

# ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS E RESPOSTA TERAPÊUTICA DE 180 PACIENTES COM ENDOCARDITE INFECCIOSA, OCORRIDOS EM RIBEIRÃO PRETO, ENTRE 1992 E 1997

MICROBIOLOGICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS OF 180 INFECTIOUS ENDOCARDITIS PATIENTS OCCURED IN RIBEIRÃO PRETO BETWEEN 1992 AND 1997

Tarciso Schirmbeck<sup>1</sup>; Everaldo Ruiz Júnior<sup>1</sup>; Luiz Tadeu Moraes Figueiredo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Academico; <sup>2</sup> Docente. Disciplina de Moléstias Infecciosas e Parasitárias. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

**CORRESPONDÊNCIA:** Prof. Luiz Tadeu M. Figueiredo. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP. Av. Bandeirantes, 3900, 14048-900 Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. E-mail: ltmfigue@fmrp.usp.br.

SCHIRMBECK T; RUIZ JUNIOR E & FIGUEIREDO LTM. Aspectos microbiológicos e resposta terapêutica de 180 pacientes com endocardite infecciosa ocorridos em Ribeirão Preto, entre 1992 e 1997. **Medicina, Ribeirão Preto**, 33: 129-135 abr./jun. 2000.

**RESUMO:** Neste trabalho, analisaram-se bactérias isoladas em 180 episódios de endocardite infecciosa, ocorridos em Ribeirão Preto, entre 1992 e 1997, e suas susceptibilidades a antimicrobianos. Hemoculturas foram realizadas em 93,8% dos casos, sendo que, em 60,7% deles, foi identificado, pelo menos, um agente etiológico. As bactérias mais comumente isoladas nos pacientes com EI foram *Staphylococcus aureus*, 31,0 % (52/168), *Streptococcus viridans*, 15,9 % (27/168), *Streptococcus* do Grupo D, 6,6% (11/168), Gram negativas, 5,3 % (9/168) e *Staphylococcus epidermidis*, 4,2 % (7/168). Dos *Staphylococcus aureus*, todos os testados mostraram-se sensíveis à vancomicina e à teicoplanina, 86,5%, mostraram-se sensíveis a aminoglicosídeos (gentamicina e amicacina), 85% à cefalosporina de primeira geração (cefalotina) e 79% à oxacilina. *Streptococcus viridans* isolados, todos foram sensíveis ao cloranfenicol, à vancomicina e apenas dois foram resistentes à ampicilina e à penicilina G. Quanto aos *Streptococcus* do Grupo D, todos mostraram-se sensíveis à penicilina G, à ampicilina, ao cloranfenicol e à vancomicina.

**UNITERMOS:** Endocardite. Infecção. Endocardite Bacteriana. Infecções Bacterianas.

## 1- INTRODUÇÃO

A endocardite infecciosa (EI) é uma doença grave que acomete estruturas endocárdicas, principalmente as válvulas cardíacas e o endocárdio mural. Manifestações sistêmicas como febre, prostração, presença de sopro cardíaco, emagrecimento, hepatomegalia, esplenomegalia e alterações laboratoriais como anemia, leucocitose, proteinúria e hematúria, são frequentemente observadas. Essas alterações estão comumente relacionadas à virulência do agente etiológico, ao local de acometimento e à resposta imune do hospedeiro,

bem como à efetividade do tratamento realizado<sup>(1)</sup>. A confirmação diagnóstica de EI, conforme recomendada nos critérios mais aceitos atualmente, como os de Duke, é feita com o isolamento do microorganismo causador, em hemoculturas, e pela visualização de vegetações relacionadas à presença bacteriana no endocárdio, em exames ecocardiográficos. Consideram-se, também, outros aspectos clínicos e patológicos nesses critérios<sup>(2)</sup>. Devido à gravidade da doença e ao difícil acesso do antimicrobiano à vegetação, local onde prolifera e age o microorganismo infectante, idealmente, o tratamento da EI deve ser feito

com drogas bactericidas, associadas de forma a atuarem sinergicamente e por período prolongado, de duas semanas ou mais<sup>(1)</sup>.

Este trabalho é parte de um estudo em que se analisaram 180 casos de EI, em Ribeirão Preto, entre 1992 e 1997. Os episódios de EI foram diagnosticados segundo os critérios de Duke. O ecocardiograma foi efetuado em 73,3% dos casos, confirmando o diagnóstico de EI em 84% dos casos. A válvula mitral foi acometida em 30,5% dos casos, a tricúspide em 16,6% e a aórtica em 15,5%. Observou-se, entre esses pacientes, uma alta freqüência de sepse e a letalidade foi muito elevada, de 40,5%<sup>(3)</sup>.

Neste trabalho, analisaremos aspectos microbiológicos dos 180 episódios de EI, previamente referidos, avaliando a sensibilidade *in vitro* dos agentes etiológicos a diversos antimicrobianos e, também, a efetividade clínica de tratamentos efetuados.

