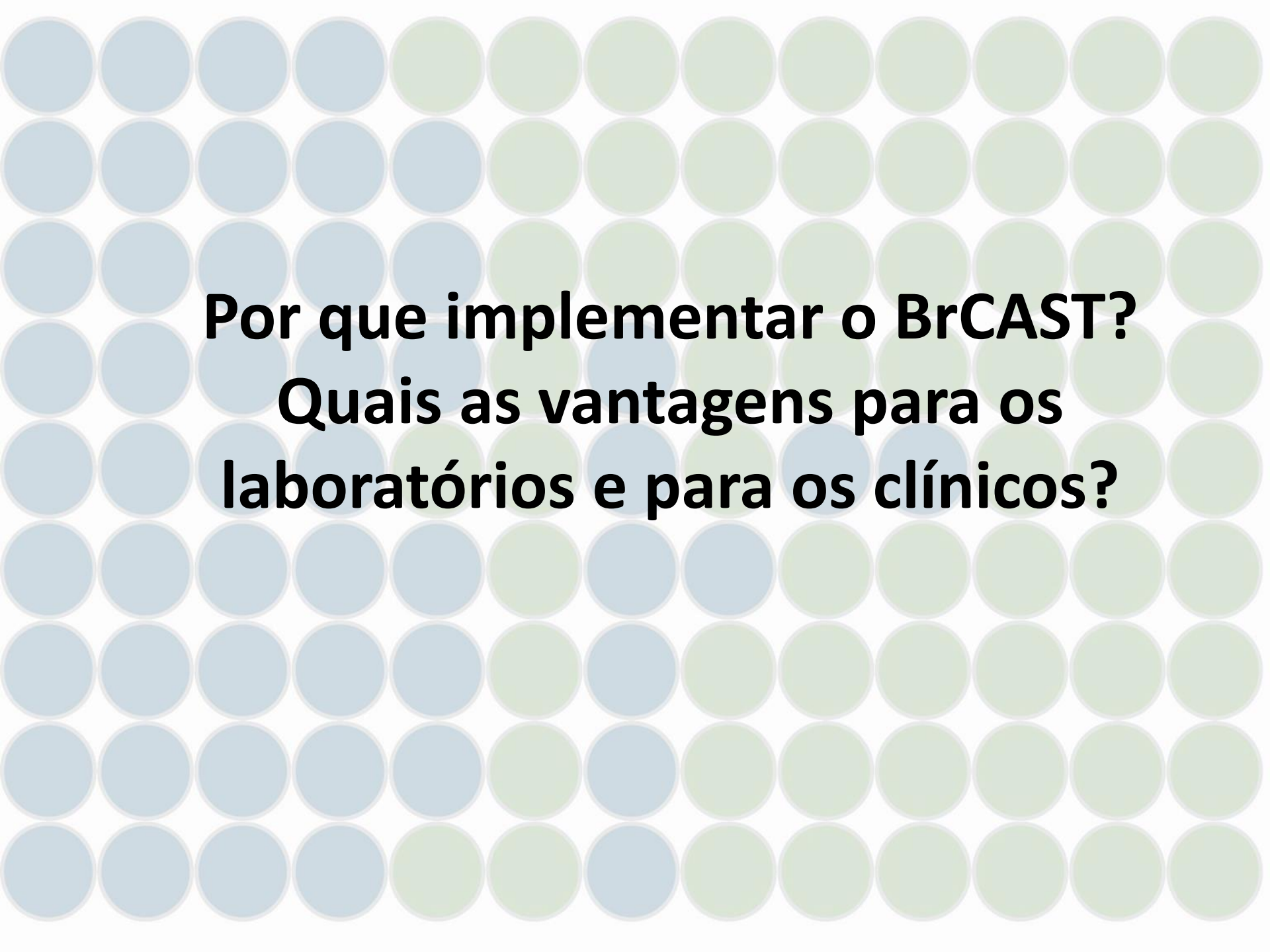


The background of the slide features a repeating pattern of circles in two colors: a light blue and a light green. These circles are arranged in a grid-like fashion, with some circles in each row and column being blue and others being green, creating a textured, polka-dot effect.

**Por que implementar o BrCAST?
Quais as vantagens para os
laboratórios e para os clínicos?**

Para reflexão

- **No Brasil não havia, até final de 2018, legislação sobre qual norma deve ser utilizada para testes de sensibilidade aos antimicrobianos.**
- **As bulas de medicamentos contêm pontos de corte, são aprovadas pela ANVISA e contrastam com pontos de corte vigentes em outras normas, sem valor legal.**

Para reflexão

- **Quantos dos milhares de laboratórios clínicos no Brasil tem documentos, para realização e interpretação de testes de sensibilidade, atualizados e em Português? Ainda é uma Torre de Babel.**
- **O que deve vir em primeiro lugar ao definirmos um critério interpretativo? A segurança do paciente ou a detecção de mecanismos de resistência antimicrobiana?**

Para reflexão

- As normas do CLSI são inadequadas ou inexistem para alguns dos antimicrobianos amplamente utilizados no Brasil
- Inexistem para:
 - Tigeciclina
 - Polimixina B e Colistina para *Enterobacterales*

Para reflexão

- As normas do CLSI são adequadas para alguns dos antimicrobianos amplamente utilizados no Brasil?
 - Aminoglicosídeos
 - Carbapenêmicos
 - Cefepima
 - Teicoplanina

O que me convenceu iniciar a formação do BrCAST?

- **Ano de 2008 - *Pseudomonas aeruginosa* x piperacilina-tazobactam**
- **Ponto de corte do EUCAST 16 mg/L desde sua implementação inicial**
- **Ponto de corte do CLSI até janeiro de 2012: 64 mg/L.**

Mortalidade em Bacteremia por *P. aeruginosa* X CIM de Piperacilina-tazobactam

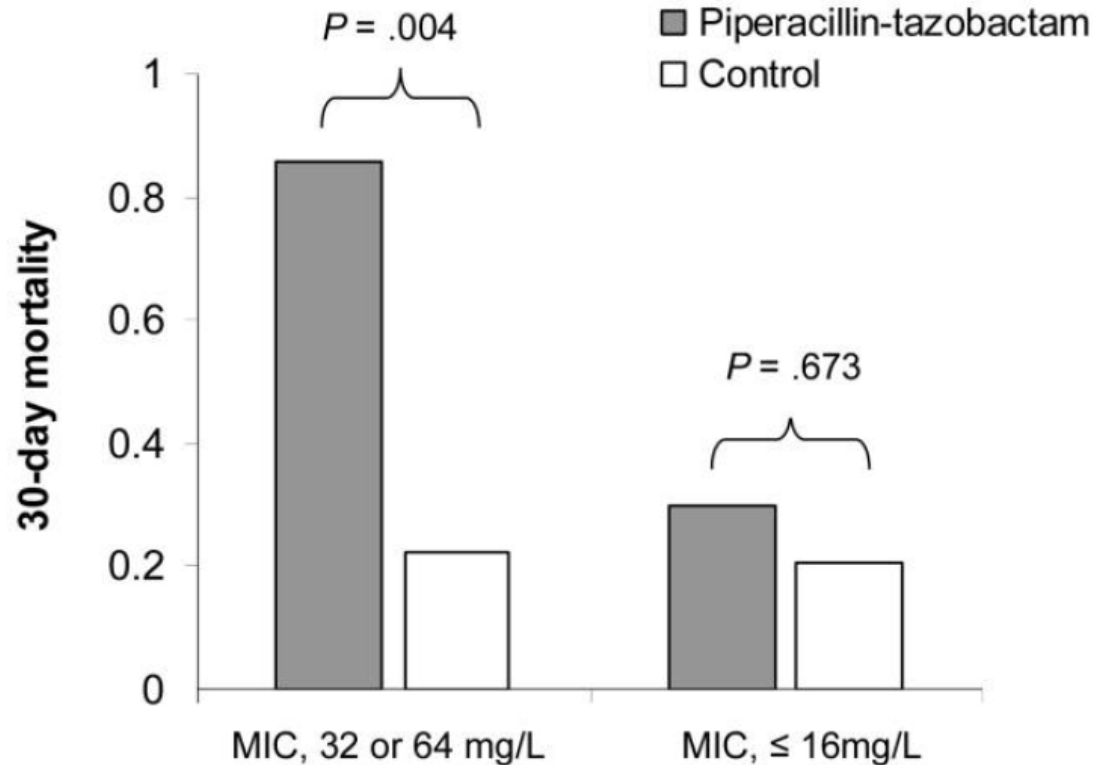


Figure 1. Thirty-day mortality rate for patients with bacteremia due to *Pseudomonas aeruginosa*, according to piperacillin-tazobactam MIC.

