

# Endocardite Infecciosa e Mortalidade Intra-Hospitalar

---

**MILENE MORAIS LEITE ARANDA**

Estudante do 6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina da

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Rua do Navalhão – Santo António, 9940-236 São Roque do Pico

milene.aranda@gmail.com

**Orientador: Professor Doutor Pedro Monteiro**

Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Assistente Hospitalar de Cardiologia, Serviço de Cardiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

**Co-orientador: Dr. Rogério Teixeira**

Assistente Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Assistente Hospitalar de Cardiologia, Serviço de Cardiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

# ÍNDICE

<b>ÍNDICE</b> .....	<b>2</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>3</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>4</b>
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>5</b>
<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>6</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>7</b>
<i>Dados Biográficos</i> .....	9
<i>Antecedentes Cardiovasculares</i> .....	9
<i>Factores de Risco</i> .....	9
<i>Antecedentes não Cardiovasculares</i> .....	10
<i>Manifestações clínicas</i> .....	10
<i>Critérios de Duke</i> .....	10
<i>Dados Ecocardiográficos</i> .....	11
<i>Dados Laboratoriais</i> .....	13
<i>Tratamento</i> .....	13
<b>ANÁLISE MULTIVARIADA PARA O RESULTADO DE MORTE INTRA-</b> <b>HOSPITALAR</b> .....	<b>15</b>
<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>21</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>21</b>
<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>24</b>
<b>DECLARAÇÃO</b> .....	<b>25</b>

## RESUMO

*Introdução:* A endocardite infecciosa é uma doença multifactorial, que sofreu mudanças epidemiológicas nas últimas décadas, sendo encarada como um desafio diagnóstico.

*Objectivos:* O objectivo principal do estudo foi a análise da taxa de mortalidade intra-hospitalar e identificação de factores preditores/protectores da mesma.

*Métodos:* Análise retrospectiva a 78 processos clínicos consecutivos de pacientes com diagnóstico principal e secundário de endocardite infecciosa, admitidos no Serviço de Cardiologia dos Hospitais Universidade de Coimbra, entre 2005 e 2010.

*Resultados:* A idade média da população era 60,7 (46,3 – 75,1) anos, com predominância do sexo masculino (75,6%). A mortalidade hospitalar foi de 37,2%. Esta encontrava-se associada com o aumento da idade, diabetes mellitus, neoplasias, valor máximo dos parâmetros inflamatórios e intervenção cirúrgica. Nenhuma outra relação foi identificada entre os antecedentes do doente, critérios de Duke, diagnóstico, apresentação clínica, dados ecocardiográficos e a mortalidade intra-hospitalar. Na análise multivariada, apenas a idade e a referenciação para cirurgia foram preditores independentes do evento referido.

*Conclusões:* A mortalidade intra-hospitalar foi de 37,2%; a idade foi o único factor de risco relativo para a ocorrência de morte intra-hospitalar, sendo a cirurgia um factor protector.

*Palavras-chave:* endocardite infecciosa, prognóstico, mortalidade intra-hospitalar.

## ABSTRACT

*Introduction:* Infective endocarditis is a multifactorial disease, which experienced epidemiological changes in the last decades and it is considered as a diagnostic challenge.

*Objectives:* The primary objective was to determinate the rate and to identify independent predictors of the event.

*Methods:* Retrospective study of 78 patients with a principal or secondary diagnosis of infective endocarditis admitted to the Cardiology Department of the Hospitais da Universidade de Coimbra, between 2005 and 2010.

*Results:* Mean age of the population was 60,7 (46.3 – 75.1) with a male predominance (75.6%). The in-hospital mortality was 37.2%. It was associated with increasing age, diabetes, cancer, peak value of inflammatory markers during admission and in hospital surgery. No relation was identified regarding other medical history variables, Duke diagnostic score, clinical presentation, and echocardiographic data and in hospital mortality. On a multivariate model, only age and in hospital surgery were independent predictors of the refered event.

*Conclusions:* In our population of infectious endocarditis, age and in hospital surgery independently predicted in hospital mortality.

*Key words:* Infectious endocarditis, prognosis, in-hospital mortality.

## INTRODUÇÃO

A primeira definição para endocardite infecciosa foi proposta por Pelletier and Petersdorf em 1977 <sup>1</sup>, e desde essa data muitos foram os avanços realizados nesta área.

Há vários factores de risco identificados para a doença como doenças cardíacas estruturais, a presença de material externo (válvulas protésicas, electrocatéteres), procedimentos invasivos, e doenças de base individuais que propiciam a adesão ao endotélio cardíaco de microrganismos e/ou a sua proliferação <sup>2</sup>. Para além destes, o género e a idade dos pacientes são importantes factores que influenciam a incidência e a evolução clínica da doença, assim como o seu prognóstico <sup>2</sup>.

