antimicrobianos, para maximizar a atividade destes ou para ampliar o espectro da terapia. Nas infecções sistêmicas, o aminoglicosídeo deve ser administrado em conjunto com outro antimicrobiano ativo*”. Para informações adicionais, consultar [http://www.eucast.org/guidance documents/](http://www.eucast.org/guidance_documents/).
- 3) Para o teste de sensibilidade à polimixina, apenas o método de microdiluição em caldo é recomendado. Métodos como disco difusão, fitas de gradiente de concentração, diluição em ágar e métodos automatizados não devem ser utilizados por apresentarem taxas inaceitáveis de erros muito graves, em que um isolado resistente pode

ser erroneamente liberado como sensível (Ezadi *et al.*, 2019; Kulengowski, 2019).

Tabela 1. Principais antimicrobianos disponíveis no Brasil utilizados na prática clínica e seus respectivos pontos de corte estabelecidos pelo BrCAST/EUCAST, versão 2021.

Antimicrobiano	Ponto de Corte p/CIM (mg/mL)				Conteúdo do disco	Ponto de corte p/ diâmetro do halo (mm)			
	S ≤	I	R>	AIT		S ≤	I	R>	AIT
Imipenem	2	4	>4		10	24	21-23	<21	
Meropenem (não meningites)	2	4-8	>8		10	21	15-20	<15	
Meropenem (meningites)	2	-	>2		10	21	-	<21	
Ciprofloxacina	0,001	0,002-1	>1		5	50	21-49	<21	
Levofloxacina	0,5	1	>1,0		5	23	20-22	<20	
Amicacina (infecções sistêmicas)	(8 ¹)	-	(>8 ¹)		30	(19)		(<19)	
Amicacina (infecções sistêmicas origem trato urinário)	8	-	>8		30	19	-	<19	
Gentamicina (infecções sistêmicas)	(4 ¹)	-	(>4 ¹)		10	(17)	-	(<17)	
Gentamicina (infecções sistêmicas origem trato urinário)	4	-	>4		10	17	-	<17	
Tobramicina (infecções sistêmicas)	(4 ¹)	-	(>4 ¹)		10	(17 ^a)	-	(<17 ^a)	
Tobramicina (infecções sistêmicas origem trato urinário)	4	-	>4		10	17	-	<17	
Polimixina	2		>2		X	X	X	X	
Sulfametoxazol-trimetoprima	2	4	>4		23,75-1,25	14	11-13	<11	

(1) Para infecções sistêmicas, os aminoglicosídeos devem ser usados em combinação com outro antimicrobiano ativo. Nessa circunstância, o ponto de corte/ ECOFF entre parênteses pode ser utilizado para distinguir entre microrganismos com e sem mecanismos de resistência adquiridos. Para isolados sem mecanismos de resistência, incluir um comentário no resultado: "Os aminoglicosídeos são frequentemente administrados em combinação com outros antimicrobianos, para maximizar a atividade do aminoglicosídeo ou para ampliar o espectro da terapia. Nas infecções sistêmicas, o aminoglicosídeo deve ser administrado em conjunto com outro antimicrobiano ativo". Para informações adicionais, consultar http://www.eucast.org/guidance_documents/.