Pseudomonas aeruginosa

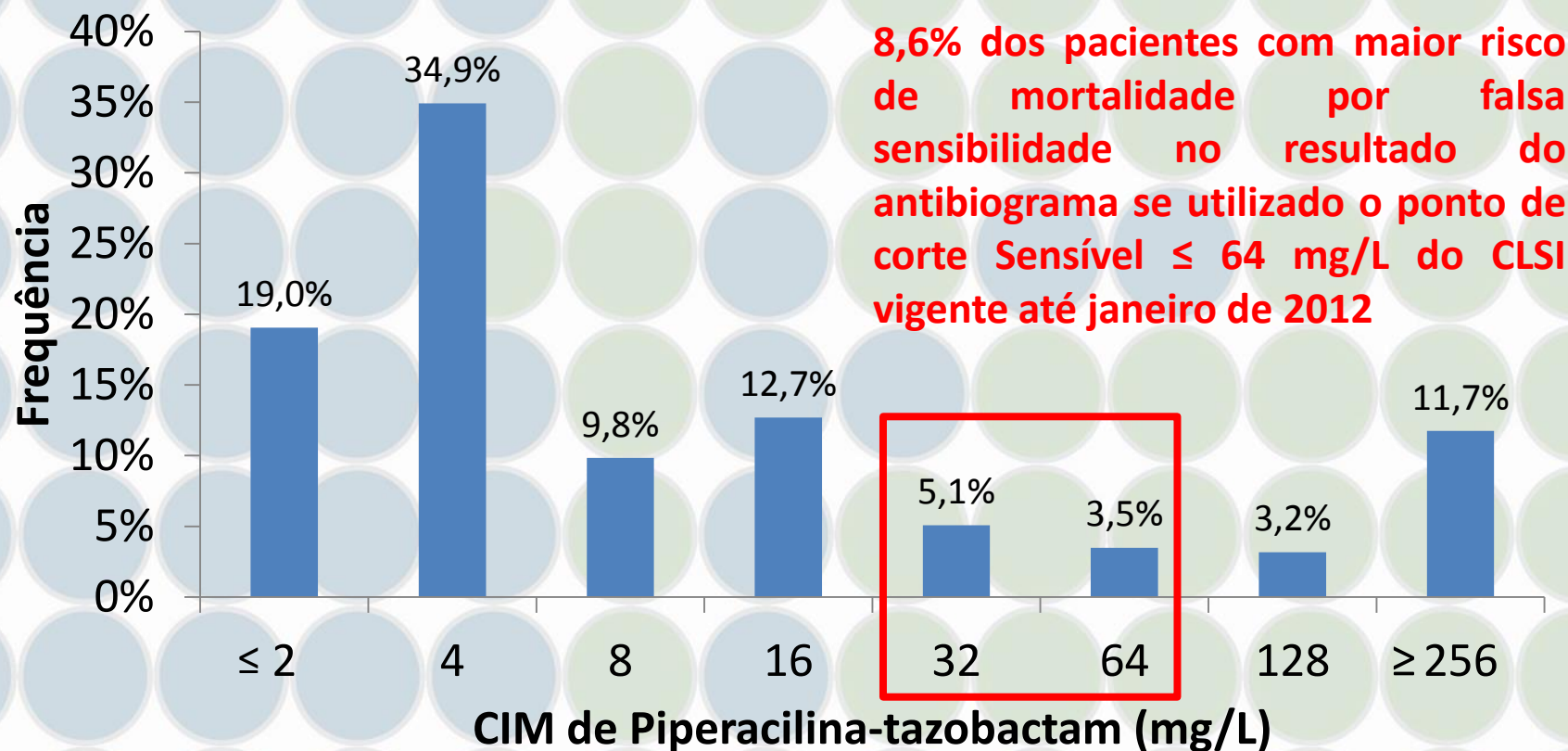
X

Piperacilina-tazobactam

- A publicação de Tam e colaboradores confirmou a adequação dos pontos de corte do EUCAST e a necessidade de revisão dos pontos de corte do CLSI, o que só foi feito em 2012, quatro anos após a publicação.
- Os pontos de corte do EUCAST sempre foram aqueles condizentes com a resposta clínica.

Qual o potencial impacto em pacientes do Brasil?

Pseudomonas aeruginosa n = 315



Fonte: Base de dados do Fleury Medicina e Saúde – 2008 a 2010 – Método gradiente em fita

Cefepima ao testar *Enterobacterales* - Variações dos pontos de corte para ao longo dos anos

	2009 a 2013	2014 a 2019	2009 a 2013	2014 a 2019	2009 a 2013	2014 a 2019
	S	S	I	SDD	R	R
Cefepima (CLSI)	≤ 8	≤ 2	16	4 - 8	≥ 32	≥ 16
Cefepima (EUCAST)	≤ 1	≤ 1	2 - 4	-	≥ 8	≥ 8

***Enterobacterales* e ESBLs**

- Desde 2010 a ANVISA, por ação da maioria dos membros das gestões iniciais do Comitê Brasileiro (BrCAST), recomenda o ponto de corte do EUCAST para cefepima ≤ 1 mg/L (Nota Técnica)
- Por que o ponto de corte do BrCAST-EUCAST é o mais adequado?

