

O que é AIT e o que fazer com
resultados dentro desta categoria

Esta apresentação pode ser consultada na sua versão original em
www.eucast.org.

O Comitê Gestor do EUCAST decidiu alterar as definições das categorias dos testes de sensibilidade mas manter as abreviaturas S, I e R.

Decisão tomada em Junho de 2018, após três consultas gerais (2015, 2017 e 2018).

As novas definições são válidas a partir de 01-01-2019 (Tabela de Pontos de Corte EUCAST v. 9.0)

As definições S, I e R desde 2002 – 2018 “as definições antigas”.

Desde 2002, EUCAST tem usado as seguintes definições para categorizar os microrganismos como possibilidade de utilização de determinado fármaco no seu tratamento.

Os pontos de corte na Tabela de Pontos de Corte são utilizados para prever a resposta clínica no paciente infetado.

S = Sensível

I = Intermediário

R = Resistente

Definições 2002 – 2018 ("a definição antiga")

Clinicamente Sensível (S)

- Um microrganismo é definido como sensível a determinado antimicrobiano quando é elevada a probabilidade de sucesso terapêutico

Clinicamente Intermediário (I)

- Um microrganismo é definido como intermediário a determinado antimicrobiano quando existe um certo grau de incerteza na sua eficácia terapêutica. Implica que a infecção causada por este isolado pode ser tratada se ocorrer em locais onde o fármaco esteja fisicamente concentrado ou quando altas doses do fármaco são administradas; também indica uma zona de transição que pode prevenir pequenos erros técnicos não controláveis, evitando de causar discrepâncias maiores.

Clinicamente resistente (R)

- Um microrganismo é definido como resistente a determinado antimicrobiano quando associado a elevada probabilidade de falha terapêutica

Na antiga definição não é claro que parte é válida num resultado de TSA individual

“Um microrganismo é definido como intermediário por um nível de atividade do antimicrobiano associado a um efeito terapêutico incerto. Isto implica que uma infecção causada por este agente pode ser apropriadamente tratada em sítios anatômicos onde o antimicrobiano esteja fisiologicamente concentrado ou quando uma dose alta do antimicrobiano pode ser utilizada; **também indica uma zona tampão para impedir que fatores técnicos menores, não controlados, causem discrepâncias maiores nas interpretações.**”

A antiga definição de intermediário engloba quatro definições numa só

- 1. Efeito terapêutico incerto** (farmacologia/microbiologia)
- 2. Onde os antimicrobianos são fisiologicamente concentrados** (farmacocinética)
- 3. Quando uma dose alta pode ser utilizada** (farmacologia/toxicidade)
- 4. Uma zona tampão para evitar erros técnicos...** (metodologia)

Incerteza e Exposição

- **Incerteza**

- responsabilidade dos comitês de pontos de corte

- Pontos de corte devem evitar dividir distribuições de CIM da população selvagem de espécies importantes; caso contrário a reprodutibilidade nos TSAs não poderá ser atingida

- responsabilidade dos laboratórios

- Os laboratórios são responsáveis por utilizar métodos e critérios interpretativos apropriados e pelo controle de qualidade (CQ) dos resultados.

Incerteza e **Exposição**

- **Exposição**

- Responsabilidade dos comitês de pontos de corte

Os comitês de pontos de corte devem informar aos usuários sobre estratégias de dosagem relevantes para os pontos de corte e sob quais outras condições os pontos de corte são válidos.

- Responsabilidade dos clínicos

É possível ajustar o nível de exposição alterando a estratégia de dosagem; dose individual, frequência da dose, de oral para intravenosa, de intermitente para infusão contínua.

Dosagens e modos de administração estão na tabela de pontos de corte do EUCAST

Os pontos de corte do EUCAST estão relacionados com as doses e modos de administração listados pelo EUCAST nos documentos do racional e na tabela de pontos de corte, na aba Dosagens.

Com regimes (dosagens) diferentes dos listados nas tabelas EUCAST, os pontos de corte podem ser inválidos.

Sensível (dosagem padrão)

S - Sensível: Um microrganismo é categorizado como Sensível, quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico utilizando o regime de dosagem padrão do agente.

Sensível, aumentando exposição (I)

I – Sensível, aumentando exposição : Um microrganismo é categorizado como Sensível, aumentando exposição (I) quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico é elevada porque a exposição foi aumentada ajustando-se o regime de dosagem ou sua concentração no local de infecção.

Resistente (R)

R - Resistente: um microrganismo é categorizado como Resistente quando há alta probabilidade de falha terapêutica mesmo quando há aumento da exposição *.

