

## ENDOCARTITE INFECCIOSA — ASPECTOS TERAPÊUTICOS

Alfredo José MANSUR\*  
Júlio Shoiti YAMANO\*  
Max GRINBERG\*\*

**RESUMO:** Os autores abordam a evolução da terapêutica da endocardite infecciosa na era pré-antibioticoterapia e após o advento da mesma, enfatizando o tratamento clínico-cirúrgico atual na fase aguda da doença. Com base na experiência do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (INCOR), discute-se a exequibilidade do tratamento cirúrgico e suas indicações: 1) Insuficiência cardíaca refratária a tratamento clínico; 2) Falha no tratamento etiológico; 3) Complicações viscerais; 4) Etiologia por fungos. Os resultados com o tratamento operatório na fase de estado da doença são analisados.

**UNITERMOS:** Evolução Clínica, Complicações, Terapêutica.

### INTRODUÇÃO

#### I — ERA PRÉ-ANTIBIÓTICA

Endocardite infecciosa passou a ser individualizada na prática médica por volta de 1880<sup>25</sup>. Até então relatos isolados haviam sido publicados na Alemanha, França, bem como na Inglaterra e nos Estados Unidos da América<sup>19</sup>.

A partir de 1881, Osler ao desenvolver seus estudos a respeito da doença<sup>19</sup>, contribuiu sobremaneira para sua individualização clínica. Chamou a atenção para vários aspectos relevantes, posteriormente confirmados: 1) diversidade dos sintomas; 2) dificuldade diagnóstica; 3) importância da febre; 4) ocorrência de hematúria; 5) valorização da existência de lesão valvar prévia; 6) alteração do sopro cardíaco na evolução da doença; 7) presença dos "nódulos cutâneos efêmeros", que receberam a designação de "Nódulos de Osler", e 8) fenômenos embólicos, característica muito importante da doença.

Outras contribuições surgiram com Horder, que destacou a importância da infecção oral<sup>13-19</sup>; com Thayer em 1926 e 1931, que não somente verificou a presença de infecção dentária em 54 de 84 casos de endocardite infecciosa estudados, como também relacionou o aparecimento de infecção do endocárdio à extração dentária, à manipulação cirúrgica dos seios da face ou a amigdalectomias prévias<sup>19</sup>. Um ano após Weiss ter novamente enfatizado a importância de infecção oral como "porta de entrada"<sup>33</sup>, tal relação ficou ainda mais evidente pela demonstração da ocorrência de bacteremia em 10.2% de 110 pacientes com sinais de infecção oral, na ausência de qualquer manipulação, e em 75% de 138 casos que sofreram extração dentária<sup>21</sup>.

Em época de escassos recursos terapêuticos, os estudos restringiram-se basicamente à descrição do quadro clínico, história natural e aspectos anátomo-patológicos da doença. Endocardite infecciosa era quase invariavelmente fatal, como pode-se inferir pela ocorrência de apenas 1 caso de recuperação entre 250 pacientes internados nos Hospitais de Boston de 1924 a 1939<sup>19</sup>. Outras estatísticas permitem situar o percentual de remissão da doença entre 1 a 3% com os métodos de tratamento até então disponíveis<sup>4,19</sup>.

Várias possibilidades terapêuticas foram investigadas:

1) **Méios físicos:** com base na maior sensibilidade do estreptococo à elevação da temperatura *in vitro* e nos resultados favoráveis obtidos no controle de algumas infecções, tentou-se aplicar a hipotermia física ou quimicamente (através de vacina tifóide-paratifóide p. ex.) induzida ao tratamento na endocardite infecciosa<sup>7</sup>. Muito embora a hipotermia fosse recomendada a mais de 50 doenças diferentes, Krausen em 1936 no entanto, desvalorizou sua aplicação na endocardite por estreptococo, baseada na sua resistência a temperaturas mais altas do que o organismo poderia atingir. Destaca-se, como curiosidade, o temor de que, o aumento da temperatura, aumentando a velocidade do fluxo sanguíneo, poderia facilitar a ocorrência da embolização<sup>16</sup>.

