

# DESAFIOS DA ENDOCARDITE INFECCIOSA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

## CHALLENGES OF INFECTIOUS ENDOCARDITIS: AN INTEGRATIVE REVIEW

JÉSSICA MOREIRA SANTOS<sup>1</sup>, JOÃO PEDRO DE ARAÚJO ROCHA<sup>1</sup>, LARISSA RODRIGUES BATISTA DE OLIVEIRA<sup>1</sup>, LUCAS MOREIRA CUNHA<sup>1</sup>, LUIZ HENRIQUE NACIFE GOMES<sup>1</sup>, LAMARA LAGUARDIA VALENTE ROCHA<sup>2\*</sup>

1. Acadêmicos do 3º período do curso de graduação de medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG); 2. Graduada em Ciências Biológicas pela UFMG; Mestre em Biologia Celular pela UFMG; Doutora em Biologia Celular e Estrutural pela UFV; Docente titular da Faculdade de Medicina Ciências Médicas de Minas Gerais, MG

\* Rua Conde de Linhares 678, apto 101, Cidade Jardim/, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, CEP: 30380-030. [lamara.laguardia@gmail.com](mailto:lamara.laguardia@gmail.com).

Recebido em 01/09/2020. Aceito para publicação em 30/09/2020

### RESUMO

Nessa revisão integrativa, foi realizada uma análise da literatura para esclarecimento de desafios e novas perspectivas no que diz respeito à endocardite infecciosa. Nesse sentido, após análise dos artigos selecionados por critérios específicos de inclusão e exclusão, os resultados apontam o conhecimento limitado dos pacientes sobre a higiene oral como um dos grandes desafios na prevenção da doença, elevando o número de casos e revelando a comunicação inadequada dos médicos aos pacientes sobre tais medidas de prevenção. Além disso, foi observada a importância da correta predição dos fatores de risco para cirurgia cardíaca em pacientes com endocardite, para que seja possível analisar o risco cirúrgico com precisão, de forma a evitar a mortalidade hospitalar devido ao procedimento. Por fim, ficou clara a existência de diversas variáveis no que diz respeito às causas e fatores de risco da doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** Endocardite infecciosa, *Streptococcus aureus*, válvula cardíaca.

### ABSTRACT

In this integrative review, an analysis of the literature was carried out to clarify challenges and new perspectives with regard to infective endocarditis. In this sense, after analyzing the articles selected by specific inclusion and exclusion criteria, the results point to the limited knowledge of patients about oral hygiene as one of the major challenges in preventing the disease, increasing the number of cases and revealing the inadequate communication of doctors to patients about such preventive measures. In addition, the importance of correctly predicting risk factors for cardiac surgery in patients with endocarditis was observed, so that it is possible to analyze the surgical risk accurately, in order to avoid hospital mortality due to the procedure. Finally, it was clear the existence of several variables with regard to the causes and risk factors of the disease.

**KEYWORDS:** Infective endocarditis, streptococcus aureus, heart valve.

### 1. INTRODUÇÃO

A endocardite infecciosa (EI) é a causa primária de infecções cardíacas, deste modo, é de extrema

importância uma maior ênfase nesta patologia. Assim sendo, a incidência de EI é influenciada por diversos fatores do próprio paciente que influenciam no seu risco de infecção, tal como condições anatômicas (principalmente valvares) subjacentes que determinam um fluxo sanguíneo turbilhonar e a ruptura das células endoteliais<sup>1,2</sup>. Outrossim, o envelhecimento da população nos países desenvolvidos originou um número crescente de pacientes com degeneração mixomatosa da valva mitral, com prolapso e insuficiência subsequentes, enquanto, ao mesmo tempo, a grande diminuição da incidência de febre reumática diminuiu o risco global de EI nos indivíduos mais jovens. Os avanços da medicina também alteram a incidência de EI, tal como ocorre com o uso decrescente de cateteres tunelizados e o uso crescente de fístulas arteriovenosas para hemodiálise crônica permitirão reduzir o risco de infecções bacterianas no geral<sup>2,3</sup>.

Os principais tipos de bactérias que ocasionam EI são: (1) os estreptococos, mais comumente aqueles do grupo viridans. Esses micro-organismos são tipicamente encontrados na flora oral e, quando causam uma EI, sua forma de apresentação é “subaguda” com sintomas de infecção evoluindo ao longo de semanas a alguns meses, sendo a febrícula, a hipersudorese noturna e a fadiga sintomas comuns; e (2) os estafilococos, que são o segundo grupo de cocos Gram-positivos mais comumente causadores da EI. O *S. aureus* é uma causa comum de endocardite de valva nativa e protética, e a apresentação clínica em casos de EI é aguda e a manifestações tóxicas sistêmicas importantes. Nos casos de infecção do coração esquerdo, a morbidade e a mortalidade são altas. Por outro lado, as infecções do coração direito, como por exemplo da valva tricúspide, em pacientes utilizadores de drogas injetáveis possuem uma taxa bastante superior do que aquelas do coração esquerdo, e com taxas de mortalidade baixas, exceto em casos de infecção bilateral<sup>2,4</sup>.

Lamentavelmente, o número de EI ocasionada pelo *S. aureus* vem aumentando. Além disso, a resistência à oxacilina e a outros antibióticos tem também

umentado, o que torna o tratamento cada vez mais difícil. Ademais, outros potenciais agentes etiológicos são: (1) os enterococos, principalmente o *Enterococcus faecalis*; (2) micro-organismos do grupo HACEK, que incluem bacilos Gram-negativos de crescimento lento; (3) bacilos gram-negativos aeróbicos, que apesar de serem uma causa frequente de bacteremias, a EI causada por este tipo de bactéria é rara; e (4) fungos, que são uma causa extremamente rara de EI, e grande parte dessas infecções é causada por espécies do gênero *Candida*<sup>2,4</sup>.

