

Declaração científica  
da *American Heart Association* (AHA)

---

# Endocardite Infecciosa em Adultos

Diagnóstico,  
Terapia Antimicrobiana  
e Manejo de Complicações

**Bil Randerson Bassetti**

CRM-ES 10.268



**AlmTec**  
Ciência Médica Editorial

**Dr.Reddy's** The logo for Dr.Reddy's, featuring the brand name in a bold, sans-serif font followed by a stylized heart icon composed of several small circles of varying shades of blue.

---

**Projeto editorial, produção gráfica e copyrights:**



**AlamTec**  
Ciência Médica Editorial

Rua das Roseiras, 464  
CEP 03144-090 – São Paulo-SP  
Tel/Fax: (11) 2341-8045  
E-mail: [contato@alamtec.com.br](mailto:contato@alamtec.com.br) | [www.alamtec.com.br](http://www.alamtec.com.br)

© 2020 AlamTec - Ciência Médica Editorial Ltda.  
Todos os direitos reservados. Versão Brasileira

O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete necessariamente a posição da AlamTec - Ciência Médica Editorial Ltda.

Este conteúdo é oferecido pela Dr. Reddy's como um serviço à comunidade médica. Os pontos de vista aqui expressos refletem a experiência e as opiniões dos autores. As informações relacionadas a produto(s) podem ser divergentes das existentes na Circular aos Médicos (bula). Antes de prescrever qualquer medicamento eventualmente citado, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos emitida pelo fabricante.

Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida ou transmitida, sejam quais forem os meios empregados, sem a autorização prévia por escrito da AlamTec - Ciência Médica Editorial Ltda.

# Endocardite Infecciosa em Adultos

## Diagnóstico, Terapia Antimicrobiana e Manejo de Complicações

Uma declaração científica  
para profissionais de saúde  
da *American Heart Association*

Endossado por *Infectious Diseases  
Society of America*

### Bil Randerson Bassetti

CRM-ES 10.268

*Infectologista*

Coordenador do Serviço de Controle de Infecção  
Hospitalar (SCIH) e Infectologia do Hospital Estadual  
Central – Vitória, ES

Mestre em Biotecnologia – Universidade Federal do  
Espírito Santo

Professor de Doenças Infecciosas na Escola de  
Medicina da Santa Casa de Vitória, ES

Em 2015, a *American Heart Association* (AHA) publicou em uma das principais revistas da especialidade sua posição científica sobre o manejo da endocardite infecciosa (EI). Por sua relevância, o documento foi endossado pela *Infectious Diseases Society of America*, tornando-se uma das principais referências no manejo dessa desafiadora síndrome.<sup>1</sup>

O documento traz recomendações baseadas no nível de evidência e no grau de recomendação, construído a partir de uma análise do peso das publicações e na relação desses estudos com o risco benefício, dentre outras ponderações. As recomendações podem ter nível de evidência I-A, que seria a recomendação de maior força, ou as de menor impacto científico, mas, com alguma relevância pelos resultados, o que seria nível IIb-C, por exemplo.

O princípio do tratamento da EI está na erradicação microbiana com esterilização da vegetação. Entretanto, há que se lem-

brar de que essa é uma infecção de grande inóculo bacteriano e com bactérias embebidas em uma matriz extracelular própria, a qual chamamos de biofilme, em que a imunidade e a grande maioria dos antimicrobianos têm muita dificuldade de penetrar e cumprir com o objetivo. Dessa forma, a terapia antimicrobiana precisa respeitar os princípios de farmacocinética e farmacodinâmica (Pk/Pd), assim como outras características antimicrobianas, como seu poder bactericida, sua capacidade de penetração no biofilme e ação em bactérias com metabolismo reduzido, como as pequenas variantes de colônia. Assim, percebemos que esse é um verdadeiro desafio para o antibiótico!

O cenário atual em relação à EI e aos microrganismos multirresistentes (MMR) tem epidemiologia variável, e depende da realidade de cada serviço. No entanto, o uso cada vez maior de dispositivos médicos (cateteres, marca-passos), vem estre-

tando a relação destes agentes e as valvas cardíacas. O aspecto prático da infecção por esses MMR na EI está na redução do arsenal terapêutico disponível, o que pode contribuir com desfechos desfavoráveis. Neste contexto, novos medicamentos, como a daptomicina, ganham maior importância no manejo da EI.

