

## Orientações do BrCAST-EUCAST sobre a Interpretação de CIMs para Leveduras Raras sem Pontos de Corte nas Tabelas de Pontos de Corte

2024-03-05

Nas tabelas de pontos de corte para agentes antifúngicos, há espécies e agentes antifúngicos que não possuem pontos de corte numéricos para permitir a interpretação categórica como S (sensível), I (sensível aumentando exposição) ou R (resistente) ou um traço para permitir o relato de "resistente" sem teste. Isso ocorre porque a definição de pontos de corte clínicos requer informações sobre dados de desfecho clínico específicos da espécie, que geralmente não existem para espécies além dos patógenos comuns (*C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*).

As recomendações do BrCAST/ EUCAST sobre os critérios para agentes antifúngicos, que podem ser considerados para uso contra diferentes espécies fúngicas, são apresentadas abaixo nas **Tabelas 1 e 2** e baseiam-se no trabalho apresentado por Astvad et al [3]. A classificação baseia-se em duas premissas importantes. Primeiro, quando os isolados são geneticamente relacionados, assume-se que a patogenicidade e os padrões de sensibilidade intrínseca são semelhantes. Segundo, mesmo que as espécies não sejam filogeneticamente relacionadas, é provável que as leveduras raras respondam à terapia, desde que a CIM seja comparável aos valores observados em isolados selvagens de espécies sensíveis mais prevalentes. Essa segunda suposição pode ser explicada pelo fato de a raridade ser provavelmente devido a uma patogenicidade menor. Além disso, as recomendações de tratamento disponíveis nas diretrizes atuais, baseadas em dados de eficácia in vivo e na experiência clínica, foram levadas em consideração nessa classificação [1,2].

Importante, o BrCAST/EUCAST recomenda contra relatar simplesmente uma interpretação S/I/R (especialmente "S" e "I"), pois o uso dessas abreviações pode induzir o leitor a acreditar que a classificação é baseada na mesma quantidade extensiva de dados que fundamenta os pontos de corte clínicos da EUCAST. Em vez disso, aconselha a usar estratégias alternativas de relato, como comentários no relatório, embora isso possa depender do sistema de laboratório local (ver comentários sugeridos nos relatórios nas **Tabelas 1 e 2**). Qualquer relato alternativo deve garantir que a orientação se baseie no conhecimento disponível e não em todos os dados necessários para a definição formal de pontos de corte. No entanto, R pode ser usado em casos óbvios devido a CIMs altas. Um exemplo poderia ser como indicado nas **Tabelas 1 e 2**.

É desnecessário dizer que é importante garantir que a identificação da espécie esteja correta (por exemplo, usando MALDI-TOF com banco de dados atualizado ou sequenciamento). Além disso, a reprodutibilidade dos testes de sensibilidade pode ser avaliada, retestando o isolado uma ou duas vezes para confirmar que a CIM é estável e representativa do isolado. Isso é especialmente necessário se a CIM estiver próxima dos "valores interpretativos", onde a variação inerente associada às determinações de CIM pode afetar a interpretação. Além disso, a adoção deste guia de interpretação exige que o método de teste de sensibilidade tenha sido devidamente validado e encontrado em concordância com o teste de CIM de referência do BrCAST/EUCAST E.Def 7.4.

Abaixo, na **Tabela 1**, as espécies são agrupadas sob agentes antifúngicos e sensibilidade. **A Tabela 2** lista a sensibilidade para as espécies individuais em ordem alfabética, para fornecer fácil interpretação de um isolado no laboratório clínico.

