



Faculdade de Medicina de S. José do Rio Preto
Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde

Sírio Hassem Sobrinho

TRATAMENTO AMBULATORIAL DA
ENDOCARDITE ESTREPTOCÓCICA

São José do Rio Preto
2010

Sírio Hassem Sobrinho

**TRATAMENTO AMBULATORIAL DA
ENDOCARDITE ESTREPTOCÓCICA**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto para obtenção do Título de Doutor no Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Eixo Temático: Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy

**São José do Rio Preto
2010**

Hassem Sobrinho, Sírio.

Tratamento ambulatorial da endocardite estreptocócica.

São José do Rio Preto, 2010. 130p.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy

1. Endocardite Estreptocócica; 2. Endocardite Infecciosa 3. Tratamento ambulatorial; 4. *Streptococcus*; 5. OPAT

Sírio Hassem Sobrinho

**TRATAMENTO AMBULATORIAL DA
ENDOCARDITE ESTREPTOCÓCICA**

BANCA EXAMINADORA

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR

Presidente: Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy

2º Examinador: Prof.Dr. Airton Camacho Moscardini

3º Examinador: Prof.Dr.José Luiz Baltazar Jacob

4º Examinador: Prof.Dr.Ulisses Alexandre Croti

5º Examinador: Prof.Dr.João Carlos Ferreira Braga

Suplentes: Prof.Dr. Rubens Thevenard

Prof.Dr. Carlos Henrique de Marchi

São José do Rio Preto, 16/07/2010.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	i
AGRADECIMENTOS.....	iii
EPÍGRAFE	v
LISTA DE FIGURAS.....	vi
LISTA DE TABELAS E QUADROS	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	viii
RESUMO.....	x
<i>ABSTRACT</i>	xii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Objetivo.....	27
2. CASUÍSTICA E MÉTODO.....	28
3. RESULTADOS	38
4. DISCUSSÃO	51
5. CONCLUSÕES	87
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88
7. APÊNDICE	124
8. ANEXOS	128

DEDICATÓRIA

Ao meu pai Assam Hassem,

Um homem admirável. Pai querido. Dedicou grande parte da sua vida à causa pública. Médico, Prefeito Municipal de Nova Granada, Presidente do Esporte Clube Granadense, Venerável da Maçonaria por duas vezes. Incentivador do esporte e da cultura. Decidir com o coração foi o seu maior legado. Quando ele foi embora uma parte de mim foi junto.

À minha mãe Syria Sales Hassem,

Minha companheira, parceira, incentivadora, batalhadora, uma vencedora. Quatro filhos, oito netos. A líder da família. Professora que contribuiu na formação de várias gerações de sucesso. Fundadora do Mobral em Nova Granada. Responsável por serviço de assistência social da cidade por quatro anos e Presidente por 10 anos da creche “Crescendo Feliz”.

À minha querida esposa Ana Maria,

A sua presença, a sua companhia, o seu sorriso, as suas palavras e até mesmo o seu silêncio foram importantes para que esse momento chegasse.

Às minhas filhas Luisa e Carolina ,

Vocês vieram para iluminar nossas vidas. Nossos dois grandes amores. Filhas educadas, carinhosas, generosas. Vocês nos trouxeram a verdadeira felicidade.

Aos meus irmãos Alexandre, Ramiro e Fabíola,

Presenças constantes na minha vida. Grandes estimuladores do meu trabalho, companheiros de todas as horas, sempre me protegendo e me defendendo. Sem vocês eu não teria chegado até aqui.

Aos queridos entes que se foram,

Gostaria de lembrá-los com frases que vocês disseram e ficaram marcadas para mim. Fátima Sales: “*Em cada passo um espinho em cada légua uma flor*”; Alia Murad Hassem: “*Quando falam de você, meu peito estufa*”; Alexandre Hassem: “*Ele é Inteligente como o diabo, mas não tem firmeza*”, tio Sirio Hassem, após um check-up bem-sucedido “*Eu estou*

feliz, pois se eu morrer, vou morrer com saúde” e novamente tio Sirio “Tio, você já teve depressão? Eu nunca tive depressão na minha vida, eu só tenho vontade de morrer”.

A Alfredo Gonçalves Warsen, cardiologista em Penápolis, Arlindo Ferreira Jr, clínico geral em Marília, Carlos Cimini Saud, anestesista em Mogi-Guaçu, Fernando Zétola Marcondes, anestesista em Mogi-Guaçu, Jatir da Silva Gomes, advogado em São José do Rio Preto, José Carlos Brambatti, cardiologista em São José do Rio Preto, Luis Carlos da Silveira ecocardiografista do Incor e Marcos Pontes Muniz, radiologista da FAMERP,

Vocês são os grandes amigos que colhi ao longo da minha vida.

Ao meu querido sogro Eduardo Saad,

Homem sábio, ponderado, companheiro, dócil, justo. Esportista talentoso. Sempre foi o primeiro a chegar para nos ajudar ou para comemorar. “O tempo abrandava a dor, mas não cura a saudade”.

