

Resistência Intrínseca e Fenótipos Raros versão 3.2 do EUCAST

Fevereiro 2020

EUCAST Regras de Especialista versão 2.0 publicada em 29 de outubro 2011 e, desde então, recebeu várias atualizações. As versões anteriores e atual estão disponíveis em (http://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance). Todas as versões foram submetidas a consultas públicas.

BrCAST Versão para português válida a partir de 05/9/2021 disponível em <http://brcast.org.br/>

Conteúdo

	Agente antimicrobiano/microrganismos ou regra	Alterações da versão anterior 2.0
Todas		Definições de "Resistências intrínsecas", "Fenótipos Raros" e "Regras de Especialista"
		As tabelas, as regras e as notas de rodapé foram renumeradas, quando necessário. A taxonomia também foi atualizada
Tabela 1	Cabeçalho	Atualizado, incluindo taxonomia <i>Enterobacterales</i> e <i>Aeromonas</i>
	<i>Hafnia alvei</i>	R incluído para colistina
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	Atualizado para <i>Klebsiella aerogenes</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Atualizado para complexo <i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Leclercia adecarboxylata</i>	Nova inclusão, R incluído para fosfomicina
	<i>Plesiomonas shigelloides</i>	Nova inclusão, R incluído para diferentes betalactâmicos
	<i>Providencia rettgeri</i>	R removido para cefuroxima e tigeciclina (incluído nas regras de especialista)
	<i>Providencia stuartii</i>	R removido para cefuroxima e tigeciclina (incluído nas regras de especialista)
Tabela 2	<i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>Aeromonas veronii</i> , <i>Aeromonas dhakensis</i> , <i>Aeromonas caviae</i> , and <i>Aeromonas jandaei</i>	Nova inclusão, R incluído para diferentes betalactâmicos
Tabela 3	Cabeçalho	Atualizado
Tabela 4	Cabeçalho	Atualizado
Tabela 6	<i>Clostridium ramosum</i> , <i>Clostridium innocuum</i>	Transferido para uma nova tabela (tabela 5) que inclui anaeróbios
	<i>Salmonella</i> Typhi	Resistência às fluoroquinolonas removida
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Nova nota de rodapé para fluoroquinolonas
Tabela 7	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Resistência à azitromicina removida
	Cabeçalho	"Excepcional" substituído por "raro"
Tabela 8	<i>Staphylococcus aureus</i> , Estafilococos coagulase negativos, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus</i> β -hemolíticos dos grupos A, B, C e G e <i>Enterococcus</i> spp.	Adicionadas a eravaciclina e omadaciclina
	Cabeçalho	"Excepcional" foi substituído por "raro"
	<i>Bacteroides</i> spp.	Resistência aos carbapenêmicos removida
	<i>Clostridioides difficile</i>	Fidaxomicina adicionada

Definições de “Resistências Intrínsecas”, “Fenótipos Raros” e “Regras de Especialista”

Resistências Intrínsecas e Fenótipos Raros

O objetivo das tabelas de Resistências Intrínsecas e Fenótipos Raros é fornecer uma ferramenta para auxiliar na confirmação da identificação de espécies e/ou resultados de testes de sensibilidade. A ausência de resistência intrínseca ou a presença de fenótipo raro indicam que o laboratório deve confirmar a identificação da espécie, os resultados dos testes de sensibilidade ou ambos.

Os microrganismos estão listados como "intrinsecamente resistentes" para um determinado agente (ou grupo de agentes) quando a grande maioria dos isolados do tipo selvagem exibe valores de CIM tão altos que o agente não deve ser considerado para terapia ou para teste de sensibilidade clínico. Se, por outro lado, uma proporção significativa de microrganismos apresentam valores de CIM abaixo do ponto de corte de “R” das espécies, geralmente sensíveis ao agente, essas não são listadas como intrinsecamente resistentes. Um exemplo típico para a situação acima citada é o complexo *Enterobacter cloacae* e cefuroxima. Cerca de 40% dos isolados desse complexo têm CIM abaixo do ponto de corte clínico “R” para *Enterobacteriales*, o que significa que um resultado “Sensível, aumentando exposição” não é incomum e desse modo não requer revisão de sua identificação ou dos resultados do teste de sensibilidade. Assim, recomenda-se que a cefuroxima não seja usada para terapia de uma infecção grave causada pelo complexo *E. cloacae* e uma regra de especialista seja aplicada. A definição e aplicação de “resistências intrínsecas” não são absolutas. Com isso, mudanças podem ocorrer em suas definições sempre que houver novas informações.