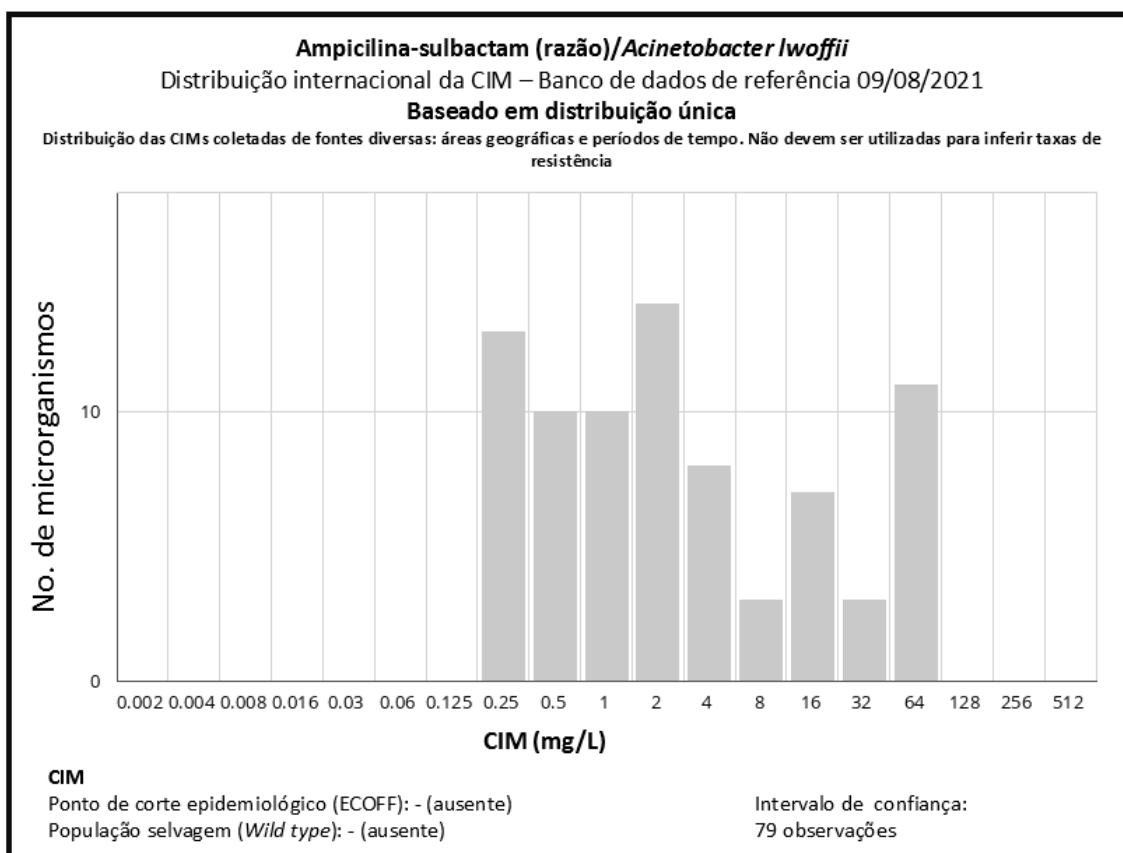
Antimicrobianos alternativos para o tratamento de infecções por *Acinetobacter* spp. resistentes aos carbapenêmicos

Devido à pan-resistência frente a isolados de *Acinetobacter* spp., terapias alternativas têm sido utilizadas para o tratamento das infecções causadas por este agente, como a tigeciclina e ampicilina/sulbactam. Entretanto, recomenda-se atenção aos laboratórios que reportam esses antimicrobianos em seus laudos. O valor da concentração inibitória mínima, preferencialmente determinada por uma técnica padrão-ouro, como a microdiluição em caldo, pode até ser liberada. Porém, sem a interpretação da categoria de sensibilidade visto que não existem critérios estabelecidos pelo BrCAST/EUCAST para esses antimicrobianos contra *Acinetobacter* spp.

Ampicilina-Sulbactam

Apesar de ser uma opção terapêutica para o tratamento de infecções por *Acinetobacter* spp., de acordo com o BrCAST, não estão estabelecidos pontos de corte oficiais para ampicilina/sulbactam. Também não foi estabelecido um ECOFF para este agente, pois a distribuição epidemiológica conforme demonstrado pelo EUCAST na **figura 01** frente a 79 isolados de *Acinetobacter lwoffii*, podemos observar que a distribuição das CIMs dos isolados estudados não segue um padrão normal de distribuição (distribuição de Gauss). Essa distribuição heterogênea não permite estabelecer um ponto de corte epidemiológico para este antimicrobiano.

Figura 1. Distribuição das CIMs para 79 isolados de *Acinetobacter lwoffii* frente a ampicilina/sulbactam (razão).