A todos os meus Professores,

Desde a escola primária, em Nova Granada, até os dias de hoje.

AGRADECIMENTOS

Aos Pacientes,

Que confiaram no nosso trabalho, suportando a doença e o tratamento com tranquilidade, dignidade e disciplina.

Aos funcionários da Pós-Graduação: José Antônio Silistino, Fabiana Cristina Godoy, Rosimere Cleide Souza Desidério, Luis Henrique Oliveira Ferreira, Guilherme Martins Dias e Bruno Augusto de Oliveira;

Excelente time que nos deu todo o suporte para a realização deste estudo.

Aos Professores da Pós-graduação, em especial:

Ao Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile, ao Prof. Dr. Reinaldo Azoubel, à Prof^a. Dra. Dirce Maria Trevisan Zanetta,

À Prof^a Dr^a. Dorotéia Rossi Silva Souza, à Prof^a Dr^a. Maria Cristina de Oliveira Santos Miyazaki,

Ao Prof. Dr. Emmanuel de Almeida Burdmann, e ao Prof. Dr. Lafayete Ibrain Salimon.

Vocês são os maiores responsáveis por nosso curso ser um dos mais bem avaliados no Brasil pela CAPES.

Ao professor Moacir Fernandes de Godoy.

Meu orientador no mestrado e no doutorado. Dos infinitos ensinamentos que ele pôde me transmitir, o mais marcante foi o de ter humildade. Sua chegada a São José do Rio Preto provocou profundas mudanças na cardiologia. “O sábio se comporta como arrozal: pronto para a safra, se curva”. Gostaria de homenageá-lo com uma poesia de Antonie de Saint-Exupéry: “Cada um que passa em nossa vida, passa sozinho, pois cada pessoa é única, e nenhuma substitui a outra. Cada um que passa em nossa vida passa sozinho, mas não vai só, nem nos deixa só; leva um pouco de nós mesmos, deixa um pouco de si mesmo. Há os que levam muito, mas há os que não levam nada; há os que deixam muito, há os que não deixam nada”. Você é um exemplo para nós.

Ao professor Airton Camacho Moscardini,

Meu amigo desde a infância, meu irmão de coração. Admiro você como admirava o Sr. Ivo e a Dona Tereza. “Eles me ensinaram com o exemplo que eles me deram”. A epígrafe é em sua homenagem. Minha eterna gratidão.

Ao professor Camilo Roberto Fernandes Costa

É uma pena que os mediadores químicos cerebrais o tenham impedido de exteriorizar toda sua genialidade. Aprendi com você inglês, noções de filatelia, astrologia, ufologia e aviação; mas aprendi principalmente que vale a pena sonhar.

Aos alunos e residentes da FAMERP,

Principal razão deste trabalho.

Ao professores Carlos Henrique de Marchi, e Ulisses Alexandre Croti.

Responsáveis maiores pelo sucesso do Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital de Base de São José do Rio Preto. Obrigado por permitirem que eu participasse com vocês desse grande sonho.

*“Dar o exemplo não é a melhor maneira
de influenciar os outros.
É a única.”*

Albert Schweitzer

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Acesso venoso com <i>abbocath</i> [®] salinizado	33
Figura 2:	Frasco de hemocultura com resina para adsorção de antibióticos e aparelho Bactec [®] utilizados para realização da hemocultura automatizada	34
Figura 3:	Hemorragia conjuntival: critério menor para diagnóstico da endocardite.....	39
Figura 4:	Mancha de Janeway (seta): critério menor para diagnóstico da endocardite.....	39
Figura 5:	Imagem ecocardiográfica mostrando vegetação consolidada (seta) na extremidade do folheto anterior da valva mitral	43
Figura 6:	Vegetação consolidada (cabeça de seta) na valva aórtica	44
Figura 7:	Ecocardiografia transtorácica no momento do diagnóstico da EB, mostrando eletrodo ventricular do marca-passo.....	45
Figura 8:	Eletrocardiograma mostrando ritmo de marca-passo artificial e fibrilação atrial	48
Figura 9:	Radiograma mostrando marca-passo com eletrodo atrial e ventricular. Moderada cardiomegalia. Proeminência do tronco pulmonar	50

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Caracterização dos pacientes quanto ao sexo, idade, doença de base, local de instalação da endocardite, agente etiológico, antibiótico utilizado e tempo de tratamento	29
Quadro 2: Aspectos ecocardiográficos dos pacientes com endocardite	42
Quadro 3: Aspectos laboratoriais dos pacientes com endocardite.....	46
Quadro 4: Aspectos eletrocardiográficos dos pacientes com endocardite.....	48
Quadro 5: Aspecto radiológico dos pacientes com endocardite.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	Porcentagem
°	Graus
°C	Graus Celsius
AC	Área cardíaca
ADVR	Alteração difusa da repolarização ventricular
ARVI	Alteração da repolarização ventricular em região inferior
AVC	Acidente vascular cerebral
BAV	Bloqueio atrioventricular
CDC	<i>Centro de controle e prevenção das doenças.</i>
cm	Centímetros
CO ₂	Dióxido de carbono
CP	Circulação pulmonar
DDD	Marca-passo dupla câmara
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EB	Endocardite bacteriana
<i>et al.</i>	e colaboradores
F	Feminino
FA	Fibrilação atrial
Fin	Final
g	Gramas
Hb	Hemoglobina
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
Ht	Hematócrito
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IV	Intravenoso
Ini	Inicial
kg	quilogramas
L	Leucócitos
M	Masculino
Mhz	Megahertz