**Tabela 1. Visão geral da interpretação das CIMs para leveduras raras, classificadas por grupo de suscetibilidade**

<b>Anfotericina B</b>	<b>Anidulafungina</b>	<b>Fluconazol</b>	<b>Voriconazol</b>
<b>Relatar:</b> "A categorização formal da suscetibilidade do organismo não é possível. Uma interpretação cautelosa sugere que o agente pode ser considerado para terapia" quando:			
<b>CIM confirmada <math>\leq 1</math>:</b>  <i>Candida</i> spp., exceto <i>C. lusitaniae</i>  Leveduras raras  <i>Trichosporon</i> spp. (2ª linha)	<b>CIM confirmada <math>\leq 0,06</math>:</b>  <i>C. dubliniensis</i> <i>C. inconspicua</i> <i>C. nivariensis</i> <i>C. norvegensis</i> <i>C. pelliculosa</i> <i>C. utilis</i> <i>L. elongisporus</i> <i>P. kluyveri</i>	<b>CIM confirmada <math>\leq 2</math>:</b>  <i>C. intermedia</i>  <i>C. kefyi</i> [CIM $\leq 1$ ]  <i>C. lusitaniae</i>  <i>C. metapsilosis</i>  <i>C. orthopsilosis</i>  <i>C. utilis</i>  <i>L. elongisporus</i>	<b>CIM confirmada <math>\leq 0,03</math>:</b>  <i>C. intermedia</i> <i>C. kefyi</i> <i>C. lusitaniae</i> <i>C. metapsilosis</i> <i>C. orthopsilosis</i> <i>L. elongisporus</i>
	<b>CIM repetida <math>\leq 0,125</math> ou ausência de mutações fks:</b>  <i>C. intermedia</i> <i>C. lusitaniae</i> <i>C. palmioleophila</i> <i>C. kefyi</i>		
<b>Relatar:</b> "A categorização formal da sensibilidade do organismo não é possível. Uma interpretação cautelosa sugere que o agente pode ser considerado para terapia nas seguintes situações: 1) infecção não grave, 2) dose elevada, 3) consolidação oral, 4) nenhuma opção melhor" quando:			
	<b>CIM confirmada 0,125 - 0,5:</b>  Considerar uso em algumas situações (por exemplo, infecções menos graves, quando não há melhor opção disponível)  <i>C. lipolytica</i> <i>C. magnoliae</i> <i>C. metapsilosis</i> <i>C. orthopsilosis</i> <i>C. pararugosa</i> <i>S. cerevisiae</i> <i>A. adenivorans</i>	<b>CIM confirmada 2-16:</b>  Considerar uso em algumas situações (aumento da dosagem e infecções menos graves)  <i>C. fermentati</i> <i>C. nivariensis</i> <i>C. pararugosa</i> <i>C. pelliculosa</i> <i>C. guilliermondii</i> <i>C. palmioleophila</i> <i>C. bovina</i> <i>T. dermatis</i> (1ª linha alternativa) <i>Cr. neoformans</i> (2ª linha) <i>S. cerevisiae</i> <i>T. asahii</i> (1ª linha alternativa)	<b>CIM confirmada 0,06-0,125:</b> → considerar uso em algumas situações (TDM confirmou exposição suficiente, infecções menos graves ou quando não há melhor opção disponível)  <i>C. fermentati</i> <i>C. guilliermondii</i> <i>C. lipolytica</i> <i>C. nivariensis</i> <i>C. palmioleophila</i> <i>C. pelliculosa</i> <i>C. utilis</i> <i>S. cerevisiae</i> <i>Cr. neoformans</i> [CIM $\leq 0,5$ ] <i>T. dermatis</i> (1ª linha)
<b>Relatar:</b> "R" quando indicado abaixo. Para os outros, relatar: "A categorização formal da sensibilidade do microrganismo não é possível. Uma CIM na faixa indicada sugere que o organismo é do tipo selvagem, mas as CIMs são mais altas do que para espécies comuns de <i>Candida</i> e há dados insuficientes para permitir a interpretação."			

<b>CIM confirmada &gt; 1:</b> Qualquer isolado → considerar resistente	<b>CIM repetida 0,5-1:</b> Sem evidências que permitam recomendações  <i>C. fermentati</i>  <i>C. guilliermondii</i>	<b>CIM confirmada &gt; 16:</b> Relatar como R <i>C. inconspicua</i> <i>C. lipolytica</i> <i>C. magnoliae</i> <i>C. palmiophila</i> <i>C. norvegensis</i> <i>P. kluyveri</i> <i>G. candidum</i> <i>R. mucilaginosa</i> <i>M. capitatus</i> <i>M. clavatus</i> <i>A. adenivorans</i>	<b>CIM confirmada 0,25-1:</b> Sem evidências que permitam recomendações  <i>C. inconspicua</i>  <i>C. norvegensis</i>  <i>P. kluyveri</i>  <i>M. capitatus</i> (1ª linha alternativa)  <i>G. candidum</i> (1ª linha alternativa)
	<b>CIM repetida ≥ 1:</b> Relatar como R <i>Cryptococcus</i> <i>Trichosporon</i>  <i>Magnusiomyces</i>  <i>Geotrichum</i>  <b>Rhodotorula</b> (Contra devido à resistência intrínseca)		<b>Teste de CIM confirmado ≥ 2:</b> Relatar como R  <i>A. adenivorans</i>  <i>R. mucilaginosa</i> (Contra)

Recomendações entre parênteses derivam das diretrizes clínicas [1,2]. Alt: alternativa

**Tabela 2.** Recomendações específicas por espécie em ordem alfabética para a interpretação de CIM pelo BrCAST/EUCAST para leveduras raras sem pontos de corte. Caso a CIM seja confirmada como abaixo do valor indicado, o relatório deve seguir a cor correspondente abaixo da tabela, enquanto valores acima devem ser relatados como R.

