

# European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing/Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST)

## Agentes Antifúngicos Tabelas de ponto de corte para interpretação das CIMs

Versão 9.0, válida a partir de 2018-09-23

<b>Conteúdo</b>	<b>Página</b>
Notas	1
Mudanças	2
<i>Candida</i> spp.	3
<i>Aspergillus</i> spp.	4

# European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing/Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

## Agentes Antifúngicos

### Tabelas de ponto de corte para interpretação das CIMs

Versão 9.0, válida a partir de 2018-09-23

#### Notas

1. As tabelas dos pontos de corte clínicos do BrCAST-EUCAST para agentes antifúngicos contém valores de pontos de cortes clínicos para CIM determinados no período de 2007 a 2018.
2. As notas numeradas relacionadas aos pontos de corte são listadas em uma coluna à direita da planilha ao invés de abaixo da tabela.
3. Agentes antifúngicos destacados em amarelo contém hiperlink para o racional das decisões do EUCAST. Pontos de corte para CIM destacados em amarelo possuem links para os documentos de distribuições das CIMs do EUCAST.
4. Uma versão do documento é disponibilizada no formato de arquivo do Excel® para visualização em tela e em formato pdf para impressão. O arquivo Excel® permite aos usuários alterar a lista dos agentes testados localmente. O conteúdo de células individuais não pode ser alterado. Ocultar linhas utilizando o botão direito do mouse no número da linha e escolher "ocultar". Ocultar colunas utilizando o botão direito do mouse na letra da coluna e escolher "ocultar".
5. A categoria Intermediário foi incluída para facilitar o uso das tabelas durante a leitura de antibiogramas.

"-" indica que o teste de sensibilidade não é recomendado para espécie, pois a espécie é um alvo inadequado para terapia com o antifúngico. Isolados podem ser reportados como R sem terem sido testados.

"IE" indica que não há evidência suficiente de que a espécie em questão seja um bom alvo para a terapia com o antifúngico testado. Um valor de CIM com algum comentário, mas sem a interpretação de S, I ou R pode ser reportada.

NA = Não Aplicável

IP = Em Preparação

# European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing/Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST)

## Agentes Antifúngicos

### Tabelas de ponto de corte para interpretação das CIMs

Versão 9.0, válida a partir de 2018-09-23

<b>Tabela</b>	<b>Alterações (células contendo alguma alteração, deleção ou adição) em relação à versão 8.1 estão marcadas em amarelo. Comentários modificados estão sublinhados. Comentários removidos estão escritos com fonte tachada.</b>
<b><i>Candida</i> spp.</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Novos pontos de corte para <i>C. dubliniensis</i>.</li><li>• Pontos de corte para voriconazol foram revisados para <i>C. albicans</i>, <i>C. parapsilosis</i> e <i>C. tropicalis</i>.</li><li>• Comentário 5 foi revisado.</li><li>• Comentário 6 é novo.</li></ul>

Determinação da CIM (Método de Microdiluição em caldo padronizado pelo EUCAST)  
 Meio: RPMI1640-2% glucose, tampão MOPS  
 Inóculo: Final  $0,5 \times 10^5$  –  $2,5 \times 10^5$  UFC/mL  
 Incubação: 18-24h  
 Leitura: Espectrofotométrico, completa (>90%) inibição para anfotericina B, mas 50% de inibição de crescimento para outros antifúngicos  
 Controle de Qualidade: *C. parapsilosis* ATCC 22019 ou *C. krusei* ATCC 6258