SIR – as definições antigas

Sensível

Intermediário

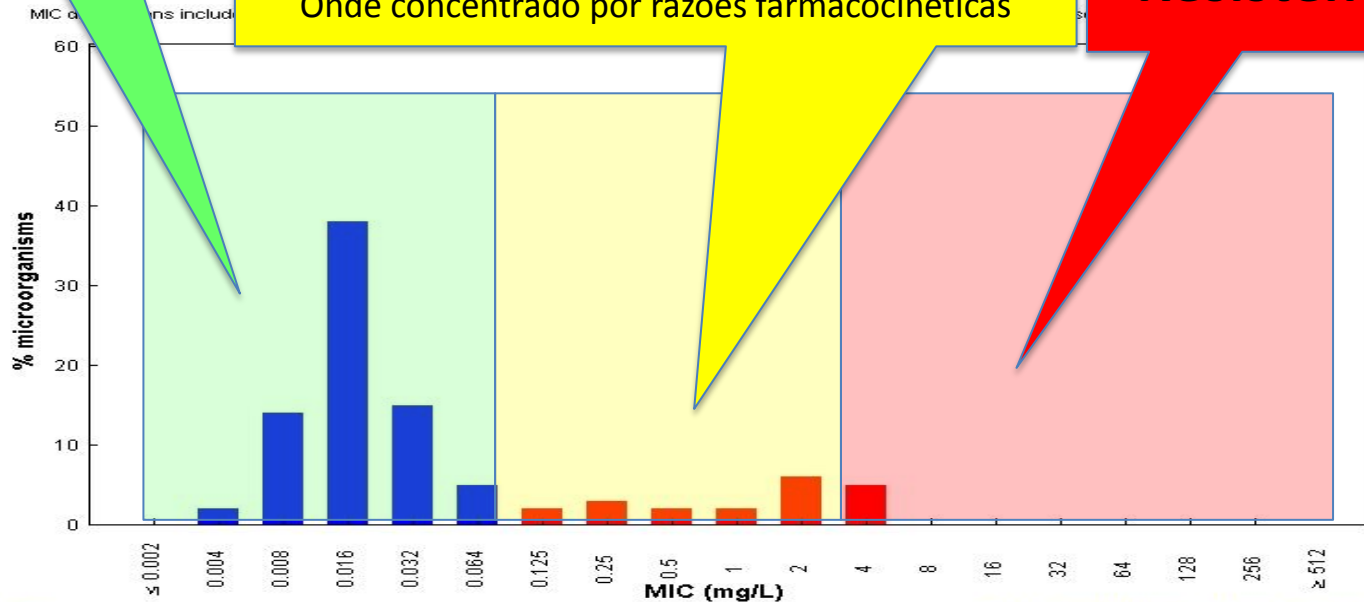
Efeito incerto.

Zona tampão para variações técnicas.

Para dose alta.

