

## O que há de novo no tratamento da endocardite infecciosa: uma revisão integrativa

### What's new in the treatment of infective endocarditis: an integrative review

DOI:10.34119/bjhrv6n1-166

Recebimento dos originais: 23/12/2022

Aceitação para publicação: 25/01/2023

#### **Gabryelle Martins Franco de Almeida**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma (UNICEUMA)

Endereço: Rua Anapurus, 1, Renascença 2, São Luís - MA

E-mail: gabryellemartinsf@gmail.com

#### **Pedro Lucas Costa Evaristo de Melo**

Graduando em Medicina

Instituição: Fundação Universidade Federal de Rondônia (UNIR)

Endereço: BR-364, km 9,5, Porto Velho - RO

E-mail: pedrolucaspvh2016@gmail.com

#### **Ruan Enrique Gracel Vieira**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)

Endereço: Rua das Araras, 241, Eldorado, Porto Velho - RO

E-mail: ruanvieirg@gmail.com

#### **Fabília Batista e Silva**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS - BH)

Endereço: Rua Líbano, 66, Itapoã, Belo Horizonte - MG

E-mail: Fabriciabatista27@hotmail.com

#### **Juliana Rodrigues Gonçalves**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma (UNICEUMA)

Endereço: Rua Josué Montello, nº 1, Renascença II, São Luís - MA

E-mail: jurodriguesg22@gmail.com

#### **Laila Kananda Pereira Moreira**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma (UNICEUMA)

Endereço: Rua Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA

E-mail: laillakananda86@gmail.com

**Julyana Pereira Fonseca**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma (UNICEUMA)

Endereço: Rua Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: julyanafonseca1@outlook.com

**Rafael Vinicius Bóis**

Graduado em Medicina

Instituição: Universidad Sudamericana - Sede Salto del Guairá (USUD)

Endereço: Rua Antonio Lopes, 8770, Centro, Salto del Guairá, Canindeyú - Paraguai

E-mail: rafael\_bois@hotmail.com

**Thainá Raissa Mendes Magalhães Bóis**

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes)

Endereço: Campus Universitário Professor Darcy Ribeiro, 126, Montes Claros - MG

E-mail: thainarmm2@gmail.com

**Ana Carolina de Moura**

Graduanda em Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas

Endereço: Av. Padre Cletus Francis Cox, 1661, Country Club, Poços de Caldas - MG

E-mail: caaroolmorais@gmail.com

**Caroline Dib de Oliveira Ayeta**

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Paulista (UNIP) - Sorocaba

Endereço: Av. Independência, 210, Éden, Sorocaba - SP

E-mail: carolineayeta@hotmail.com

**Jackeline Ribeiro dos Santos**

Graduada em Medicina

Instituição: Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC) - Palmas TO

Endereço: ACSU SO 70, Rua ns 01, Lote 3 conjunto 02, Palmas - TO

E-mail: jakfisio@gmail.com

**Lucas Arruda de Souza**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma (UNICEUMA)

Endereço: Rua Anapurus, n 01, Renascença 2, São Luís - MA

E-mail: l.arruda.s@hotmail.com

**Andrew Pereira da Silva**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Endereço: Avenida Marielle Franco, s/n, Km 59, Nova, Caruaru - PE

E-mail: andrew.pereira@ufpe.br

## RESUMO

A endocardite infecciosa (EI) é uma doença rara que ainda possui um impacto significativo. Estima-se que a doença afete 3 a 10 pessoas em cada 10.000 por ano na população em geral, com estimativas que estão aumentando com o passar dos anos. O presente estudo de revisão buscou avaliar novos avanços e atualizações na abordagem terapêutica da endocardite infecciosa, documentados por meio de estudos clínicos e randomizados. Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa realizada por meio da base de dados PubMed, que levou em consideração os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos e testes controlados e aleatórios; artigos publicados nos últimos três anos; que possuíam texto completo disponível e que abordassem acerca da terapêutica da endocardite infecciosa. Ficou constatado que pacientes submetidos à terapia de hemoabsorção de citocinas durante a circulação extracorpórea acumularam uma dose de norepinefrina menor que a metade nos momentos do pós-operatório. Além disso, a terapia combinada de daptomicina e fosfomicina foi associada com menor falha microbiológica e menor bacteremia complicada, apesar de apresentar maior ocorrência de eventos adversos que os pacientes que receberam apenas daptomicina em monoterapia. Por fim, é vista a importância de terapias imunomoduladoras, visto que a redução de mediadores imunológicos possuem a capacidade de restaurar a imunocompetência funcional dos indivíduos afetados.