Agente antifúngico	Ponto de Corte para CIM (mg/L)																							
	<i>C. albicans</i>			<i>C. dubliniensis</i>			<i>C. glabrata</i>			<i>C. krusei</i>			<i>C. parapsilosis</i>			<i>C. tropicalis</i>			<i>C. guilliermondii</i>			Pontos de corte de espécies não relacionadas <sup>1</sup>		
	S ≤	I	R >	S ≤	I	R >	S ≤	I	R >	S ≤	I	R >	S ≤	I	R >	S ≤	I	R >	S ≤	I	R >	S ≤	I	R >
Anfotericina B	1	-	1	IE	-	IE	1	-	1	1	-	1	1	-	1	1	-	1	IE	-	IE	IE	-	IE
Anidulafungina	0,032	-	0,032	IE	-	IE	0,064	-	0,064	0,064	-	0,064	0,002	0,004-2	4	0,064	-	0,064	IE <sup>2</sup>	-	IE <sup>2</sup>	IE	-	IE
Caspofungina	Nota <sup>3</sup>	-	Nota <sup>3</sup>	IE	-	IE	Nota <sup>3</sup>	-	Nota <sup>3</sup>	Nota <sup>3</sup>	-	Nota <sup>3</sup>	Nota <sup>3</sup>	-	Nota <sup>3</sup>	Nota <sup>3</sup>	-	Nota <sup>3</sup>	IE <sup>2</sup>	-	IE <sup>2</sup>	IE	-	IE
Fluconazol	2	-	4	IE	-	IE	0,002	-	32	-	-	-	2	-	4	2	-	4	IE <sup>2</sup>	-	IE <sup>2</sup>	2	-	4
Isavuconazol	IE	-	IE	IE	-	IE	IE	-	IE	IE	-	IE	IE	-	IE	IE	-	IE	IE	-	IE	IE	-	IE
Itraconazol	0,064	-	0,064	0,064	-	0,064	IE <sup>2</sup>	-	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	-	IE <sup>2</sup>	0,125	-	0,125	0,125	-	0,125	IE <sup>2</sup>	-	IE <sup>2</sup>	IE	-	IE
Micafungina	0,016	-	0,016	IE	-	IE	0,032	-	0,032	IE <sup>4</sup>	-	IE <sup>4</sup>	0,002	0,004-1	2	IE <sup>4</sup>	-	IE <sup>4</sup>	IE <sup>4</sup>	-	IE <sup>4</sup>	IE	-	IE
Posaconazol	0,064	-	0,064	0,064	-	0,064	IE <sup>2</sup>	-	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	-	IE <sup>2</sup>	0,064	-	0,064	0,064	-	0,064	IE <sup>2</sup>	-	IE <sup>2</sup>	IE	-	IE
Voriconazol <sup>6</sup>	0,064 <sup>5</sup>	-	0,25 <sup>5</sup>	0,064	0,125	0,25	IE	-	IE	IE	-	IE	0,125 <sup>5</sup>	-	0,25 <sup>5</sup>	0,125 <sup>5</sup>	-	0,25 <sup>5</sup>	IE <sup>2</sup>	-	IE <sup>2</sup>	IE	-	IE

Notas

- Pontos de corte de espécies não relacionadas têm sido determinados principalmente com base nos dados de PK/PD e são independentes de distribuição da CIM espécie-específico. Eles são para uso apenas para organismos que não possuem pontos de corte específicos.
- Os ECOFFs para essas espécies são geralmente mais altos que aqueles para *C. albicans*.
- Isolados sensíveis à anidulafungina bem como à micafungina devem ser considerados sensíveis à caspofungina, até que os pontos de corte para caspofungina tenham sido estabelecidos. Da mesma maneira, isolados de *C. parapsilosis* intermediários à anidulafungina e à micafungina podem ser considerados intermediários à caspofungina. Pontos de corte para caspofungina ainda não foram estabelecidos pelo EUCAST devido à significativa variação inter-laboratorial dos limites da CIM para caspofungina.
- CIMs para *C. tropicalis* são 1-2 duas diluições logarítmicas acima daquelas para *C. albicans* e *C. glabrata*. Em estudos clínicos, o desfecho favorável foi discretamente inferior para *C. tropicalis* que para *C. albicans* em ambas dosagens (100 e 150 mg por dia). Entretanto, esta diferença não foi significativa e não se sabe se este fato se traduz em uma diferença clínica. CIMs para *C. krusei* são aproximadamente três diluições logarítmicas superiores àquelas para *C. albicans* e, similarmente, aquelas para *C. guilliermondii* são aproximadamente oito vezes maiores. Além disso, somente um pequeno número de casos envolvem essas espécies nos estudos clínicos. Isto significa que a evidência é insuficiente para indicar se a população selvagem desses patógenos pode ser considerada sensível à micafungina.
- Isolados com valores de CIM acima do ponto de corte S/I são raros ou ainda não foram reportados. A identificação e os testes de sensibilidade antifúngica para qualquer um desses isolados devem ser repetidos e, se o resultado for confirmado, o isolado deve ser enviado para um laboratório de referência. Até que haja evidência em relação à resposta clínica para isolados confirmados com CIM acima do atual ponto de corte de resistência, esses isolados devem ser relatados como resistentes. Uma resposta clínica de 76% foi alcançada nas infecções causadas pelas espécies listadas abaixo quando os valores de CIM foram inferiores aos ECOFFs. Então, populações selvagens de *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* são consideradas sensíveis.
- Para *Candida*, a categoria intermediária foi introduzida para reconhecer que o aumento à exposição obtida pelo uso endovenoso é suficiente (potencialmente confirmado pelo monitoramento da concentração sérica). Não há informação suficiente disponível para a resposta ao voriconazol nas infecções causadas por isolados de *Candida* com valores de CIM mais altos.