Onde concentrado por razões farmacocinéticas

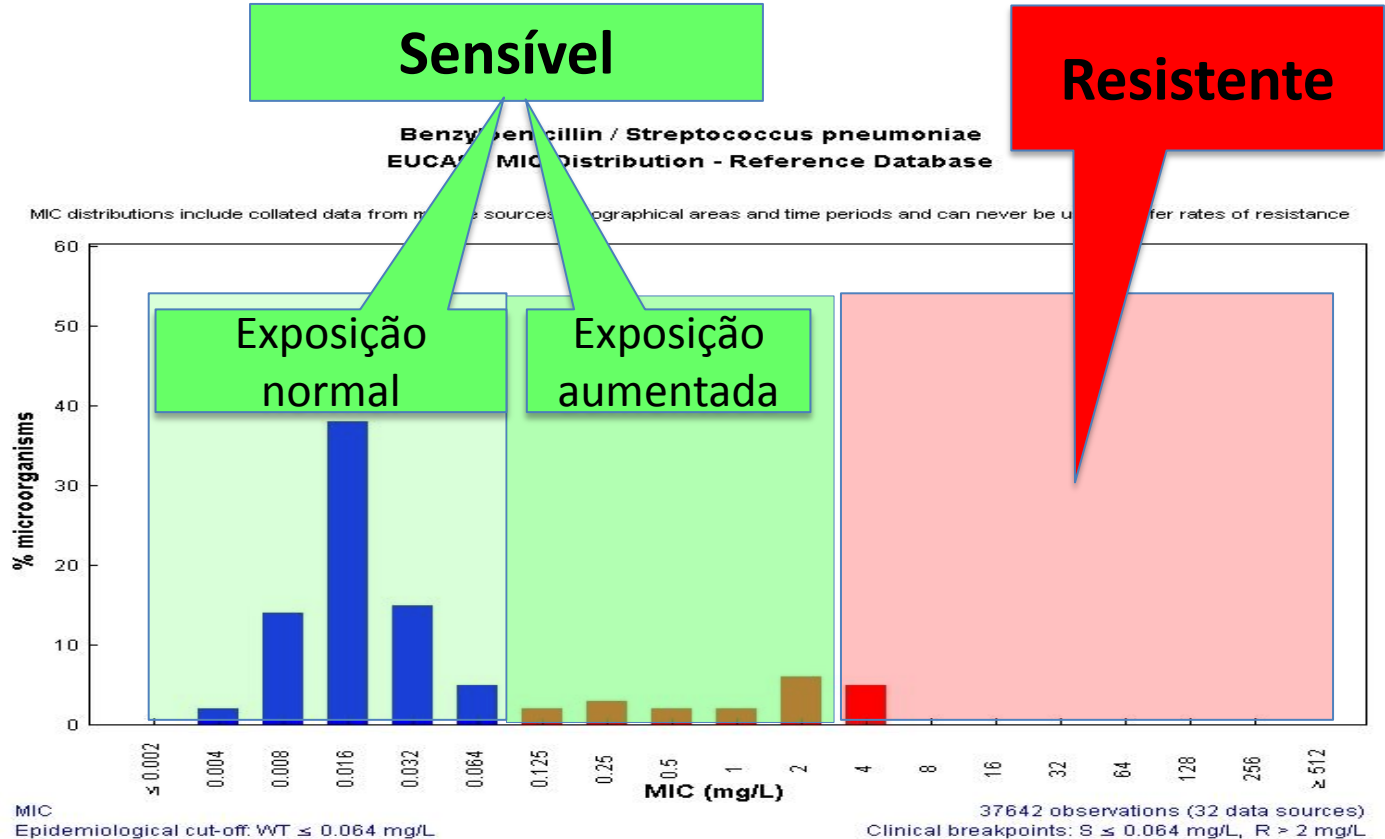
Resistente



MIC
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.064 mg/L

37642 observations (32 data sources)
Clinical breakpoints: S ≤ 0.064 mg/L, R ≥ 2 mg/L

SIR - novas definições 2019



Com a definição modificada da categoria "categoria-I"

....a única diferença entre "S" e "I" é a quantidade de fármaco, no local de infecção, necessária para obter uma resposta clínica adequada.

O termo "intermediário" é substituído pela expressão "Sensível, exposição aumentada" mas a abreviatura reportada continua a ser "I".

Inconsistências nos pontos de corte 2019

- O tratamento de infecções por *Pseudomonas* spp. requer aumento de exposição para a maioria dos agentes ativos (incluindo imipenem mas possivelmente excluindo o meropenem – assim, *Pseudomonas* selvagens deveriam ter sido categorizadas como “Sensível, aumentando exposição” relativamente a todos os antimicrobianos relevantes.
- O tratamento de *Enterobacterales* com aminopenicilinas e cefuroxima, de *S. aureus* com ciprofloxacino e *S. pneumoniae* com levofloxacino requerem aumento da exposição e deveriam ter sido categorizados como “Sensível, aumentando exposição”.
- Até lá, deve ser reportado como “Sensível” com uma nota para enfatizar a necessidade de “aumento da exposição”.

Inconsistências nos pontos de corte 2019

Nestes casos os laboratórios devem considerar adicionar uma nota acerca da necessidade de uma alta exposição, particularmente com...

- *Pseudomonas* and piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepima, imipenem, aztreonam, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos.
- *Enterobacterales* and aminopenicilinas (com ou sem inibidor) e cefuroxima.

Vigilância da resistência antimicrobiana

Tem sido uma prática comum combinar as categorias de sensibilidade “Resistente” e “Intermediário” como não-sensíveis, ao reportar as taxas de resistência. A partir de 2019, isto não será mais apropriado.

Para fins de vigilância, evite a combinação de categorias – apresente **S**, **I** e **R** separadamente.

- Se houver a necessidade de combiná-las, então combine **S** e **I** e apresente **R** separadamente.

Laboratórios têm a tarefa de minimizar problemas técnicos no TSA.

Problemas técnicos tipicamente aparecem quando

1. Um ponto de corte **divide a população selvagem.**
2. Um ponto de corte **divide a população resistente.**
3. Há uma variação não controlada do teste.
 - Qualidade ruim do material do TSA (caldo, ágar, discos, dispositivos, etc).
 - Calibração/validação ruim dos procedimentos do TSA.
 - Práticas ruins de CQ no laboratório.