mg	Miligramas
mg/dl	Miligramas por decilitro
mg/kg	Miligramas por quilo
µg/ml	Microgramas por mililitro
µg/l	Microgramas por litro
MIC	Concentração inibitória mínima
mm	Milímetros
MP	Marca-passo
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OPAT	Terapia antimicrobiana parenteral ambulatorial
P	Plaquetas
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PCR- 2	Proteína C reativa
PICC	Cateter central percutâneo intravenoso
PCT	Pró-calcitonina
RMP	Ritmo de marcapasso
rTPA	Ativador do plasminogênio tissular
VM	Valva mitral
TCGA	Transposição corrigida das grandes artérias
TP	Tronco pulmonar
TT	Ecocardiograma transtorácico
TE	Ecocardiograma transesofágico

RESUMO

Introdução: A Endocardite bacteriana é uma grave doença infecciosa cujo tratamento é tradicionalmente feito com o paciente internado, recebendo medicação intravenosa. As endocardites cujo agente etiológico é o *Streptococcus* costumam ter evolução menos agressiva. Assim, a possibilidade de tratamento ambulatorial passa a ser atraente tanto do ponto de vista social como econômico.

Esse tipo de tratamento é conhecido na literatura pela sigla OPAT (*Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy*)

Objetivo: O objetivo deste estudo foi demonstrar que, em casos de endocardite estreptocócica bem selecionados, o tratamento ambulatorial é seguro e eficaz.

Casuística e Método: Foram acompanhados seis pacientes com endocardite bacteriana por *Streptococcus*, diagnosticados pelos critérios modificados da Universidade de *Duke*, no período de janeiro de 2006 a novembro de 2008. Quatro pacientes eram do sexo feminino (66,6%) e dois eram do sexo masculino (33,4%). A idade média foi de 47,8 anos, variando de 32 a 65 anos.

Todos os pacientes que eram elegíveis para o tratamento ambulatorial concordaram em fazer parte do estudo tendo sido tratados parcialmente ou integralmente em regime ambulatorial.

Os exames de imagem e laboratoriais eram feitos no início e ao final do tratamento ou de acordo com a necessidade

Resultado: Todos evoluíram sem complicações e com resolução completa do quadro infeccioso. São apresentados e comentados os resultados evolutivos dos exames laboratoriais e de imagem realizados.

Conclusão: A endocardite bacteriana Estreptocócica pode ser tratada de forma segura em regime ambulatorial em pacientes selecionados, nos quais não existe concomitância de fatores agravantes, com conseqüente benefício para o paciente.

Palavras chave: 1. Endocardite Estreptocócica; 2. Endocardite Infecciosa 3. Tratamento ambulatorial; 4. *Streptococcus*; 5. OPAT.

ABSTRACT

Introduction: Bacterial endocarditis is a serious infectious disease, the treatment of which is traditionally performed with the patient hospitalized and receiving intravenous medication. When the etiological agent is *Streptococcus*, progression is generally less aggressive. Thus, the possibility of outpatient treatment becomes an attractive option from the social and economic standpoint.

In the literature, this type of treatment is known as outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT).

Objective: The aim of the present study was to demonstrate that outpatient treatment is safe and effective in cases of streptococcal endocarditis.

Patients and Methods: Six patients with bacterial endocarditis, diagnosed using the modified Duke University criteria, were followed up between January 2006 and November 2008. Four patients were female (66.6%) and two were male (33.4%). Mean age was 47.8 years, ranging from 32 to 65 years. All patients were eligible for outpatient treatment and agreed to take part in the study, having been either partially or wholly treated in an outpatient regimen.

Imaging and laboratory exams were performed at the beginning and end of treatment and when otherwise deemed necessary.

Results: All patients progressed with no complications and with the complete resolution of the infection. The results of the laboratory and imaging exams are presented and discussed.

Conclusion: Streptococcic bacterial endocarditis may be safely and effectively treated in an outpatient regimen for selected patients with no concomitant aggravating factors.

Key Words: 1. Streptococcic endocarditis; 2. Bacterial endocarditis; 3. Outpatient treatment; 4. *Streptococcus*; 5. OPAT.

1. INTRODUÇÃO

A Endocardite Bacteriana (EB) é definida como uma doença infecciosa grave e rara que envolve o endocárdio mural, uma ou mais valvas cardíacas e defeitos septais. O primeiro relato conhecido da doença foi feito por Lazare Riviere em 1646⁽¹⁾. Nessa descrição o paciente faleceu em decorrência de Insuficiência cardíaca congestiva (ICC). À necropsia encontrou-se grande vegetação ocluindo a valva aórtica.

