

Orientações do EUCAST sobre a Interpretação das Concentrações Inibitórias Mínimas para Leveduras Raras sem Pontos de Corte Clínicos Definidos

2024-06-19

Versão BrCAST, válida a partir de 13-11-2024

Nas tabelas de pontos de corte para agentes antifúngicos, há espécies e agentes antifúngicos que não possuem pontos de corte clínicos que permitem a interpretação categórica como S (sensível), I (intermediário ou sensível aumento de exposição), ou R (resistente), ou um traço para “permitir a notificação de resistente sem testes”. 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 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 [1]. A classificação fundamenta-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 concentração inibitória mínima (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, para essa classificação, foram levados em consideração as recomendações de tratamento das diretrizes atuais, fundamentadas em dados de eficácia *in vivo* e na experiência clínica [2,3].

Importante destacar que o 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 do EUCAST. Em substituição, o EUCAST aconselha a usar estratégias alternativas de interpretação do resultado, 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 valores de CIMs altos. Um exemplo poderia ser o 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 da EUCAST E.Def 7.4.

As alterações em comparação com a 1ª versão (datada de 2024-03-05) são que os travessões ("") foram substituídos por R, *C. dubliniensis* foi excluída, pois os pontos de cortes clínicos foram definidos, e a espécie (*Trichosporon dermatitis*) foi especificada na Tabela 2.

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

Anfotericina B	Anidulafungina	Fluconazol	Voriconazol
<p>Relatar: "A categorização formal da sensibilidade do organismo não é possível. Uma interpretação cautelosa sugere que o agente pode ser considerado para terapia" quando:</p>			
<p>CIM confirmada ≤ 1: <i>Candida</i> spp. exceto <i>C. lusitaniae</i></p> <p>Leveduras raras <i>Trichosporon</i> spp. (2ª linha)</p>	<p>CIM confirmada ≤ 0,06: <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></p> <p>CIM repetida ≤ 0,125 ou ausência de mutações fks: <i>C. intermedia</i> <i>C. lusitaniae</i> <i>C. palmioleophila</i> <i>C. kefyri</i></p>	<p>CIM confirmada ≤ 2: <i>C. intermedia</i> <i>C. kefyri</i> (CIM ≤ 1) <i>C. lusitaniae</i> <i>C. metapsilosis</i> <i>C. orthopsilosis</i> <i>C. utilis</i> <i>L. elongisporus</i></p>	<p>CIM confirmada ≤ 0,03: <i>C. intermedia</i> <i>C. kefyri</i> <i>C. lusitaniae</i> <i>C. metapsilosis</i> <i>C. orthopsilosis</i> <i>L. elongisporus</i></p>
<p>Relatar: "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:</p>			
	<p>CIM confirmada 0,125-0,5: Considerar uso em algumas situações (por exemplo: infecções menos graves, quando não há melhor opção disponível)</p> <p><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. adeninivorans</i></p>	<p>CIM confirmada 2-16: Considerar uso em algumas situações (por exemplo: aumento da dosagem e infecções menos graves)</p> <p><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. dermatitis</i> (1ª linha alternativa) <i>C. neoformans</i> (2ª linha) <i>S. cerevisiae</i> <i>T. asahii</i> (1ª linha alternativa)</p>	<p>CIM confirmada 0,06-0,125: Considerar uso em algumas situações (TDM confirmou exposição suficiente, infecções menos graves, quando não há melhor opção disponível)</p> <p><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>C. neoformans</i> (CIM ≤ 0,5) <i>T. dermatitis</i> (1ª linha)</p>
<p>Relatar: "R" quando indicado abaixo. Para os outros, relatar: "A categorização formal da sensibilidade do organismo 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 os dados são insuficientes para permitir a interpretação."</p>			
<p>CIM confirmada >1: Qualquer isolado considerar resistente</p>	<p>Repetir CIM 0,5-1: Sem evidências que permitam recomendações</p> <p><i>C. fermentati</i> <i>C. guilliermondii</i></p> <p>Repetir CIM ≥1: Relatar como resistente</p> <p><i>Cryptococcus</i> <i>Trichosporon</i> <i>Magnusiomyces</i> <i>Geotrichum</i> <i>Rhodotorula</i> (devido à resistência intrínseca)</p>	<p>CIM confirmada >16: Relatar como resistente</p> <p><i>C. inconspicua</i> <i>C. lipolytica</i> <i>C. magnoliae</i> <i>C. palmioleophila</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. adeninivorans</i></p>	<p>CIM confirmada 0,25-1: Sem evidências que permitam recomendações</p> <p><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)</p> <p>Teste de CIM confirmado ≥2: Relatar como resistente</p> <p><i>A. adeninivorans</i> <i>R. mucilaginosa</i> (contra)</p>

Recomendações entre parênteses derivam das diretrizes clínicas [2,3]. Alt: alternativa

Tabela 2. Recomendações específicas por espécie em ordem alfabética para a interpretação de CIM pela EUCAST para leveduras raras sem pontos de corte clínico. 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
Arxula (Blastobotrys)				
<i>A. adenivorans</i> , (<i>B. adenivorans</i>)	≤ 1	≤ 0,5	R	R
Candida				
<i>C. bovina</i>	≤ 1		≤ 16	
<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	R	≤ 1?
<i>C. intermedia</i>	≤ 1	≤ 0,125 [^]	≤ 2	≤ 0,03
<i>C. kefyr</i>	≤ 1	≤ 0,125 [^]	≤ 2	≤ 0,03
<i>C. lipolytica</i>	≤ 1	≤ 0,5	R	≤ 0,125
<i>C. lusitanae</i>	R	≤ 0,125 [^]	≤ 2	≤ 0,03
<i>C. magnoliae</i>	≤ 1	≤ 0,5	R	
<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	R	≤ 1?
<i>C. orthopsilosis</i>	≤ 1	≤ 0,5	≤ 2	≤ 0,03
<i>C. palmiophila</i>	≤ 1	≤ 0,125 [^]	≤ 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
Cryptococcus				
<i>C. neoformans</i>	≤ 1	R	≤ 16*	≤ 0,5
Geotrichum				
<i>G. candidum</i>	≤ 1	R	R	≤ 1? "
<i>L. elongisporus</i>	≤ 1	≤ 0,06	≤ 2	≤ 0,03
Magnusiomyces				
<i>M. capitatus</i> , <i>M. clavatus</i>	≤ 1	R	R	≤ 1? "
<i>Pichia kluyveri</i>	≤ 1	≤ 0,06	R	≤ 1?
Rhodotorula				
<i>R. mucilaginosa</i>	≤ 1	R	R	R
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	≤ 1	≤ 0,5	≤ 16	≤ 0,125
Trichosporon				
<i>T. asahii</i>	R *	R	≤ 16"	
<i>T. dermatis</i>	R *	R	≤ 16'	≤ 0,125 '

[^]Repetir CIM ≤ 0,125 ou ausência de mutações *fkx*

'Terapia de 1ª linha (recomendação das diretrizes [2,3])

"Terapia Alternativa de 1ª linha (recomendação das diretrizes [2,3])

*Terapia de 2ª linha (recomendações das diretrizes [2,3])

"?" A categorização formal da sensibilidade 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).

Lista de referências

1. Astvad KMT, Arikan-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>
2. 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>
3. 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.