Os critérios de diagnóstico da endocardite devem ser bem controlados, definidos e de boa aplicabilidade. O atraso no diagnóstico pode condicionar uma evolução desfavorável com prognóstico reservado. Pelo contrário, o sobre diagnóstico pode conduzir à administração de fármacos com efeitos adversos não negligenciáveis como por exemplo a insuficiência renal aguda decorrente da nefrotoxicidade iatrogénica. Desta forma a inclusão dos dados fornecidos pelo ecocardiograma nos critérios de Duke, e os avanços na técnica e qualidade imagiológica, possibilitou uma melhor acuidade no diagnóstico <sup>3</sup>. Segundo os critérios de Duke, os casos são classificados como definitivos, possíveis ou rejeitados, de acordo com critérios patológicos e clínicos. Não há dúvidas no diagnóstico quando estamos perante inúmeras culturas sanguíneas positivas para determinado microrganismo e há evidência ecocardiográfica de envolvimento endocárdico (vegetações, abscessos, deiscência de prótese).

Sendo a endocardite infecciosa uma das patologias com maior taxa de mortalidade intra-hospitalar, o tratamento antimicrobiano deve ser iniciado empiricamente sempre que se verifique que o diagnóstico de endocardite infecciosa é definitivo ou possível segundo os critérios supra citados, até que se obtenha os resultados das hemoculturas e o teste de sensibilidade aos antibióticos.

Com a eficácia dos métodos terapêuticos implementados, a mortalidade intra-hospitalar tem diminuído. Pelo contrário, a morbidade tem aumentado <sup>4</sup>, quer pelo aumento da esperança média de vida da população, quer pelo surgimento de insuficiência cardíaca ou quer pela necessidade de intervenção cirúrgica para reparação de válvulas ou substituição. São portanto muitas vezes as sequelas da infecção que vão determinar o prognóstico vital desta patologia, sendo determinantes na recuperação e reabilitação dos pacientes.

Por forma a aumentar o conhecimento sobre esta doença, o objectivo principal do estudo foi a determinação de preditores de mortalidade intra-hospitalar numa série clínica de endocardite infecciosa,

## **MATERIAL E MÉTODOS**

A elaboração deste trabalho teve por base uma análise retrospectiva e comparativa de um total de 78 processos clínicos de doentes internados no Serviço de Cardiologia do Hospitais da Universidade de Coimbra, entre os dias 1 de Janeiro de 2005 e 31 de Dezembro 2010, com o diagnóstico principal ou secundário de endocardite infecciosa. Os casos tiveram origem no domicílio, noutros serviços intra-hospitalares ou que foram referenciados de outra unidade hospitalar. O resultado principal deste estudo foi a mortalidade intra-hospitalar.

Para todos os casos identificados foram analisados os seguintes parâmetros:

- Demográficos: género, idade, ano de diagnóstico;
- Clínicos: patologias prévias (doença valvular, próteses valvulares, doença coronária, enfarte agudo do miocárdio, portadores de sistema de pacing, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidémia, obesidade –  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , hepatites víricas, HIV, insuficiência renal, doença pulmonar obstrutiva crónica, neoplasias), realização cirurgias cardíacas ou procedimento invasivo prévio e forma de

apresentação clínica (febre, astenia, anorexia, confusão mental e sinais de insuficiência cardíaca congestiva);

- Laboratoriais e imagiológicos: hemograma (valores dos leucócitos, hemoglobina, plaquetas), bioquímicos (creatinina e proteína C-reativa), hemoculturas (consideradas positivas apenas quando não há referência a contaminação da amostra) e ecocardiográficos (localização de vegetações, funcionamento valvular e função sistólica).
- Seguimento: tempo de internamento, antibioterapia, intervenção cirúrgica, e mortalidade intra-hospitalar.

As variáveis contínuas são apresentadas como média e desvio padrão. Foi utilizado o teste t-student para comparação. As variáveis categorias são apresentadas em frequência absoluta e em percentagem e foi utilizado o teste do chi quadrado para comparação.

Um valor de  $p$  inferior a 0,05% foi considerado significativo. Os testes foram realizados de acordo com modelo “two tailed”.

Foi construído um modelo de análise multivariada (regressão logística) para o resultado de morte intra-hospitalar. Foram incluídas no modelo variáveis com nível de significância inferior a 0,05% no estudo univariado.

Os testes estatísticos foram realizados com a versão 15 do programa SPSS (SPSS Inc, Chicago IL).

## **RESULTADOS**

Foram incluídos no estudo 78 casos. Foram registadas 29 mortes no decorrer do internamento o que fez uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 37,2%.