A patogenia da endocardite, como já foi dito, está relacionada à predisposição para o desenvolvimento de EI quando existem alterações cardíacas valvares e não valvares que ocasionam fluxos sanguíneos turbulentos, lesão endotelial e deposição de fibrina e plaquetas. Essa lesão denominada *endocardite bacteriana não trombótica* (EBNT) atua como um foco onde, conseqüentemente, as bactérias e os fungos da corrente sanguínea aderem. Esse mecanismo parece ser responsável por grande parte dos casos de EI, mais comumente relacionado com estenoses ou insuficiências valvares do coração esquerdo. Por outro lado, é importante ressaltar que a infecção também pode atingir valvas normais. Além disso, dispositivos médicos, tais como valvas protéticas e sondas dos dispositivos cardiovasculares eletrônicos implantáveis (DCEI), são grandemente responsáveis pela adesão inicial de bactérias ao foco de EBNT ou às células endoteliais<sup>2,4,5</sup>.

A apresentação clínica da EI abrange um grande número de sintomas e é influenciada por diversos fatores, dentre os quais estão: (1) virulência do micro-organismo infectante e persistência da bacteremia; (2) extensão da destruição tecidual local das valvas envolvidas e conseqüente repercussão hemodinâmica; (3) extensão perivalvar da infecção; (4) embolização séptica para qualquer órgão suprido pela circulação sistêmica ou pulmonar; e (5) conseqüências dos complexos imunes circulantes e dos fatores imunopatológicos sistêmicos<sup>2</sup>.

Considerando-se a grande variedade de apresentações e manifestações clínicas da EI, em 1994, Durack *et al.* propuseram os critérios de Duke, que são critérios de diagnóstico que buscam estabelecer o diagnóstico definitivo ou provável de EI, ou então refutá-lo. Posteriormente, o reconhecimento do impacto crescente da EI causada pelo *S. aureus*, a possibilidade da infecção pela *Coxiella burnetii* se associar a EI e o papel crescente da ecocardiografia transesofágica (ETE) no diagnóstico de EI fizeram Li *et al.* (2000)<sup>6</sup> proporem os critérios modificados de Duke, que se baseia em critérios clínicos maiores e menores.

Entre os critérios maiores estão: (1) a positividade de hemoculturas para bactérias tipicamente associadas a EI, ou hemoculturas persistentemente positivas para micro-organismos menos associados a EI, ou hemocultura positiva ou sorologia claramente positiva para *C. burnetii*; e (2) evidência de envolvimento

endocárdico através da ecocardiografia demonstrando uma vegetação, a presença de insuficiência valvar nova significativa, a deiscência de uma valva protética, ou achados compatíveis com extensão perivalvar da infecção, como um abscesso. Os critérios menores incluem: (1) condições cardíacas predisponentes ou uso de drogas injetáveis; (2) febre persistente com temperaturas acima de 38 graus sem outra explicação alternativa; (3) fenômenos vasculares tais como a embolia sistêmica ou pulmonar, aneurisma micótico ou lesões hemorrágicas intracranianas ou cutâneas; (4) fenômenos imunológicos como os nódulos de Osler, os pontos de Roth e glomerulonefrite; e (5) hemoculturas positivas que não cumpram os critérios maiores ou evidência sorológica de infecção ativa por um micro-organismo que pode associar-se a EI<sup>6</sup>.

Tendo em mente estes critérios, o diagnóstico definitivo de EI é estabelecido pela presença de: (1) dois critérios maiores; (2) um critério maior e três menores; ou (3) cinco critérios menores. O diagnóstico provável de EI é feito na presença de: (1) um critério maior e um critério menor; ou (2) três critérios menores. O diagnóstico de EI é refutado quando a avaliação clínica (1) não cumpre os critérios de EI provável; (2) ou revela uma resolução completa de uma suspeita de síndrome de EI não confirmada ou a ausência de evidência anatômica de EI no curso de uma antibioticoterapia com quatro ou menos dias de duração; ou (3) se um diagnóstico alternativo que explique a apresentação inicial for confirmado<sup>2,5</sup>.

Por fim, o tratamento da EI se baseia: (1) em uma terapêutica antibiótica adequada para o agente etiológico causador da infecção, fato que torna ainda importante fazer-se, além do diagnóstico de EI, também o diagnóstico etiológico correto; e (2) na intervenção cirúrgica, que, atualmente, é a base para o tratamento de EI complicadas. As diretrizes atuais recomendam que a cirurgia deve ser considerada na presença de insuficiência cardíaca, características indicadoras de alto risco de embolização ou infecção descontrolada<sup>2,5</sup>.

Neste cenário, é necessário que se esclareça quais são os atuais empasses na diminuição da prevalência e incidência dessa infecção. Nesse cenário, o objetivo do estudo é avaliar os desafios ainda presentes na diminuição das taxas de endocardite infecciosa, discutindo fatores de risco, predição de mortalidade, tratamento e associação com substituição de válvulas cardíacas.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

O estudo em questão consiste em uma revisão integrativa, que tem por objetivo reunir os achados científicos mais importantes sobre um determinado tema e disponibilizá-los como uma ferramenta ímpar que permite guiar possíveis condutas ou práticas dentro do campo clínico. Esta revisão utilizou-se de artigos com significativo grau de evidência.

O grau ou nível de evidência é um critério de qualidade muito utilizado em revistas científicas

modernas. Segundo Polit (2001)<sup>1</sup>, há 8 níveis de evidência, sendo que, no presente artigo, foram utilizados os 4 níveis de evidência. O nível I é subdividido em Ia: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR) e Ib: revisão sistemática de ensaios não randomizados. O nível II também é subdividido em IIa: ECR individual e IIb: ensaio não randomizado. O nível III corresponde às revisões sistemáticas de estudos de correlação ou observação. O quarto nível diz respeito aos estudos de correlação e observação. Deste modo, no presente texto foram utilizados preferencialmente artigos cujo delineamento metodológico foi considerado de alto nível de evidência, como revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.