**Palavras-chave:** Endocardite Infecciosa, tratamento, ensaio clínico, medicina baseada em evidências.

## ABSTRACT

Infective endocarditis (IE) is a rare disease that still has a significant impact. The disease is estimated to affect 3 to 10 people out of every 10,000 per year in the general population, with estimates increasing over the years. This review study sought to assess new advances and updates in the therapeutic approach to infective endocarditis, documented through clinical and randomized studies. This is an integrative review research carried out through the PubMed database, which took into account the following inclusion criteria: clinical trials and controlled and randomized tests; articles published in the last three years; that had the full text available and that addressed the treatment of infective endocarditis. It was found that patients undergoing cytokine hemoabsorption therapy during cardiopulmonary bypass accumulated a dose of norepinephrine lower than half in the postoperative period. In addition, daptomycin and fosfomycin combination therapy was associated with less microbiological failure and less complicated bacteremia, despite having a higher occurrence of adverse events than patients who received only daptomycin alone. Finally, the importance of immunomodulatory therapies is seen, since the reduction of immunological mediators have the ability to restore the functional immunocompetence of affected individuals.

**Keywords:** Endocarditis Infective, treatment, clinical trial, evidence based medicine.

## 1 INTRODUÇÃO

A endocardite infecciosa (EI) é definida como um foco de infecção localizado no interior do coração, sendo um grande desafio para a cardiologia. Com frequência, é adquirida em ambiente de cuidados em saúde, e mais de 50% dos casos ocorrem em pacientes sem doença

cardíaca conhecida. Por mais que seja feito todo o cuidado necessário e ideal, a mortalidade causada pela EI gira em torno de 30% ao ano (CAHILL et al., 2017; FEDERSPIEL et al., 2012).

Sendo uma doença rara, a endocardite ainda possui um impacto significativo. Estima-se que a EI afete 3 a 10 pessoas em cada 10.000 por ano na população em geral, com estimativas que estão aumentando com o passar dos anos. Ademais, sabe-se que a mortalidade em 1 ano não melhorou em mais de 20 anos, mesmo com avanços em diagnóstico precoce e intervenções cirúrgicas (BOR et al., 2013; DAYER et al., 2015; PANT et al., 2015).

Em relação à apresentação clínica, a EI se mostra bastante variável (aguda, subaguda ou crônica), devido aos microrganismos causadores também serem diversos, além da apresentação de comorbidades pré-existentes nos pacientes acometidos. Sintomas como febre, fadiga, perda de peso e sudorese noturna são relatados em 90% dos pacientes. Já os fenômenos embólicos são descritos em até 25% dos afetados (MURDOCH et al., 2019; SELTON-SUTY et al., 2012).

O diagnóstico, por sua vez, deve levar em consideração determinados fatores de risco predisponentes, além de achados no exame físico, como sopros cardíacos, fenômenos vasculares e embólicos que se apresentam em associação ao quadro de EI. Diante disso, os critérios de Duke modificados podem ser usados para auxiliar nesse diagnóstico, os quais possuem sensibilidade de até 80%. Por fim, através da suspeita clínica, correlacionada aos achados microbiológicos e imagens adicionais, as quais podem ser necessárias como tomografia computadorizada (TC) de corpo inteiro, concluem o possível diagnóstico (HABIB et al., 2016; TOYODA et al., 2017).

Já na terapêutica da EI, implementa-se a antibioticoterapia, pelo menos, após três séries de hemoculturas terem sido coletadas, o que promove uma detecção de bacteremia em torno de 98% dos casos. A escolha de um regime de antibioticoterapia adequado e administrado corretamente, faz-se essencial para o alcance da cura da doença (HABIB et al., 2016; LEE et al., 2017). Diante disso, o objetivo do presente estudo de revisão é avaliar novos avanços e atualizações na abordagem terapêutica da endocardite infecciosa, documentados por meio de estudos clínicos e randomizados.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em dezembro de 2022, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Treatment” e “Infective Endocarditis”, e seus respectivos termos traduzidos na língua