Enterobacterales

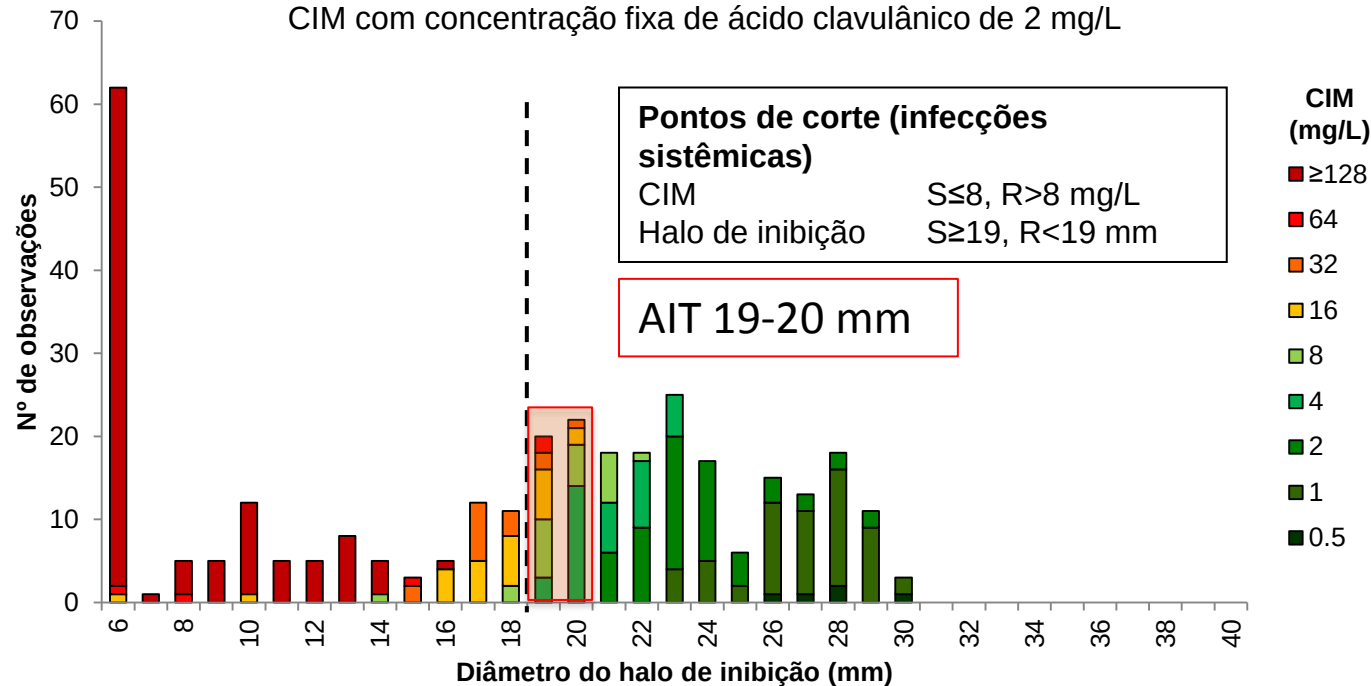
Penicilinas ¹	Ponto de corte p/ CIM (mg/L)				Conteúdo do disco (µg)	Ponto de corte p/ diâmetro do halo (mm)			
	S ≤	I	R >	AIT		S ≥	I	R <	AIT
Amoxicilina-ácido clavulânico	8 ^{1,3}	-	>8 ³		20-10	19 ^{A,B}	-	<19 ^B	19-20
Amoxicilina-ácido clavulânico, apenas para Infecção do trato urinário (ITU) não complicada	32 ^{1,3}	-	>32 ³		20-10	16 ^{A,B}	-	<16 ^B	
Piperacilina-tazobactam	8 ⁴	16	>16 ⁴	16	30-6	20	17-19	<17	17-19

Cefalosporinas ¹	Ponto de corte p/ CIM (mg/L)				Conteúdo do disco (µg)	Ponto de corte p/ diâmetro do halo (mm)			
	S ≤	I	R >	AIT		S ≥	I	R <	AIT
Ceftarolina	0,5	-	>0,5		5	23	-	<23	22-23

Fluoroquinolonas	Ponto de corte p/ CIM (mg/L)				Conteúdo do disco (µg)	Ponto de corte p/ diâmetro do halo (mm)			
	S ≤	I	R >	AIT		S ≥	I	R <	AIT
Ciprofloxacino	0,25	0,5	>0,5	0,5	5	25	22-24	<22	22-24
Ciprofloxacino, <i>Salmonella</i> spp. ¹	0,06	-	>0,06			Nota ^A	Nota ^A	Nota ^A	
Pefloxacino (triagem), <i>Salmonella</i> spp. ¹	NA	NA	NA		5	24 ^B	-	<24 ^B	
Levofloxacino	0,5	1	>1		5	23	19-22	<19	
Moxifloxacino	0,25	-	>0,25		5	22	-	<22	
Ácido nalidixico (triagem)	NA	NA	NA			NA	NA	NA	
Norfloxacino (apenas ITU não complicada)	0,5	1	>1		10	22	19-21	<19	
Ofloxacino	0,25	0,5	>0,5		5	24	22-23	<22	