A revisão integrativa foi guiada por quatro etapas principais. Na primeira etapa definiu-se o tema e delimitou-se o escopo da pesquisa, seguindo a pergunta norteadora: “Quais os desafios presentes na diminuição das taxas de endocardite infecciosa?”. Nesta pesquisa foram utilizadas as bases de dados *PubMed*, *SciELO* e *LILACS*, utilizando-se os descritores “*infective endocarditis*” e “endocardite infecciosa”, obtendo-se resultados nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

A segunda etapa consistiu na definição dos critérios de inclusão e exclusão. Como critérios de inclusão, na plataforma *PubMed*, foram utilizados: disponibilidade do texto gratuito e na íntegra (*free full text*); ensaios clínicos ou ensaios clínicos randomizados publicados nos últimos 5 anos e disponíveis em português ou inglês. Na *SciELO* os critérios de inclusão foram artigos publicados nos últimos 5 anos disponíveis em português ou inglês. Já na *LILACS*, os critérios foram os mesmos utilizados na *PubMed*, excetuando-se que os idiomas incluídos foram o português e o espanhol. Como critérios de exclusão, na *PubMed* foram utilizados: revisões literárias ou sistemáticas; estudos que tivessem resultados redundantes ou repetidos; estudos que abordavam questões muito específicas de fisiopatologia e estudos que fugiram da temática proposta, além daqueles conduzidos em animais. Na *SciELO* foram excluídos os relatos de caso, editoriais e artigos de revisão, além de relatos breves, comunicação rápida e estudos que envolviam animais. Na *LILACS* optou-se por excluir artigos de revisão sistemática; guias de prática clínica; avaliação de tecnologias da saúde e relatos de caso. Foram obtidos nas plataformas *PubMed*, *SciELO* e *LILACS*, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 35, 23 e 1 artigo, respectivamente.

Na terceira etapa procedeu-se com a leitura dos artigos encontrados e seleção crítica daqueles que melhor atendiam ao objetivo do estudo e à pergunta norteadora. Foram selecionados 26 artigos no total, sendo 15 da *PubMed*, 10 da *SciELO* e 1 da *LILACS*, que guiaram a construção desta revisão.

Por fim, foi realizada a revisão integrativa, após a obtenção, interpretação e seleção dos resultados.

Com isso em mente, 71% dos artigos foram classificados como nível IV de evidência, uma vez que

se caracterizam como estudos observacionais analíticos, 19% nível II, incluindo ensaios clínicos randomizados e não randomizados e, por fim, 9,5 % consistiam em artigos nível I de evidência, sendo revisões sistemáticas de ensaios clínicos. Juntos, 28,5% dos artigos utilizados são nível I ou II de evidência.

Ademais, observa-se que a base de dados *PubMed* inclui a maioria dos artigos observacionais, enquanto a *PubMed* destaca-se como contendo praticamente a maioria dos artigos de alta relevância (nível I e II de evidência), cristalizando a importância dela no que diz respeito a pesquisas científicas e artigos no geral.

Após a leitura completa de todos os artigos os temas abordados foram sistematizados em 4 grupos, sendo eles válvulas cardíacas, fatores de risco, predição de mortalidade e tratamento.

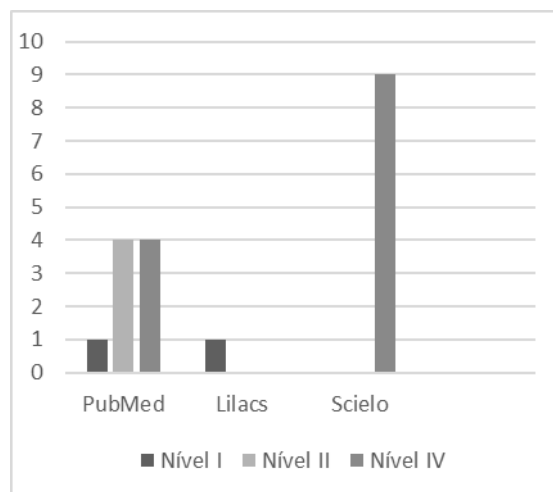
### 3. DESENVOLVIMENTO

Inicialmente, após uso dos descritores supracitados em metodologia foram obtidos um total de 5951 artigos. Desse número, 4950 foram advindos da *PubMed*, 701 na *Lilacs* e 300 da *SciELO*.

Após aplicação dos filtros citados na metodologia, obteve-se um total de 57 artigos, sendo 24 da *PubMed*, 1 da *Lilacs* e 22 da *SciELO*. Foram excluídos artigos em duplicata ou que não fossem alinhados com os objetivos da revisão em questão e após leitura de cada um foram selecionados 21 para compor a amostra. Desses, 11 foram da *PubMed*, 1 da *Lilacs* e 9 da *SciELO*.

No que diz respeito ao nível de evidência, priorizou-se por utilizar artigos com maior nível de evidência, sendo esse inclusive um critério de seleção. A classificação foi feita com base na classificação de evidência científica proposta por Polit e Beck (2014).<sup>1</sup>

A distribuição da amostra por nível de evidência é ilustrada no gráfico abaixo.



**Figura 1.** Distribuição dos artigos por nível de evidência e base de dados consultada. **Fonte:** os autores

Em primeira análise, cabe pontuar a forte associação entre a substituição de válvula aórtica e o desenvolvimento de endocardite infecciosa. Estudos também apontam que a substituição de válvula

pulmonar se associa com o evento.