http://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/

Regras de Especialista

As Regras de Especialista são alertas para a terapia antimicrobiana, indicando principalmente quando evitar o uso de antimicrobianos que podem resultar em falha terapêutica. Além disso, as Regras de Especialista fornecem recomendações sobre como lidar com situações atualmente controversas ou não resolvidas.

"Regras de Especialista" são alertas gerais sobre a sensibilidade ou resistência de uma espécie (ou grupo de espécies) a um ou vários agentes, que podem ser obtidos do nível de resistência ou sensibilidade a um ou mais agentes ou a partir da identificação de mecanismos de resistência. Na maioria das vezes, as regras indicam quando evitar o uso de antimicrobianos que provavelmente resultarão em falha no tratamento. Além disso, as “Regras de Especialista” fornecem recomendações sobre como lidar com situações atualmente controversas ou não resolvidas.

Nota:

Ao longo das tabelas que seguem, “R” = intrinsecamente resistente, conforme definido acima.

Tabela 1 Resistência intrínseca em *Enterobacterales* e *Aeromonas* spp. *Enterobacterales* e *Aeromonas* spp. são também intrinsecamente resistentes à benzilpenicilina, glicopeptídeos, lipoglicopeptídeos, ácido fusídico, macrolídeos (com algumas exceções¹), lincosamidas, estreptograminas, rifampicina e oxazolidinonas

Regra	Microrganismos	Ampicilina/Amoxicilina	Amoxicilina-Ácido clavulânico	Ampicilina-sulbactam	Ticarclina	Cefazolina, Cefalotina Cefalexina, Cefadroxila	Cefoxitina ²	Cefuroxima	Tetraciclina	Tigeciclina	Polimixina B, Colistina	Fosfomicina	Nitrofurantoína
1.1	<i>Citrobacter koseri</i> , <i>Citrobacter amalonaticus</i> ³	R			R								
1.2	<i>Citrobacter freundii</i> ⁴	R	R	R		R	R						
1.3	<i>Enterobacter cloacae</i> , complexo	R	R	R		R	R						
1.4	<i>Escherichia hermannii</i>	R			R								
1.5	<i>Hafnia alvei</i>	R	R	R		R	R				R		
1.6	<i>Klebsiella aerogenes</i>	R	R	R		R	R						
1.7	<i>Klebsiella oxytoca</i>	R			R								
1.8	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , complexo ⁵	R			R								
1.9	<i>Leclercia adecarboxylata</i>											R	
1.10	<i>Morganella morganii</i>	R	R	R		R			R		R		R
1.11	<i>Plesiomonas shigelloides</i>	R	R	R									
1.12	<i>Proteus mirabilis</i>								R	R	R		R
1.13	<i>Proteus penneri</i>	R				R		R	R	R	R		R

Regra	Microrganismos	Ampicilina/Amoxicilina	Amoxicilina-Ácido clavulânico	Ampicilina-sulbactam	Ticarclina	Cefazolina, Cefalotina Cefalexina, Cefadroxila	Cefoxitina ²	Cefuroxima	Tetraciclina	Tigeciclina	Polimixina B, Colistina	Fosfomicina	Nitrofurantoína
1.14	<i>Proteus vulgaris</i>	R				R		R	R	R	R		R
1.15	<i>Providencia rettgeri</i>	R	R	R		R			R		R		R
1.16	<i>Providencia stuartii</i>	R	R	R		R			R		R		R
1.17	<i>Raoultella</i> spp.	R			R								
1.18	<i>Serratia marcescens</i>	R	R	R		R	R	R	R ⁶		R		R
1.19	<i>Yersinia enterocolitica</i>	R	R	R	R	R	R						
1.20	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>										R		
1.21	<i>Aeromonas hydrophila</i>	R	R	R			R						
1.22	<i>Aeromonas veronii</i>	R	R	R			R						
1.23	<i>Aeromonas dhakensis</i>	R	R	R			R						
1.24	<i>Aeromonas caviae</i>	R	R	R			R						
1.25	<i>Aeromonas jandaei</i>	R	R	R	R	R	R						

