

Aos colegas clínicos:

Sobre as recentes mudanças nos resultados do teste de sensibilidade aos antimicrobianos nos laboratórios de microbiologia clínica - novos critérios interpretativos das categorias S, I e R.

Entre 2019 e 2020, o **Comitê Europeu de Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos (EUCAST)**, após vários anos de discussão e consulta, alterou as definições das categorias de sensibilidade **S, I e R**, porém, mantendo as siglas.

Cada categoria de sensibilidade é definida por "pontos de corte" específicos para cada espécie e agente antimicrobiano. Os pontos de corte correspondem à mínima concentração de determinado antimicrobiano necessária para inibir o crescimento das bactérias e fungos, baseado em estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

As definições de S e R são facilmente interpretadas – em princípio, **sensível (S) incentiva a terapia** enquanto a categoria **resistente (R) é uma forte recomendação para evitar o uso do antimicrobiano**.

Fica implícito que a categoria "**S**" significa "**Sensível na dosagem padrão**" enquanto a categoria "**R**" **desencoraja a terapia** independentemente da dose e modo de administração do antimicrobiano.

A principal diferença ocorre na categoria I (intermediária) que sempre foi problemática. A interpretação desta categoria foi falha para orientar terapia antimicrobiana pois na prática muitas vezes era interpretada como uma escolha pior que a sensível ("quase um R"). De fato, muitos clínicos, microbiologistas, epidemiologistas e agências regulatórias agregavam o I e o R como uma categoria de "Não Sensibilidade". Sendo assim, na prática clínica frente a um isolado I (intermediário) a determinado antimicrobiano, muitas vezes a terapia era escalonada, ou seja, trocada por uma classe de antimicrobiano sensível, geralmente de "maior" espectro de ação.

As novas definições de **S, I e R** enfatizam a estreita relação entre a sensibilidade do microrganismo e a exposição dele no local da infecção. Sendo assim, de acordo com a classificação atual, existem dois níveis de isolados sensíveis e um de resistente. O termo "não sensível" agora abrange apenas microrganismos resistentes. Abaixo segue quadro explicativo da classificação atual

S = Sensível Dose Padrão: Um microrganismo é categorizado como "Sensível Dose Padrão" quando há alta probabilidade de sucesso terapêutico utilizando um regime de **dosagem padrão** do antimicrobiano.

I = Sensível Aumentando Exposição: Um microrganismo é categorizado como "Sensível Aumentando Exposição" quando há elevada probabilidade de sucesso terapêutico porque **a exposição ao antimicrobiano é aumentada** pelo ajuste do regime de dosagem ou por aumento da sua concentração no local da infecção.

R = Resistente: Um microrganismo é categorizado como "Resistente" quando há uma alta probabilidade de **falha terapêutica** mesmo quando há maior exposição.

A **dose** é a quantidade do antimicrobiano administrada ao paciente. Já a **exposição** inclui dose, modo de administração, e tanto a farmacocinética geral quanto a farmacocinética no local da infecção. As doses para as quais os pontos de corte foram revisados para corresponder às novas definições estão listadas em um documento específico (BrCAST: pontos de corte clínicos e dosagem de antibióticos), também fazem parte da tabela de pontos de corte.

