

Documento de orientação do BrCAST-EUCAST sobre endocardite infecciosa:

Comunicação de resultados dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos

Versão EUCAST de novembro de 2025

Versão BrCAST de maio de 2026

(Alteração: inclusão de critérios de triagem para benzilpenicilina)

Contexto

A endocardite infecciosa é uma condição grave, que requer abordagem padronizada e multidisciplinar tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento. A terapia antimicrobiana adequada e direcionada é crucial para reduzir a mortalidade e a morbidade. Historicamente, diretrizes internacionais e locais incluíam pontos de corte baseados em CIM (Concentração Inibitória Mínima) para orientar a escolha e a dosagem de antimicrobianos. Entretanto, esses pontos de corte foram pouco documentados e apresentam desafios metodológicos, frequentemente dividindo ou desconsiderando a população tipo selvagem (*wild type*). Em 2023, a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) publicou diretrizes atualizadas para o manejo de endocardite (1). Nessas diretrizes, os regimes terapêuticos orientados pela CIM foram substituídos por diretrizes baseadas na categorização S-I-R obtida utilizando os pontos de corte clínicos do BrCAST-EUCAST.

O objetivo deste documento é fornecer orientações e informações de base sobre os pontos de corte do BrCAST-EUCAST e os testes recomendados para microrganismos isolados de endocardite. As orientações clínicas sobre o tratamento, incluindo os regimes posológicos recomendados, são fornecidas nas diretrizes da ESC ou em diretrizes nacionais.

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 doses utilizadas no tratamento da endocardite são frequentemente superiores às doses padrão do EUCAST e não são baseadas em princípios de farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD). Portanto, o conceito de dose padrão (S) e dose com aumento de exposição (I) não pode ser aplicado neste contexto. Assim, os pontos de corte do BrCAST-EUCAST para endocardite não incluem a categoria I, pressupondo que sejam utilizadas as doses recomendadas nas diretrizes da ESC (1).

O EUCAST revisou os antimicrobianos contemplados nas diretrizes da ESC para *Streptococcus* do grupo viridans (tabela 7), outros *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. (tabela 8), *Enterococcus* spp. (tabela 9), *Haemophilus influenzae* e *Kingella kingae*, bem como os agentes orais utilizados na terapia de transição para tratamento oral (tabela S9) (1). Os pontos de corte para endocardite são baseados nos valores de corte epidemiológicos (ECOFFs). Uma exceção é o ponto de corte para benzilpenicilina quando

utilizada em terapia combinada para *Streptococcus* do grupo viridans (ver abaixo).

Somente quando os pontos de corte para endocardite diferem daqueles estabelecidos para outras indicações é que são incluídos na tabela de pontos de corte como uma linha adicional.

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 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, moxifloxacino para *Enterococcus faecalis* e moxifloxacino e rifampicina para *Streptococcus* do grupo viridans), a presença de resistência adquirida deve ser excluída utilizando ECOFFs. Os isolados não devem ser reportados como sensíveis, mas como “desprovidos de” mecanismos de resistência, quando pertencentes à população selvagem (*wild type*), ou como “portadores de” mecanismos de resistência, quando não pertencentes à população selvagem (*non-wild type*). Isso é explicado nas notas presentes nas tabelas de ponto de corte.

O EUCAST não incluiu recomendação e nota semelhantes para rifampicina em *Enterococcus* spp., em razão do elevado ECOFF para *E. faecalis* (8 mg/L) e da ausência de evidência clínica de eficácia.

Streptococcus do grupo viridans

O disco de benzilpenicilina 1U pode ser utilizado como triagem para rastrear resistência a betalactâmicos. Isolados negativos na triagem (halo de inibição ≥ 21 mm) podem ser reportados sensíveis aos seguintes betalactâmicos: benzilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, cefotaxima, ceftriaxona e carbapenêmicos. Para isolados positivos na triagem (halo de inibição < 21 mm), o antimicrobiano destinado ao tratamento deve ser submetido a testes de sensibilidade.

As diretrizes da ESC, bem como diversas diretrizes nacionais, recomendam o uso de benzilpenicilina/amoxicilina/ceftriaxona em combinação com gentamicina para isolados que, de acordo com os pontos de corte anteriores (tabelas de pontos de corte BrCAST-EUCAST até 2024), eram categorizados como sensíveis aumentando exposição à benzilpenicilina. A evidência clínica para esta recomendação é fraca e baseada em estudos retrospectivos menores (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 CIM de amoxicilina entre 0,25 e 2 mg/L em comparação com CIM $\leq 0,125$ mg/L (3). A associação de amoxicilina a um aminoglicosídeo não resultou em melhora do desfecho clínico. Um grande estudo

retrospectivo espanhol com 914 casos de endocardite por *Streptococcus* do grupo viridans, comparou o desfecho clínico entre 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 entre os dois grupos. No entanto, o desfecho clínico não foi avaliado em relação à CIM da benzilpenicilina.

O EUCAST reconhece que a evidência para o tratamento de *Streptococcus* do grupo viridans com benzilpenicilina, quando a CIM de benzilpenicilina é de 0,5–1 mg/L (halo de inibição de 12–20 mm), não é clara. 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 outro antimicrobiano ativo. Na tabela de pontos de corte, isso é mostrado como uma linha adicional para “Benzilpenicilina (endocardite, em associação com outro antimicrobiano)”, com os respectivos 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. Pilmis, 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