## 2- METODOLOGIA

Segundo os critérios de Duke<sup>(2)</sup>, analisamos, retrospectivamente, 180 episódios de EI, atendidos no HCFMRP-USP, no período de 1992-1997. Testes de sensibilidade das bactérias isoladas aos antimicrobianos foram feitos pelo método de difusão de disco, seguindo-se normas do NCCLS.

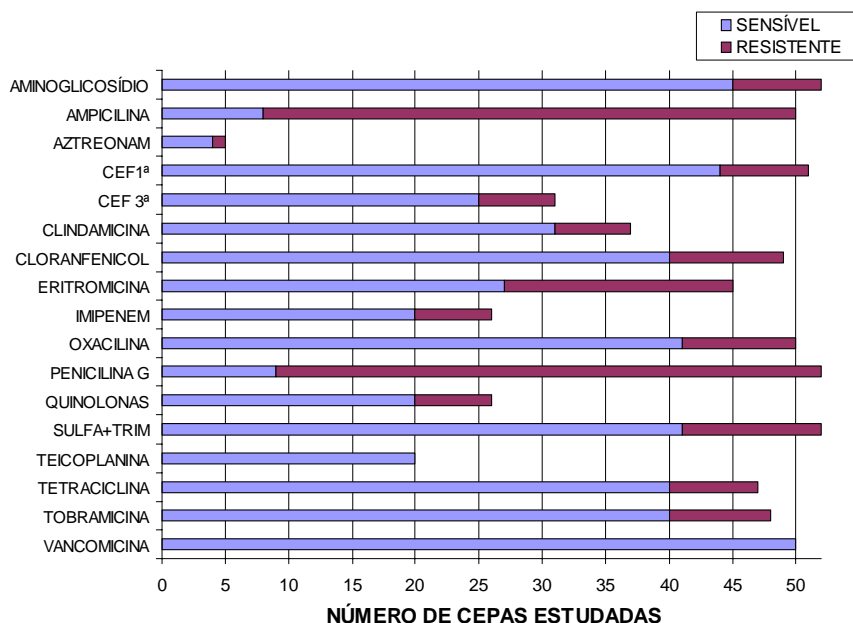
## 3- RESULTADOS

Hemoculturas foram realizadas em 93,8% dos casos, sendo que, em 60,7% deles, foi identificado, pelo menos, um agente etiológico. Os microorganismos mais isolados são mostrados na Tabela I.

Na Figura 1, observa-se o resultado de testes *in vitro*, determinando a sensibilidade a antimicrobianos da bactéria mais freqüentemente isolada (31,0%), o *Staphylococcus aureus*. A evolução desses casos, com tratamento antimicrobiano, mantido por mais de 10 dias, é mostrada na Figura 2. Evolução boa significa que o

**Tabela I - Microorganismos mais freqüentemente isolados dos pacientes com endocardite infecciosa**

Microorganismo	Freqüência de isolamento
<i>Staphylococcus aureus</i>	31,0 % (52/168)
<i>Streptococcus viridans</i>	15,9 % (27/168)
Estreptococos do Grupo D	6,6 % (11/168)
Bactérias Gram negativas	5,3 % (09/168)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4,2 % (07/168)
Outros	4,2 % (07/168)
Sem isolamento	32,7 % (55/168)



**Figura 1:** Sensibilidade a antimicrobianos dos 52 isolamentos de *Staphylococcus aureus*, obtidos em hemoculturas dos pacientes com endocardite infecciosa.

paciente recuperou-se completamente da infecção com a terapia antimicrobiana, e evolução ruim, que o paciente foi a óbito ou necessitou de tratamento cirúrgico de urgência.

Na Figura 3, observa-se a sensibilidade a antimicrobianos *in vitro* do *Streptococcus viridans*, a segunda bactéria mais frequentemente isolada (15,9%). A evolução desses casos, com tratamento antimicrobiano, mantido por mais de 10 dias, é mostrada na Figura 4.

Na Figura 5, observa-se a sensibilidade a antimicrobianos *in vitro* dos Estreptococos do grupo D, o terceiro grupo de bactérias mais frequentemente isolado (6,6 %). A evolução de oito casos de EI por Estreptococos do grupo D, com o tratamento antimicrobiano, mantido por mais de 10 dias, é mostrada na Figura 6.

Na Figura 7, observa-se a sensibilidade a antimicrobianos *in vitro* das bactérias Gram negativas (*Serratia marcescens*, *Haemophilus influenzae* tipo B, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter anitratus*, *Enterobacter cloacae* e *Escherichia coli*) que corresponderam ao quarto grupo de microorganismos mais frequentemente isolados (5,3 %).