## Substituição de válvula cardíaca

**Tabela 1.** Artigos que tratam do uso e da eficácia da substituição de válvula cardíaca no tratamento da endocardite.

Título	Autor e ano	Objetivos	Delineamento do estudo	Conclusões
Endocarditis After Transcatheter Pulmonary Valve Replacement	McElhinney <i>et. al.</i> (2018) <sup>4</sup>	Avaliar taxas e fatores de para endocardite após substituição de válvula aórtica transcatereter.	Estudo coorte prospectivo	Endocardite relaciona-se com a substituição de válvula pulmonar com doença coronariana pós-operativa envolvendo taquicardia no ventrículo direito; <i>Staphylococcus aureus</i> foi mais relacionada com alta mortalidade e apresentações clínicas severas.
Durability of Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Aortic Valves in Patients at Lower Surgical Risk	Søndergaard (2019) <sup>8</sup>	Comparar a durabilidade da substituição de válvula aórtica transcatereter e a bioprótese.	Ensaio clínico randomizado	Após 6 anos de acompanhamento, as taxas de mortalidade foram similares, bem como deterioração não estrutural da válvula. A taxa de deterioração estrutural foi maior na intervenção cirúrgica.
3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement	Deeb <i>et al.</i> (2016) <sup>9</sup>	Comparar se o benefício clínico do procedimento foi mantido em intervenção cirúrgica e na substituição de válvula aórtica transcatereter.	Ensaio clínico randomizado	Pacientes de alto risco cirúrgico com estenose aórtica severa, submetidos ao procedimento não cirúrgico tiveram resultados melhores após os três anos e não houve grandes diferenças no desenvolvimento de endocardite nos dois grupos
Comparison of Biological and Mechanical Prostheses for Heart Valve Surgery: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials	Kiyose <i>et al.</i> (2019) <sup>7</sup>	Determinar os resultados clínicos de próteses mecânicas e biológicas nos pacientes envolvidos.	Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados	Taxa de mortalidade, risco de eventos tromboembólicos e endocardite foi similar em ambas. O risco de sangramento foi menor nos pacientes que usaram prótese biológica e o risco de reoperação foi mais que 3 vezes maior nos pacientes que usaram bioprótese

Conforme McElhinney *et al.* (2018)<sup>4</sup> quando a infecção se relaciona com a *Staphylococcus aureus* há uma apresentação mais severa da condição.

Tendo isso em mente, vários ensaios clínicos foram realizados comparando a taxa de endocardite secundária a diferentes tipos de válvulas, como as biológicas e mecânicas, buscando investigar uma relação a fim de evitar essa complicação pós-cirúrgica. Estudos também compararam se há essa diferença na cirurgia cardíaca aberta e na substituição de válvula transcatereter.

Primeiramente, Kiyose *et al.* (2019)<sup>7</sup> em uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados chegaram à conclusão de que não há diferenças significantes no que diz respeito ao desenvolvimento de endocardite quando se é usado bioprótese ou prótese mecânica. No entanto, pacientes que usaram bioprótese tem, de acordo com o autor, taxa de recorrência ao hospital três vezes maior que o outro grupo.

O Segundo ponto, no que se refere à comparação entre cirurgia aberta e transcatereter, observa-se que as taxas são semelhantes. Søndergaard (2019)<sup>8</sup>, após 6 anos de acompanhamento, conclui que as taxas de mortalidade e endocardite foram similares, sendo 42.5 na transcatereter e 37.7 na intervenção cirúrgica, enquanto a taxa de endocardite foi 5.9% na transcatereter

e 5.8% na cirúrgica, com  $p = 0.95$ . No entanto, a taxa de deterioração estrutural foi maior na intervenção cirúrgica, sendo 24.0% em comparação com 4.8%, com  $p < 0.001$ . Outro estudo realizado por Deeb *et al.* (2016)<sup>9</sup> chega à mesma conclusão. Nesse ensaio clínico randomizado, 797 pacientes com estenose aórtica severa, considerados de alto risco, foram submetidos ao procedimento cirúrgico ou a substituição transcatereter. A proporção de distribuição foi de 1:1 e os participantes foram acompanhados durante 3 anos, no que se refere aos resultados clínicos e ecocardiográficos e não foi observado diferença significativa no desenvolvimento de endocardite entre os dois grupos.

Ensaio clínico têm sido feitos para avaliar a performance de válvulas cardíacas. Ensaio clínico não randomizado, realizado por Kenny *et al.* (2018)<sup>10</sup>, no qual foram incluídos pacientes com sintomas moderados ou severos de estenose aórtica ou crônica e regurgitação aórtica severa, conclui que a substituição da válvula pulmonar por cateter usando o Edwards SAPIEN THV demonstra excelente função valvar e resultados clínicos, sendo a taxa de endocardite 2.9% após 3 anos de acompanhamento.

Já Sabik *et al.* (2018)<sup>11</sup>, ao avaliar resultados clínico da nova bioprótese AVALUS e realizar acompanhamento durante 1 ano, observa que o resultado é superior ao de

ou taxa geral de endocardite é de 1,5%.

### Fatores de risco:

transplante de fígado e neoplasia (8.2%).

A alta prevalência de endocardite por *S. aureus* e *Enterococcus* spp pode associar-se, de acordo com o estudo<sup>13</sup>, com o fato dos pacientes terem tido contato com dispositivos vasculares.

