

Documento de orientação do BrCAST-EUCAST sobre endocardite infecciosa:

Comunicação dos resultados dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos

Versão do EUCAST de dezembro de 2024
Versão do BrCAST, válida a partir de 30.05.2025

A endocardite infecciosa é uma condição grave que requer tratamento padronizado e multidisciplinar, tanto para diagnóstico quanto para o tratamento. O tratamento direcionado correto é crucial para reduzir a mortalidade e a morbidade. Em 2023, a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) publicou diretrizes atualizadas para o tratamento da endocardite (1). Os regimes terapêuticos baseados na concentração inibitória mínima (CIM) foram substituídos por diretrizes baseadas na categorização S-I-R obtida utilizando os pontos de corte clínicos do BrCAST-EUCAST.

O tratamento antimicrobiano da endocardite requer o uso de altas dosagens por um período prolongado para garantir a exposição antimicrobiana adequada. Devido à penetração reduzida de antimicrobianos nas vegetações, as dosagens utilizadas na endocardite são maiores que a dose padrão e dose alta do BrCAST-EUCAST, e são geralmente máximas. Assim, os pontos de corte para endocardite do BrCAST-EUCAST não incluem a categoria “I” (sensível, aumentando exposição), mas pressupõem que a exposição máxima seja alcançada.

O BrCAST-EUCAST analisou os antimicrobianos indicados pelas diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia para *Streptococcus* do grupo viridans (quadro 7 da referência 1), outros *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. (quadro 8 da referência 1), *Enterococcus* spp. (quadro 9 da referência 1), *Haemophilus influenzae* e *Kingella kingae*, bem como os agentes utilizados para o tratamento oral de acompanhamento (quadro S9 da referência 1). Os pontos de corte para endocardite são baseados em valores de corte epidemiológicos (ECOFFs). Uma exceção é o ponto de corte para benzilpenicilina em tratamento combinado para *Streptococcus* do grupo viridans, ver abaixo. Somente quando os pontos de corte para endocardite diferem do ponto de corte para outras indicações, eles são incluídos na tabela de pontos de corte como uma linha adicional.

O objetivo deste documento é fornecer orientações e informações básicas sobre os pontos de corte do BrCAST-EUCAST e os testes recomendados para isolados de endocardite. A orientação clínica sobre o tratamento, incluindo os regimes posológicos recomendados, é fornecida nas diretrizes da ESC.

Recomendações gerais

O teste de sensibilidade aos antimicrobianos pode ser realizado por disco-difusão ou por um método de determinação da CIM, conforme descrito nas tabelas de pontos de corte. **No entanto, não é necessário relatar uma CIM no caso de endocardite.**

Quando a ceftriaxona é utilizada em combinação com aminopenicilinas para o tratamento de endocardite com *Enterococcus* spp., o BrCAST-EUCAST **não recomenda o teste de ceftriaxona**, pois o fenótipo esperado é resistente e não prediz o desfecho clínico. Não está disponível um método que poderia prever a utilidade clínica desta combinação.

Tratamento oral (terapia de transição para tratamento oral)

Para antimicrobianos orais utilizados na transição para tratamento oral da endocardite em que os pontos de corte clínicos não são fornecidos (por exemplo, moxifloxacina para *Enterococcus faecalis* e moxifloxacina e rifampicina para *Streptococcus* do grupo viridans), a resistência adquirida deve ser excluída utilizando os ECOFFs. Os isolados não devem ser reportados como sensíveis, mas como "desprovidos" ou "em posse" de mecanismos de resistência. Isso é explicado nas notas presentes nas tabelas de ponto de corte.

O BrCAST-EUCAST não incluiu uma nota para rifampicina e *Enterococcus* spp. devido ao ECOFF ser muito alto para *E. faecalis* (8 mg/L) e à falta de evidência de eficácia clínica.

Streptococos do grupo viridans

O disco de benzilpenicilina 1U pode ser utilizado como triagem para rastrear resistência a β -lactâmicos. Isolados negativos na triagem podem ser relatados sensíveis aos seguintes β -lactâmicos: benzilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, cefotaxima, ceftriaxona e carbapenêmicos. Para isolados positivos na triagem, o antimicrobiano destinado ao tratamento deve ser submetido a testes de sensibilidade.

As diretrizes da ESC recomendam o uso de benzilpenicilina/amoxicilina/ceftriaxona em combinação com gentamicina para isolados que, por pontos de corte anteriores (tabelas de pontos de corte BrCAST-EUCAST até 2024) foram categorizados como sensíveis à benzilpenicilina e exposição aumentada. A evidência clínica para esta recomendação é fraca e baseada em estudos menores retrospectivos (2). Um estudo retrospectivo francês incluindo 414 casos de endocardite estreptocócica demonstrou uma mortalidade mais alta em pacientes com endocardite por *Streptococcus* do grupo viridans com uma CIM de amoxicilina entre 0,25 e 2 mg/L em comparação com a CIM $\leq 0,125$ mg/L (3). O resultado não melhorou quando a amoxicilina foi combinada com um aminoglicosídeo. Um grande estudo retrospectivo espanhol com 914 casos de endocardite por *Streptococcus* do grupo viridans, comparou o resultado em pacientes com *Streptococcus* sensíveis à benzilpenicilina (n = 688, PEN S com CIM $\leq 0,125$ mg/L) e sensível aumentando exposição (n = 226, PEN-I) (4). Apenas 48 pacientes (21,2%) no grupo PEN-I receberam benzilpenicilina em combinação com um aminoglicosídeo, enquanto 72 (31,9%) receberam monoterapia com cefalosporina e 67 (29,6%) cefalosporina em combinação com um aminoglicosídeo. Não houve diferença significativa na mortalidade ou recidiva nos dois grupos. No entanto, o resultado não foi avaliado em

relação à CIM da benzilpenicilina.

O BrCAST-EUCAST reconhece que as evidências para o tratamento com benzilpenicilina de *Streptococcus* do grupo viridans com benzilpenicilina CIM de 0,5 - 1 mg/L não são claras. Portanto, esses isolados não devem ser relatados como sensíveis, mas sim com um comentário de que a benzilpenicilina, quando utilizada para esses isolados, deve ser combinada com outra terapia ativa. Na tabela de pontos de corte, isso é exibido como uma linha extra para "Benzilpenicilina (endocardite, em combinação com outro tratamento antimicrobiano)" com pontos de corte entre parênteses. Isolados com um halo de inibição (disco-difusão) de benzilpenicilina <12 mm, correspondente a uma CIM >1 mg/L, devem ser reportados como resistentes à benzilpenicilina.

Referência bibliográfica

1. Delgado, Victoria et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *European heart journal* vol. 44,39 (2023): 3948-4042. doi:10.1093/eurheartj/ehad193
2. Knoll, Bettina et al. Infective endocarditis due to penicillin-resistant viridans group streptococci. *Clinical infectious diseases* vol. 44,12 (2007): 1585-92. doi:10.1086/518174
3. Pilimis, B et al. Be careful about MICs to amoxicillin for patients with Streptococci-related infective endocarditis. *International journal of antimicrobial agents* vol. 53,6 (2019): 850- 854. doi:10.1016/j.ijantimicag.2019.03.002
4. Escrihuela-Vidal, Francesc et al. Impact of Intermediate Susceptibility to Penicillin on Antimicrobial Treatment and Outcomes of Endocarditis Caused by Viridans and Gallolyticus Group Streptococci. *Clinical infectious diseases* vol. 77,9 (2023): 1273-1281. doi:10.1093/cid/ciad375