¹ Azitromicina é eficaz *in vivo* para o tratamento da febre tifóide / paratifóide e a eritromicina pode ser usada para tratar diarreia de viajantes.

² Não foram definidos pontos de corte clínico para cefoxitina. Espécies de *Enterobacterales* intrinsecamente resistente a este antimicrobiano produzem β-lactamase AmpC cromossomal induzível (AmpC) que é responsável pelo elevado valor da CIM da cefoxitina quando comparadas com aquelas espécies de *Enterobacterales* que não produzem esta betalactamase.

³ Também inclui *Citrobacter sedlakii*, *Citrobacter farmeri* e *Citrobacter rodentium*.

⁴ Também inclui *Citrobacter braakii*, *Citrobacter murlinae*, *Citrobacter werkmanii* e *Citrobacter youngae*.

⁵ Inclui *K. pneumoniae* sensu stricto, *K. quasipneumoniae* e *K. variicola* (Rodrigues et al. Front Microbiol 2018; 9:3000).

⁶ *Serratia marcescens* é intrinsecamente resistente à tetraciclina e à doxiciclina mas não à minociclina e à tigeciclina.

Tabela 2 Resistência intrínseca em bactérias gram-negativas não fermentadoras. Bactérias gram-negativas não fermentadoras são geralmente intrinsecamente resistentes à benzilpenicilina, cefalosporinas de primeira e segunda geração, glicopeptídeos, lipoglicopeptídeos, ácido fusídico, macrolídeos, lincosamidas, estreptomicinas, rifampicina e oxazolidinonas

Regra	Microrganismos	Ampicilina, Amoxicilina	Amoxicilina-ácido clavulânico	Ampicilina-sulbactam	Ticarcilina	Ticarcilina-ácido clavulânico	Piperacilina	Piperacilina-tazobactam	Ceftriaxone, Cefotaxime	Ceftazidima	Cefepima	Aztreonam	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Ciprofloxacino	Cloranfenicol	Aminoglicosídeos	Trimetoprima	Fosfomicina	Tetraciclina	Tigeciclina	Polimixina B/Colistina	
2.1	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Acinetobacter pittii</i> , <i>Acinetobacter nosocomialis</i>	R	R	Nota ¹					R			R	R						R	R	R ²	Nota ²		
2.2	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	R							R				R											
2.3	Complexo <i>Burkholderia cepacia</i> ³	R	R	R	R	R	R	R	R			R	R			R	R	R ⁴	R	R			R	
2.4	<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	R	R	R	R	R	R		R	R	R	R	R	R	R									R
2.5	<i>Ochrobactrum anthropi</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R											
2.6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	R	R					R				R				R	Nota ⁵	R		R	R		
2.7	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	R	R	R	R		R	R	R			R	R	R	R			R ⁴	R ⁶	R	R ⁷			

¹ *Acinetobacter baumannii* pode apresentar sensibilidade à ampicilina-sulbactam devido à atividade do sulbactam com esta espécie.

² *Acinetobacter* é intrinsecamente resistente à tetraciclina e à doxiciclina, mas não à minociclina e tigeciclina.

³ Complexo *Burkholderia cepacia* inclui diferentes espécies. Algumas cepas podem apresentar sensibilidade a alguns betalactâmicos *in vitro*, mas são clinicamente resistentes.