**Tabela 2.** Artigos que tratam dos fatores de risco para endocardite.

Título	Autor e ano	Objetivo	Delimitação do estudo	Conclusão
<i>Staphylococcus aureus</i> Bloodstream Infection and Endocarditis--A Prospective Cohort Study	Vincent Le Moing <i>et al.</i> (2015) <sup>12</sup>	Atualizar no que se refere a epidemiologia da infecção na corrente sanguínea com <i>S. aureus</i> e a relação do evento com endocardite infecciosa.	Estudo coorte prospectivo	Endocardite infecciosa é a complicação mais frequente (11%), tendo ocorrido também em pacientes sem condição prévia conhecida (40%). Dentre os fatores associados com EI foi observado problema valvar cardíaco, uso de drogas injetáveis e complicações diretas de EI, como derrame.
Oral health knowledge of parents of children and adolescents with congenital heart disease	Pinheiro <i>et al.</i> (2019) <sup>14</sup>	Avaliar o conhecimento de higiene oral, endocardite infecciosa e profilaxia com antibióticos dos parentes de crianças e adolescentes com doença cardíaca em hospital brasileiro.	Estudo analítico transversal	O conhecimento dos pais foi limitado e insuficiente.
Association between Insulin use and Infective Endocarditis: An Observational Study	Bezerra <i>et al.</i> (2020) <sup>16</sup>	Comparar perfil microbiológico e valvar, bem como resultados clínicos de pacientes diabéticos e não diabéticos com endocardite infecciosa, usando insulina ou não.	Estudo analítico observacional retrospectivo	Na amostra, uso de insulina ou presença de diabetes mellitus não foi associada com maior mortalidade com endocardite.
Oral Health Status, Health Behaviour and Treatment Needs of Patients Undergoing Cardiovascular Surgery	Kumar e Rai (2018) <sup>15</sup>	Avaliar o estado de saúde oral e necessidades de tratamento para cirurgia cardiovascular. Ademais, foi avaliado o conhecimento dos pacientes sobre associação de saúde oral e associação com doença cardíaca.	Estudo analítico transversal.	Os pacientes tinham higiene oral precária.
Epidemiological and clinical profile of infective endocarditis at a Brazilian tertiary care center: an eight-year prospective study	Damasco <i>et al.</i> (2019) <sup>13</sup>	Avaliar epidemiologicamente, microbiologicamente e clinicamente os resultados clínicos de 73 casos com endocardite infecciosa.	Estudo coorte prospectivo	Insuficiência renal, idade superior a 60 anos e choque séptico foram associados com mortalidade hospitalar mais alta. O melhor prognóstico foi associado com a performance da cirurgia cardiovascular.

No que diz respeito aos fatores de risco Vincent Le Moing *et al.* (2015)<sup>12</sup> inclui todos pacientes adultos com incidente infecção sanguínea por *S. aureus* admitidos em 8 hospitais universitários da França, durante 2009 e 2011 e observa que a endocardite infecciosa é a complicação mais frequente (11%) desencadeada pela bactéria. As taxas mais altas dessa complicação foram observadas em dois grupos, sendo, primeiramente, usuários de drogas injetáveis (38%) e, segundo pacientes com válvula protética (33%). No entanto, também ocorreu em pacientes sem condição prévia conhecida (40%).

Damasco *et al.* (2019)<sup>13</sup>, ao realizar um estudo coorte prospectivo no Hospital Universitário Pedro Ernesto (RJ), chegou ao resultado que o principal agente etiológico a *S. aureus* (30.1%), seguida por *Enterococcus* spp. (19.1%) e *Streptococcus* spp. (15.0%).

Portanto, uma infecção com esse agente é um fator de risco de grande peso para desenvolvimento de endocardite infecciosa.

O estudo apresentou uma diferença nas etiologias, mas admite ter sido devido à alta proporção de pacientes com comorbidades e tiveram contágio intra hospitalar. As principais comorbidades de indivíduos com endocardite infecciosa foi insuficiência renal crônica (36.9%), diabetes mellitus (10.9%) e

De acordo com Pinheiro *et al.* (2019)<sup>14</sup>, doença cardíaca congênita é uma malformação do coração ou de vasos intratorácicos largos, como persistência do ducto arterioso (ductus arteriosus), comunicação interatrial e interventricular e diversos pacientes com essa patologia são suscetíveis a endocardite infecciosa, por uma questão anatômica. Com isso em mente, os autores realizaram um estudo para avaliar o conhecimento de higiene oral, outro fator de risco para endocardite infecciosa, e profilaxia com antibióticos dos parentes de crianças e adolescentes com doença cardíaca em um hospital brasileiro, no que se refere a associação da infecção com a higiene oral. Foi observado que o conhecimento dos pais era inconsistente e limitado, no que diz respeito a associação entre infecções orais e endocardite.

Os autores pontuam ainda que a informação é transmitida com termos técnicos, o que dificulta muito a compreensão dos pais e aplicação das medidas preventivas, sendo esse ainda um desafio.

Outrossim, Kumar & Rai (2018)<sup>15</sup>, ao realizarem um estudo analítico transversal com adultos para avaliar o conhecimento dos pacientes sobre associação de saúde oral, bem como a saúde oral dos pacientes notaram que os pacientes tinham higiene oral precária e conhecimento raso sobre a o fato de saúde oral precária ser um fator de risco para endocardite.

Por fim, vale salientar que Bezerra *et al.* (2020)<sup>16</sup>, por intermédio de estudo analítico observacional retrospectivo, busca achar relação entre insulina e endocardite. No estudo, o uso de insulina ou presença de diabetes mellitus não foi associada com maior mortalidade com endocardite. No entanto, o autor admite que o assunto deve ser mais investigado, já que há poucos artigos sobre a temática.

Buscando comparar esses escores, Pivatto *et al.* (2020)<sup>18</sup> realiza uma investigação para avaliar escores pré-determinados para endocardite infecciosa, sendo eles o STS-IE, PALSUSE, AEPEI, EndoSCORE e RISK-E na predição de mortalidade hospitalar de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca por endocardite. A calibração, expressa pela razão entre a mortalidade observada e a esperada [O/E], isto é, a razão de mortalidade padronizada (RMP) foi avaliada para que os objetivos fossem atingidos.