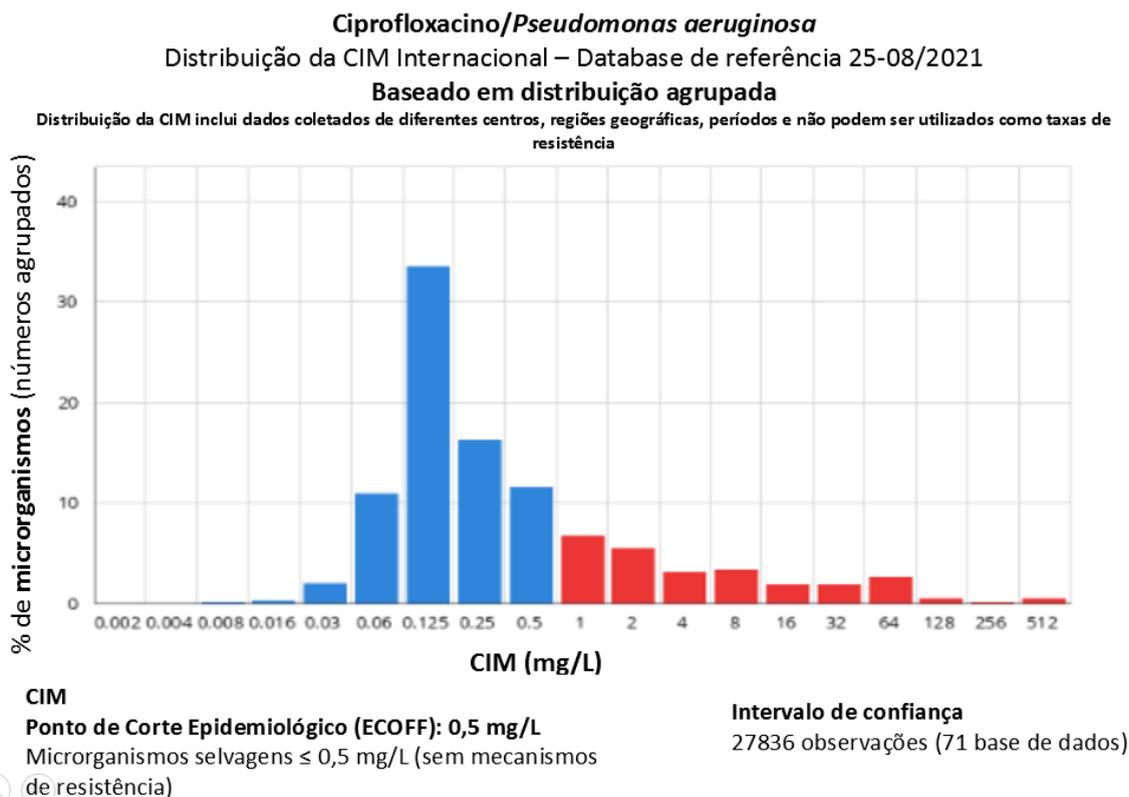
[01 - Tabela-pontos-de-corte-clinicos-BrCAST-v1-mar-2021.](#)

Podemos elucidar a aplicação das novas definições quando temos alguns microrganismos, **intrinsecamente menos sensíveis** a determinado

antimicrobiano e que **nunca alcançarão uma categoria de "Sensível dose padrão"**.

Nesses casos, de acordo com o documento do BrCAST, não permitirá que o laboratório libere a categoria **S "sensível dose padrão"** para esta combinação agente/antimicrobiano; será possível apenas liberação da **categoria I "sensível aumentando exposição" ou R "resistente"**. No caso de isolados categorizados como I "sensível aumentando exposição", uma maior concentração do antimicrobiano deve ser utilizada aumentando a dose ou aumentando o tempo de infusão do mesmo para atingir concentração adequada a fim de aumentar a chance de sucesso clínico. Isso tem por objetivo garantir maior segurança no uso do antimicrobiano no tratamento da infecção.

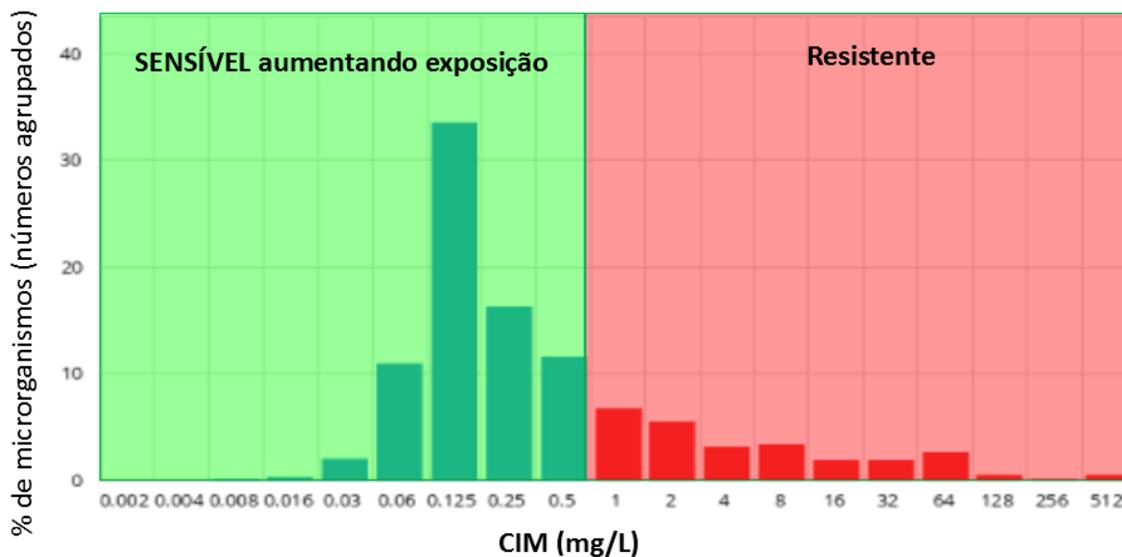
Podemos exemplificar o conceito acima em isolados de *Pseudomonas aeruginosa* e ciprofloxacina: mesmo isolados desprovidos de quaisquer mecanismos de resistência são categorizados como I "sensível, aumentando exposição". Para mais exemplos, consulte a **tabela 1**.