**Tabela I:** Demografia e factores de risco para endocardite

	População total	Morte Intra-hospitalar		P
		Sim	Não	
<b>Dados biográficos</b>				
Idade	60,7 ± 14,4	67,4 ± 10,3	56,8 ± 15,1	<0,01
Género masculino	59/78 (75,6)	21/29 (72,4)	38/49 (77,6)	0,61
<b>Antecedentes cardiovasculares</b>				
Prótese valvular	24/78 (30,8)	10/29 (34,5)	14/49 (28,6)	0,6
Dispositivo	20/77 (26,0)	10/29 (34,5)	10/48 (20,8)	0,2
CCT prévia	36/78 (46,2)	16/29 (55,2)	20/49 (40,8)	0,22
Endocardite prévia	6/77 (7,8)	1/28 (3,6)	5/49 (10,2)	0,30
Doença valvular	37/78 (47,4)	14/29 (48,3)	23/49 (46,9)	0,91
IC prévia	21/77 (27,3)	11/29 (37,9)	10/48 (20,8)	0,1
Doença coronária	5/78 (6,4)	2/29 (6,9)	3/49 (6,1)	0,89
EAM prévio	3/78 (3,8)	1/29 (3,4)	2/49 (4,1)	0,89
<b>Factores de risco cardiovasculares</b>				
Hipertensão	38/78 (48,7)	13/29 (44,8)	25/49 (51,0)	0,60
Diabetes	14/77 (18,2)	10/29 (34,5)	4/49 (8,3)	<0,01
Dislipidémia	24/77 (31,2)	10/29 (34,5)	14/49 (29,2)	0,62
Obesidade	18/53 (34,0)	9/20 (45,0)	9/33 (27,3)	0,20
<b>Antecedentes não cardiovasculares</b>				
Toxicodependência	5/78 (6,4)	0/29 (0)	5/49 (10,2)	0,08
Neoplasia	7/77 (9,1)	6/28 (21,4)	1/49 (2,0)	<0,01
Hepatite	5/77 (6,5)	0/29 (0)	5/48(10,4)	0,72
Insuficiência renal	9/77 (11,7)	3/29 (10,3)	6/48 (12,5)	0,78
Insuficiência hepática	3/78 (3,8)	0/29 (0)	3/49 (6,1)	0,17
DPOC	2/77 (2,6)	1/28 (3,6)	1/49 (2,0)	0,69

EAM: enfarte agudo do miocárdio; CCT: cirurgia Cardiotorácica prévia; IC: insuficiência cardíaca prévia; DPOC: doença pulmonar crónica obstrutiva

### *Dados Biográficos*

Na população em estudo (Tabela I) verificou-se que a idade média da população afectada foi de  $60,7 \pm 14,4$  anos, sendo que o sexo masculino foi o mais afectado com 75,6 %, com apenas 24,4 % do feminino. Relativamente à influência na morte intra-hospitalar, os doentes que deram entrada com idades mais avançadas apresentaram uma maior probabilidade de falecerem durante o internamento. De acordo com o género não foram registadas diferenças significativas, sendo que 72,4% das mortes ocorreram em homens, assim como 77,6% das altas também eram casos do sexo masculino,  $p = 0,61$ .

### *Antecedentes Cardiovasculares*

Não foram notadas diferenças significativas relativamente à influência de diversos antecedentes cardiovasculares na mortalidade intra-hospitalar. Será de referir que aproximadamente um terço dos doentes internados apresentavam prótese valvular, e um quarto do total dispositivos implantados (CDI ou pacemaker).

### *Factores de Risco*

De entre as co-morbilidades estudadas (Tabela I), a única que se revelou com diferenças percentuais significativas na avaliação da mortalidade intra-hospitalar foi a diabetes mellitus estando presente em 34,5% (10/29) dos casos de morte intra-hospitalar versus 8,3% (4/49) nos restantes, com significância  $p < 0,01$ .

### *Antecedentes não Cardiovasculares*

Relativamente aos doentes que deram entrada já com quadro conhecido de neoplasia esta identificou-se como factor predisponente para a ocorrência de morte intra-hospitalar, com 6/28 (21,4%) neste grupo versus 1/49 (2,0%) no restante, com  $p < 0,01$ .

Quanto aos restantes antecedentes estudados na nossa população de doentes, nenhum deles se identificou como possível indicador de má evolução intra-hospitalar (Tabela I).

### *Manifestações clínicas*

De acordo com a sintomatologia e os sinais clínicos apresentados à entrada no serviço de Cardiologia (Tabela II), observámos que nenhum dos parâmetros avaliados apresentou validade estatística para aferir a probabilidade de morte intra-hospitalar.

De referir que as alterações do estudo de consciência embora sem significado estatístico, foram mais prevalentes nos casos de morte intra-hospitalar, estando presente em 17,2% versus 6,3%,  $p = 0,13$ .

### *Crítérios de Duke*

A importância dos critérios de Duke no diagnóstico é inegável, contudo, e na nossa população de doentes, não foi possível identificar nenhum critério ou combinação dos mesmos, capaz de prever a ocorrência de morte intra-hospitalar (Tabela II). A presença de sinais ecocardiográficos (critério *major*) em 84,6% (66/78) dos doentes, febre em 75,6% (59/78) e factores predisponentes em 68,8% (53/77) foram os mais prevalentes da amostra.

Todavia, embora sem resultado válido estatisticamente, no grupo de doentes que morreu no decorrer do internamento a positividade das hemoculturas foi mais prevalente com

44,8% (13/29) destes com hemoculturas positivas e com características de critério *major*, versus 30,6% (15/48) que se verificaram nos que não vieram a falecer no hospital,  $p=0,21$ .

