

## Alerta sobre o uso de testes de gradiente de concentração para CIM de benzilpenicilina em *Streptococcus pneumoniae*

Versão EUCAST de agosto de 2025

Versão BrCAST de maio de 2026

Os pontos de corte de benzilpenicilina para *Streptococcus pneumoniae*, de acordo com BrCAST-EUCAST, são **S ≤0,06 mg/L** e **R >1 mg/L** para indicações clínicas diferentes de meningite. Isolados com resultado positivo na triagem para resistência aos betalactâmicos (com disco de oxacilina de 1 µg) apresentam valores de CIM de benzilpenicilina acima de 0,06 mg/L. Esses isolados são categorizados como "**sensível, aumentando exposição**" (**I**), situação em que podem ser tratados com benzilpenicilina desde que a dosagem seja ajustada de acordo com o valor da CIM, ou como **resistente (R >1 mg/L)**, situação em que a benzilpenicilina, e frequentemente muitos outros agentes betalactâmicos, devem ser evitados para tratamento.

Até 2024, a recomendação do EUCAST era determinar a CIM para benzilpenicilina em todos os isolados de *S. pneumoniae* positivos no teste de triagem. Em 2024, o EUCAST publicou pontos de corte para o método de disco-difusão de benzilpenicilina 1 U para serem utilizados em isolados positivos na triagem, a fim de categorizar a benzilpenicilina como "sensível, aumentando exposição" ou "resistente". Para laboratórios que ainda utilizam a determinação da CIM para a categorização S, I ou R da benzilpenicilina em *S. pneumoniae*, é fundamental utilizar métodos validados e reconhecidos, especialmente em isolados com CIMs de benzilpenicilina na faixa de 0,5–4 mg/L.

Após questionamentos da NEQAS, EARS-Net e usuários do EUCAST, o EDL (Laboratório de Desenvolvimento do EUCAST) investigou a acurácia dos testes de gradiente de concentração de benzilpenicilina Etest™ (bioMérieux) e MTS™ (Liofilchem). Ambos foram testados em ágar Mueller-Hinton-F (MH-F) preparados internamente, utilizando meio base da Oxoid (Thermo Fisher Scientific) e da BD (BBL). A microdiluição em caldo usando caldo MH-F foi utilizada como método de referência.

**Ambos os testes de gradiente de concentração, subestimaram frequentemente os valores da CIM em uma ou mais diluições.** Na faixa próxima ao ponto de corte de resistência (0,5–4 mg/L), e com alguma variação entre os meios MH-F e os dois testes avaliados, 0–37% dos valores coincidiram com a CIM de referência, 63–100% ficaram abaixo e 0–10% acima da CIM de referência. Portanto, observou-se um claro viés negativo nos resultados dos testes. Esse achado é particularmente preocupante na faixa próxima ao ponto de corte de resistência (R). Os laboratórios que utilizam testes de gradiente de concentração devem reconhecer essa limitação metodológica, e valores de CIM entre 0,5–4 mg/L devem ser confirmados por microdiluição em caldo.

**Disco-difusão:** O teste de triagem com disco de oxacilina de 1 µg pode ser usado para (1) rastrear resistência aos betalactâmicos e (2) excluir resistência a vários agentes betalactâmicos.

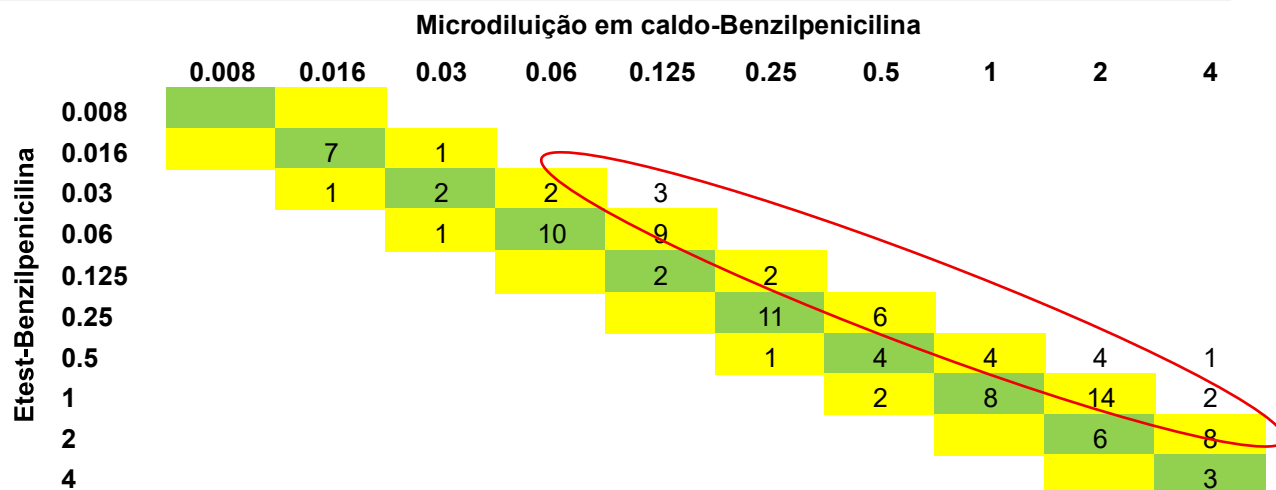
(1) *S. pneumoniae* com halo de inibição para oxacilina de 1 µg <20 mm possuem mecanismos de resistência aos betalactâmicos. Nesses isolados, o teste de disco-difusão de benzilpenicilina pode ser utilizado para categorizar a benzilpenicilina como "sensível, aumentando exposição" ou "resistente". O EUCAST não recomenda o uso de testes de gradiente de concentração para categorizar a benzilpenicilina em isolados com triagem positiva.