Na Figura 8, observa-se a sensibilidade a antimicrobianos *in vitro* dos germes *Staphylococcus epidermidis*, a quinta bactéria mais frequentemente isolada (4.2 %).

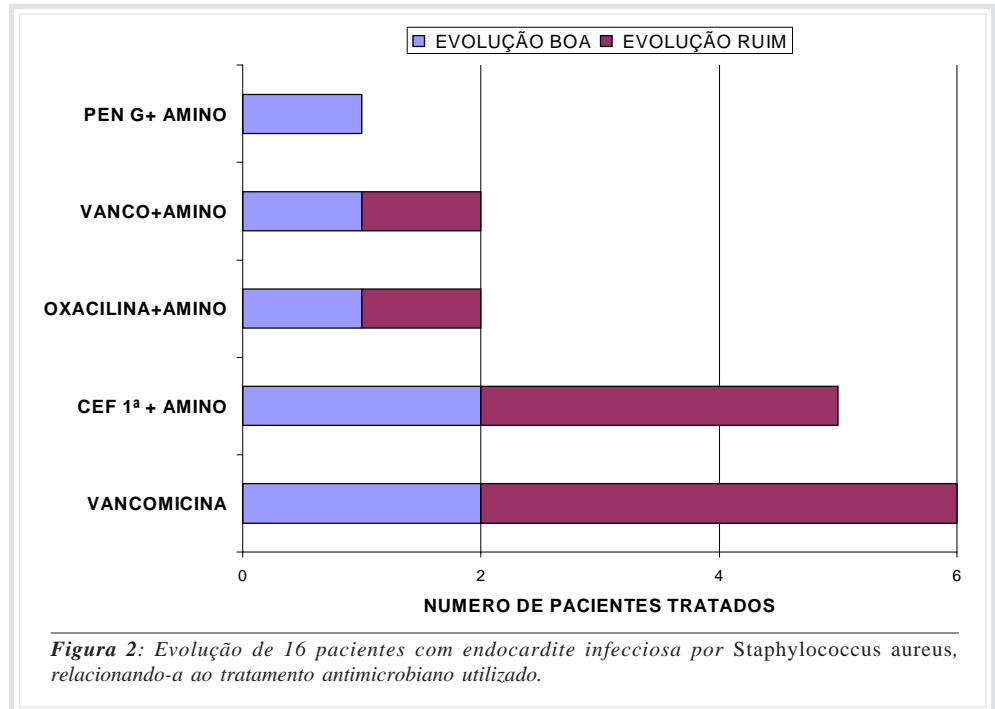


Figura 2: Evolução de 16 pacientes com endocardite infecciosa por *Staphylococcus aureus*, relacionando-a ao tratamento antimicrobiano utilizado.

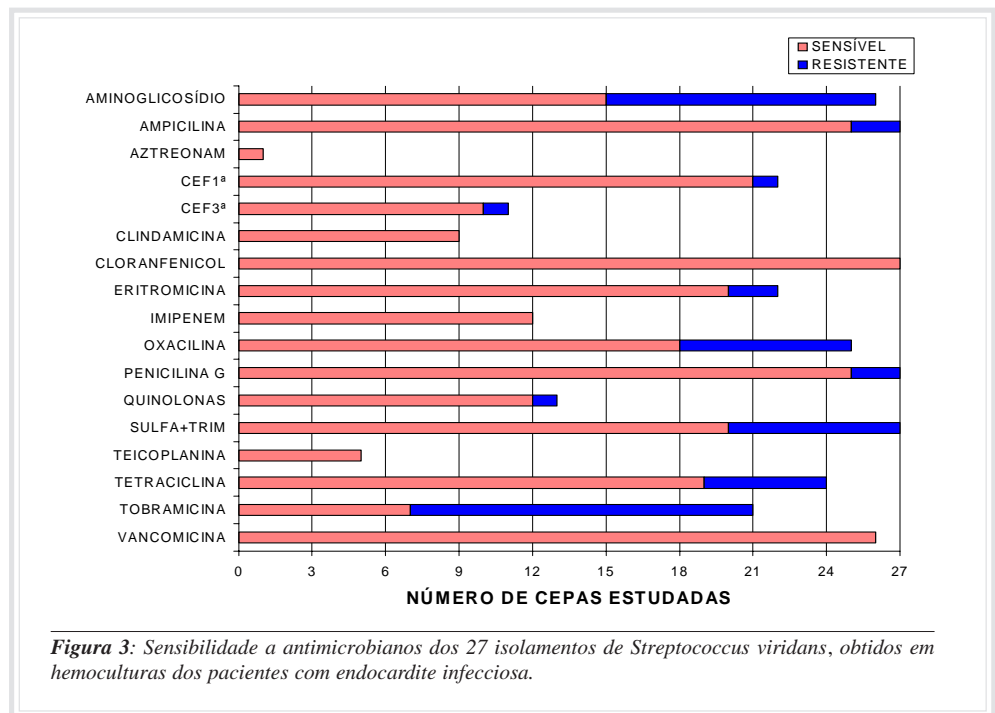


Figura 3: Sensibilidade a antimicrobianos dos 27 isolamentos de *Streptococcus viridans*, obtidos em hemoculturas dos pacientes com endocardite infecciosa.