### *Dados Ecocardiográficos*

Os parâmetros avaliados aquando da realização de ecocardiograma, na sua generalidade, não forneceram dados que pudessem prever a ocorrência de morte intra-hospitalar. Todavia, verificou-se uma tendência para presença de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo naqueles que vieram a falecer, assim como o achado imagiológico de vegetação/abcesso aórtico.

Quanto às dimensões do ventrículo esquerdo (diâmetro sistólico e diâmetro diastólico) estas não revelaram variações estatisticamente significativas à entrada dos doentes que nos permitissem aferir o curso clínico dos mesmos, nem a fracção de encurtamento do ventrículo esquerdo que em média foi de  $34,1 \pm 7,3\%$ , sendo de  $36,3 \pm 7,4\%$  nos que vieram a falecer versus  $33,1 \pm 7,1\%$  nos outros ( $p = 0,12$ ).

**Tabela II:** Diagnóstico.

	População total	Morte Intra-hospitalar		P
		Sim	Não	
<b>CrITÉRIOS Duke Major</b>				
Hemoculturas	28/78 (35,9)	13/29 (44,8)	15/48(30,6)	0,21
Ecocardiografia	66/78 (84,6)	25/29 (86,2)	41/49 (83,7)	0,76
<b>CrITÉRIOS Duke Minor</b>				
Predisposição	53/77 (68,8)	17/29 (58,6)	36/48 (75,0)	0,13
Febre	59/78 (75,6)	22/29 (75,9)	37/49(75,5)	0,97
Vasculares	14/78 (17,9)	4/29 (13,8)	10/49 (20,4)	0,46
Imunológicos	4/77 (5,2)	0/29 (0)	4/48 (8,3)	0,11
Microbiológicos	13/77 (16,9)	4/29 (13,8)	9/48 (18,8)	0,57
<b>Combinação critérios diagnóstico</b>				
2 majors	24/78 (30,8)	11/29 (37,9)	13/49 (26,5)	0,29
1 major / 3 minors	12/78 (15,4)	4/29 (13,8)	8/49 (16,3)	0,76
1 major / 2 minors	24/78 (30,8)	8/29 (27,6)	16/49 (32,7)	0,64
<b>Apresentação clínica</b>				
Anorexia	19/77 (24,7)	9/29 (31,0)	10/48 (20,8)	0,31
ICC	38/76 (50,0)	17/29 (58,6)	21/47 (44,7)	0,24
Estado confusional	8/77 (10,4)	5/29 (17,2)	3/48 (6,3)	0,13
Febre	37,4 ± 1,0	37,4 ± 1,1	37,7 ± 1,0	0,26
Frequência cardíaca	82,5 ± 17,1	88,0 ± 21,0	80,6 ± 14,7	0,08
Tensão arterial sistólica	119,8 ± 27,7	117,7 ± 19,8	122,2 ± 31,7	0,55
Tensão arterial diastólica	62,6 ± 16,7	59,4 ± 16,4	65,7 ± 16,4	0,16
<b>Dados ecocardiográficos</b>				
Vegetação mitral	21/72 (29,2)	7/28 (25,0)	14/44 (31,8)	0,54
Vegetação aórtica	34/70 (48,6)	16/26 (51,5)	18/44 (40,9)	0,09
Vegetação tricúspide	5/70 (7,1)	1/28 (3,6)	4/42 (9,5)	0,34
Disfunção sistólica VE	22/70 (31,4)	9/25 (36,0)	13/45 (28,9)	0,54
VE diâmetro diastólico	60,4 ± 10,1	59,2 ± 8,3	61,0 ± 10,9	0,55
VE diâmetro sistólico	39,8 ± 9,1	37,7 ± 6,9	40,9 ± 9,9	0,22
Fracção encurtamento	34,1 ± 7,3	36,3 ± 7,4	33,1 ± 7,1	0,12

ICC: Insuficiência cardíaca congestiva; VE: Ventrículo esquerdo.

## *Dados Laboratoriais*

À admissão, os pacientes na sua maioria apresentavam anemia, parâmetros inflamatórios (leucócitos e proteína C-reativa) elevados e os valores de creatinina acima da normalidade (Tabela III).

No grupo que veio a falecer durante o internamento tanto a leucocitose à admissão como o valor máximo atingido durante o internamento foram mais elevados, com valores máximos de  $16,2 \pm 7,0$  g/l, versus  $12,8 \pm 5,6$  g/l,  $p = 0,03$ .

A proteína C-reativa não apresentou diferenças estatisticamente significativas para os valores à entrada, sendo de  $17,1 \pm 8,7$  mg/l nos casos de morte intra-hospitalar e de  $10,7 \pm 8,7$  mg/l nos restantes, com valor estatístico,  $p < 0,01$ .

Relativamente às culturas de sangue periférico, foram identificados microrganismos em 45 do total da população de 78 doentes (57,7%), sendo que em 18 destes os pacientes vieram falecer contra os 27 com agente identificado que tiveram alta. Dos microrganismos isolados nas hemoculturas 84,4% eram cocos gram-positivos e 15,6% eram gram-negativos, não havendo significado estatístico para a previsão de morte intra-hospitalar.