Em 1883, Eischorst classificou a EB em aguda ou subaguda⁽¹⁾ e, em 1885, Osler descreveu os aspectos clínicos e patológicos da doença, observando a frequente presença de microorganismos na vegetação.⁽²⁾ Nos países desenvolvidos, a epidemiologia de EB tem mudado em virtude do aumento da longevidade, de novos fatores predisponentes e do aumento dos

pacientes com EB hospitalar. A incidência de EB comunitária em valva nativa nos Estados Unidos da América e nos países da Europa Ocidental varia de 1,7 a 6,2 por 100.000 pacientes.ano.^(3,4) A incidência é maior em homens que em mulheres (1,7:1).

A idade média de pacientes com EB aumentou de 30 para 40 anos, durante a era pré-antibiótica, para 47 a 69 anos mais recentemente, em virtude do aumento das doenças degenerativas valvares.^(3,5) Nos pacientes com EB secundária ao uso de drogas ilícitas, a incidência é de 150 a 2000 por 100.000 pacientes.ano. Nesse grupo de pacientes, a faixa etária é menor do que a população geral de pacientes com EB.⁽⁶⁾

Outras condições associadas ao aumento da incidência de EB são: a higiene dental deficiente, a hemodiálise por longo tempo, *diabetes mellitus* e a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).^(7,8) A endocardite em portadores do vírus da HIV, cujo germe mais frequente é o *Staphylococcus aureus* está usualmente associada ao uso de droga ilícita intravenosa ou ao uso de cateter central intravenoso por longo tempo.⁽⁹⁾

A endocardite aguda provoca rápida destruição do tecido valvar e infecção metastática, sendo o *Staphylococcus aureus* a principal bactéria envolvida. A endocardite subaguda tem

evolução mais arrastada, raramente provoca infecção metastática e os germes mais frequentemente envolvidos são: os *Streptococcus viridans*, os *Enterococcus*, os *Staphylococcus coagulase* negativo e os *Coccobacilli* gram-negativo.⁽¹⁰⁾

A EB é infrequente na criança. Recentemente tem-se notado o aumento da incidência de EB em neonatos, provavelmente em virtude do crescente uso de cateteres do lado direito do coração e do maior número de sobreviventes de cirurgia cardíaca. Em neonatos, a EB ocorre tipicamente na valva tricúspide e está associada à alta mortalidade.⁽¹¹⁻¹³⁾

O prolapso da valva mitral é atualmente a condição predisponente mais frequente à EB nos países desenvolvidos. Pacientes com prolapso da valva mitral com mais de 45 anos, insuficiência mitral ou espessamento valvar são os que apresentam maior risco de desenvolverem EB. Nos países subdesenvolvidos, a doença reumática é ainda o maior fator predisponente à EB.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾

A EB em prótese ocorre em 7 a 25% dos pacientes com endocardite nos países desenvolvidos. Embora a probabilidade de EB seja inicialmente mais frequente na prótese mecânica do que biológica, a incidência iguala-se entre as duas próteses após cinco anos do implante.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

O risco cumulativo de endocardite em prótese é de aproximadamente 1% em 12 meses e de 2 a 3 % em 60 meses após o implante.^(21,22) Os casos de endocardite em prótese que ocorrem nos dois primeiros meses da operação são chamados de EB precoce e os germes são usualmente hospitalares. Os casos que ocorrem 12 meses após a operação são chamados de EB tardia, e os germes são usualmente comunitários e menos agressivos. Entre dois meses e 12 meses da operação cardíaca há ocorrência entre germes adquiridos no hospital e os germes comunitários na etiologia da EB.⁽²³⁾

O *Staphylococcus coagulase* negativo é o agente etiológico mais comum na EB precoce em prótese. Uma espécie de *Staphylococcus coagulase* negativa, o *Staphylococcus lugdunensis* é comumente associado a importante destruição valvar, sendo frequentemente necessária a troca da valva.⁽²⁴⁾ A ocorrência de EB entre os pacientes com bacteremia por *Sphylococcus aureus* é variável. Em um estudo que incluiu 103 pacientes com febre e bacteremia por *Staphycooccus aureus*, a EB foi diagnosticada em 25 pacientes, sendo que na maioria dos pacientes, a infecção estava associada ao uso de cateter intravenoso.⁽²⁵⁾

Um dos principais agentes etiológicos da EB é o *Streptococcus*, sendo o *Streptococcus sagüis*, o *Streptococcus bovis*, o *Streptococcus mutans*, e o *Streptococcus mitis* os mais frequentes. A EB causada pelo *Streptococcus bovis* normalmente está associada a tumor do intestino grosso em idosos. A EB por *Enterococcus* está frequentemente associada à bacteremia nosocomial e à resistência ao tratamento medicamentoso.^(26,27) A EB polimicrobiana é incomum e está associada ao uso de droga ilícita intravenosa.⁽²⁸⁾

A manifestação clínica da EB inclui achados cardíacos e extracardíacos. Febre é o sinal e o sintoma mais frequente, embora possa estar ausente ou ser mínima em pacientes com ICC, importante debilidade, falência renal ou hepática, uso prévio de drogas e EB causada por germes menos agressivos.