2) **Métodos "imunitários"** através do uso de soro antiestreptocócico obtido de animais, ou através de injeção sub-cutânea de doses progressivas de cultura de estreptococo<sup>3,7</sup>; forma de tratamento posteriormente abandonada.

3) **Anticoagulantes:** com a finalidade de diminuir a deposição de fibrina e plaquetas na formação da vegetação, utilizou-se a heparina<sup>9</sup>, com a qual também se esperava reduzir a probabilidade de embolização<sup>14</sup>. Embora praticamente abandonada porque a experiência clínica demonstrou incidência alta de complicações hemorrágicas, sua importância relaciona-se ao uso em próteses valvares cardíacas não biológicas. Experimentalmente demonstra-se que apesar de contribuir para evitar o aparecimento de vegetações valvares e êmbolos renais<sup>8</sup>, o uso de anticoagulantes pode determinar evolução rapidamente fatal da endocardite infecciosa, em função de fenômenos hemorrágicos, de modo semelhante ao descrito no homem.

4) **Drogas:** Muitas drogas "anti-estreptocócicas" foram utilizadas, sem sucesso<sup>13</sup>. Favour e cols. referem-se a estes métodos "... como algo curioso mas humilhante de recordar..."<sup>7</sup>. O aparecimento das sulfas trouxe novo alento à terapêutica da infecção endocárdica, tanto que este mesmo autor faz distinção entre seus casos da era pré-sulfonamida e pós-sulfonamida. As sulfas foram empregadas de modo isolado<sup>7</sup> ou associado a outros métodos, como heparina<sup>14,17</sup> ou hipotermia<sup>18</sup>.

\* Médico Assistente.

\*\* Livre-Docente de Clínica Médica. Médico-Chefe da Equipe de Cardiopatias Vasculares.

Os resultados não lograram a eficácia desejada, e logo o entusiasmo pelos fármacos pode ser transferido para o advento da penicilina.

## II – ERA ANTIBIÓTICA

Dezessete anos após a descoberta da penicilina por Fleming<sup>31</sup>, Dawson & Hunter<sup>4</sup> apresentaram os resultados do emprêgo deste antibiótico pioneiro em 20 pacientes portadores de endocardite infecciosa. Sucesso terapêutico foi obtido em 15 casos (75%), o que motivou a seguinte conclusão: "... pacientes com endocardite bacteriana subaguda devem ser tratados com penicilina se o agente infeccioso é um estreptococo sensível à ação da droga. . .". De modo semelhante, Longcope em 1949 sentenciou: "... até hoje o capítulo final no tratamento da endocardite bacteriana sub-aguda veio com a introdução da penicilina, antibiótico altamente eficaz. . ."<sup>19</sup>.

A partir desta época, a mortalidade da endocardite infecciosa efetivamente diminuiu como demonstra a análise de 167 casos desta doença realizada por Pankey<sup>23</sup>: no período de 1939 a 1942, 84,4% dos pacientes evoluíram para óbito; de 1943 a 1954 a porcentagem foi de apenas 40%, e de 1955 a 1959 o índice de mortalidade baixou para 35%. Cherubin & Neu, revendo casos de 1938 a 1967, observaram<sup>2</sup>: 1) aumento de sobrevivência na endocardite por *Streptococcus viridans* de 10% para 80% aproximadamente; 2) aparecimento de casos de sobrevivência em endocardite por enterococo, após introdução da penicilina; 3) aparecimento de sobrevivência à endocardite por *Staphylococcus aureus*, fatal até 1950, após a introdução dos novos agentes anti-estafilocócicos; 4) aumento progressivo da sobrevivência dos casos de endocardite por germes gram-negativos; 5) aumento de sobrevivência mesmo em casos que não se consegue determinar o agente etiológico (de 10% para 50% aproximadamente).