## *Tratamento*

O tempo médio de internamento foi de  $36,9 \pm 26,7$  dias (Tabela III).

A antibioterapia mais utilizada na nossa população de doentes foi a vancomicina e os aminoglicosídeos. Entre estes não foi encontrada evidência estatística que comprove a sua relação com a mortalidade intra-hospitalar, nem como predisponente ou protector, como vemos pela vancomicina usada em 82,8% dos doentes que faleceram e em 81,8% dos que evoluíram favoravelmente,  $p = 0,92$ .

A taxa de cirurgia intra-hospitalar foi de 29,5%, tendo-se verificado que apenas 3,4% (1/29) dos doentes falecidos tinham sido intervencionados, versus 44,9% (22/49) dos restantes (p <0,01)

**Tabela III:** Dados laboratoriais e terapêuticos.

	População total	Morte Intra-hospitalar		P
		Sim	Não	
Hb_admissão	11,4 ± 2,1	10,9 ± 2,0	11,6 ± 2,1	0,15
Hb_mínimo	9,6 ± 1,7	9,8 ± 1,8	9,4 ± 1,6	0,38
Leucocitose_admissão	11,3 ± 6,3	12,6 ± 7,5	10,1 ± 4,9	0,10
Leucocitose_pico	14,7 ± 6,5	16,2 ± 7,0	12,8 ± 5,6	0,03
PCR_admissão	8,6 ± 7,5	10,2 ± 8,2	7,3 ± 6,6	0,11
PCR_pico	13,4 ± 9,3	17,1 ± 8,7	10,7 ± 8,7	<0,01
Plaquetas_admissão	224,0 ± 114,5	202,7 ± 88,6	243,0 ± 136,5	0,18
Plaquetas_mínimo	148,0 ± 92,6	154,6 ± 74,4	189,3 ± 104,3	0,14
Creatinina_admissão	1,7 ± 1,6	1,5 ± 0,9	1,8 ± 1,9	0,45
Creatinina_pico	3,2 ± 2,4	2,7 ± 1,3	3,6 ± 2,9	0,15
Hemoculturas positivas	45/78 (57,7)	18/29 (62,1)	27/49 (55,1)	0,55
Cocos Gram-positivos	38/45 (84,4)	17/18 (94,4)	21/27 (77,8)	0,13
Gram-negativos	7/45 (15,6)	1/18 (5,6)	6/27 (22,2)	0,13
<b>Dados terapêuticos</b>				
Vancomicina	60/73 (82,2)	24/29 (82,8)	36/44 (81,8)	0,92
Aminoglicosídeos	57/73 (78,1)	22/29 (75,9)	35/44 (79,5)	0,71
Dias internamento	36,9 ± 26,7	23,3 ± 18,0	44,9 ± 27,8	<0,01
Cirurgia	23/78 (29,5)	1/29 (3,4)	22/49 (44,9)	<0,01

Hb: Hemoglobina sérica; PCR: Proteína C-reactiva.

## ANÁLISE MULTIVARIADA PARA O RESULTADO DE MORTE INTRA-HOSPITALAR

**Tabela IV:** Análise multivariada, morte intra-hospitalar.

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
Idade, anos	1,09	1,02 – 1,17	0,01
Cirurgia	0,06	0,01 – 0,69	0,02
PCR pico, mg/dl	1,08	0,99 – 1,18	0,08
Neoplasia	4,16	0,35 – 48,9	0,26
Diabetes	5,10	0,69 – 38,0	0,11

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confiança.

Após a criação de um modelo de regressão logística, foi concluído que apenas a idade e a realização de cirurgia em ambiente intra hospitalar foram predictores de mortalidade intra hospitalar no contexto de endocardite infecciosa.

## DISCUSSÃO

Na série clínica apresentada, a taxa de mortalidade intra-hospitalar por endocardite infecciosa entre 2005 e 2010, foi de 37,2%.

Tal corresponde a um valor acima do esperado em comparação com outras séries. Poderá ser, justificado pelo facto desta unidade de saúde se tratar de um serviço de referência a nível da região nos cuidados prestados em cardiologia, e por esse motivo receber alguns doentes reencaminhados de outras unidades, com prognóstico à partida mais desfavorável. Poderá também ter ocorrido subcodificação de casos de endocardite com menor gravidade, e portanto subrepresentada nesta série.

Neste estudo verificou-se a prevalência do género masculino numa relação de 3:1, o que está de acordo com estudos previamente publicados, nos quais se verificou a mesma

tendência, com o sexo masculino a ser afectado na maioria das series numa relação 3:2 ou superior <sup>1,5</sup>.

Na nossa população a média de idade dos pacientes foi de, aproximadamente, 61 e o desvio padrão de 14 anos. Tal encontra – se dentro do espectável, dado o aumento nos últimos anos da idade de incidência desta patologia <sup>5</sup>. Actualmente, encontra-se mais associada às doenças valvulares degenerativas e à sua substituição <sup>5</sup>, o que também se verificou na nossa amostra. De qualquer forma, e apesar destes factores contribuírem para um aumento geral da incidência da endocardite, não são determinantes para a previsão da mortalidade intra-hospitalar, como se observou no presente estudo.