#### 4- DISCUSSÃO

As bactérias mais comumente isoladas nos pacientes com EI, em ordem de frequência, foram *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus* do Grupo D, Gram negativas e *Staphylococcus epidermidis*. Achados similares aos nossos fo-

ram observados em outros estudos, no Brasil e na Europa<sup>(4, 5)</sup>.

Quanto à sensibilidade a antimicrobianos, observamos que, de 52 *Staphylococcus aureus*, isolados, todos os testados mostraram-se sensíveis à vancomicina e ao seu derivado teicoplanina (Figura 1). Também, 86,5% dos *Staphylococcus aureus* testados mostraram-se sensíveis a aminoglicosídeos (gentamicina e amicacina), 85% à cefalosporina de primeira geração (cefalotina) e 79% à oxacilina. Provavelmente, 11 *Staphylococcus aureus* isolados eram resistentes à meticilina (oxacilina)- e apenas três isolamentos foram multirresistentes. Hogevik et al., 1995<sup>(5)</sup>, na Dinamarca, estudando 233 episódios de EI, encontraram *Staphylococcus aureus* em 38 e todos mostraram-se sensíveis à meticilina.

Analisando a terapia antimicrobiana, fornecida aos pacientes, observamos que a maioria teve tratamento irregular com trocas constantes de drogas. Consideramos, neste trabalho, apenas 42,4% dos pacientes, que mantiveram terapia antimicrobiana com as mesmas drogas, por mais de 10 dias. Analisando os 16 casos de EI por *Staphylococcus aureus* (Figura 2) chama atenção o alto índice de evoluções ruins (52%), independentemente da terapia antimicrobiana instituída, o que reflete a gravidade da doença por tal agente. A casuística que estu-

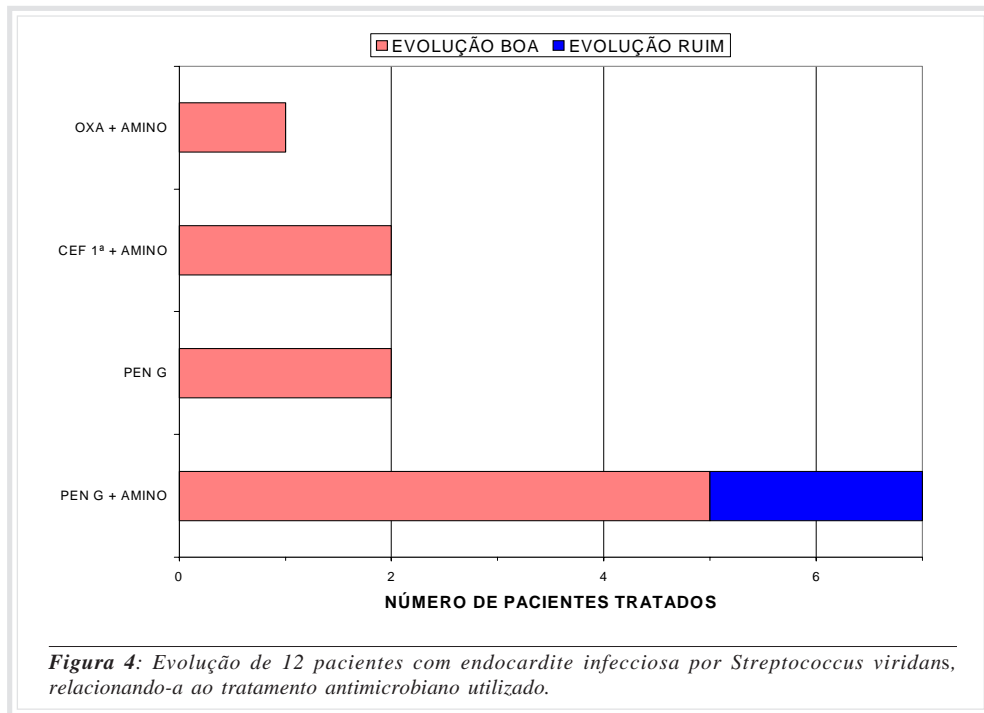


Figura 4: Evolução de 12 pacientes com endocardite infecciosa por *Streptococcus viridans*, relacionando-a ao tratamento antimicrobiano utilizado.