Ciprofloxacino/*Pseudomonas aeruginosa*
Distribuição da CIM Internacional – Database de referência 25-08/2021

Baseado em distribuição agrupada

Distribuição da CIM inclui dados coletados de diferentes centros, regiões geográficas, períodos e não podem ser utilizados como taxas de resistência



CIM

Ponto de Corte Epidemiológico (ECOFF): 0,5 mg/L

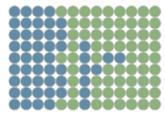
Microrganismos selvagens ≤ 0,5 mg/L (sem mecanismos de resistência)

Intervalo de confiança

27836 observações (71 base de dados)

Entretanto, para a maioria dos microrganismos/antimicrobianos todas as três categorias são mantidas. Abaixo, exemplificamos esta situação com o *Streptococcus pneumoniae* e benzilpenicilina: microrganismos com mecanismos de resistência com expressão discreta ainda podem ser tratados com elevada probabilidade de sucesso terapêutico.

Neste exemplo, microrganismos com valores de CIM entre 0,125 a 2 mg/L são relatados como sensíveis aumentando exposição para lembrar aos clínicos da necessidade de maior exposição do antimicrobiano.



BrCAST

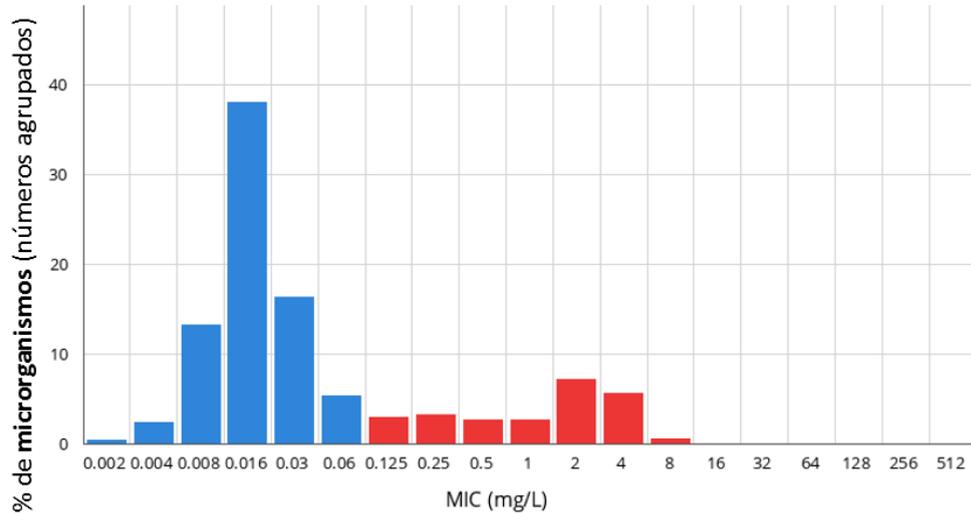
Brazilian Committee on
Antimicrobial Susceptibility Testing

Benzilpenicilina/*Streptococcus pneumoniae*

Distribuição da CIM Internacional – Database de referência 26-08/2021

Baseado em distribuição agrupada

Distribuição da CIM inclui dados coletados de diferentes centros, regiões geográficas, períodos e não podem ser utilizados como taxas de resistência



CIM

Ponto de Corte Epidemiológico (ECOFF): 0,064 mg/L

Microrganismos selvagens $\leq 0,064$ mg/L (sem mecanismos de resistência)

Intervalo de confiança

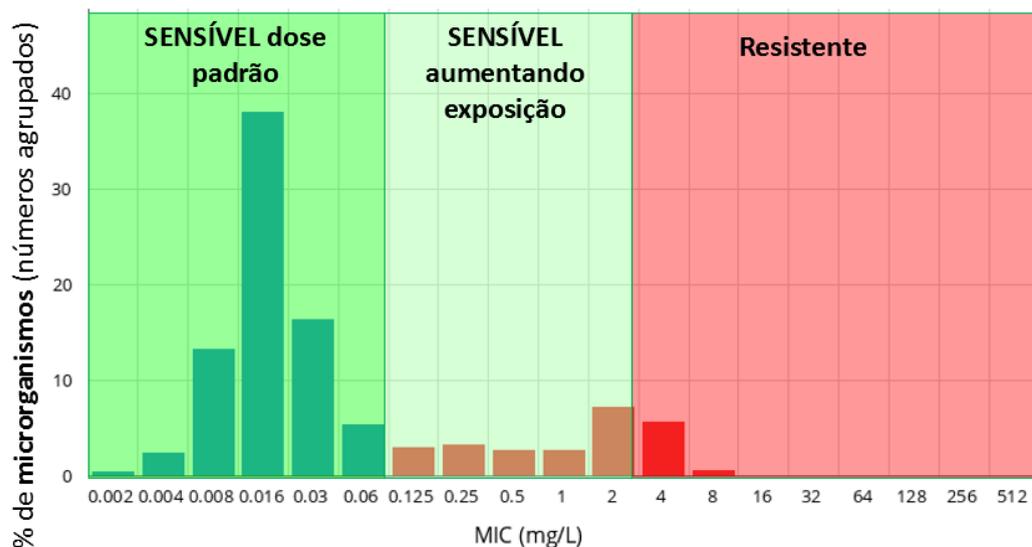
36281 observações (33 bases de dados)