Na nossa população verificou-se que, apesar de factores de risco cardiovasculares como a hipertensão arterial, dislipidémia, diabetes e obesidade não permitirem aferir estatisticamente sobre a possibilidade de morte intra-hospitalar, estavam presentes em percentagens consideráveis nos doentes admitidos com o diagnóstico de endocardite infecciosa. No entanto, a diabetes revelou-se com um preditor de mortalidade na análise univariada, perdendo poder estatístico quando ajustada a outras variáveis. O que está em conformidade com outras análises publicadas que consideraram a diabetes mellitus um factor preditor independente na mortalidade intra-hospitalar <sup>6</sup>. A diabetes assume especial importância nos doentes com glicémias descontroladas, dado que a hiperglicémia opera como imunossupressor, dificultando o controlo imunológico da infecção.

A história de neoplasia foi um preditor em análise univariada de morte intra-hospitalar, perdendo também capacidade preditiva na análise multivariada. Provavelmente, deve-se ao facto de as neoplasias diminuírem o estado imunitário geral dos pacientes e de condicionarem internamentos frequentes. Estes aumentam a probabilidade dos doentes virem a desenvolver infecções por microrganismos mais resistentes e agressivos.

De referir que, embora o consumo de drogas injectáveis não tenha influenciado a morte intra-hospitalar, foi determinante na idade dos pacientes em que ocorreu o episódio de endocardite infecciosa, sendo o principal factor por esta patologia nos doentes com idade inferior a 40 anos <sup>7</sup>.

Este é considerado parte integrante de um dos critérios de Duke minor, pois o consumo de drogas injectáveis, assim como procedimentos invasivos prévios, ou patologia cardíaca constituem o critério minor relativo à existência de factores predisponentes para endocardite infecciosa.

Os critérios de Duke, desde que implementados, são óptimos indicadores para o diagnóstico de endocardite infecciosa, sobretudo nos casos de dúvida clínica e necessidade em iniciar a antibioterapia. Todavia não nos permitem aferir sobre a gravidade da doença ou prever a sua evolução. Estes permitem classificar os casos segundo a probabilidade diagnóstica, de acordo com dois critérios major (hemoculturas positivas e sinais ecocardiográficos) e cinco minor (predisposição, febre, fenómenos vasculares, fenómenos imunológicos e evidência microbiológica – aqueles que não preenchem os requisitos para critério major).

Na população estudada, embora tenham sido casos internados e tratados como endocardite infecciosa apenas 30,8% possuíam os dois critérios de Duke major e apenas 15,4% apresentavam um major em conjunto com três critérios minor, nenhum deles se mostrou significativo para previsão de morte intra-hospitalar. Provavelmente na prática clínica o que determina o início da terapêutica é o estado clínico do paciente, devendo o antibiótico ser iniciado quando este o justifique ou em casos de staphylococcemia prolongada <sup>8,9</sup>, mesmo que segundo os critérios de Duke a endocardite não seja considerada possível. O diagnóstico deve ser essencialmente baseado na história do doente, exame físico, achados

clínicos, resultados laboratoriais e ecocardiograma, dada a variabilidade clínica da endocardite infecciosa<sup>2,10</sup>.

Mais de 90% dos pacientes apresentam febre associada a sintomas constitucionais como astenia, perda de apetite e perda de peso<sup>2</sup>, sendo também estas as queixas que predominaram na população do nosso estudo, assim como a presença de queixas algicas sobretudo músculo-esqueléticas.

Contudo, nesta série de casos, à análise das formas de apresentação, não nos possibilitou identificar nenhum sinal ou sintoma correlacionado com a mortalidade intra-hospitalar. Este facto pode dever-se à variabilidade clínica da endocardite infecciosa, e não correlação directa dos sinais clínicos com a gravidade da patologia.

Confirmada a suspeita clínica, deve-se proceder à recolha de sangue periférico para análise laboratorial e cultura, e realizar o ecocardiograma – primeiro exame complementar de diagnóstico<sup>2</sup>. O ecocardiograma é um meio auxiliar rápido e sempre que possível deve-se dar preferência pela via transtorácica dado que é mais acessível e menos invasivo e apresenta elevada especificidade, em contraponto ao ecocardiograma transesofágico que é mais sensível, sobretudo em doentes com próteses valvulares ou na detecção de abscessos<sup>11</sup>. O ecocardiograma poderá ser encarado como preditor de evolução clínica e prognóstica dos pacientes, dada a existência de estudos onde se refere a presença de vegetações no lado esquerdo do coração e na válvula mitral em relação à aórtica como factor para o aumento do risco de ocorrência de fenómenos tromboembólicos<sup>12,13</sup> e conseqüentemente o de morte, assim como a presença de vegetações de grandes dimensões e/ou com grande mobilidade. No estudo efectuado, verificou-se que a maioria das vegetações se encontravam no lado esquerdo do coração, mas relativamente à válvula afectada não foi possível inferir correlação estatisticamente válida para a mortalidade no decorrer do internamento. Para além do estudo valvular, o ecocardiograma permitiu-nos averiguar a função sistólica biventricular, importante

quando há sintomatologia de insuficiência cardíaca, e as dimensões das cavidades cardíacas, que neste estudo também não revelaram diferenças significativas.