PK/PD - Cefepima – Administração Intermittente

CIM X Posologia X Sucesso

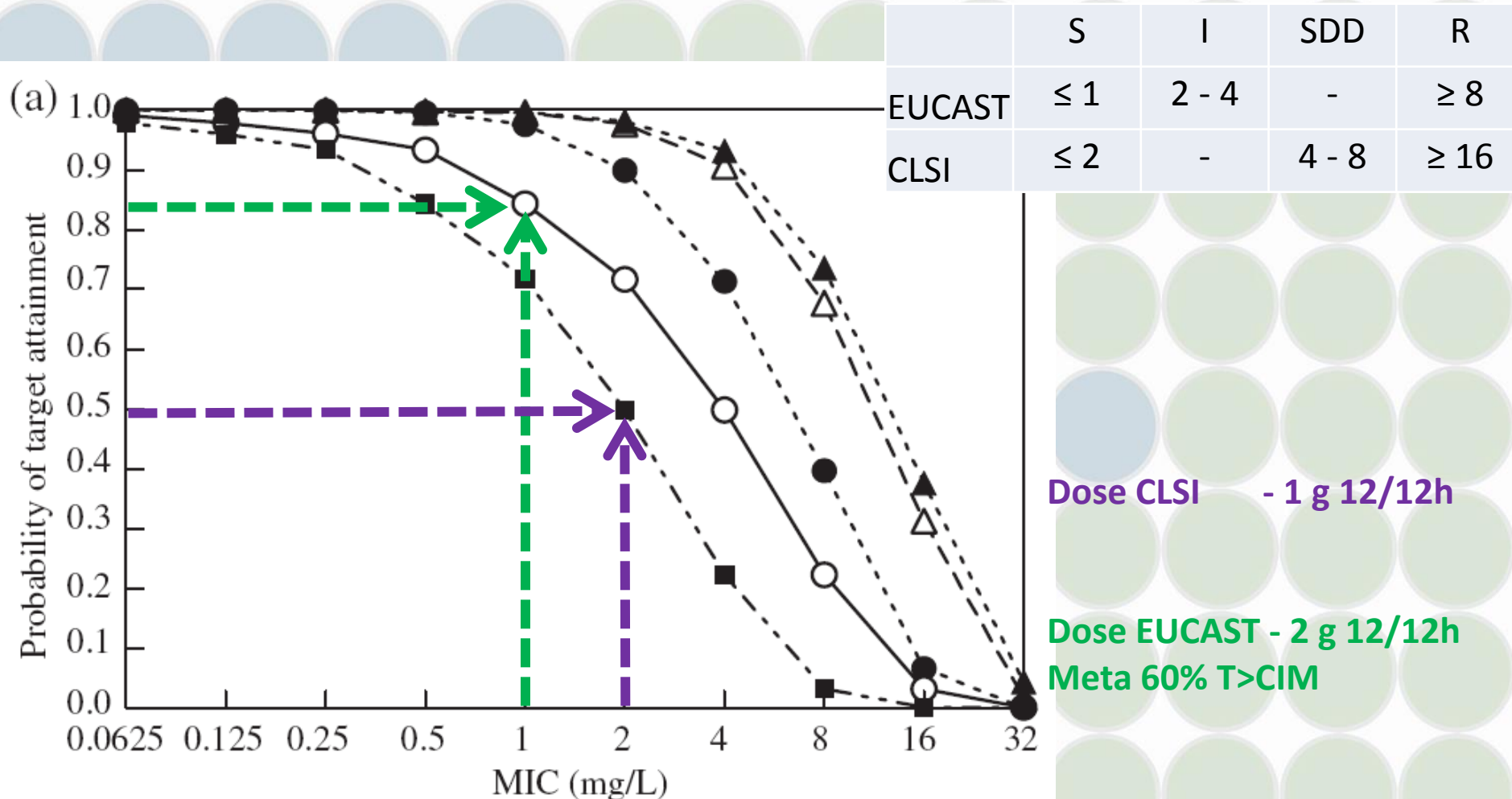
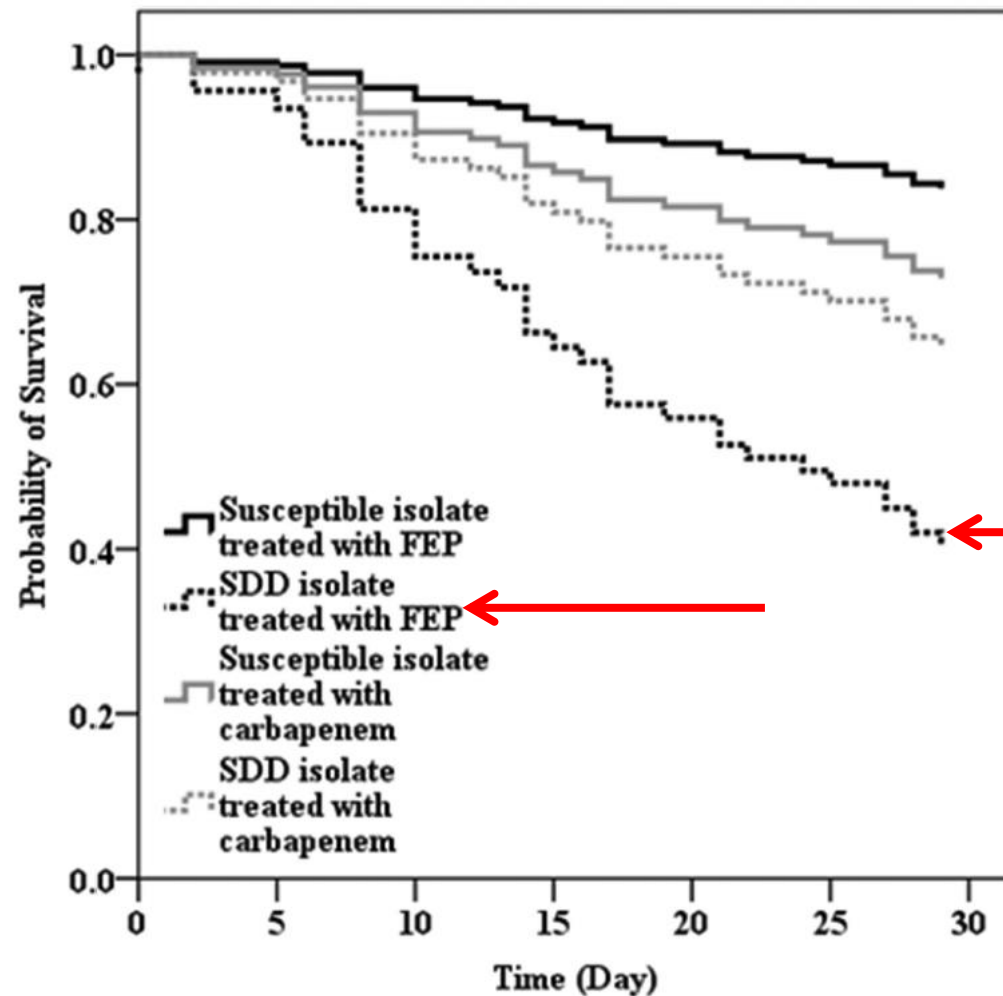