Benzilpenicilina/*Streptococcus pneumoniae*

Distribuição da CIM Internacional – Database de referência 26-08/2021

Baseado em distribuição agrupada

Distribuição da CIM inclui dados coletados de diferentes centros, regiões geográficas, períodos e não podem ser utilizados como taxas de resistência



CIM

Ponto de Corte Epidemiológico (ECOFF): 0,064 mg/L

Microrganismos selvagens $\leq 0,064$ mg/L (sem mecanismos de resistência)

Intervalo de confiança

36281 observações (33 bases de dados)

Para finalizar, uma pergunta importante para elucidar esta questão é: Por que os pontos de corte para *Pseudomonas aeruginosa* são diferentes para ceftazidima ($\leq 0,001$, R > 8 mg / L) e ceftazidima-avibactam (≤ 8 , R > 8 mg / L)? Ambos possuem o mesmo agente ativo, os modos de administração são idênticos, e o inibidor não possui atividade inerente?

Para ceftazidima há dois níveis de dosagem aceitos, enquanto para ceftazidima-avibactam há apenas uma dose aceita e esta corresponde à dose alta de ceftazidima. O resultado lógico disso é que para *P. aeruginosa*, os laudos podem apresentar ceftazidima I **“Sensível aumentando exposição”** ou R, enquanto ceftazidima-avibactam o laudo pode apresentar S **“sensível dose padrão”** ou R.

Em conclusão, as novas definições dos pontos de corte ressaltam que ao invés de dois níveis de resistência (antigo I e R) passamos a ter dois níveis de sensibilidade (novo I e S). O **“I” não é pior do que o “S”**, apenas indica que uma exposição do antimicrobiano é necessária para aumentar a probabilidade de sucesso terapêutico frente a certos isolados. Isso visa garantir segurança do uso do antimicrobiano para o paciente e uso adequado na tentativa de poupar fármacos com espectro maior.

Tabela 1: Lista dos agentes e pontos de corte em que o “sensível aumentando exposição” deverá substituir o sensível dose padrão. O ponto de corte arbitrário $S \leq 0,001$ assegura que o isolado nunca será liberado como “sensível dose padrão”.

Agente	Antimicrobiano	S ≤ (sensível dose padrão)	I (sensível aumentando exposição)	R > (resistente)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperacilina e Piperacilina-tazobactam	0,001	0,002-16	16
	Ticarcilina e ticarcilina-clavulanato	0,001	0,002-16	16
	Cefepima	0,001	0,002-8	8
	Ceftazidima	0,001	0,002-8	8
	Aztreonam	0,001	0,002-16	16
	Imipenem	0,001	0,002-4	4
	Ciprofloxacina	0,001	0,002-0,5	0,5
	Levofloxacina	0,001	0,002-1	1
<i>E. coli</i>	Temocillina	0,001	0,002-16	16
	Cefazolina	0,001	0,002-4	4
	Cefuroxima	0,001	0,002-8	8
<i>S. maltophilia</i>	Sulfa-trimetoprim	0,001	0,002-2	2
<i>Acinetobacter</i> spp.	Doripenem	0,001	0,002-2	2
	Ciprofloxacina	0,001	0,002-1	1
<i>Staphylococcus</i> spp.	Ciprofloxacina	0,001	0,002-1	1
	Levofloxacina	0,001	0,002-1	1
<i>Streptococcus</i> A,B,C & G	Levofloxacina	0,001	0,002-2	2
<i>S. pneumoniae</i>	Cefaclor	0,001	0,002-0,5	0,5
	Levofloxacina	0,001	0,002-2	2
<i>Haemophilus</i> spp.	Amoxicilina oral e Amoxicilina - clavulanato	0,001	0,002-2	2