**Determinação da CIM (Método de Microdiluição em caldo padronizado pelo EUCAST)**  
**Meio:** RPMI1640-2% glucose, tampão MOPS  
**Inóculo:** Final  $0,5 \times 10^5$  –  $2,5 \times 10^5$  UFC/mL  
**Incubação:** 48h  
**Leitura:** Visual, completa inibição para anfotericina B e azóis (CIM), ponto final de crescimento aberrante para equinocandinas (CEM).  
**Controle de qualidade:** *A. fumigatus* ATCC 204305, *A. flavus* ATCC 204304, *A. fumigatus* F 6919, *A. flavus* CM 1813, *C. parapsilosis* ATCC 22019 (leitura após 18-24 h) ou *C. krusei* ATCC 6258 (leitura após 18-24 h).

Agente antifúngico	Ponto de Corte para CIM (mg/L)																	
	<i>A. flavus</i>			<i>A. fumigatus</i>			<i>A. nidulans</i>			<i>A. niger</i>			<i>A. terreus</i>			Pontos de corte de espécies não relacionadas <sup>1</sup>		
	S ≤	I	R >	S ≤	I	R >	S ≤	I	R >	S ≤	I	R >	S ≤	I	R >	S ≤	I	R >
Anfotericina B	IE <sup>2</sup>	-	IE <sup>2</sup>	1	-	2	Nota <sup>3</sup>	-	Nota <sup>3</sup>	1	-	2	-	-	-	IE	-	IE
Anidulafungina	IE	-	IE	IE	-	IE	IE	-	IE	IE	-	IE	IE	-	IE	IE	-	IE
Casposfungina	IE	-	IE	IE	-	IE	IE	-	IE	IE	-	IE	IE	-	IE	IE	-	IE
Fluconazol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Isavuconazol	IE <sup>2</sup>	-	IE <sup>2</sup>	1	-	1	0,25	-	0,25	IE <sup>2</sup>	-	IE <sup>2</sup>	1	-	1	IE	-	IE
Itraconazol <sup>4</sup>	1	-	2	1	-	2	1	-	2	IE <sup>2,5</sup>	-	IE <sup>2,5</sup>	1	-	2	IE <sup>5</sup>	-	IE <sup>5</sup>
Micafungina	IE	-	IE	IE	-	IE	IE	-	IE	IE	-	IE	IE	-	IE	IE	-	IE
Posaconazol <sup>4</sup>	IE <sup>2</sup>	-	IE <sup>2</sup>	0,125 <sup>6</sup>	-	0,25 <sup>6</sup>	IE <sup>2</sup>	-	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	-	IE <sup>2</sup>	0,125 <sup>6</sup>	-	0,25 <sup>6</sup>	IE	-	IE
Voriconazol <sup>4</sup>	IE <sup>2</sup>	-	IE <sup>2</sup>	1	-	2	IE	-	IE	IE <sup>2</sup>	-	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	-	IE <sup>2</sup>	IE	-	IE

**Notas**

1. Pontos de corte de espécies não relacionadas têm sido determinados principalmente com base nos dados de PK/PD e são independentes de distribuição da CIM espécie-específico. Eles são para uso apenas para organismos que não possuem pontos de corte específicos.
2. Os ECOFFs para estas espécies são em geral uma diluição mais alta que para *A. fumigatus*.
3. Existem poucos dados de CIM para estabelecer ECOFFs e, portanto, sugerir qualquer ponto de corte.
4. Recomenda-se a monitorização das concentrações séricas mínimas (no vale) de azólicos em pacientes tratados para infecção fúngica.
5. As CIMs para isolados de *A. niger* e *A. versicolor* são em geral mais altas que aquelas para *A. fumigatus*. Não se sabe se este fato se traduz em resposta clínica inferior.
6. Exposição adequada ao antifúngico tem sido confirmada por meio do monitoramento do nível terapêutico (TDM). Permanece alguma incerteza quanto ao valor da concentração de posaconazol que discrimina pacientes com alta probabilidade de sucesso clínico daqueles com baixa probabilidade de sucesso clínico. Em algumas situações, como: pacientes com neutropenia profunda e persistente, grandes lesões, ou aqueles com outros fatores associados ao pior desfecho clínico, uma concentração de vale relativamente alta é desejada. Estudos pré-clínicos e clínicos sugerem que esse valor deve ser > 1 mg/L no estado de equilíbrio. Para outros grupos de pacientes, uma concentração de vale menor pode ser aceitável. Para profilaxia, a concentração alvo de >0,7 mg/L tem sido sugerida.