Fonte: www.eucast.org - <https://mic.eucast.org/>

Além disso, o teste de sensibilidade para este antimicrobiano é pouco reprodutível tanto pelo método de disco difusão, fitas de gradiente de concentração e métodos automatizados. As taxas de erros muito graves reportadas por alguns estudos chegam a 15% para disco-difusão e 10% para os métodos de fita de gradiente de concentração quando comparados aos métodos de referência (Swenson *et al.* 2004, Viana *et al.* 2013).

Corroborando com a ausência de pontos de corte, já foi reportado em literatura a falta de correlação clínico-laboratorial entre valores de CIM e desfecho clínico em pacientes com infecção por *Acinetobacter* spp. tratados com ampicilina-sulbactam. Deste modo, um valor de CIM elevado não é preditor de maior mortalidade em pacientes tratados com este antimicrobiano; bem como um valor de CIM baixo pode não se correlacionar com sucesso

terapêutico (Ganacho-Monteiro *et al.* 2010, Oliveira *et al.* 2013). Além disso, os clones internacionais produtores de carbapenemases de classe D, amplamente disseminados no Brasil, geralmente apresentam elevadas CIMs para ampicilina-sulbactam (Nodari *et al.*, 2020). Na verdade, CIMs de ampicilina-sulbactam > 16 mg/dL foram observadas para mais de 90% dos isolados pertencentes ao complexo *A. baumannii-calcoaceticus* coletados globalmente entre 1997 e 2016 (Gales *et al.*, 2019).

Dessa maneira, sugerimos que ampicilina-sulbactam não seja rotineiramente testada pelos laboratórios de microbiologia para predição da sensibilidade de isolados de *Acinetobacter* spp. Estudos indicam que meropenem, ampicilina-sulbactam (alta dose) e colistina têm efeito sinérgico contra *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, às polimixinas e exibindo CIMs elevadas para ampicilina-sulbactam (Qureshi *et al.*, 2015; Karakonstantis *et al.*, 2020).

Tigeciclina

Apesar da tigeciclina apresentar boa atividade *in vitro* contra *Acinetobacter* spp., a ocorrência de bacteremia foi reportada em pacientes que estavam fazendo uso deste antimicrobiano para o tratamento de outras infecções. Além disso, o aumento da expressão do sistema de efluxo AdeABC, localizado no cromossomo de *A. baumannii* pode levar à resistência à tigeciclina, e, conseqüentemente, à falha terapêutica. Para tornar a situação ainda mais complexa, o uso de tigeciclina tem sido associado ao aumento da mortalidade de pacientes que fizeram uso desse medicamento. Porém, devido a ausência de opções terapêuticas, a tigeciclina tem sido utilizada como uma das opções terapêuticas no tratamento de infecções por *Acinetobacter* spp. resistentes aos carbapenêmicos. Apesar de sua utilização em sítio pulmonar e circulatório ser controversa, frente à limitação de tratamento, em outras etiologias, como infecção de pele e tecidos moles, é uma alternativa a ser considerada na prática clínica.