	Anfotericina B	Anidulafungina	Fluconazol	Voriconazol
<b>Arxula (Blastobotrys)</b>				
<i>A. adenivorans</i> , ( <i>B. adenivorans</i> )	≤ 1	≤ 0.5	-	-
<b>Candida</b>				
<i>C. bovina</i>	≤ 1		≤ 16	
<i>C. dubliniensis</i>	≤ 1	≤ 0.06		
<i>C. fermentati</i>	≤ 1	≤ 1?	≤ 16	≤ 0.125
<i>C. guilliermondii</i>	≤ 1	≤ 1?	≤ 16	≤ 0.125
<i>C. inconspicua</i>	≤ 1	≤ 0.06	-	≤ 1?
<i>C. intermedia</i>	≤ 1	≤ 0.125 <sup>^</sup>	≤ 2	≤ 0.03
<i>C. kefyr</i>	≤ 1	≤ 0.125 <sup>^</sup>	≤ 2	≤ 0.03
<i>C. lipolytica</i>	≤ 1	≤ 0.5	-	≤ 0.125
<i>C. lusitaniae</i>	-	≤ 0.125 <sup>^</sup>	≤ 2	≤ 0.03
<i>C. magnoliae</i>	≤ 1	≤ 0.5	-	
<i>C. metapsilosis</i>	≤ 1	≤ 0.5	≤ 2	≤ 0.03
<i>C. nivariensis</i>	≤ 1	≤ 0.06	≤ 16	≤ 0.125
<i>C. norvegensis</i>	≤ 1	≤ 0.06	-	≤ 1?
<i>C. orthopsilosis</i>	≤ 1	≤ 0.5	≤ 2	≤ 0.03
<i>C. palmiophila</i>	≤ 1	≤ 0.125 <sup>^</sup>	≤ 16	≤ 0.125
<i>C. pararugosa</i>	≤ 1	≤ 0.5	≤ 16	
<i>C. pelliculosa</i>	≤ 1	≤ 0.06	≤ 16	≤ 0.125
<i>C. utilis</i>	≤ 1	≤ 0.06	≤ 2	≤ 0.125
<b>Cryptococcus</b>	≤ 1	R		

<i>C. neoformans</i>	≤ 1	R	≤ 16*	≤ 0.5
<b>Geotrichum</b>	≤ 1	R		
<i>G. candidum</i>	≤ 1	R	R	≤ 1? "
<b>L. elongisporus</b>	≤ 1	≤ 0.06	≤ 2	≤ 0.03
<b>Magnusiomyces</b>	≤ 1	R		
<i>M. capitatus, M. clavatus</i>	≤ 1	R	R	≤ 1? "
<b>Pichia kluyveri</b>	≤ 1	≤ 0.06	-	≤ 1?
<b>Rhodotorula</b>	≤ 1	R		
<i>R. mucilanginosa</i>	≤ 1	R	R	R
<b>Saccharomyces cerevisiae</b>	≤ 1	≤ 0.5	≤ 16	≤ 0.125
<b>Trichosporon</b>	R *	R		
<i>T. asahii</i>	R *	R	≤ 16"	
	R *	R	≤ 16'	≤ 0.125 '

^Repetir CIM ≤ 0,125 ou ausência de mutações fks

'1ª linha (recomendação das diretrizes [1,2])

"Alternativa de 1ª linha (recomendação das diretrizes [1,2])

\*Terapia de 2ª linha (recomendações das diretrizes [1,2])

"?" A categorização formal da suscetibilidade do organismo não é possível. Uma CIM abaixo do valor indicado sugere que o organismo é do tipo selvagem, mas há dados insuficientes para permitir a interpretação da sensibilidade

A categorização formal da sensibilidade do organismo não é possível. Uma interpretação cautelosa sugere que o agente pode ser considerado para terapia.

A categorização formal da sensibilidade do organismo não é possível. Uma interpretação cautelosa sugere que o agente pode ser considerado para terapia nas seguintes situações: 1) infecção não grave, 2) dose elevada, 3) consolidação oral, 4) nenhuma opção melhor.

"R": relatar como R (resistente)

"-": relatar como R (resistente), teste de CIM não é necessário

## Lista de referências

1. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely OA, Lortholary O. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2014 [cited 2014 Oct 27];20 Suppl 3:76–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24102785>
2. Chen SCA, Perfect J, Colombo AL, Cornely OA, Groll AH, Seidel D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare yeast infections: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. Lancet Infect Dis. 2021;21:e375–86.
3. Astvad KMT, Arikian-Akdagli S, Arendrup MC. A Pragmatic Approach to Susceptibility Classification of Yeasts without EUCAST Clinical Breakpoints. J Fungi [Internet]. 2022;8:141. Available from: <https://www.mdpi.com/2309-608X/8/2/141>