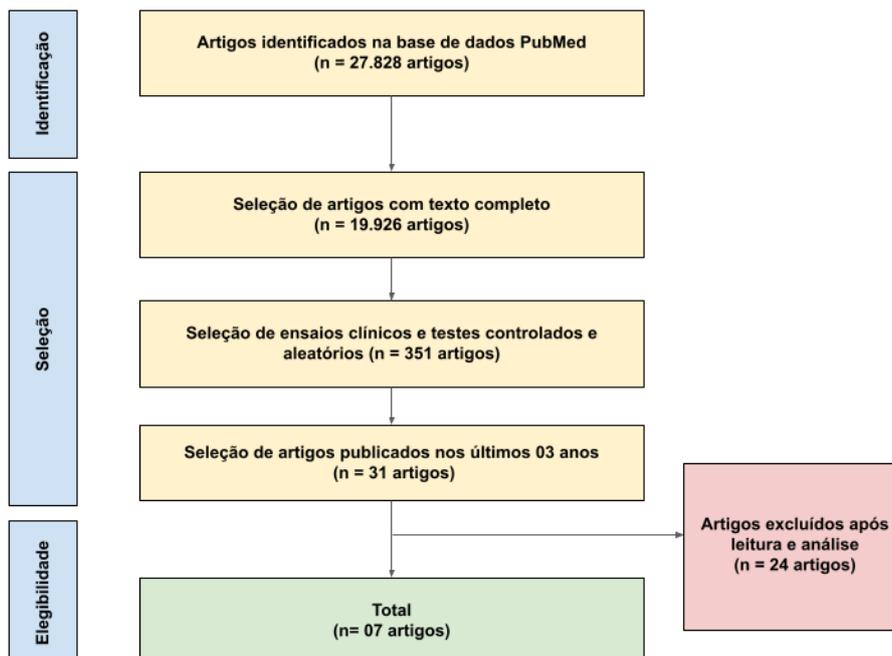
portuguesa: “Tratamento” e “Endocardite Infecciosa”. Tais descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”.

Os critérios de inclusão da pesquisa são descritos a seguir: ensaios clínicos e testes controlados e aleatórios, em inglês “Clinical Trial” e “Randomized Controlled Trial”, com a possibilidade de uma análise homogênea do estudo; artigos publicados nos últimos três anos (2020-2022) com o intuito de se analisar os novos avanços e atualizações publicados nesse período; que possuíam texto completo disponível, nos idiomas português, inglês ou espanhol e que abordassem acerca da terapêutica da endocardite infecciosa. Foram excluídos artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

### 3 RESULTADOS

Com a aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 27.828 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, na seguinte ordem: a partir da seleção de artigos com texto completo, foram encontrados 19.926 artigos; ao serem selecionados ensaios clínicos e testes controlados e aleatórios, encontraram-se como resultado 351 artigos. Por fim, ao buscar-se por artigos publicados nos últimos três anos (2020-2022), foram encontrados 31 artigos. A partir de uma avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão, foram selecionados 07 artigos, conforme esquematizado na Figura 1, e que se encontram descritos na tabela 1.

Figura 1: Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: autoral, com base na metodologia aplicada na pesquisa.