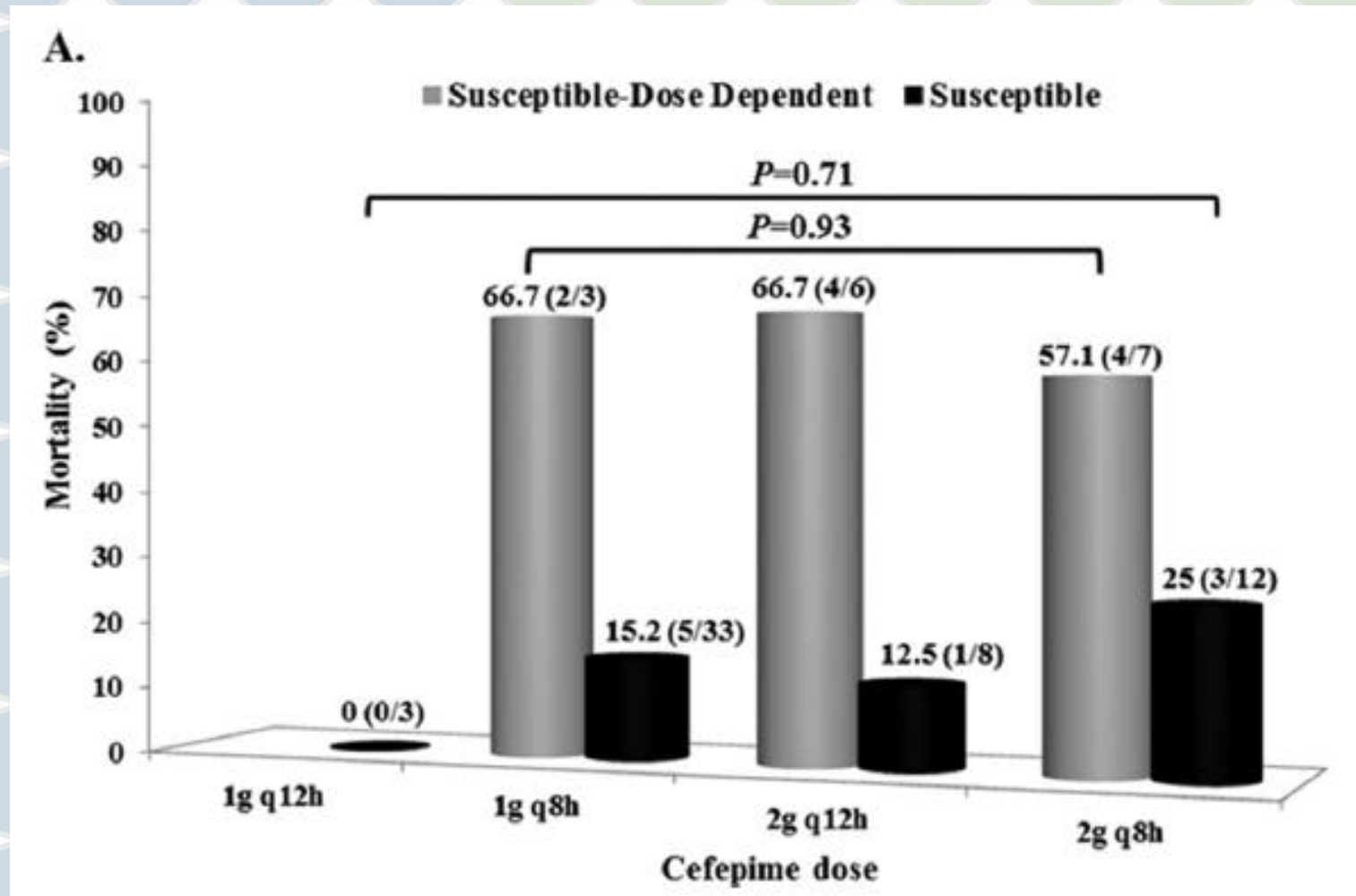
Figure 3. Probability of target attainment for 1000 simulated subjects given cefepime as (a) intermittent administration (2 g every 8 h, filled triangles; 1 g every 4 h, open triangles; 1 g every 6 h, filled circles; 2 g every 12 h, open circles; 1 g every 12 h, filled squares)

Roos *et al.*, 2006

O uso da categoria SDD preconizada pelo CLSI não é seguro em bacteremia por *Enterobacter* – 2 a 6 g/dia



Cefepima x Mortalidad Bacteremia - *Enterobacter*



Carbapenêmicos

- CLSI – nas cepas resistentes pode haver resposta clínica
- EUCAST nas cepas I (sensível aumentando exposição) pode haver resposta clínica
- Em qual dos dois confiar?

Enterobacterales

BrCAST-EUCAST - 2019

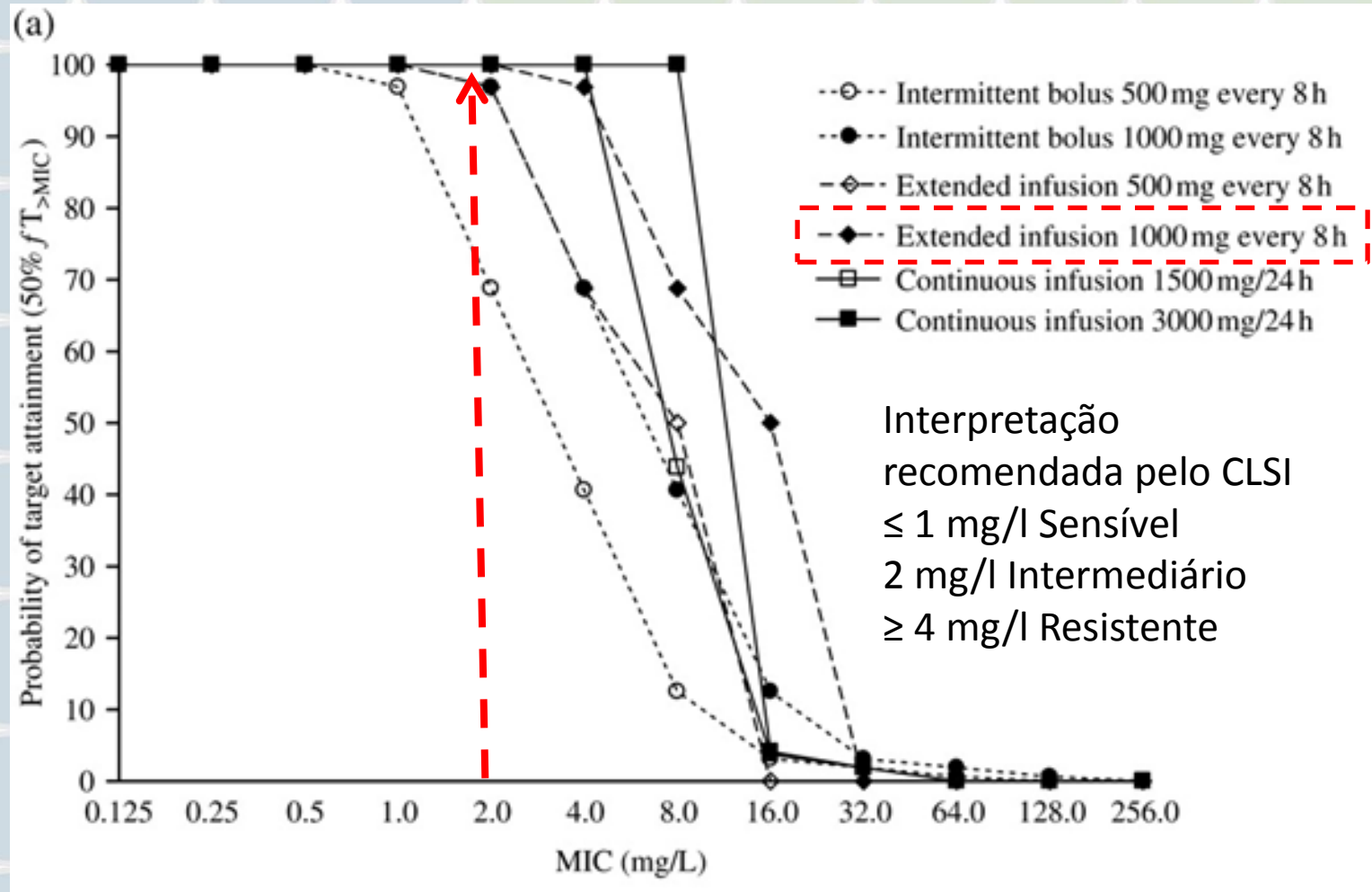
Carbapenêmicos	Ponto de corte p/ CIM (mg/L)			Conteúdo do disco (µg)	Ponto de corte p/ diâmetro do halo (mm)		
	S ≤	I	R >		S ≥	I	R <
Ertapenem	0,5	-	>0,5	10	25	-	<24
Imipenem	2	4	>4	10	22	17-21	<17
Meropenem	2	4-8	>8	10	22	16-21	<16

A CIM ≤ 8 mg/L para carbapenêmicos e a terapia combinada são determinantes do sucesso

TABLE 2 Outcome of patients with carbapenemase-producing *K. pneumoniae* bloodstream infections according to treatment regimen