O desaparecimento da febre ocorre em 90% dos pacientes no final da segunda semana de tratamento. As causas mais comuns de febre persistente (mais do que 14 dias) são: extensão da infecção além da valva, infecção metastática, hipersensibilidade ao antibiótico, infecção nosocomial e complicações da hospitalização prolongada.^(29,30)

Anorexia, perda de peso, mal-estar e suor noturno podem também fazer parte do quadro clínico. A maioria dos pacientes com EB apresentam sopro, que geralmente é preexistente. Outros sinais de EB são: petéquias na pele, conjuntiva ou mucosa oral, esplenomegalia, nódulos de Osler, *splinter* subungueal (lesões lineares hemorrágicas subungueais das mãos e dos pés) e manchas de *Janeway*. Na EB aguda, os sinais clínicos típicos são raros.^(29,30)

O diagnóstico da EB requer a integração de dados clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos. As condições clínicas não específicas são: anemia, leucocitose, alterações urinárias, aumento da velocidade de hemossedimentação e da proteína c reativa (PCR).^(29,30)

Em 1994, um grupo da Universidade de *Duke*, no estado da Carolina do Norte, padronizou os critérios diagnósticos da EB infecciosa.⁽³¹⁾ Esses critérios estratificam os pacientes suspeitos de EB em três categorias: diagnóstico definitivo de EB, identificado por critério clínico ou comprovação patológica por cirurgia ou necropsia, diagnóstico possível, cujos critérios clínicos não são totalmente preenchidos, e por fim diagnóstico rejeitado, no qual não há elementos clínicos ou patológicos para confirmação diagnóstica.

Os critérios diagnósticos da Universidade de *Duke* são divididos em três critérios maiores e seis critérios menores. Para o diagnóstico clínico definitivo são requeridos dois critérios maiores, ou um critério maior e três menores ou cinco critérios menores.⁽³¹⁾

A utilidade desses critérios tem sido validada por vários estudos posteriores.⁽³²⁻³⁷⁾ Os critérios clínicos maiores da Universidade de *Duke* para o diagnóstico da EB incluem: duas hemoculturas positivas para agentes etiológicos tipicamente envolvidos na endocardite, presença de hemocultura persistentemente positiva com microorganismo compatível com EB, presença de hemocultura positiva para *Staphylococcus* ou *Enterococcus* na ausência de foco primário, presença de novo sopro cardíaco e alterações ecocardiográficas típicas de vegetação.

Os critérios clínicos menores da Universidade de *Duke* para o diagnóstico são: história prévia de cardiopatia ou uso de droga ilícita intravenosa, febre maior que 38°C, presença de fenômenos vasculares, presença de fenômenos imunológicos, alterações ecocardiográficas não típicas de endocardite e hemocultura positiva, mas sem preencher os critérios acima descritos.

A especificidade dessa padronização é em torno de 99%, com intervalo de confiança 95% (97 a 100%)⁽³⁷⁾ e valor preditivo negativo maior que 92%.⁽³⁸⁾ As maiores discrepâncias ocorrem quando pacientes com possibilidade de apresentarem EB são classificados como improváveis por esses critérios. O papel do ecocardiograma transesofágico, as bacteremias por *Staphylococcus aureus* relacionadas à EB, a classificação inadequada dos casos de hemocultura negativa e pacientes com possibilidade de apresentarem EB, não contemplados com essa classificação, são alguns dos problemas deste critério.⁽²⁹⁾

Uma versão modificada dos critérios da Universidade de *Duke* foi mais recentemente proposta.⁽³⁹⁾ Nessa versão, as modificações mais relevantes são: 1- uma única amostra de hemocultura positiva para *Coxiella burnetii* ou título de anticorpo maior que 1:800 são suficientes para classificação como critério maior; 2- a recomendação do ecocardiograma transesofágico para evidenciar envolvimento endocárdico em pacientes com prótese valvar, marca-passo endocárdico, endocardite com complicação ou em casos possíveis de EB; 3- o ecocardiograma não é mais considerado critério menor para o diagnóstico ; 4- para os pacientes

com possibilidade de apresentarem EB, é necessário que haja um critério maior e um menor ou três critérios menores.⁽³⁹⁾

O ecocardiograma transtorácico é um método diagnóstico não invasivo e rápido com excelente especificidade para vegetações, em torno de 98%.⁽⁴⁰⁾ Entretanto esse método pode ser inadequado em 20% dos adultos em virtude de obesidade, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e deformidade torácica. Sua sensibilidade geral pode ser menor que 60 a 70%.^(40,41) Embora o ecocardiograma transesofágico tenha maior custo e seja exame invasivo, sua sensibilidade para detectar vegetação é de 75 e 95% e especificidade entre 85 a 98%.⁽⁴¹⁻⁴³⁾ O exame ecocardiográfico deve ser feito na admissão do paciente e durante a evolução da doença⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