### Predição de mortalidade

**Tabela 3.** Predição de mortalidade entre pacientes com diagnóstico de endocardite.

Título	Autor e ano	Objetivo	Delineamento do estudo	Conclusão
Changes in inflammatory and vasoactive mediator profiles during valvular surgery with or without infective endocarditis: A case control pilot study	Diab <i>et al.</i> (2020) <sup>3</sup>	Mensurar mudanças em mediadores inflamatórios e vasoativos durante cirurgia valvar com e sem endocardite infecciosa (EI)	Estudo caso controle	A presença de IE durante cirurgia de válvula cardíaca é associada com aumento de resposta inflamatória, como aumento de citocinas. Pacientes com EI tiveram risco pré-operatório mais alto no e a mortalidade hospitalar também foi maior em pacientes com EI; a causa de morte dos que não sobreviveram foi falência múltipla de órgãos e nesses pacientes os níveis de mediadores inflamatórios foram significativamente maior.
Análise de Escores de Risco para Predição de Mortalidade em Pacientes Submetidos à Cirurgia Cardíaca por Endocardite	Pivatto <i>et al.</i> (2020) <sup>18</sup>	Avaliar escores pré-determinados para endocardite infecciosa STS-IE, PALSUSE, AEPEI, EndoSCORE e RISK-E na predição de mortalidade hospitalar de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca por endocardite.	Estudo coorte retrospectivo	O EuroSCORE logístico foi o melhor preditor de mortalidade, considerando-se análise de calibração. A validação local dos escores específicos é necessária para uma melhor avaliação do risco cirúrgico.
Risk Factors for In-Hospital Mortality in Infective Endocarditis	Marques <i>et al.</i> (2020) <sup>19</sup>	Avaliar os resultados clínicos de pacientes com EI e determinar preditores de mortalidade hospitalar.	Estudo retrospectivo	Os fatores de risco para mortalidade hospitalar incluem insuficiência cardíaca, e choque séptico, evidência de obstrução valvar no ecocardiograma, etiologia do <i>Staphylococcus aureus</i> ou hemoculturas negativas. O tratamento invasivo por cirurgia diminuiu significativamente o risco de mortalidade.
Mortality Predictors in the Surgical Treatment of Active Infective Endocarditis	Oliveira <i>et al.</i> (2018) <sup>20</sup>	Identificar preditores de mortalidade na intervenção cirúrgica em pacientes com endocardite infecciosa (EI) ativa.	Estudo observacional prospectivo	Proteína C reativa, cultura positiva para microrganismo típicos, EuroScore II, tempo total de cirurgia e prevalência de complicações pós-operatórias e idade foram os principais preditores de mortalidade
Asymptomatic and symptomatic embolic events in infective endocarditis: associated factors and clinical impact	Monteiro <i>et al.</i> (2017) <sup>21</sup>	Determinar frequência de embolia causada por endocardite e identificar eventos associados com embolismo	Estudo retrospectivo analítico	Do total de pacientes a complicação mais comum foi infarto agudo do miocárdio, seguido de embolismo.

= 0,03), STS-IE (p = 0,03), PALSUSE (p = 0,03), AEPEI (p = ,03), e RISK-E (p = 0 0,02), e o EndoSCORE (p = 0,90). As outras comparações do estudo não foram significativas, em termos relativos. O autor pontua ainda que a validação local dos escores específicos é necessária para uma melhor avaliação do risco cirúrgico<sup>18</sup>.

O EuroSCORE foi elaborado com base em uma série de fatores de risco, avaliados por um painel internacional de cirurgiões cardíacos, objetivando identificar fatores de risco mais prováveis de serem úteis em um modelo de risco<sup>17</sup>.

Marques *et al.* (2020)<sup>19</sup> também investiga em um estudo retrospectivo os preditores de mortalidade hospitalar. Os fatores de risco para mortalidade hospitalar observados incluem insuficiência cardíaca, e choque séptico, evidência de obstrução valvar no ecocardiograma, etiologia do *Staphylococcus aureus* ou hemoculturas negativas. Tal achado encontra-se em consonância com as observações feitas por Oliveira *et al.* (2018)<sup>20</sup>, que indicou como principais preditores de mortalidade proteína C reativa alta, cultura positiva para microrganismo típicos e, assim como Pivatto *et al.*

O EuroSCORE logístico foi o melhor preditor de mortalidade. Na sequência, tem-se o EuroSCORE II (p

(2020)<sup>18</sup>, o EuroScore II entra como escore efetivo, além de tempo total de cirurgia, prevalência de

complicações pós-operatórias e idade.

Deve-se atentar também que a endocardite pode ter sérias complicações. Em um estudo retrospectivo com 136 pacientes feito por Monteiro *et al.* (2017)<sup>21</sup> as complicações mais comuns associadas com endocardite foram infarto agudo do miocárdio e embolismo, condições que podem levar ao óbito, contribuindo para aumento da mortalidade.

Por fim, Diab *et al.* (2020)<sup>3</sup> buscando mensurar mudanças em mediadores inflamatórios e vasoativos durante cirurgia valvar com e sem endocardite infecciosa nota que a causa de morte nos pacientes que

não sobreviveram, vítimas de falência múltipla de órgãos, os níveis de mediadores inflamatórios foram significativamente maiores. Reduzir a resposta inflamatória pode ser um conceito terapêutico plausível<sup>3</sup>. São necessários mais estudos na área, uma vez que são escassos.

### Tratamento

Tratamento para *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina continua sendo um problema clínico. Muitas fontes recomendam penicilinas antiestafilocócicas como droga de escolha, principalmente para endocardite.