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa

| Autor/Ano           | Título  | Objetivos   | Tipo de Estudo  | Método/Amostra  | Principais Resultados   |
|---------------------|---|---|---|---|---|
| ASCH et al., 2021   | <i>The effect of perioperative hemadsorption in patients operated for acute infective endocarditis-A randomized controlled study</i>  | Investigar o efeito da terapia hemoadsorção (HA) perioperatória nos parâmetros inflamatórios e no estado hemodinâmico em pacientes operados para endocardite infecciosa (EI).   | Estudo controlado randomizado.  | Um total de 20 pacientes foram aleatoriamente designados para terapia HA ou grupo controle. A terapia com HA foi iniciada no intraoperatório e continuada por 24 horas no pós-operatório. Os níveis de citocinas, leucócitos, proteína C reativa (PCR) e procalcitonina (PCT), bem como o suporte de catecolaminas e a necessidade de volume foram comparados entre os dois grupos. | Todos os pacientes sobreviveram até a alta. A terapia com HA não resultou na redução dos parâmetros inflamatórios nem na melhora dos parâmetros hemodinâmicos em pacientes operados por EI. Para um uso mais direcionado da terapia com HA, são necessários critérios de seleção apropriados.                                 |
| DIAB et al., 2022   | <i>Cytokine Hemoadsorption During Cardiac Surgery Versus Standard Surgical Care for Infective Endocarditis (REMOVE): Results From a Multicenter Randomized Controlled Trial</i>   | Investigar o efeito da hemoadsorção durante a cirurgia cardíaca de endocardite infecciosa (EI) na disfunção orgânica pós-operatória.  | Estudo multicêntrico, randomizado, não cego e controlado.                       | O estudo designou pacientes submetidos à cirurgia cardíaca para EI para hemoadsorção ou controle. O desfecho primário (mudança no escore sequencial de avaliação de falência de órgãos) foi definido como a diferença entre o escore SOFA pós-operatório total médio, calculado no máximo até o 9º dia pós-operatório, e o escore SOFA basal.                                       | Embora a HA tenha reduzido as citocinas plasmáticas, não houve diferença em nenhum dos desfechos clinicamente relevantes, o que coloca em questionamento uma ligação direta entre a redução dos níveis plasmáticos de citocinas e a prevenção da disfunção orgânica.  |
| GISLER et al., 2020 | <i>Cytokine Removal in Critically Ill Patients Requiring Surgical Therapy for Infective Endocarditis (RECRATE): An Investigator-initiated Prospective Randomized Controlled Clinical Trial Comparing Two Established Clinical Protocols</i> | Investigar se a adsorção intraoperatória de citocinas melhoraria a expressão de mHLA-DR e, portanto, a competência imunológica.   | Ensaio clínico randomizado controlado, prospectivo, iniciado pelo investigador. | Os pacientes receberão o melhor padrão de atendimento mais adsorção de citocinas durante a cirurgia durante a circulação extracorpórea (protocolo A) versus o melhor padrão de atendimento sozinho, ou seja, cirurgia sem adsorção de citocinas (protocolo B). Um total de 54 pacientes serão recrutados e randomizados.  | Este estudo piloto responderá à importante questão de saber se a adsorção de citocinas durante a circulação extracorpórea resultará em aumento da expressão de mHLA-DR, um reconhecido marcador imunológico funcional global.   |
| HOLMEN et al., 2022 | <i>Whole Blood Adsorber During CPB and Need for Vasoactive Treatment After Valve Surgery in Acute Endocarditis: A Randomized Controlled Study</i>   | Comprovar a hipótese de que a adição de um adsorvedor de citocinas reduziria a carga de citocinas durante a cirurgia cardíaca em pacientes com endocardite infecciosa, o que se traduziria em melhor estabilidade hemodinâmica. | Ensaio clínico randomizado, prospectivo, controlado e não cego de centro único. | 20 pacientes com mais de 18 anos de idade foram submetidos a cirurgia para EI e foram randomizados 1:1 para o uso de hemoadsorvedor de citocinas (CH) além do circuito de circulação extracorpórea (CEC) padrão ou apenas um circuito CEC padrão.   | Apesar do grupo experimental necessitar de doses menores de norepinefrina e de transfusão de hemácias que o grupo controle, como não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, mais ensaios clínicos randomizados maiores e adicionais são necessários para avaliar definitivamente o efeito potencial. |
| OLMOS et al., 2020  | <i>Short-course antibiotic regimen compared to</i>  | Comparar a eficácia e a segurança de uma terapia  | Ensaio clínico de fase IV   | O estudo avaliou pacientes com EI causada por cocos gram-positivos, tendo recebido pelo menos   | O SATIE investigará se um curso curto de duas semanas de antibióticos intravenosos em   |