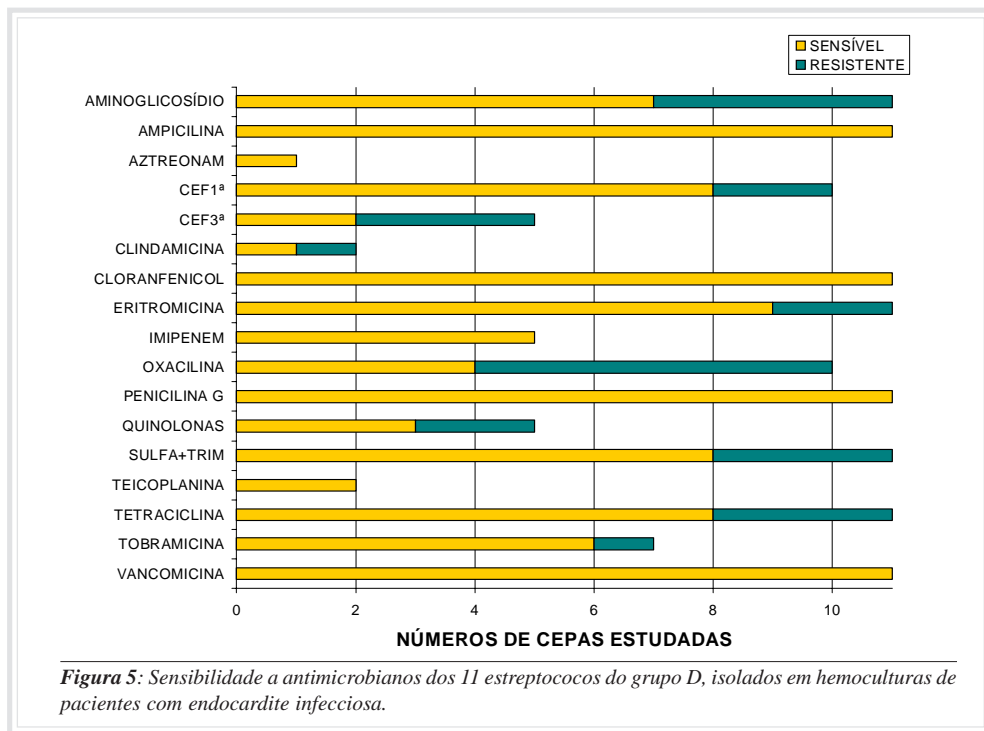
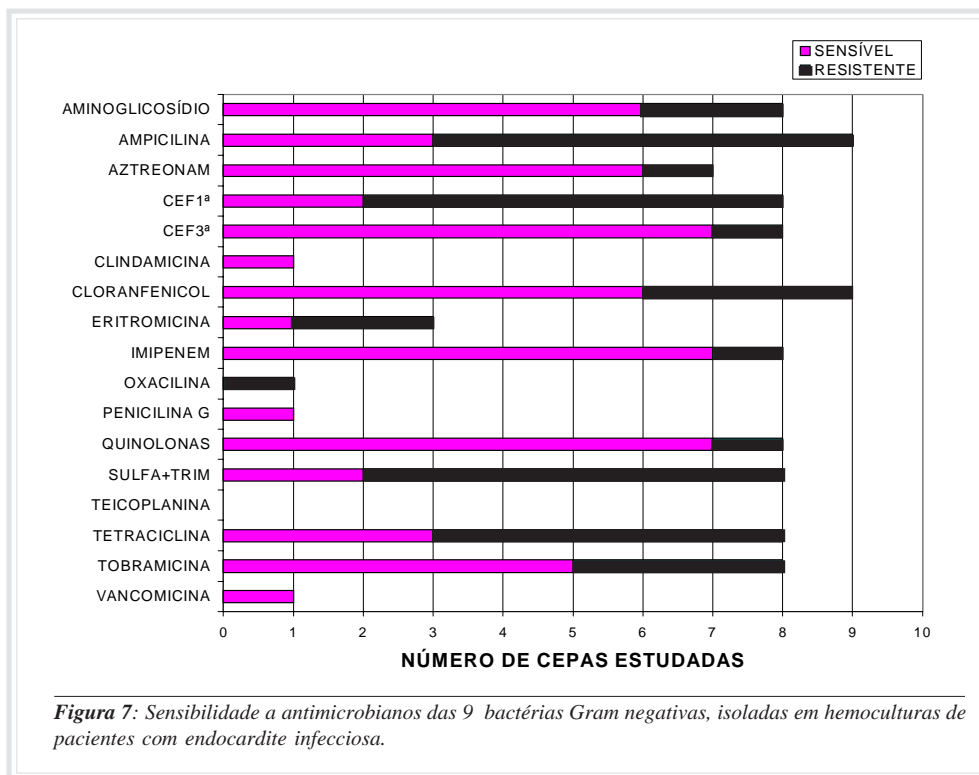
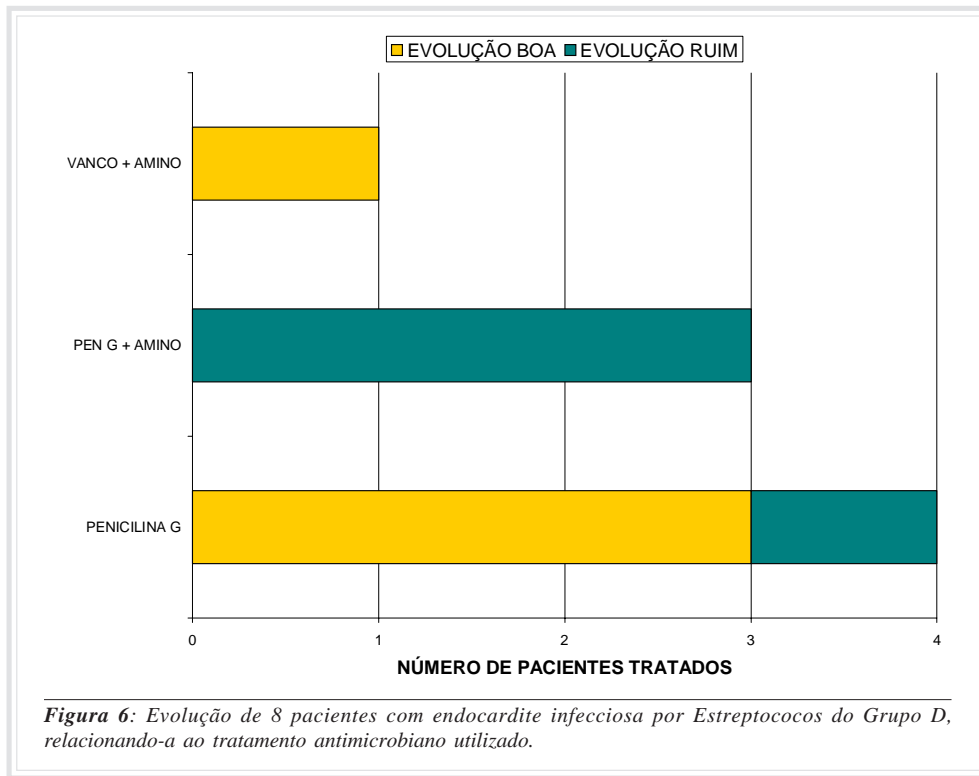