(2) *S. pneumoniae* com halo de inibição para oxacilina de 1 µg ≥9 mm não são resistentes à ampicilina, amoxicilina e amoxicilina-ácido clavulânico, piperacilina-tazobactam, cefotaxima, ceftriaxona, cefepima ou ceftarolina. Esses antimicrobianos podem ser reportados como "sensíveis", sem testes adicionais. Entretanto, isolados com halos <9 mm não devem ser categorizados como resistentes a esses agentes e requerem testes adicionais.

**Avaliação do desempenho dos testes de gradiente (Etest da bioMérieux e MTS da Liofilchem) em dois meios de cultura distintos versus microdiluição em caldo para determinação dos valores de CIM de benzilpenicilina.**

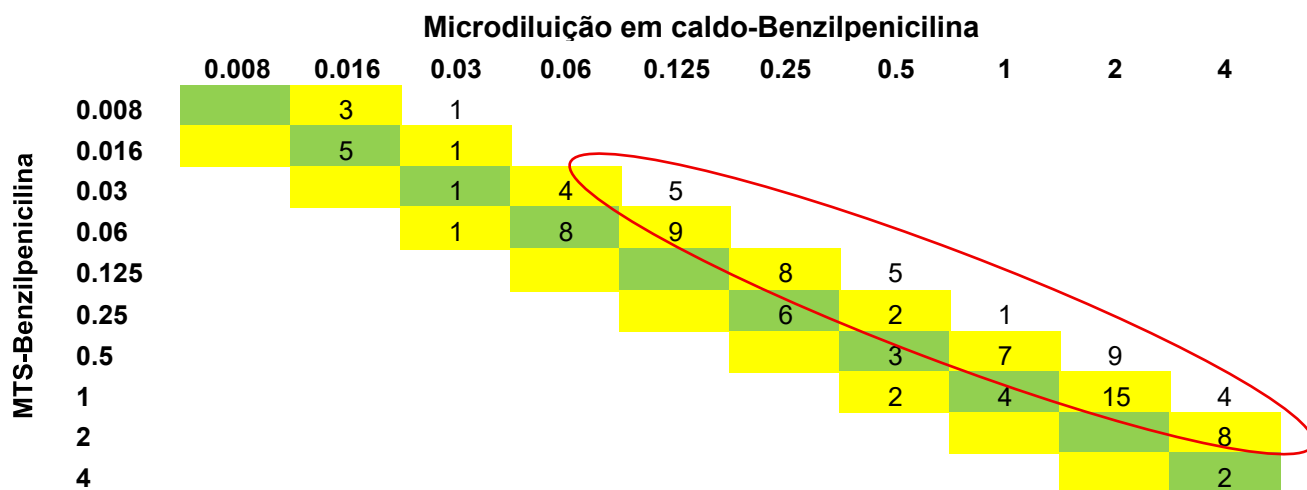
A concordância essencial (CE) e o viés (bias) foram calculados de acordo com a ISO 20776-2 (2021). Os limites aceitáveis são  $\geq 90\%$  de CE e menor que  $\pm 30\%$  de viés.

**Etest, bioMérieux**



Concordância essencial	91%
Viés	-45%

**MTS, Liofilchem**



Concordância essencial	78%
Viés	-69%