|                        |  |  |  |  |   |
|------------------------|--|--|--|--|---|
|                        | <i>conventional antibiotic treatment for gram-positive cocci infective endocarditis: randomized clinical trial (SATIE)</i>   | antibiótica de curta duração (duas semanas) em pacientes com EI causada por bactérias gram-positivas, com os tratamentos convencionais (4-6 semanas).  | multicêntrico, prospectivo, randomizado, controlado, aberto, com desenho de não inferioridade.   | 10 dias de tratamento antibiótico convencional, e pelo menos 7 dias após a cirurgia quando indicada, sem sinais de infecção persistente. Grupo controle: antibioticoterapia de duração padrão, (4 a 6 semanas) de acordo com as diretrizes da ESC. Grupo experimental: antibioticoterapia de curta duração por 2 semanas.  | pacientes com EI causada por cocos gram-positivos, sem sinais de infecção persistente, não é inferior em segurança e eficácia ao tratamento antibiótico convencional (4 a 6 semanas).   |
| PUJOL et al., 2021     | <i>Daptomycin Plus Fosfomicin Versus Daptomycin Alone for Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Bacteremia and Endocarditis: A Randomized Clinical Trial</i> | Determinar se a daptomicina mais fosfomicina fornece maior sucesso de tratamento do que a daptomicina sozinha para bacteremia e endocardite por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (MRSA). | Ensaio clínico randomizado (1:1) de fase III superior, aberto e de grupos paralelos.   | O estudo de pacientes adultos internados com bacteremia por MRSA foi conduzido em 18 hospitais espanhóis. Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber 10 mg/kg de daptomicina por via intravenosa diariamente mais 2 g de fosfomicina por via intravenosa a cada 6 horas ou 10 mg/kg de daptomicina por via intravenosa diariamente.                             | Em 6 semanas, a terapia combinada de daptomicina e fosfomicina foi associada com menor falha microbiológica e menor bacteremia complicada, apesar de apresentar maior ocorrência de eventos adversos que os pacientes que receberam apenas daptomicina em monoterapia. No entanto, a terapia combinada forneceu uma taxa de sucesso de tratamento de 12%, não atingindo significância estatística dentro do estudo. |
| RASMUSSEN et al., 2022 | <i>Comprehensive cardiac rehabilitation for patients following infective endocarditis: results of the randomized CopenHeartIE trial</i>                            | Investigar os efeitos da reabilitação cardíaca em pacientes após endocardite.  | Estudo multicêntrico, iniciado pelo investigador, randomizado, de superioridade, de braços paralelos com uma proporção de alocação de 1:1. | Neste estudo, adultos com endocardite do lado esquerdo ou de dispositivo cardíaco foram randomizados 1:1 a 12 semanas de treinamento físico e cinco consultas psicoeducacionais (reabilitação cardíaca) versus cuidados habituais sem reabilitação (controle). Um total de 117 participantes foram randomizados para reabilitação cardíaca (n = 58) ou para controle (n = 59). | A reabilitação cardíaca comparada com o controle não mostrou efeito na saúde mental ou na capacidade física. No entanto, a falta de poder estatístico e a baixa adesão tornam os achados inconclusivos. Investigações adicionais sobre necessidades de reabilitação nesta população devem ser uma prioridade futura.  |

Fonte: autoral, com base nas referências consultadas para a revisão integrativa.

## 4 DISCUSSÃO

Após a leitura e análise dos resultados obtidos a partir dos diferentes estudos clínicos e randomizados, a discussão se fundamenta a partir de diferentes tópicos acerca de novos avanços no tratamento da endocardite infecciosa: Hemoadsorção, Antibioticoterapia e Reabilitação cardíaca. A discussão de tais tópicos é apresentada a seguir:

### 4.1 HEMOADSORÇÃO

O manejo da endocardite infecciosa (EI) consiste em antibioticoterapia adequada e cirurgia cardíaca. Em casos de trauma cirúrgico, o uso de circulação extracorpórea induz uma resposta inflamatória adicional de caráter sistêmico, algo que quando combinado com o potencial de disseminação de bactérias durante o intraoperatório pode provocar no paciente a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), além de choque séptico (ASCH et al., 2021).

Além disso, a liberação de citocinas pró-inflamatórias do tipo IL-6, IL-1b e TNF- $\alpha$ , por induzirem aumento de permeabilidade capilar e acúmulo de líquido no interstício, provocam depressão hemodinâmica e disfunção orgânica, o que provoca não só um maior risco de insuficiência respiratória ou lesão renal aguda, como também prolongam o pós-operatório desses pacientes. Assim, novas abordagens terapêuticas focadas na reações inflamatórias, como a hemoadsorção (HA) de citocinas, vem sendo estudadas visando uma melhora nos resultados perioperatórios pela prevenção da SIRS nesses pacientes (ASCH et al., 2021).

Em estudo recente, foi investigado o efeito que a HA perioperatória possui nos parâmetros inflamatórios e no estado hemodinâmico de pacientes operados para EI. Os pacientes designados receberam a terapia inicialmente no intraoperatório e, de forma continuada, por até 24 horas. Após, foram comparados níveis de citocinas, leucócitos, proteína C e procalcitonina, assim como suporte de catecolaminas e necessidade de reposição de volume dos 20 pacientes dos grupos do experimento e controle (ASCH et al., 2021).