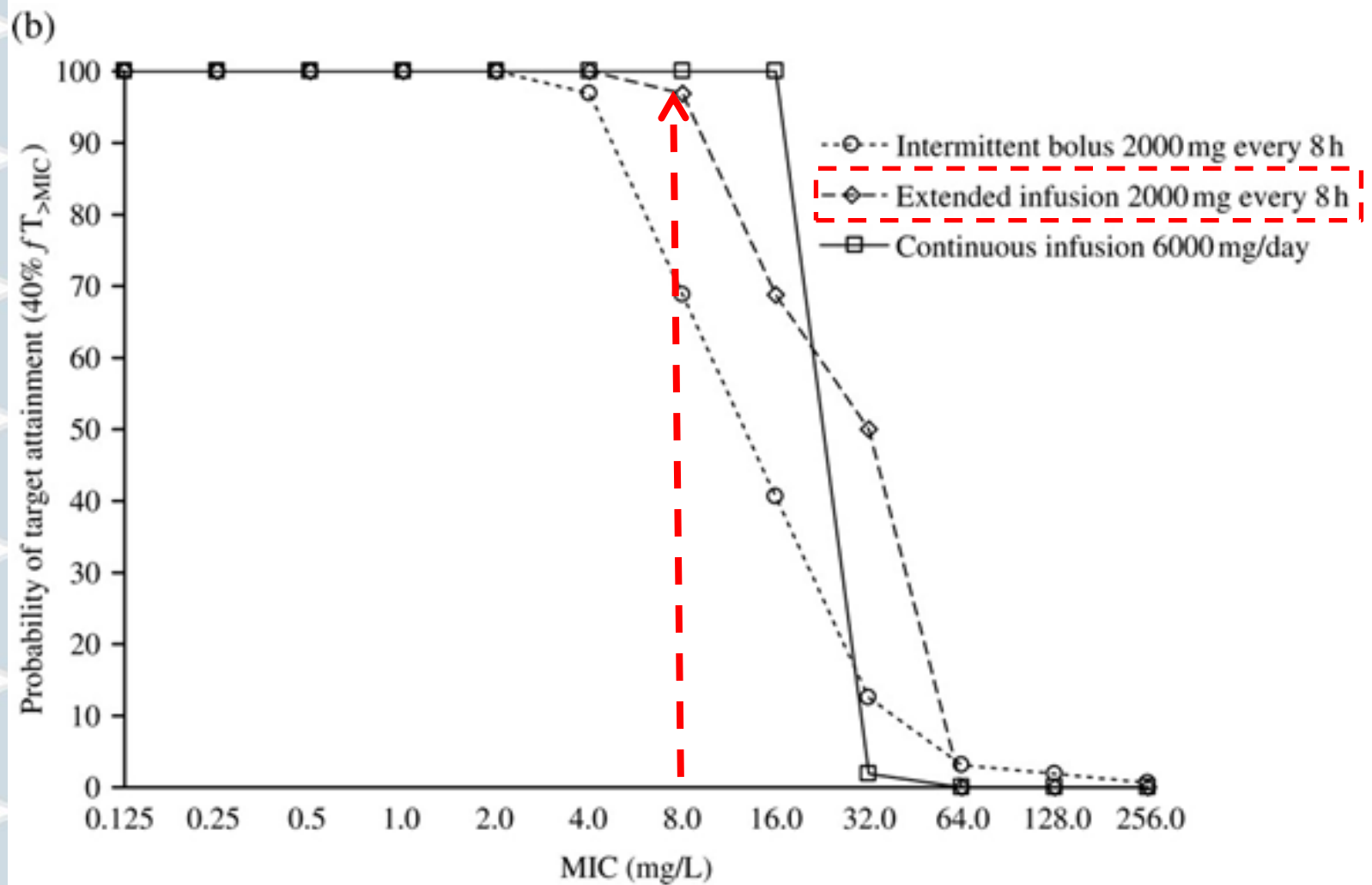
Antimicrobial regimen	No. of patients			Mortality, %
	Total	Survived	Died	
Combination therapy	103	75	28	27.2
Carbapenem-containing regimen	31	25	6	19.3
Carbapenem + tigecycline + aminoglycoside or colistin		11	0	
Carbapenem + tigecycline		2	2	
Carbapenem + aminoglycoside		8	1	
Carbapenem + colistin		4	3	
Carbapenem-sparing regimen	72	50	22	30.6
Tigecycline + aminoglycoside + colistin		8	3	
Tigecycline + aminoglycoside		11	9	
Tigecycline + colistin		16	5	
Aminoglycoside + colistin		12	5	
Other		3	0	

Correlação entre CIM e probabilidade atingir o alvo PK/PD de meropenem



Roberts et al. J Antimicrob Chemother. 2009 Jul;64(1):142-50.

Correlação entre CIM e probabilidade atingir o alvo PK/PD de meropenem



***Enterobacterales* resistentes a carbapenêmicos**

2. *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases

Importância da detecção do mecanismo de resistência	
Necessário para categorização de sensibilidade antimicrobiana	Não
Controle de infecção	Sim
Saúde pública	Sim

Tabela 1. Pontos de corte clínicos e para triagem de *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases (de acordo com a metodologia do EUCAST).

Carbapenêmico	CIM (mg/L)		Diâmetro do halo de inibição (mm) com discos de 10 µg	
	Valor de corte S/I	Valor de corte para triagem	Valor de corte S/I	Valor de corte para triagem
Meropenem ¹	≤2	>0,12	≥22	<25 ²
Imipenem ³	≤2	>1	≥22	<23
Ertapenem ⁴	≤0,5	>0,12	≥25	<25

Aminoglicosídeos

Aminoglicosídeos ¹ BrCAST-EUCAST	Ponto de corte p/ CIM (mg/L)			Conteúdo do disco (µg)	Ponto de corte p/ diâmetro do halo (mm)		
	S ≤	I	R >		S ≥	I	R <
<u>Amicacina</u>	8	16	>16	30	18	15-17	<15
<u>Gentamicina</u>	2	4	>4	10	17	14-16	<14
<u>Netilmicina</u>	2	4	>4	10	15	12-14	<12
<u>Tobramicina</u>	2	4	>4	10	17	14-16	<14

Test/Report Group	Antimicrobial Agent	Disk Content	Zone Diameter Interpretive Criteria (nearest whole mm)				MIC Interpretive Criteria (µg/mL)			
			S	SDD	I	R	S	SDD	I	R
AMINOGLYCOSIDES										
(30) WARNING: For <i>Salmonella</i> spp. and <i>Shigella</i> spp., aminoglycosides may appear active <i>in vitro</i> but are not effective clinically and:										
A	Gentamicin	10 µg	≥ 15	–	13–14	≤ 12	≤ 4	–	8	≥ 16
A	Tobramycin	10 µg	≥ 15	–	13–14	≤ 12	≤ 4	–	8	≥ 16
B	Amikacin	30 µg	≥ 17	–	15–16	≤ 14	≤ 16	–	32	≥ 64
O	Kanamycin	30 µg	≥ 18	–	14–17	≤ 13	≤ 16	–	32	≥ 64
O	Netilmicin	30 µg	≥ 15	–	13–14	≤ 12	≤ 8	–	16	≥ 32