Desde a introdução da penicilina, novos antibióticos foram descobertos, aumentando o arsenal terapêutico para tratamento da endocardite infecciosa. Apesar da eficiência dos antibióticos atuais, mudanças no espectro etiológico<sup>6</sup>, uso difundido de antibióticos<sup>6</sup>, utilização de próteses valvares cardíacas<sup>15</sup>, uso prolongado de cateteres venosos e arteriais<sup>22</sup>, a maior frequência de pacientes submetidos a imunodepressão<sup>10</sup>, propiciam situações clínicas favoráveis ao aumento da incidência, da gravidade e das dificuldades terapêuticas da endocardite infecciosa.

## III – ERA CLÍNICO-CIRÚRGICA:

Nos dias atuais, usando todos os métodos terapêuticos disponíveis, a mortalidade da endocardite infecciosa oscila entre 20 e 35%<sup>24, 32</sup>, constituindo sinais de mau prognóstico, entre outros: insuficiência cardíaca grave, idade avançada, ocorrência de embolização, certas etiologias como bactérias gram-negativas e fungos. Nestas situações, a real eficácia do tratamento clínico é relativamente baixa<sup>5, 24, 28</sup>.

Até meados da década de 60 não se realizavam operações cardíacas na vigência de endocardite infecciosa. Este panorama foi modificado a partir de 1965, quando Wallace e cols. realizaram a primeira cirurgia cardíaca em vigência de infecção no endocárdio<sup>30</sup>, em paciente de 43 anos, que apesar de receber antibioticoterapia indicada para o caso não lograva controle do quadro infeccioso; portador de insuficiência aórtica aguda, passou a apresentar deterioração hemodinâmica grave, causada por perfurações valculares. Submetido à substituição valvar aórtica, obteve-se excelente resultado terapêutico.

Após este passo inicial, seguiram-se outras verificações, como relatadas por Manhas e cols.<sup>20</sup>, que ao agruparem casos de sua experiência e da literatura, encontraram mortalidade precoce de 26.6% no tratamento cirúrgico de casos graves de endocardite ativa, constituindo uma significativa redução na mortalidade até então verificada com o tratamento clínico.

Boyd e cols.<sup>1</sup> verificaram mortalidade de 12.5% em 32 pacientes operados após o controle da infecção e de 17% em 12 operados em controle da infecção (em época prévia a 4 a 6 semanas de antibioticoterapia), demonstrando a exequibilidade da intervenção cirúrgica na fase aguda da endocardite infecciosa.

Recentemente, Wilson e cols.<sup>34</sup> enfatizaram a viabilidade da substituição valvar em pacientes mesmo com hemoculturas positivas, aos estudarem 11 casos de endocardite ativa, todos com capacidade funcional pré-operatória Grau IV da New York Heart Association, oito dos quais apresentavam hemoculturas positivas nas 48 horas que antecederam à operação. Neste grupo houve três óbitos pós-operatórios, dois imediatos e um tardio por recorrência da infecção.

Outros trabalhos, de modo semelhante, mostram a eficácia do tratamento cirúrgico em casos selecionados de endocardite infecciosa<sup>11, 12, 27, 29, 35</sup>. Apesar da mortalidade operatória não ser desprezível, o prognóstico melhora sobremaneira com a terapêutica clínico cirúrgica em relação ao esperado apenas com o tratamento clínico.

No Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP (INCOR), temos indicado o tratamento cirúrgico em casos de endocardite infecciosa em que há grave distúrbio hemodinâmico, falha no tratamento etiológico ou embolizações. Neste particular, a análise de 27 casos de alta gravidade, submetidos à terapêutica clínico-cirúrgica na fase de estado da infecção no INCOR, revelou sobrevida pós-operatória imediata de 84%, acompanhada de expressiva regressão do quadro clínico<sup>12</sup>.