⁴ *Burkholderia cepacia* e *Stenotrophomonas maltophilia* são intrinsecamente resistentes a todos os aminoglicosídeos. A resistência intrínseca é atribuída à baixa permeabilidade e bombas de efluxo.

Além disso, a maioria dos isolados de *Stenotrophomonas maltophilia* produz a enzima AAC(6')Iz.

⁵ *Pseudomonas aeruginosa* é intrinsecamente resistente à canamicina e à neomicina devido ao baixo nível de atividade da APH(3')-IIIb.

⁶ *Stenotrophomonas maltophilia* é frequentemente sensível à sulfametoxazol/trimetoprima, mas resistente à trimetoprima isolada.

⁷ *Stenotrophomonas maltophilia* é intrinsecamente resistente à tetraciclina, mas não à doxiciclina, minociclina e tigeciclina.

Tabela 3 Resistência intrínseca em bactérias gram-negativas que não *Enterobacterales* e bactérias gram-negativas não fermentadoras. As bactérias gram-negativas que não *Enterobacterales* e bactérias gram-negativas não fermentadoras listadas são também intrinsecamente resistentes a glicopeptídeos, lipoglicopeptídeos, lincosamidas e oxazolidinonas.

Regra	Microrganismos	Ácido fusídico	Estreptomicina	Trimetoprima	Ácido nalidíxico
3.1	<i>Haemophilus influenzae</i>	R	R		
3.2	<i>Moraxella catarrhalis</i>			R	
3.3	<i>Neisseria</i> spp.			R	
3.4	<i>Campylobacter fetus</i>	R	R	R	R
3.5	<i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Campylobacter coli</i>	R	R	R	

Tabela 4 Resistência intrínseca em bactérias gram-positivas. Bactérias gram-positivas são intrinsecamente resistentes à aztreonam, temocilina, polimixina B/colistina e ácido nalidíxico

Regra	Microrganismos	Ácido fusídico	Ceftazidima	Cefalosporinas (exceto ceftazidima)	Aminoglicosídeos	Macrolídeos	Clindamicina	Quinupristina-dalfopristina	Vancomicina	Teicoplanina	Fosfomicina	Novobiocina	Sulfonamidas
4.1	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	R	R								R	R	
4.2	<i>Staphylococcus cohnii</i>		R									R	
4.3	<i>Staphylococcus xylosus</i>		R									R	
4.4	<i>Staphylococcus capitis</i>		R								R		
4.5	Outros <i>Staphylococcus</i> coagulase-negativo e <i>S. aureus</i>		R										
4.6	<i>Streptococcus</i> spp.	R	R		R ¹								
4.7	<i>Enterococcus faecalis</i>	R	R	R	R ¹	R	R	R					R
4.8	<i>Enterococcus gallinarum</i> , <i>Enterococcus casseliflavus</i>	R	R	R	R ¹	R	R	R	R				R
4.9	<i>Enterococcus faecium</i>	R	R	R	R ^{1,2}	R							R
4.10	<i>Corynebacterium</i> spp.										R		
4.11	<i>Listeria monocytogenes</i>		R	R									
4.12	<i>Leuconostoc</i> spp., <i>Pediococcus</i> spp.								R	R			
4.13	<i>Lactobacillus</i> spp. (<i>L. casei</i> , <i>L. casei</i> var. <i>rhamnosus</i>)								R	R			

¹Baixo nível de resistência (LLR) aos aminoglicosídeos. Combinações de aminoglicosídeos com inibidores de parede celular (penicilinas e glicopeptídeos) são sinérgicos e bactericida contra isolados sensíveis a inibidores de parede celular e que não apresentam alto nível de resistência a aminoglicosídeos.

²Além de LLR para aminoglicosídeos, *Enterococcus faecium* produz uma enzima cromossômica AAC(6')-I que é responsável pela diminuição do sinergismo entre os aminoglicosídeos (exceto gentamicina, ampicilina e estreptomicina) e penicilinas e glicopeptídeos.