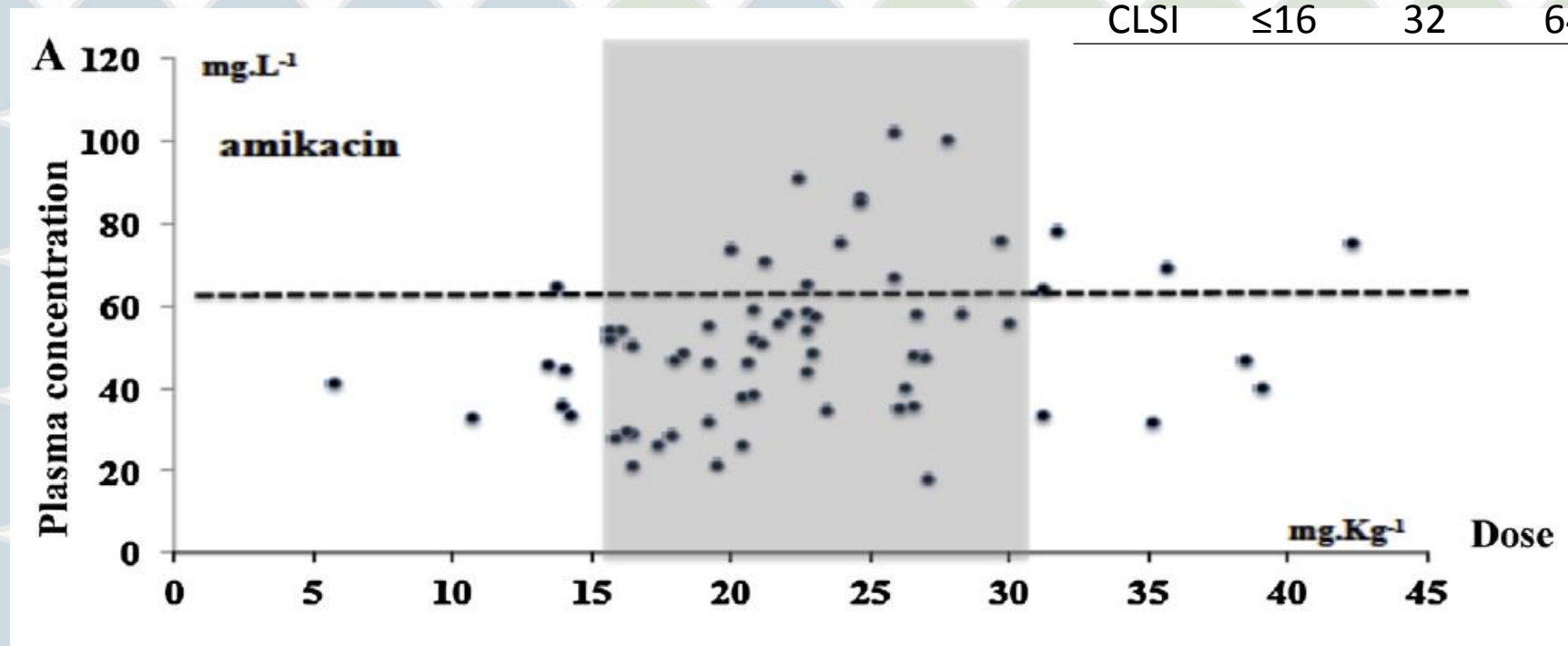
Para Reflexão

- Os aminoglicosídeos são uma opção para uso em associação com betalactâmicos em infecções graves
- Qual interpretação tem melhor correlação com PK/PD?
 - Pontos de corte definidos há mais de 30 anos ou pontos de corte definidos recentemente?

Níveis séricos de amicacina

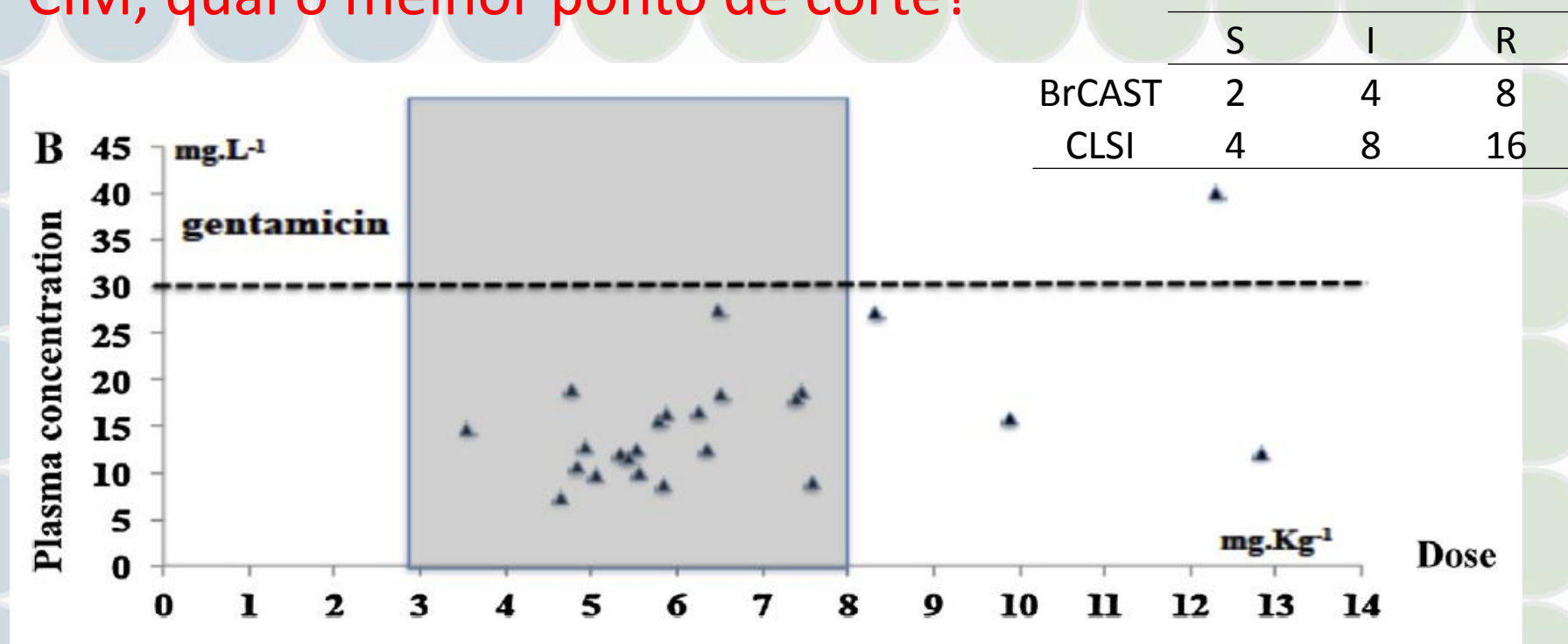
Se o ideal é que a concentração sérica seja 8 a 10 x a CIM, qual o melhor ponto de corte?

	S	I	R
BrCAST	≤8	16	32
CLSI	≤16	32	64



Níveis séricos de gentamicina

Se o ideal é que a concentração sérica seja 8 a 10 x a CIM, qual o melhor ponto de corte?



A mesma *K. pneumoniae* sob pontos de vista distintos

	CIM (mg/L)	BrCAST EUCAST	CLSI
Amicacina	16	I	S
Colistina	8	R	-
Fosfomicina	8	S	-
Imipenem	4	I	R
Meropenem	8	I	R
Tigeciclina	0,5	S	-