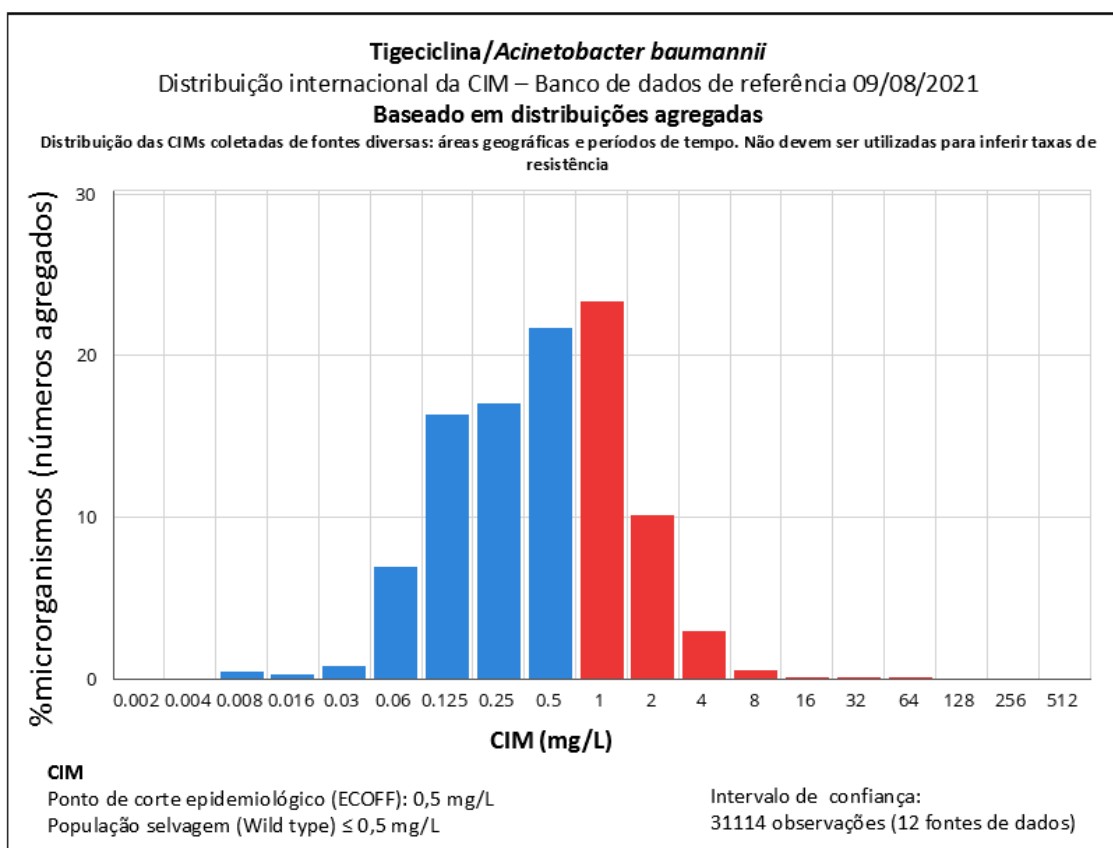
Apesar de não terem sido estabelecidos pontos de corte oficiais do BrCAST/EUCAST para o tratamento de infecções causadas por *Acinetobacter* spp., existem pontos de corte epidemiológicos que podem ser utilizados. Na

Figura 2, em estudo realizado pelo EUCAST, podemos observar uma curva de distribuição das CIMs normal entre os 31.114 isolados avaliados. Além disso, é possível discriminar o ponto de corte que separa a população selvagem (barras em azul) da população que possui mecanismos de resistência detectados (barras em vermelho). Consideramos como uma população selvagem de bactérias como aquelas nas quais nenhum mecanismo de resistência é detectado, seja fenotipicamente ou genotipicamente.

Neste caso, o ECOFF é de 0,5 mg/L. Isso quer dizer que isolados com CIM menor ou igual a meio não possuem mecanismos de resistência detectados e isolados com CIM maior que 0,5 mg/L possuem algum mecanismo de resistência.

Na prática não é recomendado que o laboratório libere categoria de sensibilidade. Entretanto, o laboratório pode determinar a CIM do isolado para tigeciclina e liberar um nota no laudo conforme consta no **quadro 1**.

Figura 2. Distribuição das CIMs para 31.114 isolados de *Acinetobacter baumannii* frente a tigeciclina e o respectivo ponto de corte epidemiológico (ECOFF) para tigeciclina.



Fonte: www.eucast.org - <https://mic.eucast.org/>

Quadro 1: Como reportar o laudo do teste de sensibilidade para *Acinetobacter* spp. e tigeciclina