No entanto, os resultados do estudo apresentado evidenciaram não haver redução de parâmetros inflamatórios ou hemodinâmicos no pós-operatório da população investigada após a terapia com HA. Uma das explicações para o efeito variável da terapia em questão parece ser multifatorial, dependendo em grande parte da população estudada. Dessa forma, são necessários critérios de seleção mais apropriados para um uso mais direcionado da terapia com HA (ASCH et al., 2021).

Um outro estudo avaliou a eficácia da redução da gravidade de disfunção orgânica no pós-operatório de 142 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca por EI após a utilização do

*CytoSorb*, um dispositivo de HA projetado para reduzir citocinas de forma não seletiva. Os resultados avaliados demonstram que o dispositivo foi capaz de conter o aumento das principais citocinas pró-inflamatórias induzidas pela cirurgia de EI (DIAB et al., 2022).

Entretanto, os resultados ainda revelaram que, embora a HA tenha reduzido as citocinas plasmáticas, não houve diferença em nenhum dos desfechos clínicos avaliados, como mortalidade em 30 dias, duração de terapia vasopressora, ventilação ou permanência em UTI. Assim, os resultados questionam uma ligação direta entre a redução dos níveis plasmáticos de citocinas e a prevenção de disfunções orgânicas (DIAB et al., 2022).

Um terceiro estudo, mais recente, avaliou em particular se a adição de um dispositivo de HA de citocinas, do tipo *CytoSorb*, resultaria especificamente em uma melhor estabilidade hemodinâmica. Os resultados desse experimento mostraram que os pacientes do grupo experimental, submetidos à terapia de HA de citocinas durante a circulação extracorpórea, acumularam uma dose de norepinefrina menor que a metade nos momentos do pós-operatório quando comparados com o grupo controle (HOLMEN et al., 2022).

Além disso, também houve uma necessidade significativamente menor de transfusão de hemácias no grupo controle. No entanto, devido à ausência de significância estatística entre as diferenças apresentadas nos resultados, ensaios clínicos randomizados e maiores são necessários para avaliar, de fato, o efeito potencial que a terapia de HA de citocinas possui nos pacientes com EI submetidos à cirurgia valvar (HOLMEN et al., 2022).

Uma outra complicação associada à morbidade em pacientes com EI diz respeito à imunossupressão associada a lesões (IAL). Esse fenômeno ocorre nesses pacientes dada a gravidade dessas infecções que, em alguns casos, por alterações na resposta imune do hospedeiro, chega a um estado caracterizado por profunda atividade anti-inflamatória e anérgica. A IAL pode ser avaliada pela expressão do antígeno DR de leucócitos humanos normocíticos (mHLA-DR), e sua persistência está associada ao prolongamento do tempo de internação em UTI, infecções secundárias e óbito (GISLER et al., 2020).

Dessa forma, terapias imunomoduladoras também são alvo de estudos, entendendo que intervenções que reduzem mediadores imunológicos possuem a capacidade de restaurar a imunocompetência funcional dos indivíduos afetados. Nesse sentido, o recente experimento RECREATE avaliará se ocorreu mudança na expressão quantitativa de mHLA-DR, mais especificamente competência imunológica, após adsorção de citocinas em pacientes com EI submetidos a cirurgia cardíaca (GISLER et al., 2020).

Como dados de estudos clínicos anteriores, os quais investigaram estratégias de intervenção semelhantes, demonstraram restauração de função imune usando medidas

comparáveis, é provável que o tratamento utilizando a estratégia de adsorção de citocinas resulte em melhor expressão de mHLA-DR e melhora da imunidade desses pacientes. Os resultados do estudo piloto RECRATE, por sua vez, devem ser confirmados em investigações multicêntricas posteriormente (GISLER et al., 2020).

#### 4.2 ANTIBIOTICOTERAPIA

Um outro ponto de discussão no tratamento da EI diz respeito à antibioticoterapia. Acontece que na atualidade, os pacientes diagnosticados são mais velhos e possuem mais comorbidades, o que está relacionado a um nível de fragilidade maior desses pacientes e uma menor incidência de *Staphylococcus aureus* em favor de *estafilococos* coagulase-negativos e *enterococos*. Este último fato relacionado, em grande parte, devido à alta manipulação invasiva dos pacientes via uso de cateteres intravenosos e hemodiálise (OLMOS et al., 2020).