## IV – TENDÊNCIAS ATUAIS:

Atualmente admitem-se as seguintes indicações para o ato operatório na fase aguda da endocardite infecciosa<sup>11</sup>:

- 1) Insuficiência cardíaca insensível ao tratamento clínico convencional;
- 2) Falha no tratamento etiológico;
- 3) Etiologia fúngica, altamente refratária ao tratamento clínico, com grande incidência de embolização.
- 4) Complicações viscerais:
  - A. Cardíacas: embolia coronária, rotura de estruturas;
  - B. Renais: embolia ou insuficiência renal progressiva;
  - C. Neurológicas: embolia, aneurisma micótico;

A operação cardíaca visa fundamentalmente remover os "focos" mantenedores da infecção, corrigir os graves distúrbios hemodinâmicos acarretados pelas lesões estruturais e retirar as fontes de êmbolos.

Frente o paciente com endocardite infecciosa e complicações como insuficiência cardíaca, aguardar um melhor compensação do quadro hemodinâmico é atitude que pode acompanhar-se de melhora, mas também de deterioração progressiva do quadro hemodinâmico, a ponto de necessitar operação de urgência, em condições ainda mais adversas. Richardson e cols.<sup>27</sup>, pelo menos em endocardite em valva natural, situam a urgência da operação quando ocorre embolização ou deterioração hemodinâmica, como fator de extrema importância na sobrevivência. Boyd e cols.<sup>1</sup> compararam dois grupos de pacientes em fase de atividade da infecção, quanto à mortalidade: aqueles que esperaram completar 4 a 6 semanas de antibioticoterapia para posterior tratamento cirúrgico e não obtiveram o controle da infecção, e os que necessitaram ser operados mais precocemente, sem aguardar o prazo referido. No primeiro grupo a mortalidade foi superior a 90% e no segundo correspondeu a 17%.

Young e cols.<sup>35</sup> consideram que a intervenção cirúrgica tardia pode ser fator agravante da mortalidade operatória, e sugerem uma abordagem mais agressiva em pacientes com endocardite infecciosa, e disfunção valvar com insuficiência cardíaca. Outro aspecto relevante diz respeito à endocardite por *Staphylococcus aureus*. Richardson e cols.<sup>27</sup> admitem a indicação cirúrgica "a priori", posição não compartilhada por Rapaport<sup>26</sup>, que recomenda o tratamento clínico, em infecção de valva natural sem insuficiência cardíaca moderada ou severa.

Os dados obtidos através da experiência com as operações na fase aguda da endocardite infecciosa vieram também influir na determinação da melhor oportunidade da correção das lesões anatômicas dos casos que respondem de modo satisfatório ao tratamento clínico. Não é raro observarem-se casos cuja infecção mostra-se controlada, com aparente cura da doença, e que de uma maneira imprevisível, em curto espaço de tempo, desenvolvem complicações, frequentemente letais<sup>26</sup>, como embolizações<sup>32</sup> e desenvolvimento de insuficiência cardíaca significativa.

Assim, uma vez controlada a infecção, é conduta admitida aguardar certo intervalo de tempo para proceder ao tratamento cirúrgico das lesões que dele necessitam. No entanto, dada a potencialidade de complicações e de agravamento das disfunções hemodinâmicas de modo relativamente precoce, deve-se conjecturar sobre a antecipação da correção das alterações anatômicas em portadores de disfunções valvares expressivas, o que permitiria melhor tratamento global da endocardite infecciosa.

No INCOR, em casos cujos distúrbios hemodinâmicos sejam importantes, temos indicado a substituição valvar por prótese de dura mater em fase relativamente precoce após completado o tratamento clínico. Os achados operatórios correspondentes a alterações anatômicas graves (grandes destruições valvulares, rotura de cordas tendíneas, etc.) e os bons resultados pós operatórios verificados tem justificado plenamente tal tendência de conduta terapêutica.

#### SUMMARY

The Authors present the evolution of the treatment of infectious endocarditis in pre and post antibiotic era and the recent surgical management of the active disease. The experience acquired in Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (INCOR) demonstrates the viability of surgical treatment. The indications for surgical treatment are: 1) Heart failure refractory to medical therapy; 2) Failure in the etiologic treatment; 3) Visceral Complications; 4) Fungal endocarditis. The results of surgical treatment are analysed.