Ponto de Corte Epidemiológico para Tigeciclina em <i>Acinetobacter</i> spp.: O Que Reportar no Laudo?
1) Determinar a concentração inibitória mínima (CIM), preferencialmente, pela técnica de microdiluição em caldo. Atenção ao utilizar as técnicas fitas de gradiente de concentração e métodos automatizados*
2) Reportar a CIM no laudo com um asterisco chamando atenção para nota
3) Não interpretar: não liberar categoria (S/I/R)
4) Reportar a seguinte nota no laudo:
a) Se a CIM for menor ou igual ao ponto de corte epidemiológico (0,5 mg/L): liberar o valor da CIM e inserir a seguinte nota: <i>“Este antimicrobiano pode ser utilizado com precaução para o tratamento de infecções por este agente, a depender do sítio e gravidade da infecção.”</i>
b) Se a CIM for maior que o ponto de corte epidemiológico (0,5 mg/L): - CIM entre 0,75 e 1,0 mg/L: liberar a CIM e inserir a seguinte nota no laudo: <i>“Para isolados com CIM entre 0,75 e 1,0 mg/L, o uso de Tigeciclina em doses elevadas pode apresentar atividade terapêutica. Entretanto, para infecções de corrente sanguínea e infecções pulmonares o uso deste antimicrobiano deve ser realizado com cautela, uma vez que, as concentrações sérica e pulmonar podem não aumentar proporcionalmente ao aumento da dose prescrita”</i> - CIM maior que 1,0 mg/L: Liberar a CIM e inserir a seguinte nota no laudo: <i>“A utilização deste antimicrobiano não é aconselhada para o tratamento de infecções por este agente”</i>

* Grandesso et al 2014. Yin et al. 2021

É importante ressaltar que o teste de sensibilidade para tigeciclina pode apresentar diversos interferentes técnicos que podem comprometer o resultado, já que a tigeciclina é oxidada na presença da luz e do ar ambiente. Abaixo listamos algumas recomendações importantes ao realizar o teste de sensibilidade para este antimicrobiano:

- Preferencialmente, utilizar meio de cultura (Muller-Hinton) recém preparado para evitar a oxidação do antimicrobiano (Bradford et al. 2005, EUCAST 2006, Amann *et al* 2021).
- A concentração de cátions do meio de Mueller-Hinton pode interferir com a atividade da tigeciclina, o que pode levar a resultados errôneos.
- A leitura da CIM deve ser realizada utilizando como critério 80% da inibição do crescimento bacteriano quando a metodologia de fitas de gradiente de concentração é utilizada.
- O método de fitas de gradiente de concentração podem superestimar a CIM. Deste modo, para isolados com CIM maior ou igual a 2 mg/L, deve-se realizar confirmação por microdiluição em caldo. (Casal *et al.* 2009, Tejero *et al.* 2012)

Cefiderocol

O cefiderocol é uma nova cefalosporina siderófora com potente atividade *in vitro* contra Enterobacterales e bacilos gram-negativos não fermentadores resistentes aos carbapenêmicos. Como um sideróforo, essa cefalosporina se liga ao ferro férrico e é transportada ativamente para as células bacterianas por meio dos transportadores bacterianos de ferro. Também penetra passivamente pelas porinas. Seu mecanismo de ação exclusivo permite atingir maior estabilidade frente à muitas β -lactamases, incluindo às β -lactamases de espectro estendido, às β -lactamases de classe C e às carbapenemases de classe A (como KPC), classe B (VIM, IMP, NDM) e classe D (OXA). O cefiderocol foi recentemente aprovado pela *Food and Drug Administration (FDA)* dos EUA para o tratamento de infecções do trato urinário complicada, incluindo pielonefrite, pneumonia adquirida no ambiente hospitalar e pneumonia associada à ventilação mecânica. Porém, a FDA recomendou a adição de um alerta em bula, pois foi observada maior taxa de mortalidade geral em pacientes tratados com cefiderocol para pneumonia bacteriana

hospitalar, pneumonia bacteriana associada à ventilação mecânica e infecção da corrente sanguínea/sepsis em comparação àqueles tratados com a melhor terapia disponível no estudo CREDIBLE-CR, que avaliou pacientes criticamente doentes com infecções bacterianas gram-negativas multirresistentes. Geralmente, as mortes ocorreram em pacientes com infecções causadas por bacilos gram-negativos, como: *A. baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Pseudomonas aeruginosa*. A causa do aumento da mortalidade ainda é desconhecida e poderia ser atribuída à piora da infecção ou à presença de comorbidades.