Tabela 5 Resistência intrínseca em anaeróbios. Anaeróbios são intrinsecamente resistentes à aztreonam, aminoglicosídeos, polimixina B/colistina e ácido nalidíxico

Regra	Microrganismos	Vancomicina
5.1	<i>Clostridium ramosum</i> , <i>Clostridium innocuum</i>	R

Tabela 6 Fenótipos de resistência raros em bactérias gram-negativas

Regra	Microrganismos	Fenótipos raros
6.1	Todas as <i>Enterobacterales</i> (exceto <i>Morganellaceae</i> e <i>Serratia marcescens</i>)	Resistência à colistina ^{1,2}
6.2	<i>Salmonella</i> Typhi	Resistência aos carbapenêmicos
6.3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Acinetobacter</i> spp.	Resistência à colistina ¹
6.4	<i>Haemophilus influenzae</i>	Resistência à todas as cefalosporinas de terceira geração, carbapenêmico e fluoroquinolonas ³
6.5	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Resistência à todas as cefalosporinas de terceira geração ou fluoroquinolonas
6.6	<i>Neisseria meningitidis</i>	Resistência à todas as cefalosporinas de terceira geração ou fluoroquinolonas
6.7	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Resistência à espectinomicina

¹ Exceto em países onde a resistência à colistina não é rara.

² CIMs de colistina para alguns sorotipos de *Salmonella* são discretamente acima dos pontos de corte (S ≤2; R >2mg/L).

³ Exceto em países onde a resistência à fluoroquinolona não é rara.

Tabela 7 Fenótipos raros de resistência em bactérias gram-positivas

Regra	Microrganismos	Fenótipos raros
7.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	Resistência à vancomicina, teicoplanina, telavancina, dalbavancina, oritavancina, daptomicina, linezolida, tedizolida, quinupristina-dalfopristina, tigeciclina, eravaciclina ou omadaciclina
7.2	<i>Staphylococcus coagulase-negativa</i>	Resistência à vancomicina, telavancina, dalbavancina, oritavancina, daptomicina, linezolida ¹ , tedizolida ¹ , quinupristina-dalfopristina ¹ , tigeciclina, eravaciclina ou omadaciclina
7.3	<i>Corynebacterium spp.</i>	Resistência à vancomicina, teicoplanina, telavancina, dalbavancina, oritavancina, daptomicina, linezolida, tedizolida, quinupristina-dalfopristina ou tigeciclina
7.4	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Resistência aos carbapenêmicos, vancomicina, teicoplanina, telavancina, dalbavancina, oritavancina, daptomicina, linezolida, tedizolida, quinupristina-dalfopristina, tigeciclina, eravaciclina, omadaciclina ou rifampicina.
7.5	<i>Streptococcus</i> β -hemolíticos Grupo A, B, C e G	Resistência à penicilina, cefalosporinas, vancomicina, teicoplanina, telavancina, dalbavancina, oritavancina, daptomicina, linezolida, tedizolida, quinupristina-dalfopristina, tigeciclina, eravaciclina ou omadaciclina
7.6	<i>Enterococcus spp.</i>	Resistência à daptomicina, linezolida, tigeciclina, eravaciclina ou omadaciclina Resistência à teicoplanina mas não à vancomicina
7.7	<i>Enterococcus faecalis</i>	Resistência à ampicilina
7.8	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus gallinarum</i> , <i>Enterococcus casseliflavus</i> , <i>Enterococcus avium</i>	Sensibilidade à quinupristina-dalfopristina, considerar erro na identificação. Se também resistente à ampicilina, provavelmente é <i>E. faecium</i> .

¹ Exceto nos países onde a resistência de *Staphylococcus coagulase-negativa* à linezolida, à tedizolida ou à quinupristina-dalfopristina não é rara.

Tabela 8 Fenótipos de resistências raros em anaeróbios

Regra	Microrganismos	Fenótipos raros
8.1	<i>Bacteroides</i> spp.	Resistência à metronidazol
8.2	<i>Clostridioides difficile</i>	Resistência à metronidazol, vancomicina ou fidaxomicina