Além disso, as diretrizes atuais recomendam para o manejo de EI a antibioticoterapia por via intravenosa, por um tempo compreendido entre quatro a seis semanas. Apesar disso, diretrizes de prática clínica apontam que a antibioticoterapia de apenas 2 semanas em alguns grupos de pacientes pode ser suficiente, o que reduz não só gastos como também os prejuízos relacionados com permanência hospitalar prolongada, como infecções nosocomiais, descondição, efeitos farmacológicos adversos à antibioticoterapia e qualidade de vida prejudicada (OLMOS et al., 2020).

Nesse sentido, é provável que em pacientes estáveis, que possuam resposta adequada à antibioticoterapia, e não tenham sinais ou outros focos de infecção, um esquema de antibiótico mais curto seja uma alternativa mais eficiente e segura para esses pacientes. Pensando nisso, um recente ensaio clínico randomizado (SATIE) de fase IV investigará a eficácia de um curso de 2 semanas de antibioticoterapia parenteral em comparação com o esquema convencional (4 a 6 semanas) em 298 pacientes com EI causada por cocos gram-positivos e que não possuam sinais de infecção persistente (OLMOS et al., 2020).

Um outro alvo de estudos referente à antibioticoterapia diz respeito ao tratamento da EI por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA). Considerada um problema de saúde em todo o mundo, a bacteremia por MRSA possui taxa de mortalidade que varia entre 13% e 30%, dado que a terapia antibiótica atual com vancomicina ou daptomicina apresenta eficácia limitada. A vancomicina, antibiótico que possui a maior experiência clínica para o tratamento de EI por MRSA, produz morte bacteriana lenta, penetração tecidual deficiente e potencial para toxicidade, o que pode estar relacionado com falhas no seu uso (PUJOL et al., 2021).

Uma estratégia que tem se mostrado promissora é a combinação de daptomicina e fosfomicina. Enquanto a fosfomicina apresenta uma ação de amplo espectro contra bactérias resistentes, inibindo o estágio inicial da síntese do peptidoglicano bacteriano, a daptomicina interrompe a síntese da membrana celular do *S. aureus*, resultando em um efeito bactericida sinérgico e rápido, algo já provado em modelo experimental de EI em coelhos (PUJOL et al., 2021).

Além disso, ensaios clínicos já demonstraram que a combinação de fosfomicina com beta-lactâmicos ou daptomicina se mostrou superior à terapia antibiótica padrão em casos de EI por MRSA, mas que nenhum estudo randomizado havia comparado a eficácia e a segurança da monoterapia com daptomicina e da combinação entre daptomicina e fosfomicina no tratamento da EI por MRSA (PUJOL et al., 2021).

Recente ensaio clínico, feito com 167 pacientes randomizados, testou a hipótese de que a terapia combinada alcançaria maior sucesso no tratamento da EI por MRSA que a monoterapia feita por daptomicina. Os resultados mostraram que, após 6 semanas de tratamento combinado, obteve-se, além de uma maior ocorrência de efeitos adversos, uma menor falha microbiológica e uma menor bacteremia complicada em relação ao grupo tratado em monoterapia. No entanto, como a taxa de sucesso de tratamento se manteve em apenas 12%, essa diferença não atingiu uma significância estatística (PUJOL et al., 2021).

#### 4.3 REABILITAÇÃO CARDÍACA

Uma outra abordagem do tratamento da EI diz respeito ao cuidado prolongado. Um aspecto relevante do cuidado, entendendo que os pacientes afetados são cada vez mais velhos e o descondicionamento físico e mental é comum nessa população, a qual apresenta taxas de abstenção do trabalho que chegam a 35% e taxas de reinternação de 65% em 1 ano após o tratamento para EI. A reabilitação cardíaca, portanto, proporciona benefícios para esse público, como melhorias na capacidade de exercício e na qualidade de vida, bem como nos custos de reinternação (OLMOS et al., 2020; RASMUSSEN et al., 2022).

Um recente estudo randomizado com 117 participantes que apresentavam EI, no lado esquerdo ou em dispositivos cardíacos, foram investigados os possíveis efeitos que um programa de reabilitação cardíaca específicos para esses pacientes apresentavam além dos cuidados habituais. No entanto, devido à falta de poder estatístico e baixa adesão dos pacientes que tornaram os achados inconclusivos, obteve-se uma perspectiva sobre a capacidade desses pacientes, o que pode ser útil em uma investigação adicional sobre as necessidades de reabilitação cardíaca futuramente (RASMUSSEN et al., 2022).