Amoxicilina-ácido clavulânico vs. *Enterobacterales* com pontos de corte para infecções sistêmicas

Amoxicilina-ácido clavulânico 20-10 µg vs CIM *Enterobacterales*, 325 isolados



Amoxicilina-ácido clavulânico 20-10 µg vs CIM *Enterobacterales*, 325 isolados

CIM com concentração fixa de ácido clavulânico de 2 mg/L

Pontos de corte (ITU não complicadas)
 CIM $S \leq 32$, $R > 32$ mg/L
 Halo de inibição $S \geq 16$, $R < 16$ mm

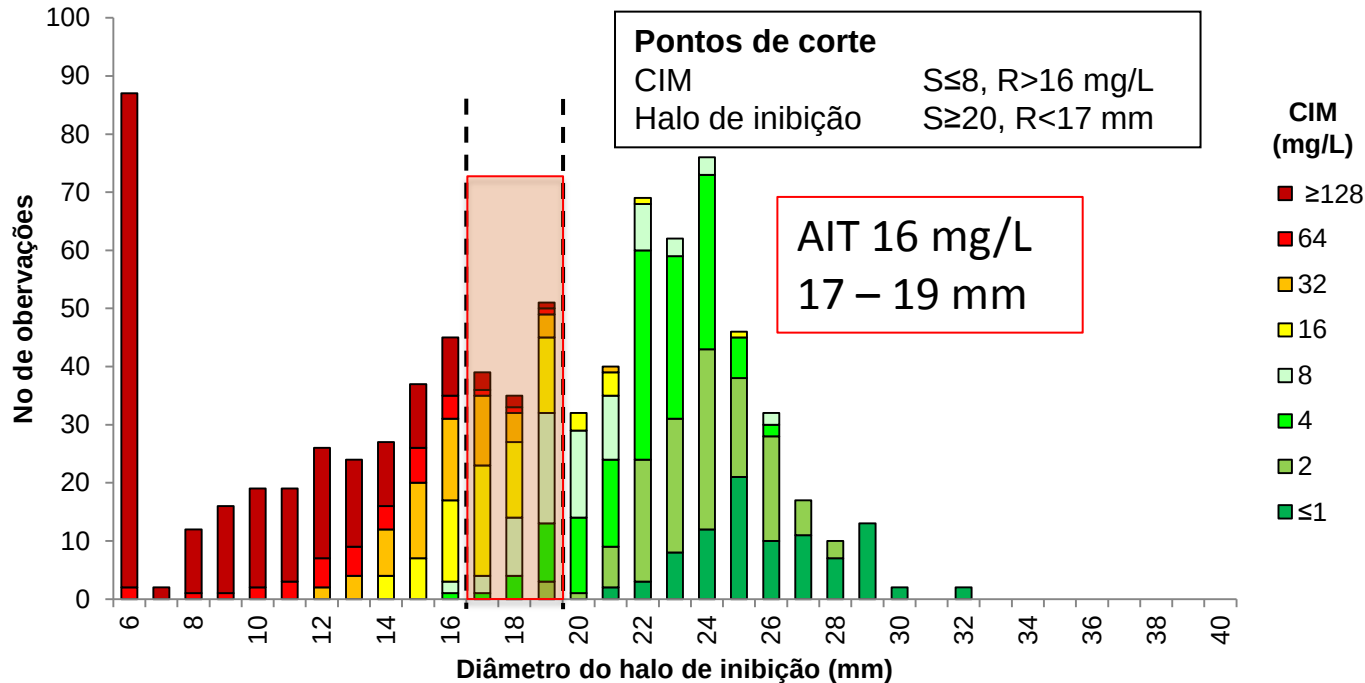
AIT desnecessária

Legenda CIM (mg/L):
 ≥128 (vermelha)
 64 (laranja)
 32 (verde claro)
 16 (verde)
 8 (verde escuro)
 4 (verde muito escuro)
 2 (verde quase preto)
 1 (verde preto)
 0.5 (preto)

Eixos:
 Y: Nº de observações
 X: Diâmetro do halo de inibição (mm)