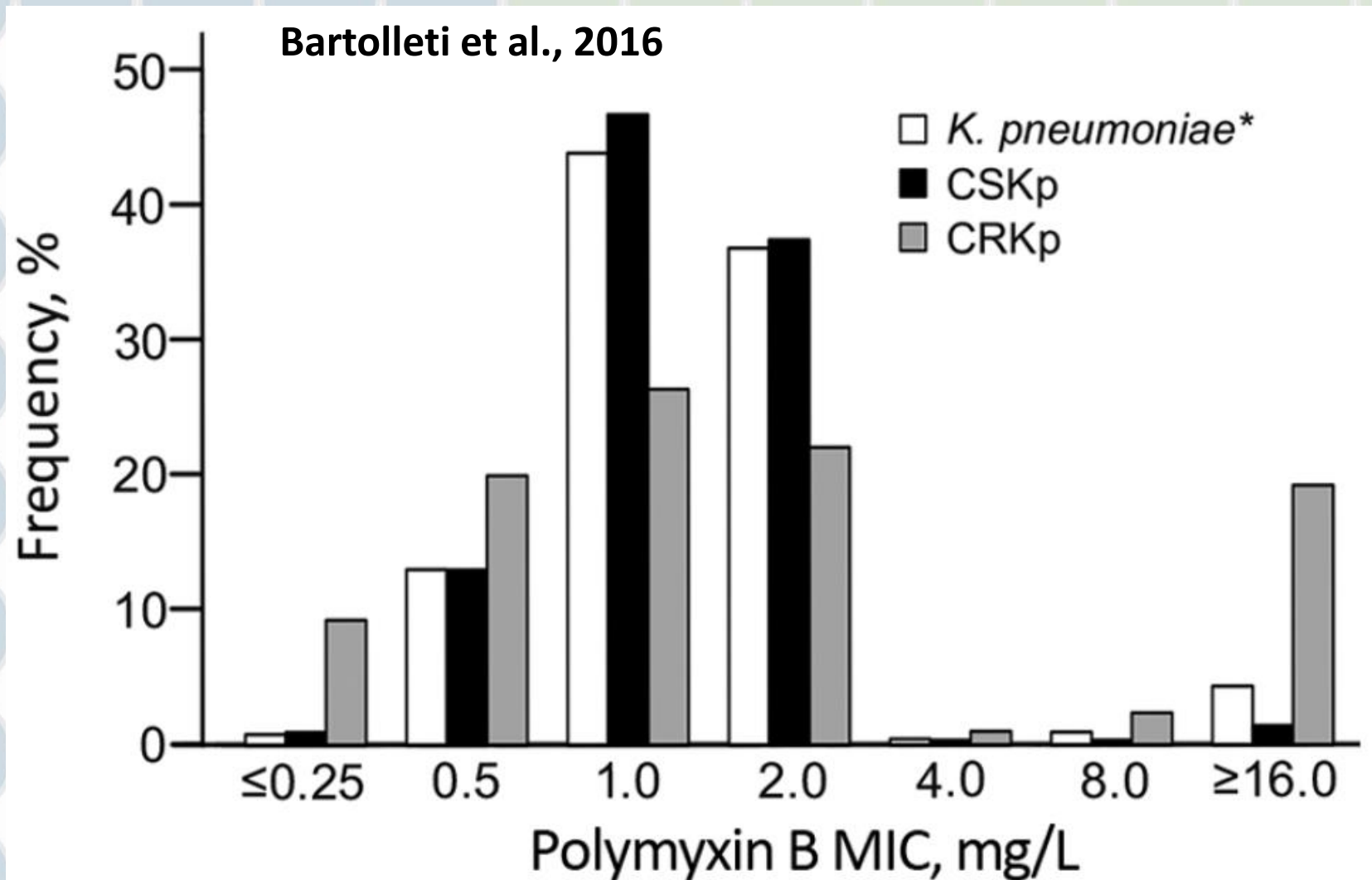
BrCAST-EUCAST – desde 2016

Tetraciclinas	Ponto de corte p/ CIM (mg/L)			Conteúdo do disco (µg)	Ponto de corte p/ diâmetro do halo (mm)		
	S ≤	I	R >		S ≥	I	R <
Doxiciclina	-	-	-		-	-	-
Minociclina	-	-	-		-	-	-
Tetraciclina	-	-	-		-	-	-
Tigeciclina ¹	1 ²	2	>2 ²	15	18 ^A	15-17	<15 ^A

Agentes diversos	Ponto de corte p/ CIM (mg/L)			Conteúdo do disco (µg)	Ponto de corte p/ diâmetro do halo (mm)		
	S ≤	I	R >		S ≥	I	R <
Cloranfenicol	8	-	>8	30	17	-	<17
Colistina	2	-	>2	-	Nota ^A	Nota ^A	Nota ^A
Polimixina B ³	2	-	>2	-	Nota ^A	Nota ^A	Nota ^A