Figura 5: Sensibilidade a antimicrobianos dos 11 estreptococos do grupo D, isolados em hemoculturas de pacientes com endocardite infecciosa.

damos não permite considerações sobre a efetividade das drogas no tratamento da EI estafilocócica.

Com relação aos tratamentos preconizados para a EI estafilocócica, quando causada por agentes sensíveis à meticilina (oxacilina), recomenda-se a utilização de oxacilina ou nafcilina em associação ou não com aminoglicosídeo; nos casos de *Staphylococcus aureus*



resistentes à metilina (oxacilina), deve-se utilizar vancomicina associada ou não a aminoglicósido ou a rifamicina (rifocina)<sup>(6)</sup>. Com base em nossos dados de

Sandre & Shafran, 1996<sup>(7)</sup>, que estudaram 135 pacientes. Observando a evolução de 12 casos de EI por *Streptococcus viridans*, observamos que apenas dois dos sete

testes de sensibilidade, esse regime de drogas mostra-se adequado ao tratamento das EI estafilocócicas, embora devesse ser utilizada, preferencialmente, cefalosporina de primeira geração, associada a aminoglicósido, porque essa droga mostrou menor frequência de resistência, quando comparada à oxacilina. Por outro lado, observamos 11 isolamentos de *Staphylococcus aureus*, resistentes à metilina (oxacilina) e que, portanto, necessitariam da utilização de vancomicina associada a aminoglicósido. Em três dos casos estudados, o *Staphylococcus aureus* era multirresistente, apenas sensível à vancomicina.

Dos 27 isolamentos de *Streptococcus viridans*, todos os testados foram sensíveis ao cloranfenicol e à vancomicina. Apenas dois foram resistentes à ampicilina e à penicilina G. Também, chamou atenção o fato de 10 dos *Streptococcus viridans* (37%) terem sido resistentes a aminoglicósidos. A positividade de isolamento de *Streptococcus viridans*, em casos de EI, vem se reduzindo nos últimos anos e chega a 7,5% no trabalho canadense de

que fizeram uso da associação de penicilina G cristalina com aminoglicosídeo tiveram evolução ruim (Figura 4).