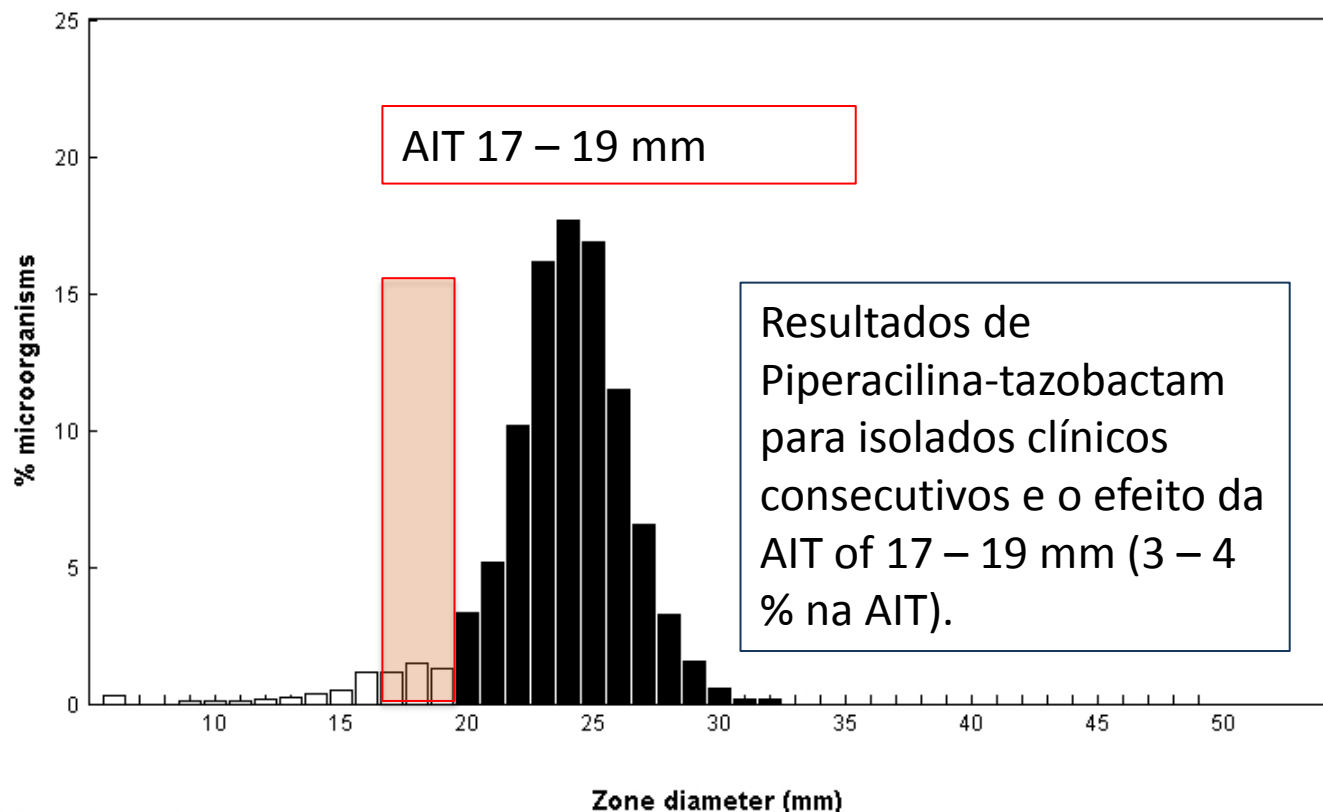
Piperacilina-tazobactam vs. *Enterobacterales*

Piperacilina-tazobactam 30-6 µg vs. CIM
***Enterobacterales*, 531 isolados (840 correlações)**



Piperacillin-tazobactam / *Escherichia coli*
International wild type zone diameter distribution - Reference database 2017-04-21
EUCAST disk diffusion method

Distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



Disk content: 36

Epidemiological cut-off (ECOFF): 20 mm (MIC = 8 mg/L)

Wildtype (WT) organisms: ≥ 20 mm (MIC = 8 mg/L)

6033 observations (9 data sources)

Pseudomonas spp.

Penicilinas	Ponto de corte p/ CIM (mg/L)				Conteúdo do disco (µg)	Ponto de corte p/ diâmetro do halo (mm)			
	S ≤	I	R >	AIT		S ≥	I	R <	AIT
Piperacilina-tazobactam ^{AE}	16 ²	-	>16 ²		30-6	18	-	<18	18-19

Cefalosporinas	Ponto de corte p/ CIM (mg/L)				Conteúdo do disco (µg)	Ponto de corte p/ diâmetro do halo (mm)			
	S ≤	I	R >	AIT		S ≥	I	R <	AIT
Ceftazidima ^{AE}	8	-	>8		10	17	-	<17	
Ceftazidima-avibactam, <i>P. aeruginosa</i>	8 ¹	-	>8 ¹		10-4	17	-	<17	16-17
Ceftolozana-tazobactam, <i>P. aeruginosa</i>	4 ²	-	>4 ²		30-10	24	-	<24	