Os primeiros estudos de daptomicina em endocardite indicavam eficácia relativa para a infecção das valvas direitas com dose de 6 mg/kg, hoje sabidamente baixa.<sup>2</sup> Entretanto, a guia terapêutica da AHA já coloca a daptomicina como medicamen-

to potencial para infecções de valvas nativas, por *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina (MSSA), com nível de evidência IIa-B. Apesar dessa indicação, talvez o grande papel da daptomicina esteja em infecções por *S. aureus* resistente à oxacilina (MRSA), mesmo nas infecções localizadas nas valvas esquerdas, desde que com dose adequada, de pelo menos 8 a 10 mg/kg/dia.<sup>3</sup> Nessa época, o nível de evidência dessa dose, que ainda não era aprovada pela agência reguladora americana (*Food and Drug Administration* – FDA) era IIb-C, ou seja, ainda relativamente fraco para o uso rotineiro desse medicamento como terapia de primeira linha. Apesar desse nível de indicação, como se trata de um tratamento prolongado (6 semanas), há que se considerar os potenciais efeitos adversos de outras opções terapêuticas, como a vancomicina, destacando-se nefrotoxicidade e ototoxicidade, que geralmente dependem da dose e do tempo de exposição ao medicamento.<sup>4</sup>

Um outro coco Gram-positivo com opções terapêuticas ainda mais escassas é o *Enterococco* resistente à vancomicina (VRE), além das penicilinas. Para este agente, temos especificamente duas opções terapêuticas viáveis, a linezolida e a daptomicina. Em ambos os casos, o nível de evidência é fraco (IIb-C), mas, sem outras alternativas, aqui prevalecem as questões de reações adversas, Pk/Pk e potencial bactericida dos medicamentos.<sup>5-9</sup>

“Entretanto, a guia terapêutica da AHA já coloca a daptomicina como medicamento potencial para infecções de valvas nativas, por *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina (MSSA), com nível de evidência IIa-B. Apesar dessa indicação, talvez o grande papel da daptomicina esteja em infecções por *S. aureus* resistente à oxacilina (MRSA), mesmo nas infecções localizadas nas valvas esquerdas, desde que com dose adequada, de pelo menos 8 a 10 mg/kg/dia.<sup>3</sup>”

Medicamento	Dose	Redução logarítmica do inóculo	Efeito adverso preocupante
Linezolida	600 mg 12/12 hrs	Bacteriostática	Plaquetopenia após 14 dias, neuropatia
Daptomicina	10 a 12 mg/kg/dia	Bactericida	Pneumonite eosinofílica

“ Nos últimos 5 anos, desde a publicação desta guia terapêutica, podemos considerar que houve amadurecimento significativo acerca do uso de daptomicina no contexto das infecções complicadas por Gram-positivos, incluindo a EI, dando à ela uma posição de destaque no manejo dessas infecções. ”

Para cepas com concentração inibitória mínima elevada para *Enterococcus* (ex. 3 mcg/ml) ou bacteremia persistente, poderá ser considerada a associação com ampicilina ou mesmo a ceftarolina.<sup>10-13</sup>

Nos últimos 5 anos, desde a publicação desta guia terapêutica, podemos considerar que houve amadurecimento significativo acerca do uso de daptomicina no contexto das infecções complicadas por Gram-positivos, incluindo a EI, dando à ela uma posição de destaque no manejo dessas infecções. Certamente novas evidências vêm sendo construídas em favor desses “novos” medicamentos, não somente em relação à eficácia clínica, mas também balizando os novos contextos de Pk/Pk e as mudanças nas concentrações inibitórias mínimas ao longo do tempo.