Foi com o intuito de estabelecer esse prognóstico vital que se pesquisou outras alterações nomeadamente laboratoriais, como elevação da proteína C-reativa, leucocitose, anemia e trombocitopenia. Variações laboratoriais essas, que pudessem alertar para a gravidade da endocardite, originando a hipótese de prever a probabilidade de morte no internamento. Tal como esperado, verificou-se a diminuição dos valores de hemoglobina séricos e das plaquetas durante o internamento. No entanto estas ocorreram de forma transversal em todos os pacientes, não sendo por isso bons indicadores para a mortalidade intra-hospitalar. Por outro lado, verificámos que os valores máximos dos parâmetros inflamatórios, leucocitose e proteína C-reativa, atingidos no internamento foram superiores nos doentes que vieram a falecer. Este facto comprova a fraca resposta terapêutica nestes pacientes, e agressividade do agente, o que justifica a evolução desfavorável. A creatinina foi utilizada sobretudo como marcador da função renal, de forma a averiguar a influência desta sobre o desenrolar do internamento, agravamento clínico e morte intra-hospitalar. Especial atenção devido à nefrotoxicidade dos antibióticos recomendados para tratamento da patologia em causa, o que não foi determinante na população estudada, condicionando apenas ajustes terapêuticos e prolongamento do tempo de internamento.

De forma a evitar estes efeitos adversos evitáveis, torna-se importante o conhecimento do grupo de microrganismos com maior afinidade para o endotélio cardíaco e o seu perfil de sensibilidade antibiótica. Nos últimos anos tem-se verificado alterações na sensibilidade antibiótica dos microrganismos mais frequentes na endocardite infecciosa <sup>1,12,14</sup>, pelo que a obtenção das colheitas de sangue o mais precocemente possível se torna crucial <sup>15</sup>, assim como o isolamento do agente infeccioso e respectivo antibiograma. Neste estudo, a percentagem de hemoculturas positivas foi de apenas 57,7%, o que representa uma baixa

sensibilidade deste exame, comparada com o descrito na literatura <sup>2,16</sup>. Justifica-se provavelmente pelo facto dos pacientes terem recebido terapêutica antibiótica antes da colheita neste hospital, devido síndrome febril sem suspeita de endocardite infecciosa, ou por já virem transferidos de outra unidade hospitalar. Outro facto que pode justificar esta situação é tratar-se de infecção por fungos, microrganismos intracelulares ou de microorganismo com crescimento lento<sup>2</sup>.

Dentro dos microrganismos identificados a maioria eram gram-positivos, sendo que foram os responsáveis por 94,4% das mortes intra-hospitalares em que foram positivos os resultados das hemoculturas, versus 5,6% por microrganismos gram-negativos,  $p = 0,13$ . Estes resultados são apoiados por outros estudos semelhantes que referem o staphylococcus aureus como agente responsável na maior parte das endocardites infecciosas <sup>17</sup>. O sucesso do tratamento depende da eliminação do agente pela terapêutica antibiótica, daí a extrema importância em conhecer os mais prevalentes em casa situação. É recomendada a utilização de uma associação de aminoglicosídeos com inibidores da parede celular,  $\beta$ -lactâmicos (penicilina G) e glicopeptídeos (vancomicina), pois desta forma apresentam efeito sinérgico, o que permite a diminuição do tempo de tratamento e do aparecimento de resistências <sup>2</sup>. Em doentes com prótese valvular deve-se incluir a rifampicina, nomeadamente em casos de infecção por staphylococcus <sup>1</sup>. Na nossa série e de acordo com o esperado, o tipo de antibioterapia não influenciou significativamente a evolução clínica dos doentes.

Intervenções como a explantação de electrocatéteres dos sistemas de pacing, bem como cirurgia valvular de reparação ou substituição foram utilizadas na nossa população em 29,5%. A taxa de mortalidade intra-hospitalar neste grupo de doentes foi muito reduzida (3,4% versus 44,9%,  $p < 0,01$ ). A cirurgia é portanto um componente essencial para o tratamento da endocardite infecciosa. Provavelmente a eliminação física do foco infeccioso facilitando a esterilização e evitando a recidiva infecciosa local e à distância foram

contributos decisivos para o sucesso terapêutico e a otimização do prognóstico. Infelizmente a taxa de cirurgia intra-hospitalar foi reduzida na série clínica apresentada. Será difícil encontrar uma explicação abrangente, mas provavelmente a taxa reduzida de cirurgia poderá ter estado relacionada com a gravidade clínica dos doentes, com uma relação risco/benefício elevada.