Apesar do cefiderocol ainda não ter sido aprovado para uso clínico pela ANVISA, é importante que os laboratórios estejam atentos para a realização correta do teste de sensibilidade a antimicrobianos para esse agente. A determinação da CIM pela técnica de microdiluição em caldo deve ser realizada em caldo Mueller-Hinton sem ferro, pois a concentração do ferro do meio líquido afeta a reprodutibilidade dos resultados. Para depleção do ferro do meio de cultura é utilizada a quelação, a qual também remove outros cátions do meio, como cálcio, magnésio e zinco. Por essa razão, após a quelação, deve ser realizada a suplementação dos cátions nas seguintes concentrações: cálcio 20–25 mg/L, magnésio 10–12,5 mg/L e zinco 0,5–1,0 mg/L (Hackel et al. 2019). A CIM do cefiderocol deve ser lida como o primeiro poço em que há redução do crescimento correspondendo a um botão de < 1 mm ou substituído pela presença de névoa leve ou turvação fraca. O controle positivo deve mostrar forte crescimento (botão de crescimento > 2 mm ou forte turbidez).

Considerações

Cabe ressaltar que os comitês brasileiro (BrCAST) e europeu (EUCAST) estão constantemente discutindo pontos de corte críticos, como os descritos acima para *Acinetobacter* spp. Sendo assim, novas orientações podem surgir na publicação de documentos futuros, tornando as recomendações desta nota obsoletas e desatualizadas. Portanto, sugerimos aos laboratórios clínicos que consultem frequentemente o site www.brcast.org.br para checar a publicação de atualizações.

A Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública reforça a importância da adequação dos laboratórios de microbiologia do Brasil para a utilização do documento atualizado do BrCAST. Essa ação tem como objetivo a padronização dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos realizados in vitro, contribuindo para o aprimoramento da vigilância laboratorial, epidemiológica e clínica, possibilitando uma prescrição de medicamentos mais assertiva e adequada, bem como norteia a tomada de decisão para as medidas de prevenção e controle da disseminação de doenças infectocontagiosas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amann LF, Vicente ER, Rathke M, Broeker A, Riedner M, Wicha SG. Stability studies with tigecycline in bacterial growth medium and impact of stabilizing agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Jan;40(1):215-218. doi: 10.1007/s10096-020-03970-0. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32720091; PMCID: PMC7782409.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária [ANVISA] (2020). Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde n_ 18: validação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência Antimicrobiana do ano de 2018. Brasília: ANVISA.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária [ANVISA] (2021). Caderno 10 de segurança do paciente: Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde. Site: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/manual-prevencao-de-multirresistentes7.pdf>

Bradford PA, Petersen PJ, Young M, Jones CH, Tischler M, O'Connell J. Tigecycline MIC testing by broth dilution requires use of fresh medium or addition of the biocatalytic oxygen-reducing reagent oxyrase to standardize the test method. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Sep;49(9):3903-9. doi: 10.1128/AAC.49.9.3903-3909.2005. PMID: 16127069; PMCID: PMC1195415.

Cardoso JP, Cayô R, Girardello R, Gales AC. Diversity of mechanisms conferring resistance to β -lactams among OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* clones. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 May;85(1):90-7. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.01.018. Epub 2016 Jan 26. PMID: 26971181.

Casal M, Rodríguez F, Johnson B, Garduno E, Tubau F, de Lejarazu RO, Tenorio A, Giménez MJ, Bartolomé R, García-Rey C, Aguilar L, García-Escribano N. Influence of testing methodology on the tigecycline activity profile against presumably tigecycline-non-susceptible *Acinetobacter* spp. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Jul;64(1):69-72. doi: 10.1093/jac/dkp169. Epub 2009 May 17. PMID: 19451133.

D.J. Diekema, P.R. Hsueh, R.E. Mendes, M.A. Pfaller, K.V. Rolston, H.S. Sader, et al. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program *Antimicrob Agents Chemother*, 63 (2019), pp. e00355-e419, 10.1128/AAC.00355-19

Durán-Manuel EM, Cruz-Cruz C, Ibáñez-Cervantes G, Bravata-Alcantará JC, Sosa-Hernández O, Delgado-Balbuena L, León-García G, Cortés-Ortiz IA, Cureño-Díaz MA, Castro-Escarpulli G, Vélez-Reséndiz JM, Bello-López JM. Clonal dispersion of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit designed to patients COVID-19. *J Infect Dev Ctries*. 2021 Jan 31;15(1):58-68. doi: 10.3855/jidc.13545. PMID: 33571146.