**Tabela 4.** Artigos que tratam do tratamento da endocardite.

Título	Autor e ano	Objetivos	Delineamento do estudo	Conclusão
3-Year Outcomes of the Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve for Conduit Failure in the Pulmonary Position From the COMPASSION Multicenter Clinical Trial	Kenny <i>et al.</i> (2018) <sup>10</sup>	Este estudo fornece os resultados de acompanhamento de 3 anos do ensaio COMPASSION (Ensaio Multicêntrico Congênito de Regurgitação Valvular Pulmonar Estudando a Válvula Cardíaca Transcateter SAPIEN). Pacientes com insuficiência pulmonar moderada a grave e / ou obstrução do conduto de saída do ventrículo direito foram implantados com válvula cardíaca transcatheter (THV) SAPIEN.	Ensaio clínico não randomizado	A substituição da válvula pulmonar por cateter usando o Edwards SAPIEN THV demonstra excelente função valvar e resultados clínicos em 3 anos de seguimento
Daptomycin Improves Outcomes Regardless of Vancomycin MIC in a Propensity-Matched Analysis of Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Bloodstream Infections	Claeys <i>et al.</i> (2016) <sup>24</sup>	Comparar resultados do uso de vancomicina e de daptomicina no tratamento de resistência a meticilina (beta-lactâmico) em <i>Staphylococcus aureus</i> .	Estudo coorte retrospectivo	No geral, uma mudança inicial para daptomicina nos pacientes foi associada com melhores resultados clínicos, se comparado com o grupo que utilizou vancomycin
Combination antimicrobial therapy in patients with <i>Staphylococcus aureus</i> bacteraemia-a post hoc analysis in 964 prospectively evaluated patients	Rieg <i>et al.</i> (2017) <sup>25</sup>	Investigar se a associação do uso de terapia antimicrobiana combinada está relacionada a uma maior sobrevivência em infecções por <i>Staphylococcus aureus</i> bem como diminuição de complicações tardias.	Estudo coorte prospectivo	Em um cenário de manejo otimizado de pacientes adultos com SAB garantidos por consultas de doenças infecciosas, este estudo observacional não conseguiu provar que a CoRx estava independentemente associada com melhora da sobrevida ou redução de complicações tardias em toda a coorte. No entanto, a administração de CoRx pode estar associada a uma mortalidade mais baixa e menos complicações tardias relacionadas a SAB no subgrupo de pacientes com corpos estranhos ou dispositivos implantados subgrupo de pacientes com corpos estranhos ou dispositivos implantados
One-year outcomes associated with a novel stented bovine pericardial aortic bioprosthesis	Sabik JF 3rd (2018) <sup>11</sup>	Avaliar resultados clínicos após 1 ano de nova bioprótese aórtica pericardial bovina (Avalus).	Ensaio clínico	A análise demonstrou baixa mortalidade e eventos adversos relacionados com a válvula. A performance hemodinâmica foi similar a outras válvulas. 2 pacientes desenvolveram endocardite nos meses iniciais e 11 desenvolveram tardiamente, sendo a taxa geral da infecção 1,5%.
Meta-analysis of trials comparing cefazolin to antistaphylococcal penicillins in the treatment of methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> bacteraemia	Rindone e Mellen (2018) <sup>22</sup>	Realizar meta-análise para mensurar a eficácia e segurança do cefazolina quando comparado com penicilinas antiestafilocócicas no tratamento para bacteremia por <i>Staphylococcus aureus</i> sensível a meticilina.	Meta-análise de ensaios clínicos	Cefazolina é mais efetivo e seguro que penicilinas antiestafilocócicas no tratamento.
Surgical Options for Aortic Root Replacement in Destructive Endocarditis	Szzechowicz <i>et al.</i> (2020) <sup>26</sup>	Analisar os resultados clínicos de diferentes próteses para endocardite infecciosa destrutiva.	Estudo coorte retrospectivo	A bioprótese aórtica porcina "Stentless" demonstrou melhores resultados.

As vantagens incluem facilidade de penetração, ausência de efeito inóculo, estreito período de ação do espectro e décadas de sucesso. No entanto, essa droga pode trazer diversos problemas, especialmente quando utilizada em altas doses, por longo período de tempo, como na infecção supracitada.

No que tange aos efeitos adversos, cabe citar nefrite, supressão da medula óssea e hepatotoxicidade<sup>22</sup>.

Cefazolina entra então como opção atrativa, devido a doses menores e custo menor. Com isso em mente Rindone & Mellen (2018)<sup>22</sup> realizam uma revisão sistemática de ensaios clínicos para mensurar a eficácia e segurança da cefazolina, quando comparada com penicilinas antiestafilocócicas no tratamento para bacteremia por *Staphylococcus aureus* sensível a meticilina. Foi observado que cefazolina é mais efetivo e seguro que penicilinas antiestafilocócicas no tratamento.

Já no que diz respeito à *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina, a vancomicina continua sendo a atual recomendação da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (Bayer *et al.* 2011)<sup>23</sup>. No entanto, ainda se busca melhoras nos resultados clínicos e com isso em mente, é realizado um estudo retrospectivo por Claeys *et al.* (2016)<sup>24</sup> objetivando comparar resultados do uso de vancomicina e de daptomicina no tratamento de resistência a meticilina (betalactâmico) em *Staphylococcus aureus*. Foi observado que uma mudança inicial para daptomicina nos pacientes foi associada com melhores resultados clínicos, se comparado com o grupo que utilizou vancomicina.

Outro estudo, realizado por Rieg *et al.* (2017)<sup>25</sup> busca investigar se a associação do uso de terapia antimicrobiana combinada está relacionada a uma maior sobrevivência em infecções por *Staphylococcus aureus* bem como diminuição de complicações tardias, no entanto o estudo não consegue comprovar relação, sendo necessários mais estudos na área. Contudo, a administração de CoRx (antimicrobiano) pode estar associada a uma mortalidade mais baixa e menos complicações tardias relacionadas a bacteremia por *S. aureus* no subgrupo de pacientes com corpos estranhos ou dispositivos implantados subgrupo de pacientes com corpos estranhos ou dispositivos implantados<sup>25</sup>.

Em casos de endocardite infecciosa destrutiva pode ser necessária uma intervenção cirúrgica. Buscando investigar qual melhor intervenção, por meio de um ensaio clínico, Szczechowicz *et al.* (2020)<sup>26</sup> analisa os resultados clínicos de diferentes próteses para endocardite infecciosa destrutiva, por meio de um estudo coorte retrospectivo. Nos resultados a bioprótese aórtica porcina “*Stentless*” demonstrou melhores resultados.

#### 4. CONCLUSÃO

Através desta revisão foi possível confirmar que a endocardite corresponde a uma doença potencialmente grave, na qual as opções de tratamento dependem da gravidade e do agente etiológico e, portanto, apresenta

diversos desafios. Diante disso, se torna clara a necessidade de se realizar o correto diagnóstico do patógeno envolvido para a escolha do tratamento medicamentoso e até mesmo de se identificar possíveis complicações que possam levar o paciente a recorrer a um procedimento cirúrgico.