## 5 CONCLUSÃO

A partir do presente estudo, é notória a constante busca por novas evidências que possibilitem a terapêutica efetiva da endocardite infecciosa, uma vez que, apesar de ser uma doença rara, ainda possui um impacto significativo. Ficou constatado que pacientes submetidos à terapia de hemoadsorção de citocinas durante a circulação extracorpórea acumularam uma dose de norepinefrina menor que a metade nos momentos do pós-operatório. Além disso, a terapia combinada de daptomicina e fosfomicina foi associada com menor falha microbiológica e menor bacteremia complicada, apesar de apresentar maior ocorrência de eventos adversos que os pacientes que receberam apenas daptomicina em monoterapia. Por fim, é vista a importância de terapias imunomoduladoras, visto que a redução de mediadores imunológicos possuem a capacidade de restaurar a imunocompetência funcional dos indivíduos afetados. Novos estudos que possibilitem a compreensão efetiva de tais modalidades terapêuticas no manejo da endocardite infecciosa, de maneira abrangente, são sugeridos pelos autores, além do impacto da terapia medicamentosa, visando a obtenção de novas evidências nesse contexto.

## REFERÊNCIAS

- ASCH, S. et al. The effect of perioperative hemadsorption in patients operated for acute infective endocarditis - A randomized controlled study. **Artificial Organs**, v. 45, n. 11, p. 1328-1337, 2021.
- BOR, D. H. et al. Infective endocarditis in the US, 1998–2009: a nationwide study. **PloS One**, v. 8, n. 3, p. e60033, 2013.
- CAHILL, T. J. et al. Challenges in infective endocarditis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 69, n. 3, p. 325-344, 2017.
- DAYER, M. J. et al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. **The Lancet**, v. 385, n. 9974, p. 1219-1228, 2015.
- DIAB, M. et al. Cytokine Hemoadsorption During Cardiac Surgery Versus Standard Surgical Care for Infective Endocarditis (REMOVE): Results From a Multicenter Randomized Controlled Trial. **Circulation**, v. 145, n. 13, p. 959-968, 2022.
- FEDERSPIEL, J. J. et al. Increasing US rates of endocarditis with *Staphylococcus aureus*: 1999-2008. **Archives of Internal Medicine**, v. 172, n. 4, p. 363-365, 2012.
- GISLER, F. et al. Cytokine Removal in Critically Ill Patients Requiring Surgical Therapy for Infective Endocarditis (RECREATE): An Investigator-initiated Prospective Randomized Controlled Clinical Trial Comparing Two Established Clinical Protocols. **Medicine**, v. 99, n. 15, p. e19580, 2020.
- HABIB, G. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). **Giornale Italiano di Cardiologia**, v. 17, n. 4, p. 277-319, 2016.
- HOLMEN, A. et al. Whole Blood Adsorber During CPB and Need for Vasoactive Treatment After Valve Surgery in Acute Endocarditis: A Randomized Controlled Study. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 36, n. 8, p. 3015-3020, 2022.
- LEE, A. et al. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed?. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45, n. 11, p. 3546-3548, 2017.
- MURDOCH, D. R. et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study. **Archives of Internal Medicine**, v. 169, n. 5, p. 463-473, 2019.
- OLMOS, C. et al. Short-course antibiotic regimen compared to conventional antibiotic treatment for gram-positive cocci infective endocarditis: randomized clinical trial (SATIE). **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 1-7, 2020.
- PANT, S. et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 65, n. 19, p. 2070-2076, 2015.
- PUJOL, M. et al. Daptomycin plus fosfomycin versus daptomycin alone for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis: a randomized clinical trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 72, n. 9, p. 1517-1525, 2021.

RASMUSSEN, T. B. et al. Comprehensive cardiac rehabilitation for patients following infective endocarditis: results of the randomized CopenHeartIE trial. **European Journal of Cardiovascular Nursing**, v. 21, n. 3, p. 261-270, 2022.

SELTON-SUTY, C. et al. Preeminence of Staphylococcus aureus in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. 9, p. 1230-1239, 2012.

TOYODA, N. et al. Trends in infective endocarditis in California and New York State, 1998-2013. **Jama**, v. 317, n. 16, p. 1652-1660, 2017.