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Steering Committee. EUCAST technical note on tigecycline. *Clin Microbiol Infect*. 2006 Nov;12(11):1147-9. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01578.x. PMID: 17063597.

Ezadi F, Ardebili A, Mirnejad R. Antimicrobial Susceptibility Testing for Polymyxins: Challenges, Issues, and Recommendations. *J Clin Microbiol*. 2019;57(4):e01390-18. Published 2019 Mar 28. doi:10.1128/JCM.01390-18

Gales, A. C., Seifert, H., Gur, D., Castanheira, M., Jones, R. N., and Sader, H. S. (2019). Antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter baumannii* complex and *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997- 2016). *Open Forum Infect. Dis*. 6(Suppl. 1), S34–S46. doi: 10.1093/ofid/ofy293

Gales, A. C., Seifert, H., Gur, D., Castanheira, M., Jones, R. N., and Sader, H. S. (2019). Antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter baumannii* complex

and *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997- 2016). *Open Forum Infect. Dis.* 6(Suppl. 1), S34–S46. doi: 10.1093/ofid/ofy293

Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23(4):332-9, <http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0b013e32833ae38b>.

Grandesso S, Sapino B, Amici G, Mazzucato S, Solinas M, Gion M. Are E-test and Vitek2 good choices for tigecycline susceptibility testing when comparing broth microdilution for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii*? *New Microbiol.* 2014 Oct;37(4):503-8. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25387287.

Higgins, P. G., Dammhayn, C., Hackel, M., and Seifert, H. (2010). Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob. Chemother.* 65, 233–238. doi: 10.1093/jac/dkp428

J.H. Moffatt, M. Harper, J.D. Boyce Mechanisms of polymyxin resistance *Adv Exp Med Biol*, 1145 (2019), pp. 55-71, 10.1007/978-3-030-16373-0_5

Kulengowski, J.A. Ribes, D.S. Burgess, Polymyxin B Etest® compared with gold-standard broth microdilution in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae exhibiting a wide range of polymyxin B MICs, *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 25, Issue 1, 2019, Pages 92-95.

Lee, C.R., J.H. Lee, M. Park, K.S. Park, I.K. Bae, Y.B. Kim, C.J. Cha, B.C. Jeong, and S.H. Lee. 2017. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 7:55.

Li Z, Cao Y, Yi L, Liu JH, Yang Q. Emergent Polymyxin Resistance: End of an Era?. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(10):ofz368. doi:10.1093/ofid/ofz368

Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, Thompson DL, Dumyati G, Nadle J, Wilson LE, Kainer MA, Lynfield R, Greissman S, Ray SM, Beldavs Z, Gross C, Bamberg W, Sievers M, Concannon C, Buhr N, Warnke L, Maloney M, Ocampo V, Brooks J, Oyewumi T, Sharmin S, Richards K, Rainbow J, Samper M, Hancock EB, Leaprot D, Scalise E, Badrun F, Phelps R, Edwards JR; Emerging Infections Program Hospital Prevalence Survey Team. Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals. *N Engl J Med.* 2018 Nov 1;379(18):1732-1744. doi: 10.1056/NEJMoa1801550. PMID: 30380384; PMCID: PMC7978499.

Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, Sukiennik T, Behar PR, Medeiros EA, Ribeiro J, Girão E, Correa L, Guerra C, Brites C, Pereira CA, Carneiro I, Reis M, de Souza MA, Tranchesi R, Barata CU, Edmond MB; Brazilian SCOPE Study Group. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *J Clin Microbiol.* 2011 May;49(5):1866-71. doi: 10.1128/JCM.00376-11. Epub 2011 Mar 16. PMID: 21411591; PMCID: PMC3122653.