A escolha do uso inicial do ecocardiograma transtorácico ou transesofágico depende do cenário clínico.⁽⁴⁴⁾ Quando há baixa probabilidade de EB ou há excelente janela ecocardiográfica, em crianças por exemplo, é razoável iniciar o estudo com o ecocardiograma transtorácico. Em circunstâncias especiais, estruturas podem ser mais bem visibilizadas pelo ecocardiograma transtorácico, como por exemplo vegetação na valva tricúspide e anormalidades na via de saída do ventrículo

direito.⁽⁴⁵⁾ Tanto o ecocardiograma transtorácico como o ecocardiograma transesofágico podem produzir resultado falso negativo, principalmente na presença de vegetações pequenas ou vegetações que desapareceram por embolização.⁽⁴⁶⁾ Resultado falso positivo de ambos os tipos de ecocardiograma pode ocorrer nas seguintes situações: cicatriz valvar prévia, presença de excrescências de Lambl (depósitos acelulares recobertos por uma única camada de endotélio, presentes frequentemente em adultos) e importante degeneração mixomatosa valvar.⁽⁴⁴⁾

Vários achados ecocardiográficos predizem pacientes com EB que apresentam maior risco, tais como: presença de grande vegetação, importante disfunção valvar, abscesso perivalvar, presença de pseudoaneurisma, perfuração valvar e deiscência de sutura.⁽⁴⁷⁾

Somente 5 a 7 % dos pacientes com EB que não receberam antibioticoterapia prévia apresentam hemocultura negativa. Em pesquisa nacional realizada na França durante um ano, dos 620 pacientes com EB, 88 deles (14%) apresentavam hemocultura negativa, dos quais 42 receberam antibioticoterapia prévia.⁽⁴⁸⁾

A reação em cadeia da polimerase (PCR-2) pode ser usada para identificar o agente etiológico de material extraído da vegetação da EB em pacientes nos quais a hemocultura foi negativa.⁽⁴⁹⁾ Esse tipo de abordagem pode ser utilizada em EB por *Tropherysma whippelii* e *Bartonella quintana*, sendo instrumento promissor para o diagnóstico de EB em pacientes selecionados com hemocultura negativa, que apresentem embolização ou sejam submetidos à operação cardíaca.⁽⁴⁹⁻⁵²⁾ Quando a hemocultura de pacientes com suspeita de EB permanece negativa após 48 horas de incubação, deve-se avisar o laboratório para a investigação de germes de crescimento lento e iniciar também investigação sorológica.⁽⁵³⁾

O diagnóstico clínico da extensão perivalvar da EB não é adequado. Persistente bacteremia ou febre, embolia recorrente, bloqueio atrioventricular (BAV), insuficiência cardíaca congestiva, novo sopro em pacientes com EB podem sugerir tal extensão.⁽⁵⁴⁾ O ecocardiograma transesofágico é mais sensível do que o ecocardiograma transtorácico para definir se há extensão perivalvar ou presença de abscesso.^(46,55) O ecocardiograma transesofágico pode demonstrar também fístulas, pseudoaneurismas, abscessos cavitários não rotos e é mais

sensível que o ecocardiograma transtorácico para identificar perfuração valvar.^(41,42,56-60)

A ICC e as complicações neurológicas são as duas situações que mais influenciam no prognóstico dos pacientes com EB.⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾ A causa usual da ICC é a lesão valvar decorrente ao dano valvar pela infecção. Raramente a ICC é secundária ao infarto agudo do miocárdio (IAM), provocado por embolização coronariana de fragmento da vegetação. Na EB de valva nativa, a ICC ocorre mais frequentemente em infecção da valva aórtica do que da valva mitral.⁽⁶¹⁾

A extensão da EB além do anel valvar prediz maior mortalidade, mais frequente desenvolvimento de ICC e maior probabilidade de evolução para tratamento cirúrgico.⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾ A extensão da EB para o septo interventricular pode levar ao bloqueio atrioventricular, ou bloqueio de ramo ou ao bloqueio divisional.⁽⁶⁷⁾ O comprometimento infeccioso do seio de Valsalva pode causar pericardite, hemopericárdio, com tamponamento cardíaco ou fístulas intracardíacas. Mais de 50% dos pacientes que desenvolvem EB do lado esquerdo do coração em valva nativa necessitarão de cirurgia em um prazo de 10 a 15 anos.⁽⁶⁸⁾

A embolização sistêmica é uma complicação da EB e ocorre em 22% a 50% dos pacientes.⁽⁶⁹⁻⁷²⁾ Aproximadamente 65% das embolias envolvem o sistema nervoso central, sendo que 90% atingem a região da artéria cerebral média.⁽⁷²⁾ O acidente vascular cerebral (AVC) que ocorre em pacientes com febre e doença valvar sugere a presença de EB. As embolias podem ocorrer antes, durante ou após a terapia medicamentosa da EB, porém são mais frequentes nas duas primeiras semanas da terapêutica antimicrobiana.⁽⁷³⁾ A incidência é de 13 por 1000 pacientes.dia durante a primeira semana para menos de 1,2 por 1000 pacientes.dia após a segunda semana da terapia.⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾ A vegetação mitral de qualquer tamanho tem maior frequência de embolização do que as vegetações em valva aórtica, principalmente aquelas que envolvem o folheto anterior mitral.^(77,78)