Os tratamentos preconizados para EI causada por *Streptococcus viridans*, e *Streptococcus* do Grupo D incluem penicilina G cristalina, associada ou não a um aminoglicosídeo; cefalosporina de terceira geração, ampicilina com aminoglicosídeo ou vancomicina associada ou não a aminoglicosídeo. Esses esquemas terapêuticos devem variar na dependência da concentração inibitória mínima (CIM) da penicilina no crescimento das bactérias. Segundo o padrão de sensibilidade (que não inclui CIM) dos nossos isolamentos de *Streptococcus viridans*, os tratamentos acima propostos são adequados, uma vez que as bactérias citadas mostraram-se muito sensíveis à penicilina, à ampicilina e à vancomicina. Aminoglicosídeo poderia ser associado aos citados antimicrobianos devido ao reconhecido sinergismo com os antibióticos betalactâmicos. Quanto aos 11 casos de EI por *Streptococcus* do Grupo (*Streptococcus bovis* e o *Enterococcus faecalis*), todos mostraram-se sensíveis à penicilina G, à ampicilina, ao cloranfenicol e à vancomicina, e o tratamento referido acima poderia, também, ser utilizado em tais pacientes. Chamou atenção a má evolução apresentada pelos pacientes com *Streptococcus* do Grupo D, independente da sensibilidade da bactéria, *in vitro*, aos antimicrobianos. A aparente contradição entre a sensibilidade dos *Streptococcus* do Grupo D aos antimicrobianos testados *in vitro*, os mesmos que foram utilizados nos doentes, e a má evolução observada em metade dos casos, provavelmente, deveu-se à resposta inadequada do sistema imune do paciente, ou relacionou-se a mau estado nutricional, localização pouco acessível da infecção, ou, ainda, à presença de complicações da EI. A colaboração de fatores do hospedeiro, juntamente com a terapia antimicrobiana, são fundamentais à erradicação bacteriana e à cura da EI.

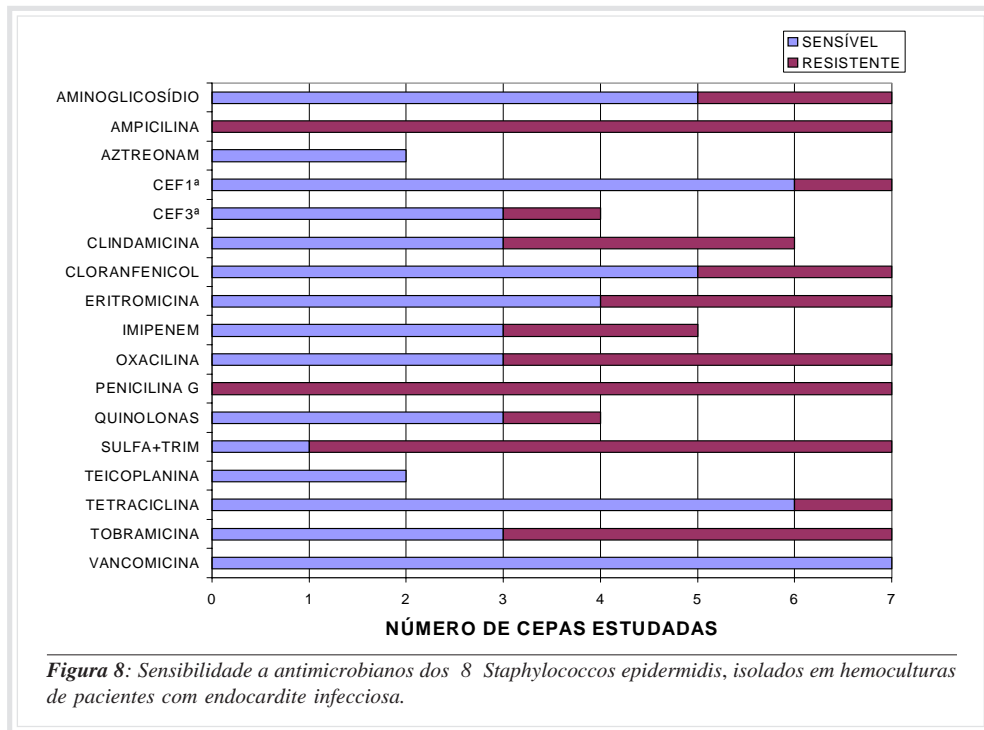


Figura 8: Sensibilidade a antimicrobianos dos 8 *Staphylococcus epidermidis*, isolados em hemoculturas de pacientes com endocardite infecciosa.

Das nove bactérias Gram negativas (*Serratia marcescens*, *Haemophilus influenzae* tipo B, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter anitratus*, *Enterobacter cloacae* e *Escherichia coli*), isoladas dos pacientes com EI, maiores percentuais de sensibilidade, 87,5%, foram observados para com cefalosporinas de terceira geração, quinolonas e imipenem. Também, o aztreonam, analisado em sete casos, mostrou sensibilidade de 85,7%. A sensibilidade aos aminoglicosídeos foi de 75%. Recomenda-se, nos tratamentos das EI por bactérias Gram negativas, cefalosporinas de terceira geração. Ampicilina associada a aminoglicosídeo poderia ser utilizada apenas para bactérias não produtoras de betalactamase. e dentre as Gram negativas isoladas em nossa casuística, a maioria era resistente à ampicilina (66,7%). Dessa forma, em nosso meio, seria recomendável, para tratamento da EI por bactérias Gram negativas, utilizar cefalosporinas de terceira geração. Nos episódios em que existe envolvimento da *Pseudomonas aeruginosa*, como ocorreu com um de nossos casos, a cefalosporina deveria ser a ceftazidima. Outras drogas utilizáveis seriam o imipenem e cefalosporinas de quarta geração não avaliadas em nosso estudo.