## Referências

- 1 Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. *Circulation*. 2015;132:1435-86.
- 2 Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, Levine DP, Chambers HF, Tally FP, Vigliani GA, Cabell CH, Link AS, DeMeyer I, Filler SG, Zervos M, Cook P, Parsonnet J, Bernstein JM, Price CS, Forrest GN, Fätkenheuer G, Gareca M, Rehm SJ, Brodt HR, Tice A, Cosgrove SE; S aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355:653-665. doi:10.1056/NEJMoa053783.
- 3 Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, Lasca O, Naber C, Fowler VG Jr, Corey GR, Chu VH, Fenely M, Pachirat O, Tan RS, Watkin R, Ionac A, Moreno A, Mestres CA, Casabé J, Chipigina N, Eisen DP, Spelman D, Delahaye F, Peterson G, Olaison L, Wang A; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. *Circulation*. 2010;121:1005-1013. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.864488.
- 4 Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, Lasca O, Naber C, Fowler VG Jr, Corey GR, Chu VH, Fenely M, Pachirat O, Tan RS, Watkin R, Ionac A, Moreno A, Mestres CA, Casabé J, Chipigina N, Eisen DP, Spelman D, Delahaye F, Peterson G, Olaison L, Wang A; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. *Circulation*. 2010;121:1005-1013. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.864488.
- 5 Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:273-280. doi: 10.1093/jac/dkl219.
- 6 Mave V, Garcia-Diaz J, Islam T, Hasbun R. Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: is daptomycin as effective as linezolid? *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:175-180. doi: 10.1093/jac/dkp154.

- 7 Babcock HM, Ritchie DJ, Christiansen E, Starlin R, Little R, Stanley S. Successful treatment of vancomycin resistant enterococcus endocarditis with oral linezolid. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1373–1375. doi: 10.1086/319986.
- 8 Wareham DW, Abbas H, Karcher AM, Das SS. Treatment of prosthetic valve infective endocarditis due to multi-resistant Gram-positive bacteria with linezolid. *J Infect*. 2006;52:300–304. doi: 10.1016/j.jinf.2005.05.022.
- 9 Tsigrelis C, Singh KV, Coutinho TD, Murray BE, Baddour LM. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* endocarditis: linezolid failure and strain characterization of virulence factors. *J Clin Microbiol*. 2007;45:631–635. doi: 10.1128/JCM.02188-06.
- 10 Hidron AI, Schuetz AN, Nolte FS, Gould CV, Osborn MK. Daptomycin resistance in *Enterococcus faecalis* prosthetic valve endocarditis. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:1394–1396. doi: 10.1093/jac/dkn105.
- 11 Sakoulas G, Nonejuie P, Nizet V, Pogliano J, Crum-Cianflone N, Haddad F. Treatment of high-level gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis* endocarditis with daptomycin plus ceftaroline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:4042–4045. doi: 10.1128/AAC.02481-12.
- 12 Sakoulas G, Rose W, Nonejuie P, Olson J, Pogliano J, Humphries R, Nizet V. Ceftaroline restores daptomycin activity against daptomycin-nonsusceptible vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:1494–1500. doi: 10.1128/AAC.02274-13.
- 13 Sakoulas G, Bayer AS, Pogliano J, Tsuji BT, Yang SJ, Mishra NN, Nizet V, Yeaman MR, Moise PA. Ampicillin enhances daptomycin- and cationic host defense peptide-mediated killing of ampicillin- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:838–844. doi: 10.1128/AAC.05551-11.



Good  
Health  
Can't  
Wait.

# EXFUNO

## daptomicina 500 mg

Rapidez  
e eficácia  
no combate  
às bactérias  
Gram-positivas<sup>1,2</sup>

Dr.Reddy's 



### Custos reduzidos

Os processos de fabricação da Dr. Reddy's são verticalmente integrados e a produção própria de IFAs permite reduzir significativamente o custo final dos medicamentos.<sup>3</sup>



### Qualidade garantida

Para garantir a qualidade, a Dr. Reddy's constitui o controle de qualidade com o processo de produção desde a concepção do medicamento, além de possuir Centros de Pesquisa e Desenvolvimento e instalações de produção aprovadas pelo FDA dos EUA e outros órgãos regulatórios do mundo.<sup>3</sup>



### Tratamento acessível

Ao oferecer medicamentos com custo acessível, a Dr. Reddy's assegura que pacientes no mundo recebam o tratamento que precisam.<sup>3</sup>