**KEY WORDS:** Clinical Development, Complications, Therapy.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOYD, A.D.; SPENCER, F.C.; ISON, A.W.; CUNNINGHAM, J. N.; ACINAPURA, A.J. & TICE, D.A.: Infective Endocarditis. An analysis of 54 surgically treated patients. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 73: 23, 1977.
2. CHERUBIN, C.E. & NEU, H.C.: Infective Endocarditis at the Presbyterian Hospital in New York City from 1938-1967. *Amer. J. Med.* 51: 83, 1971.
3. CUNHA, R.: Considerações a respeito da atual terapêutica da endocardite bacteriana sub-aguda. Sugestões sobre a soroterapia tipo-específica. *Rev. F. Med.* 8: 27, 1943.
4. DAWSON, M.H. & HUNTER, T.H.: The treatment of bacterial endocarditis with penicillin. Results in twenty cases. *J. Amer. med. Ass.* 127: 129, 1945.
5. DÉCOURT, L.V.: Cirurgia Cardíaca e Endocardites Infecciosas. Uma atividade com faces. *Arg. bras. Cardiol.* 30: 381, 1977.
6. DURACK, D. & PETERSFORF, R.: Changes in the epidemiology of Endocarditis. In: KAPLAN, E. L. & TARANTA, A.: Infective Endocarditis. An American Heart Association Symposium. Dallas, (Texas), American Heart Association, 1977, p. 3-8.
7. FAVOUR, C.B.; JANEWAY, C.; GIBSON, J.G. & LEVINE, S.A.: Progress in the treatment of subacute bacterial endocarditis. *New Engl. J. Med.* 234: 71, 1946.
8. FRIEDMAN, L. R. & VALONE JR., J.: Experimental infective