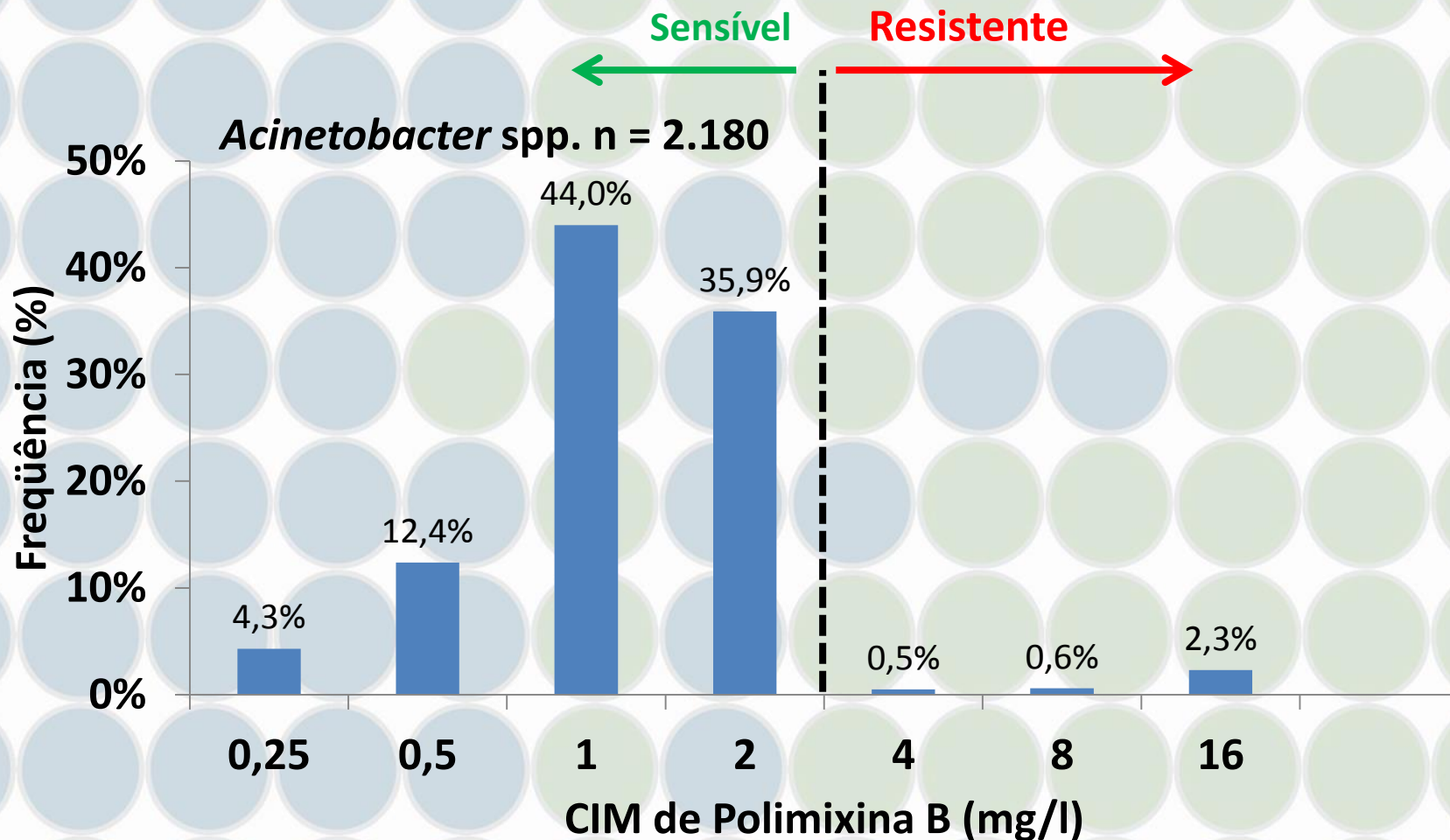
Distribuição de CIMs de Polimixina B

Microdiluição em caldo MH cátion-ajustado –



Distribuição de CIMs de Polimixina B

Microdiluição em caldo MH cátion-ajustado



Fonte: Base de dados Fleury Medicina e Saúde – jan 2011 a dez 2015

Staphylococcus

Glicopeptídeos ¹	Ponto de corte p/ CIM (mg/L)			Conteúdo do disco (µg)	Ponto de corte p/ diâmetro do halo (mm)		
	S ≤	I	R >		S ≥	I	R <
Teicoplanina, <i>S. aureus</i>	2	-	>2		Nota ^A	Nota ^A	Nota ^A
Teicoplanina, estafilococos coagulase negativo	4	-	>4		Nota ^A	Nota ^A	Nota ^A
Vancomicina, <i>S. aureus</i>	2	-	>2		Nota ^A	Nota ^A	Nota ^A
Vancomicina, estafilococos coagulase negativo	4	-	>4		Nota ^A	Nota ^A	Nota ^A

1. A CIM de glicopeptídeos é dependente do método e deve ser determinada por diluição em caldo (referência ISO 20776). *S. aureus* com CIM de 2 mg/L para vancomicina estão no limite da distribuição da CIM do tipo selvagem e pode haver diminuição da resposta clínica. O ponto de corte foi diminuído para 2 mg/L para evitar que isolados intermediários “GISA” sejam reportados, já que infecções graves por “GISA” não são tratáveis com doses elevadas de vancomicina ou teicoplanina.

Staphylococcus – CLSI – M100-S29

Table 2C
Staphylococcus spp.
M02 and M07

Table 2C. (Continued)

Test/Report Group	Antimicrobial Agent	Disk Content	Zone Diameter Interpretive Criteria (nearest whole mm)			MIC Interpretive Criteria (µg/mL)			Comments
			S	I	R	S	I	R	
GLYCOPEPTIDES									
(18) For <i>S. aureus</i> , vancomycin-susceptible isolates may become vancomycin intermediate during the course of prolonged therapy.									
B	Vancomycin (For <i>S. aureus</i>)	—	—	—	—	≤2	4–8	≥16	For use with <i>S. aureus</i> . (19) MIC tests should be performed to determine the susceptibility of all isolates of staphylococci to vancomycin. The disk test does not differentiate vancomycin-susceptible isolates of <i>S. aureus</i> from vancomycin-intermediate isolates, nor does the test differentiate among vancomycin-susceptible, -intermediate, and -resistant isolates of CoNS, all of which give similar size zones of inhibition. (20) Send any <i>S. aureus</i> for which the vancomycin is ≥8 µg/mL to a reference laboratory. See Appendix A. Also refer to Table 3F for <i>S. aureus</i> , Subchapter 3.13.1.7 in M07-A10, and Subchapter 3.9.1.7 in

Inv.

Teicoplanin

30 µg

≥ 14

11–13

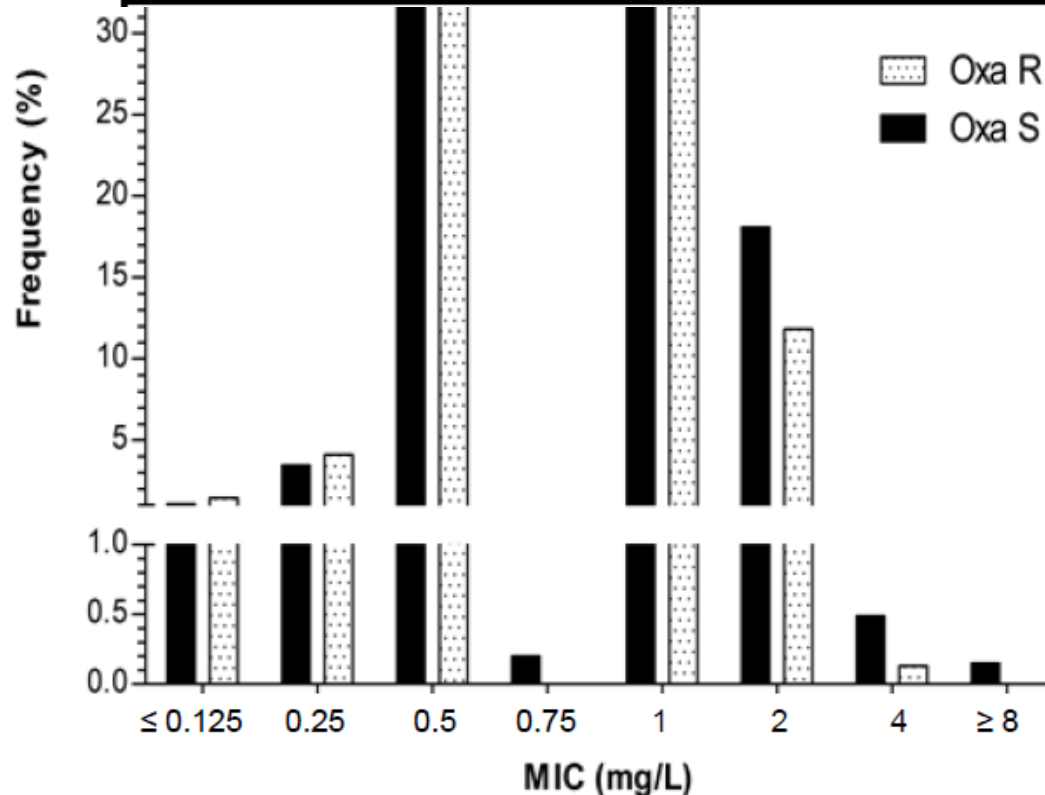
≤ 10

Importante!!!!

- Teicoplanina não é licenciada pelo FDA para uso nos EUA!!!!
- Amplo uso na Europa e Brasil
 - Teicoplanina representa cerca de 60% do uso e glicopeptídeos em hospitais privados em São Paulo
- Utilize os pontos de corte do BrCAST-EUCAST

Glicopeptídeos ¹	Ponto de corte p/ CIM (mg/L)		
	S ≤	I	R >
Teicoplanina, <i>S. aureus</i>	2	-	>2
Teicoplanina, estafilococos coagulase negativo	4	-	>4
Vancomicina, <i>S. aureus</i>	2	-	>2
Vancomicina, estafilococos coagulase negativo	4	-	>4

(A)



Considerações Finais

- O Brasil tem voz ativa com EUCAST e pode se candidatar a membro do comitê gestor do EUCAST
- O EUCAST abre consulta a todos os comitês nacionais antes de implementar mudanças
- As sociedades que formaram o BrCAST garantem perenidade da disponibilidade dos documentos gratuitos e em Português.

Considerações Finais

- As cepas de controle de qualidade são as mesmas preconizadas pelo CLSI, exceto para detecção de mecanismos de resistência, que são um adicional em relação à rotina. Todas essas cepas estão disponíveis na Control-Lab.
- MHS + HTM = MHF ou seja um único meio para microrganismos exigentes (exceto *N. gonorrhoeae*)
- *S. aureus* ATCC 25923 para controle de disco-difusão, microdiluição e gradientes em fita.

Considerações finais

- As normas do BrCAST-EUCAST são as que apresentam maior segurança para o paciente.
- Não estamos mudando, pois não havia padronização oficial. Pela primeira vez na história do Brasil temos uma padronização oficial para testes de sensibilidade.
- Apoie esta iniciativa por convencimento e não pelo fato de ser legislação. Implemente o BrCAST no seu laboratório.