O aneurisma micótico é uma complicação não comum da EB, e resulta de embolização séptica da vegetação para a *vasa vasorum* das artérias causando lesão na parede do vaso. Os pontos de ramificação das artérias são os locais mais comuns de desenvolvimento dos aneurismas micóticos.^(79, 80) A apresentação clínica desses aneurismas é muito variável. Pacientes podem desenvolver importante cefaleia, deficiência neurológica focal,

hemianopsia ou sinais e sintomas neurológicos não específicos.^(81,82) Alguns aneurismas intracranianos expandem-se lentamente antes da rotura e produzem irritação meníngea. Outros pacientes têm como primeira manifestação o AVC hemorrágico.⁽⁸¹⁾

Os exames de imagem podem ser úteis para o diagnóstico do aneurisma micótico. A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética têm aproximadamente 90 a 95% de sensibilidade para sangramento intracraniano e podem identificar a localização do aneurisma.⁽⁵³⁾ A angiorressonância nuclear magnética é um exame promissor para detectar aneurismas micóticos maiores do que 5 mm.^(53,83) O exame padrão-ouro para o diagnóstico do aneurisma micótico ainda é a angiografia cerebral.^(84,85)

O abscesso esplênico é rara complicação da EB e pode ocorrer por embolização seguida de infarto esplênico e contaminação bacteriana ou diretamente pela bacteremia. Embora o infarto esplênico seja complicação comum da EB do lado esquerdo do coração (40% dos pacientes), aproximadamente somente 5% dos pacientes com infarto esplênico desenvolvem abscesso esplênico. A esplenomegalia ocorre em 33% dos

pacientes com EB, no entanto esse sinal não é confiável para o diagnóstico de abscesso ou infarto esplênico.⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾

O abscesso esplênico pode causar febre prolongada, dor abdominal com ou sem esplenomegalia e irritação diafragmática com dor irradiada para pleura ou ombro esquerdo.^(89, 90) A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética são os melhores exames para o diagnóstico do abscesso esplênico com sensibilidade e especificidade de 90 a 95% respectivamente.^(53,91)

O tratamento definitivo do abscesso esplênico é a esplenectomia associada à antibioticoterapia.⁽⁴⁴⁾ Drenagem do abscesso ou a aspiração pode ser alternativa à esplenectomia, principalmente naqueles pacientes que não podem ser operados.^(92,93) Relato recente coloca a esplenectomia por vídeo como alternativa à esplenectomia por laparotomia.⁽⁹⁴⁾ Quando possível, a esplenectomia deve ser realizada antes da operação cardíaca, para evitar o risco de infecção na prótese pela bacteremia do abscesso.⁽⁴⁴⁾

A endocardite era uma doença fatal antes da introdução das sulfonamidas para o seu tratamento, e pequeno número de pacientes era tratado com sucesso. Com o advento da

penicilina⁽⁹⁵⁾, um grupo maior de pacientes foi beneficiado e a mortalidade diminuiu para aproximadamente 30%.⁽⁹⁶⁾

A taxa de mortalidade entre os pacientes com EB varia de acordo com os seguintes fatores: 1- microorganismo isolado ⁽⁹⁷⁻¹⁰⁴⁾, 2- presença de valva nativa ou prótese, 3- idade do paciente, 4- presença de complicações ou condições pré-existentes (ICC, insuficiência renal, evento neurológico ou importante imunodepressão devido ao HIV, 5- extensão perivalvar da infecção, 6- abscesso miocárdico 7- abordagem combinada do tratamento medicamentoso e cirúrgico.⁽⁹⁷⁻¹⁰⁸⁾

A mortalidade média geral da EB em valva nativa ou prótese é em torno de 16 a 27%, principalmente devido à deterioração hemodinâmica e às complicações neurológicas.^(97,105) A taxa de mortalidade de EB do lado direito do coração é geralmente mais baixa, em torno de 10%.⁽¹⁰⁹⁾

A ICC é a principal indicação para operação em pacientes com EB. Os pacientes tratados clinicamente, com ICC moderada a importante devido à disfunção valvar, têm uma mortalidade de 56 a 86% quando comparados à mortalidade de 11 a 35% daqueles tratados cirurgicamente.⁽¹¹⁰⁻¹¹³⁾ O estado hemodinâmico no momento cirúrgico é o principal determinante da

mortalidade operatória.^(114,115) O momento ideal para a indicação cirúrgica é antes de ocorrer importante descompensação cardíaca ou extensão perivalvar da infecção.⁽¹¹⁶⁾

O ecocardiograma seriado pode ser útil para monitorizar o momento ideal da operação.⁽²⁹⁾ Em alguns pacientes, a presença de infecção metastática necessita ser abordada antes da operação para evitar recidiva da infecção.⁽²⁹⁾

A terapia medicamentosa não é eficaz para EB causada por alguns microorganismos e a terapia cirúrgica é aconselhável. Esses microorganismos são: *Pseudomonas aeruginosa*, *Brucella*⁽¹¹⁷⁾, *Coxiella burnetti*, fungos^(118,119) e provavelmente o *Enterococcus*, quando não há sinergismo no regime antibacteriano. A septicemia não controlada por qualquer microorganismo, apesar do adequado tratamento medicamentoso, é também uma das indicações para a terapêutica operatória.