- endocarditis. *Progr. cardiovasc. Dis.* 22: 169, 1980.
9. FRIEDMAN, M.; HAMBURGER, W.W. KATZ, L.N.: Use of heparin in subacute bacterial endocarditis. A preliminary report. *J. Amer. med. Ass.* 113: 1702, 1939.
10. GARVEY, G.J. & NEU, H.C.: Infective Endocarditis - An evolving disease. A review of Endo carditis at the Columbia Presbyterian Medical Center 1968-1973. *Medicine* 57: 105, 1978.
11. GRINBERG, M.; BELLOTI, G.; VERGINELLI, G.; GOMES E SOUZA, J.H.; DARBERO MARCIAL, M.; SERRO-AZUL, L.G.; PILLEGGI, F.; ZERBINI, E.J.; SOSA, E. & DÉCOURT L.V.: Endocardite Infecciosa em valva aórtica. Tratamento cirúrgico de pacientes com grave insuficiência cardíaca. *Arg. bras. Cardiol.* 27: 233, 1974.
12. GRINBERG, M.; MANSUR, A.J.; YAMANO, J.S.; RATI, M.A. N.; BARBERO MARCIAL, M.; ZERBINI, E.J. & DÉCOURT, L.V.: Substituição valvar precoce de valva caríaca infectada. Análise de 27 casos. *Arg. bras. Cardiol.* 33: 11, 1979.
13. HORDER, T.: Lumleian Lectures on Endocarditis. *Brit. med. J.* 1: 603, 1926.
14. KELSON, S.R. & WHITE, P. D.: A new method of subacute bacterial endocarditis using sulfapyridine and heparin in combination: a preliminary report. *J. Amer. med. Ass.* 113: 1700, 1939.
15. KLOSTER, F.F.: Diagnosis and management of complications of prosthetic heart valves. *Amer. J. Cardiol.* 35: 872, 1975.
16. KRAUSEN, F.H.: The present status of fever therapy produced by physical means. *J. Amer. med. Ass.* 107: 1215, 1936.
17. LEACH, C.E.; FAULKNER, J.M.; DUNGAN, C.N.; MCGINN, S.; PORTER, R.R. & WHITE, P.D.: Chemotherapy and heparin in subacute bacterial endocarditis. *J. Amer. med. Ass.* 117: 1345, 1941.
18. LICHTMAN, S.A. & BIERMAN, W.: The treatment of subacute bacterial endocarditis. *J. Amer. med. Ass.* 116: 286, 1941.
19. LONGCOPE, W.T.: Sir William Osler and Bacterial Endocarditis. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 85: 1, 1949.
20. MANHAS, D.R.; MOHRI, H.; HESSEL, E.H. & MERENDINO, K.A.: Experience with surgical management of primary infective endocarditis: a collected review of 139 patients. *Amer. Heart J.* 84: 738, 1972.
21. OKELL, C.A. & ELLIOT, S.D.: Bacteremia and oral sepsis with special reference to the etiology of subacute bacterial endocarditis. *Lancet* 2: 869, 1935.
22. OLIVEIRA, S.A.; OLIVEIRA, H.A.; CARVALHO, V.B.; RAINEI, A.; GRINBERG, M & ZERBINI, E.J.: Endocardite por *Streptococcus viridans* originada em fragmento de cateter retido no átrio esquerdo. Cura pela remoção cirúrgica. *Arg. bras. Cardiol.* 33: 351, 1979.
23. PANKEY, G.A.: Subacute bacterial endocarditis at the University of Minnesota Hospital, 1939 through 1959. *Ann. intern. Med.* 59: 550m 1961.
24. PETERSDORF, R.G. & GOLDMAN, P.L.: Changes in the natural history of bacterial endocarditis. *J. chron. Dis.* 32: 287, 1979.
25. RAHIMTOOLA, S.: Infective endocarditis. 1. ed. New York. Grune & Stratton, 1978, p. 2-.
26. RAPAPORT, E.: The changing role of surgery in the management of infective endocarditis. *Circulation* 58: 598, 1978.
27. RICHARDSON, J.V.; KARP, R.B.; KIRKLIN, J. W. & DISMUKES, W.E.: Treatment of Infective Endocarditis: a 10-year comparative analysis. *Circulation* 58: 589, 1978.
28. SCHNURR, L.P.; BALL, A.P.; GEDDES, A.M.; GRAY, J. & MCGHIE, D.: Bacterial Endocarditis in England in the 1970's. A review of 70 patients. *Quart. J. Med.* 46: 499, 1977.
29. STINSON, E.B.: Surgical management of infective endocarditis. In: KAPLAN, E.L. & TARANTA, A.: Infective endocarditis. An American Heart Association Symposium. Dallas (Texas), American Heart Association, 1977, p. 62-66.
30. WALLACE, A.G.; YOUNG & BOSTERHOUT, S.: Treatment of acute bacterial endocarditis by valve excision and replacement. *Circulation* 31: 459, 1965.
31. WEINSTEIN, L.: Antimicrobial Agents. Penicillins and Cephalosporins. In: GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. The pharmacological basis of therapeutics. 5. ed. New York, McMillan Publishing Co, 1975, p. 1130-1166.
32. WEINSTEIN, L. & SCHLESINGER, J.J.: Pathoanatomic, pathophysiologic, and clinical correlation in endocarditis. *New. Engl. J. Med.* 291: 1122, 1974.
33. WEISS, H.: Relation of portals of entry to subacute bacterial endocarditis. *Arch. intern. Med.* 54: 710, 1934.
34. WILSON, W.R.; DANIELSON, G.K.; GIULIANO, E.R.; WASHINGTON, J.A.; JAUMIN, P.M. GERACI, J.E.: Valve replacement in patients with active infective endocarditis. *Circulation* 58: 585, 1978.
35. YOUNG, J.B.; WELTON, D.E.; RAIZNER, A. E.; ISHIMORI, T.; GUINN, G.A.; MATTOX, K.; GENTRY, L.O.; ALEXANDER, J.K. & MILLER, R.: Surgery in active infective endocarditis. *Circulation* 60: 77, 1979.