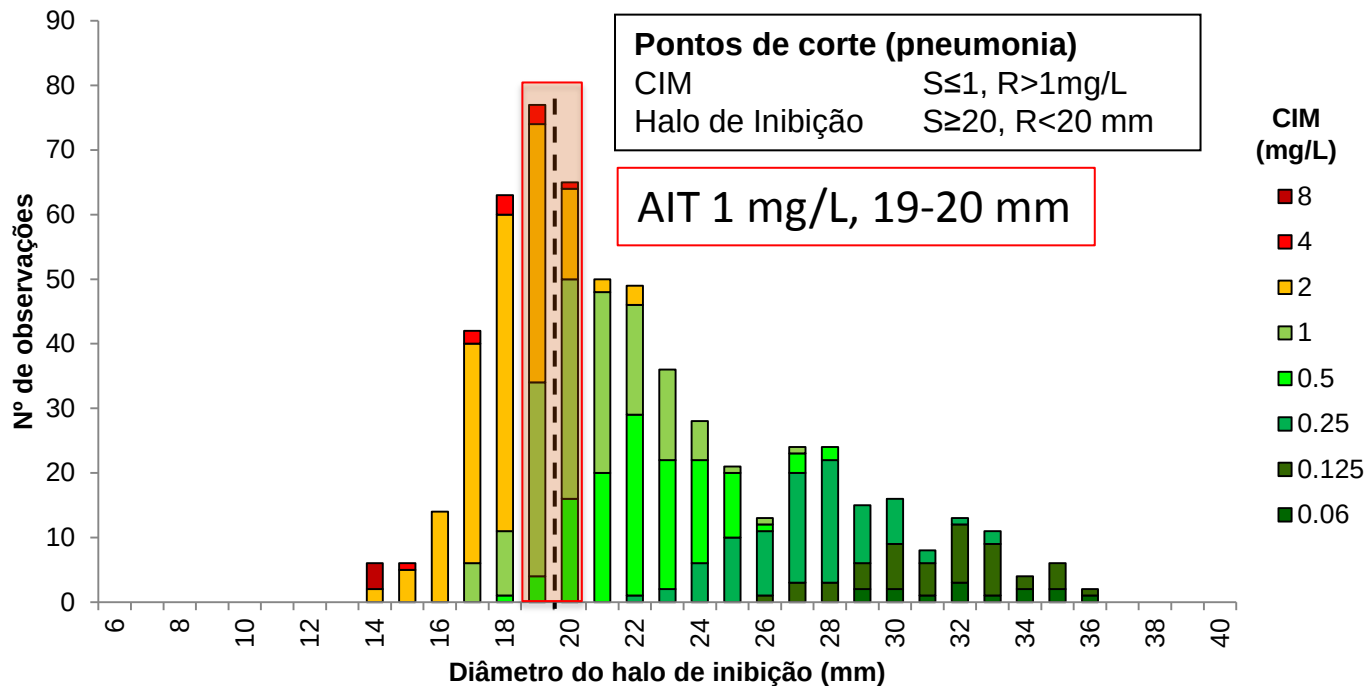
Staphylococcus spp.

Cefalosporinas ¹	Ponto de corte p/ CIM (mg/L)				Conteúdo do disco (µg)	Ponto de corte p/ diâmetro do halo (mm)			
	S ≤	I	R >	AIT		S ≥	I	R <	AIT
Cefoxitina (triagem) <i>S. aureus</i> e estafilococos coagulase negativo exceto <i>S. epidermidis</i>	Nota ^{3,4}	Nota ^{3,4}	Nota ^{3,4}		30	22 ^{A,B}	-	<22 ^{A,B}	
Cefoxitina (triagem) , <i>S. epidermidis</i>	Nota ⁴	Nota ⁴	Nota ⁴		30	25 ^{A,B}	-	<25 ^{A,B}	25-27
Cefoxitina (triagem) , <i>S. pseudintermedius</i>	NA	NA	NA		30	Nota ^C	Nota ^C	Nota ^C	
Ceftarolina , <i>S. aureus</i> (Outras indicações que não pneumonia)	1 ⁴	2	>2 ^{4,5}	1	5	20 ^D	17-19	<17 ^{D,E}	19-20
Ceftarolina , <i>S. aureus</i> (Pneumonia)	1 ⁴	-	>1 ⁴	1	5	20 ^D	-	<20 ^D	19-20