Sete isolamentos de *Staphylococcus epidermidis* foram obtidos dos pacientes com EI e todos eram sensíveis à vancomicina; 85,7% eram sensíveis a cefalosporinas de primeira geração e a tetraciclina. A sensibilidade aos aminoglicosídeos e ao cloranfenicol foi de



71,4%. Para as EI causadas por *Staphylococcus epidermidis*, em nosso meio, o uso da oxacilina não é totalmente adequado, visto que apenas 42,8% das cepas mostraram-se sensíveis à meticilina (oxacilina). Associação mais adequada ao padrão de sensibilidade das cepas de *Staphylococcus epidermidis*, isoladas

de nossos pacientes, deveria incluir cefalosporina de primeira geração com aminoglicosídeo. Entretanto, a vancomicina seria a droga mais indicada, em muitos de nossos casos, com base em critérios não abordados neste trabalho e que se relacionam à presença de EI em válvula protética<sup>(6)</sup>.

SCHIRMBECK T; RUIZ JUNIOR E & FIGUEIREDO LTM. Microbiological and therapeutic aspects of 180 infectious endocarditis patients occurred in Ribeirão Preto between 1992 and 1997. **Medicina, Ribeirão Preto**, 33: 129-135 apr./june 2000.

**ABSTRACT:** In this study, we analyzed bacteria isolates obtained from 180 infectious endocarditis cases occurred in Ribeirão Preto, SP, Brazil, between 1992 to 1997, including the antimicrobial drug sensitivity of these agents. Blood cultures were performed in 93,8% of the cases, and in 60,7% of them a microorganism has been isolated. The most commonly isolated bacteria were *Staphylococcus aureus*, 31,0 % (52/168), *Streptococcus viridans*, 15,9 % (27/168), Group D *Streptococcus*, 6,6 % (11/168), Gram negatives, 5,3 % (9/168), and *Staphylococcus epidermidis*, 4,2 % (7/168). All the *Staphylococcus aureus* isolates were vancomycin and teicoplanin sensitive, 86,5%, were aminoglycoside-sensitives, 85% were also first generation cephalosporins-sensitives and 79% oxacillin-sensitives. *Streptococcus viridans* isolates were all chloramphenicol-sensitives, vancomycin-sensitives and only 2 isolates were resistant to ampicillin and G penicillin. The Group D *Streptococcus* were all G penicillin, ampicillin, chloramphenicol and vancomycin-sensitives.

**UNITERMS:** Endocarditis. Infection. Endocarditis. Bacterial Infections.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - SCHELD WN & SANDE MA. Endocarditis and intravascular infections. In: MANDELL GL; BENNETT JE & DOLLIN R, eds. **Principles and practice of infectious diseases**, 4<sup>th</sup> ed, Churchill Livingstone, New York, p.740-746, 1995.
- 2 - DURACK DT; LUKES AS & BRIGHT DK. Duke Endocarditis Service. New criteria for active infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. **Am J Med** 96: 2000-2009, 1994.
- 3 - RUIZ-JUNIOR ER; SCHIRMBECK T & FIGUEIREDO LTM. Estudo sobre endocardite infecciosa em Ribeirão Preto, SP, Brasil: análise de casos ocorridos entre 1992 e 1997. **Arq Bras Cardiol** (Em publicação).
- 4 - MANSUR AJ; GRINBERG M; BELLOTTI G; JATENE A & PILEGGI F. Infective endocarditis in the 1980s: experience at a heart hospital. **Clin Cardiol** 13: 623-630, 1990.
- 5 - HOGEVIK H; OLAISON L; ANDERSSON R; LINDBERG J & ALESTIG K. Epidemiologic aspects of endocarditis in an urban population. **Medicine** 74: 324-338, 1995.
- 6 - SOHSTEN RV & KAYE D. Endocardite infecciosa. In: VERONESI R & FOCACCIA R, eds. **Tratado de infectologia**, Atheneu, São Paulo, p. 633-646, 1996.
- 7 - SANDRE RM & SHAFRAN SD. Infective endocarditis: review of 135 cases over 9 years. **Clin Infect Dis** 22: 276-286, 1996.

Recebido para publicação em 20/01/2000

Aprovado para publicação em 03/05/2000