Oliveira MS, Costa SF, Pedri Ed, van der Heijden I, Levin AS. The minimal inhibitory concentration for sulbactam was not associated with the outcome of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter* sp. treated with ampicillin/sulbactam. *Clinics (Sao Paulo).* 2013 Apr;68(4):569-73. doi: 10.6061/clinics/2013(04)21. PMID: 23778333; PMCID: PMC3634950.

Pendleton, J.N., S.P. Gorman, and B.F. Gilmore. 2013. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 11:297–308.

Perdigão Neto LV, Oliveira MS, Orsi TD, Prado GVBD, Martins RCR, Leite GC, Marchi AP, Lira ES, Côrtes MF, Espinoza EPS, Carrilho CMDM, Boszczowski Í, Guimarães T, Costa SF, Levin AS. Alternative drugs against multiresistant Gram-negative bacteria. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020 Dec;23:33-37. doi: 10.1016/j.jgar.2020.07.025. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32822906.

Perez S, Innes GK, Walters MS, Mehr J, Arias J, Greeley R, Chew D. Increase in Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection and Colonization

in an Acute Care Hospital During a Surge in COVID-19 Admissions - New Jersey, February-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Dec 4;69(48):1827-1831. doi: 10.15585/mmwr.mm6948e1. PMID: 33270611; PMCID: PMC7714028.

Pillonetto M., Jordao R.T.S., Andraus G.S., Bergamo R., Rocha F.B., Onishi M.C., de Almeida B.M.M., Nogueira K.D.S., Dal Lin A., Dias V., et al. The Experience of Implementing a National Antimicrobial Resistance Surveillance System in Brazil. *Front. Public Health.* 2020;8:575536. doi: 10.3389/fpubh.2020.575536.

Shinohara DR, Dos Santos Saalfeld SM, Martinez HV, et al. Outbreak of endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a coronavirus disease 2019 (COVID-19)-specific intensive care unit [published online ahead of print, 2021 Mar 9]. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021;1-3. doi:10.1017/ice.2021.98

Swenson JM, Killgore GE, Tenover FC. Antimicrobial susceptibility testing of *Acinetobacter* spp. by NCCLS broth microdilution and disk diffusion methods. *J Clin Microbiol.* 2004;42(11):5102-8

Tamar G, Rina F, Rebecca Y, Jonathan L, Amir N. An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a COVID-19 dedicated hospital. *Infection Prevention in Practice.* 2021 March;3(1) doi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590088921000019>

Tejero R, Causse M, Moreno M, Solís F, Rodríguez-López F, Casal M. Evaluación de la variabilidad en la sensibilidad de *Acinetobacter baumannii* a tigeciclina en un mismo medio de cultivo con dos métodos de difusión cuantitativos comerciales diferentes [Evaluation of the variability in the susceptibility of *Acinetobacter baumannii* to tigecycline in the same medium with two methods of quantitative diffusion different commercial]. *Rev Esp Quimioter.* 2012 Sep;25(3):189-93. Spanish. PMID: 22987264.

Viana GF, Saalfeld SM, Moreira RR, Menegucci TC, Garcia LB, Cardoso CL, Marroni FE, Tognim MC. Can ampicillin/sulbactam resistance in *Acinetobacter baumannii* be predicted accurately by disk diffusion? *J Glob Antimicrob Resist.* 2013 Dec;1(4):221-223. doi: 10.1016/j.jgar.2013.07.001. Epub 2013 Aug 15. PMID: 27873617.

Yin D, Guo Y, Li M, Wu W, Tang J, Liu Y, Chen F, Ni Y, Sun J, Zhang H, Zhao H, Hu F. Performance of VITEK 2, E-test, Kirby-Bauer disk diffusion, and modified Kirby-Bauer disk diffusion compared to reference broth microdilution for testing tigecycline susceptibility of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* and *A. baumannii* in a multicenter study in China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021 Jun;40(6):1149-1154. doi: 10.1007/s10096-020-04123-z. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33411173.

Zhanel G, Golden A, Zelenitsky S, Wiebe K, Lawrence C, Adam H et al. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs.* 2019;79(3):271-289