Aminoglicosídeos	Ponto de corte p/ CIM (mg/L)				Conteúdo do disco (µg)	Ponto de corte p/ diâmetro do halo (mm)			
	S ≤	I	R >	AIT		S ≥	I	R <	AIT
Amicacina¹ , <i>S. aureus</i>	8	16	>16	16	30	18	16-17	<16	15-19
Amicacina¹ , estafilococos coagulase negativo	8	16	>16		30	22	19-21	<19	
Gentamicina , <i>S. aureus</i>	1	-	>1		10	18	-	<18	
Gentamicina , estafilococos coagulase negativo	1	-	>1		10	22	-	<22	

Ceftarolina vs. *S. aureus*

Ceftarolina 5 µg vs. CIM *S. aureus*, 216 isolados (593 correlações)



Haemophilus influenzae

Penicilinas ¹	Ponto de corte p/ CIM (mg/L)				Conteúdo do disco (µg)	Ponto de corte p/ diâmetro do halo (mm)			
	S ≤	I	R >	AIT		S ≥	I	R <	AIT
Ampicilina ²	1	-	>1		2	16 ^A	-	<16 ^A	16-19 ^B
Amoxicilina-ácido clavulânico iv	2 ⁵	-	>2 ⁵		2-1	15 ^A	-	<15 ^A	14-16 ^B
Amoxicilina-ácido clavulânico oral ^{AE}	2 ⁵	-	>2 ⁵		2-1	15 ^A	-	<15 ^A	14-16 ^B
Piperacilina-tazobactam	0,25 ⁶	-	0,25 ⁶			27 ^A	-	<27 ^A	24-27 ^B

Cefalosporinas ¹	Ponto de corte p/ CIM (mg/L)				Conteúdo do disco (µg)	Ponto de corte p/ diâmetro do halo (mm)			
	S ≤	I	R >	AIT		S ≥	I	R <	AIT
Cefepima	0,25	-	>0,25		30	28 ^{A,B}	-	<28 ^{A,B}	28-33 ^B
Cefotaxima	0,125	-	>0,125		5	27 ^A	-	<27 ^A	25-27 ^B
Cefpodoxima	0,25	-	>0,25		10	26 ^A	-	<26 ^{A,B}	26-29 ^B
Ceftriaxona	0,125	-	>0,125		30	32 ^A	-	<32 ^A	31-33 ^B
Cefuroxima iv	1	2	>2	2 ²	30	27 ^A	25-26 ^A	<25 ^A	25-27 ^B
Cefuroxima oral	0,125	0,25-1	>1		30	Nota ^B	Nota ^B	<27	25-27 ^B

Carbapenêmicos ¹	Ponto de corte p/ CIM (mg/L)				Conteúdo do disco (µg)	Ponto de corte p/ diâmetro do halo (mm)			
	S ≤	I	R >	AIT		S ≥	I	R <	AIT
Imipenem ²	2	-	>2		10	20 ^{A,B}	-	<20 ^{A,B}	6-19 ^B

Disco-difusão (AIT)

- Se há interface computadorizada, onde os diâmetros dos halos de inibição são (manualmente ou automaticamente) registrados para interpretação da categoria:
 - Introduza AIT (espécie, antimicrobiano, intervalo) para gerar
 - "Sinal de Alerta"
 - Bloquear a interpretação automática e forçar decisões manuais
- Se a interface é manual, imprima a lista de AITs ou utilize a versão impressa da tabela de pontos de corte do EUCAST.

Lembrando de regras básicas

- Inóculo obtido a partir de crescimento recente
- Escala MF 0,5
- Regra dos 15/15/15 minutos
- Incubação correta
- CQ semanal ou em paralelo em caso de AIT

AIT – a ação apropriada pode variar com as circunstâncias

- Se houver poucos antibióticos disponíveis para o clínico, ENTÃO tente obter uma categorização confiável.
- Se houver muitas alternativas de antibióticos disponíveis, ENTÃO reporte R (com ou sem comentário) OU **exclua o antimicrobiano do laudo.**
- Se o resultado deve ser reportado, ENTÃO inclua um comentário discutindo a incerteza (apenas se o valor da CIM estiver disponível).
- **Teste e reporte outro antimicrobiano da mesma classe que não tenha AIT: ciprofloxacino x levofloxacino**

AIT – ações alternativas para os laboratórios

- **repita o teste** – repetir o teste em triplicata junto com o CQ.
- **faça um teste alternativo** (determine CIM).
- ~~• **reporte os resultados nas AIT como “duvidosos”** – isto pode ser conseguido configurando o sistema de informática laboratorial para colocar um asterisco (ao invés de S, I ou R), que irá se referir a um comentário explicando a incerteza.~~
- **reporte os resultados nas AIT como “R”**. Se houver várias boas alternativas no laudo do TSA, esta pode ser a opção mais fácil e segura.
- aproveite a oportunidade para **discutir os resultados com o medico (infectologista)**.