Além disto, nota-se a como a falta de informação adequada dos brasileiros com relação à higiene oral é um desafio na prevenção do desenvolvimento da endocardite infecciosa, uma vez que ocasiona um aumento no número de casos que poderiam ter sido facilmente evitados. Isso revela a importância da transmissão de informações dos médicos aos pacientes de forma mais simples e acessível, fazendo todas as recomendações necessárias.

Verifica-se também a importância dos escores padronizados na identificação dos vários fatores de risco para cirurgia cardíaca em pacientes com endocardite, a fim de se realizar uma melhor avaliação do risco cirúrgico. É importante ressaltar que tais escores devem ser bem analisados quanto a sua sensibilidade para que a predição seja realizada de forma correta, impactando na redução da mortalidade hospitalar em decorrência do procedimento. Dessa forma, percebe-se que as causas e fatores de riscos associados a endocardite são inúmeros, fato que se torna um desafio para lidar com a patologia em questão.

#### 5. REFERÊNCIAS

- [1] Polit DF, Beck CT. Fundamentos da pesquisa em enfermagem: avaliação de evidências para a prática de enfermagem. Porto Alegre: Artmed; Prática de enfermagem baseada em evidências.2014; 53-82
- [2] Braunwald Eugene, *et al.* Tratado de Medicina Cardiovascular. 10th ed. São Paulo: Roca. Infecções Cardiovasculares; 2018; 64:1581-1606.
- [3] Diab M, Tasar R, Sponholz C, *et al.* Changes in inflammatory and vasoactive mediator profiles during valvular surgery with or without infective endocarditis: A case control pilot study. *PLoS One.* 2020; 15(2).
- [4] McElhinney DB, Sondergaard L, Armstrong AK, *et al.* Endocarditis After Transcatheter Pulmonary Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(22):2717-2728.
- [5] Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet.* 2016; 387(10021):882-893.
- [6] Li JS, Sexton DJ, Mick N, *et al.* Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000; 30(4):633-638.
- [7] Kiyose AT, Suzumura EA, Laranjeira L, *et al.* Comparison of Biological and Mechanical Prostheses for Heart Valve Surgery: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(3):292-301.
- [8] Søndergaard L, Ihlemann N, Capodanno D, *et al.* Durability of Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Aortic Valves in Patients at Lower Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(5):546-553.
- [9] Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, *et al.* 3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(22):2565-2574.



- [10] Kenny D, Rhodes JF, Fleming GA, *et al.* 3-Year Outcomes of the Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve for Conduit Failure in the Pulmonary Position From the COMPASSION Multicenter Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018; 11(19).
- [11] [Sabik J, Rao V, Lange R, *et al.* One-year outcomes associated with a novel stented bovine pericardial aortic bioprosthesis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2018.
- [12] Le Moing V, Alla F, Doco-Lecompte T, *et al.* Staphylococcus aureus Bloodstream Infection and Endocarditis--A Prospective Cohort Study. *PLoS One.* 2015; 10(5).
- [13] Damasco PV, Correal JCD, Campos ACC, *et al.* Epidemiological and clinical profile of infective endocarditis at a Brazilian tertiary care center: an eight-year prospective study. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2019; 52.
- [14] Pinheiro C.L.S, Meira ACLO, Santos AS, Silva DA. Oral health knowledge of parents of children and adolescents with congenital heart disease. *RGO, Rev. Gaúch. Odontol.* 2019.
- [15] Kumar A, Rai A. Oral Health Status, Health Behaviour and Treatment Needs of Patients Undergoing Cardiovascular Surgery. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery.* 2018; 33(2).
- [16] Bezerra RL, Carvalho TF, Batista RS, *et al.* Association between Insulin use and Infective Endocarditis: An Observational Study. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 2020; 33(1):14-21
- [17] Nashef SA, Roques F, Michel P, *et al.* European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999; 16(1):9-13.
- [18] Pivatto , Bellagamba CCA, Pianca EG, *et al.* Análise de Escores de Risco para Predição de Mortalidade em Pacientes Submetidos à Cirurgia Cardíaca por Endocardite. *Arq. Bras. Cardiol.* 2020; 114(3):518-524.
- [19] Marques A, Cruz I, Caldeira D, *et al.* Risk Factors for In-Hospital Mortality in Infective Endocarditis. *Arq. Bras. Cardiol.* [Internet]. 2020; 114(1):1-8.
- [20] Oliveira JLR, Santos MA, Arnoni RT, *et al.* Mortality Predictors in the Surgical Treatment of Active Infective Endocarditis. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2018; 33(1):32-39.
- [21] Monteiro TS, Correia MG, Golebiovski WF, *et al.* Asymptomatic and symptomatic embolic events in infective endocarditis: associated factors and clinical impact. *Braz J Infect Dis.* 2017; 21(3):240-247.
- [22] Rindone JP, Mellen CK. Meta-analysis of trials comparing cefazolin to antistaphylococcal penicillins in the treatment of methicillin-sensitive Staphylococcus aureus bacteraemia. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84(6).
- [23] Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, *et al.* Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132:1435–1486.
- [24] Claeys KC, Zasowski EJ, Casapao AM, *et al.* Daptomycin Improves Outcomes Regardless of Vancomycin MIC in a Propensity-Matched Analysis of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bloodstream Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60(10):5841-5848.
- [25] Rieg S, Joost I, Weiß V, *et al.* Combination antimicrobial therapy in patients with Staphylococcus aureus bacteraemia-a post hoc analysis in 964 prospectively evaluated patients. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(6).
- [26] Szczechowicz M, Weymann A, Mkalaluh S, *et al.* Surgical Options for Aortic Root Replacement in Destructive Endocarditis. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2020; 35(3):265-273.