## CONCLUSÃO

Na série clínica apresentada a mortalidade intra-hospitalar foi de 37,2%. De acordo com modelo de análise multivariada construído apenas a idade e a cirurgia intra-hospitalar foram variáveis com capacidade preditiva do resultado morte intra-hospitalar.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pelletier, LL Jr, Petersdorf, RG. (1977), Infective endocarditis: A review of 125 cases from the University of Washington hospitals, 1963-1972. *Medicine (Baltimore)* 56:287.
2. Habbit G, Hoen B, Tornos P, et al. (2009), Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis, *European Heart Journal*, 30:2369-2413.
3. Durack, DT, Lukes, AS, Bright, DK. (1994), New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific findings. Duke Endocarditis Service, *The American Journal of Medicine*, 96(3):200-209.
4. Huang TY, Tseng HK, Liu CP, Lee CM. (2009), Comparison of the clinical manifestations of infective endocarditis between elderly and young patients – a 3-year study, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 42(2):154-159.

5. Hill EE, Herijers P, Claus P, et al. (2007), Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a cohort study, *European Heart Journal*, 28(2):196-203.
6. Kourany WM, Miro JM, Moreno A, et al. (2006) Influence of diabetes mellitus on the clinical manifestations and prognosis of infective endocarditis: a report from the International Collaboration on Endocarditis-Merged Database, *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 38(8):613-619.
7. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. (1987) Infective endocarditis: clinical features in young and elderly patients, *The American Journal of Medicine*, 83(4):626-634.
8. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. (2000) Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis, *Clinical Infectious Diseases*, 30(4):633-638.
9. Bendig EA, Singh J, Butler TJ, Arrieta AC. (2008) The impact of the central venous catheter on the diagnosis of infectious endocarditis using Duke criteria in children with *Staphylococcus aureus* bacteriemia, *The Pediatric Infectious Diseases Journal*, 27(7):636-639.
10. Baddour LM, Wilson W, et al. (2005) Infective Endocarditis, AHA Scientific Statement, *Circulation*, 111: 394-433.
11. Shively BK, Gurule FT, Roldan CA, et al. (1991), Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis, *Journal of the American College of Cardiology*, *Circulation*, 18:391-397.
12. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. (1998), Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications, *Journal of the American College of Cardiology*, *Circulation*, 98:2936-2948.

13. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, et al. (1992), Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal echocardiography in infective endocarditis, *European Heart Journal*, 13(4): 446-452.
14. Wilson WR, Karchmer AW, et al. (1995), Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms, *AMA, The Journal of American Medical Association*, 274(21):1706-1713.
15. Houpijian P, Raoult D. (2005), Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases, *Medicine (Baltimore)*, 84(3):162-173.
16. Werner AS, Cobbs CG, Kaye D, Hook EW. (1967), Studies on the bacteremia of bacterial endocarditis, *The Journal of American Medical Association*, 202 (3):199-203.
17. Røder BL, Wandall DA, Espersen F, et al. (1997), Neurologic manifestations in *Staphylococcus aureus* endocarditis: a review of 260 bacteremic cases in nondrug addicts, *American Journal of Medicine*, 102(4):379-386.
18. Fauci, AS, Braunwald, E, Kasper, DL, et al. (2008), *Harrison's: Principles of Internal Medicine 17<sup>th</sup> Edition*, (MC Graw Hill, ed), pp789-797.
19. Longmare, M, Wilkinson, IB, Davidson, EH, et al. (2011) *Manual Oxford de Medicina Clínica 8ªEdição*, (Euromédice, ed), pp86-145.

## AGRADECIMENTOS

Chegado o fim desta caminhada pela Academia de Coimbra, não posso deixar de agradecer a todos aqueles que marcaram a minha formação profissional e contribuíram para o meu crescimento pessoal, humano e social.

Agradeço à minha família todo o amor e apoio que sempre me deu, incentivando-me a seguir em frente nos momentos mais difíceis e encorajando-me a perseguir os meus sonhos.

Agradeço à minha mãe todo o esforço para que este meu sonho se realizasse, por ser um modelo de dedicação e perseverança.

Agradeço ao Prof. Doutor Pedro Monteiro pela disponibilidade na orientação desta tese de mestrado.

Agradeço ao Dr. Rogério Teixeira pelo seu acompanhamento nesta etapa tão decisiva da minha formação profissional, pelas suas orientações, conselhos e confiança.

Agradeço à D. Cristina Almeida pela sua ajuda na requisição dos processos clínicos ao arquivo e organização.

Agradeço a todos os meus amigos que, embora não individualizados, são tão importantes na minha vida.

Por fim agradeço a todos os meus professores e colegas pela transmissão de conhecimentos, experiências e ensinamentos para a vida.

Milene Morais Leite Aranda

## DECLARAÇÃO

Declaro que este trabalho é o resultado da minha investigação pessoal e independente, o seu conteúdo é original e todas as fontes consultadas estão devidamente mencionadas no texto, nas notas e na bibliografia.

Declaro que a obtenção dos dados em estudo foi realizada após aprovação pelo Coordenador da Área de Medicina, Professor Doutor Armando de Carvalho.

Declaro ainda que este trabalho não foi aceite em nenhuma outra instituição para qualquer grau, nem está a ser apresentado para nenhum outro grau para além daquele a que diz respeito.

Coimbra, 19 de Abril de 2012

---

Milene Morais Leite Aranda