Na grande maioria dos pacientes o tratamento da EB é feito com drogas utilizadas por via parenteral. Em 1996, Heldman *et al.*⁽¹²⁰⁾ publicaram estudo comparando o tratamento da EB por *Staphylococcus* do lado direito do coração em adultos utilizando a via oral ou parenteral. O tratamento oral era feito com ciprofloxacina e rifampicina, e o parenteral com oxacilina ou vancomicina

associado à gamicina. Ele concluiu que, em pacientes selecionados com EB do lado direito do coração, a alternativa de tratamento oral em pacientes selecionados é eficaz e está mais associada a menor toxicidade do que à terapia intravenosa.⁽¹²⁰⁾

A EB envolvendo prótese é outra causa comum de indicação para cirurgia. A deiscência da prótese é sinal de infecção perivalvar e frequentemente resulta em disfunção significativa e tratamento cirúrgico.⁽³⁰⁾ A EB em prótese, particularmente dentro do primeiro ano do pós-operatório, apresentam complicações mais frequentes e merecem maior vigilância.⁽¹²¹⁾

Alguns autores recomendam operação em EB se houver dois episódios de embolização ou um episódio de embolia com grande vegetação. Entretanto, não há dados de estudos prospectivos controlados que suportam essa conduta.

A embolia para sistema nervoso central durante a EB está associada a um aumento importante da mortalidade. Grande vegetação na valva mitral, principalmente no folheto anterior, está associada a um maior risco de embolização. Um aumento no tamanho da vegetação detectada pelo ecocardiograma durante o tratamento da EB pode identificar um subgrupo de pacientes com maior risco de complicação. Entretanto, não há tamanho ou

localização da vegetação que poderia predizer o momento oportuno da indicação cirúrgica.⁽²⁹⁾

A persistência da vegetação após o tratamento medicamentoso com sucesso da EB é comum, e não é fator preditivo de complicações tardias.^(29,122) Como a embolização é mais comum no início do tratamento medicamentoso da EB⁽⁷³⁾, a vegetação associada a outros dados clínicos poderia ser útil na indicação cirúrgica.

A EB com complicação neurológica tem sido considerada uma contra-indicação relativa para indicação cirúrgica, pelo risco de potencial deterioração neurológica ou morte no pós-operatório.

Um estudo retrospectivo envolvendo 181 pacientes com complicação neurológica, que sofreram operação cardíaca em vigência de EB, mostrou que as complicações neurológicas no pós-operatório dependem do intervalo entre o evento neurológico e a indicação da operação, sendo a indicação cirúrgica perto da complicação neurológica um fator preditivo negativo.¹²³ Entre aqueles que haviam tido infarto cerebral hemorrágico sete dias ou menos antes da operação, a deterioração neurológica ocorreu em 44% dos pacientes, e entre aqueles que sofreram cirurgia oito a 14

dias após o evento neurológico somente 16,7% tiveram deterioração. O risco de piora neurológica diminuiu para 2,3% quando a operação ocorreu quatro ou mais semanas após o evento neurológico. Entretanto, o risco de piora para o sistema neurológico persistiria por quatro semanas quando o AVC foi hemorrágico.⁽¹²³⁾

Em contraste, outros estudos têm sugerido que a operação para a troca valvar pode ser feita com risco mínimo de deterioração neurológica se a EB estiver do lado esquerdo do coração e não houver hemorragia cerebral.^(124,125)

Uma abordagem conservadora é aconselhável na indicação de troca valvar por duas ou três semanas após AVC isquêmico e no mínimo quatro semanas após AVC hemorrágico.^(123,126,127)

Eventualmente algumas crianças com grandes vegetações do lado direito do coração e com falha na terapêutica convencional podem receber ativador do plasminogênio tissular recombinante (rTPA) para dissolução da vegetação e ajuda na resolução do processo infeccioso.⁽¹²⁸⁾

A recidiva de EB ocorre normalmente nos dois meses após a descontinuação da antibioticoterapia. A taxa de recidiva de EB em valva nativa na EB por *Streptococcus viridans*, sensível à

penicilina e tratados adequadamente, é menor que 2%. A taxa de recidiva de EB em valva nativa por *Enterococcus* é de 8 a 20%.^(129,130)

Entre os pacientes tratados de EB em valva nativa por fungo, *Staphylococcus aureus* e Enterobactéria, é mais comum o insucesso do tratamento que a recidiva da infecção. Cerca de 4% dos pacientes tratados com EB por *Staphylococcus aureus* apresentam recidiva.⁽¹³¹⁾ Recidiva da endocardite for fungo tem sido descrita após longo período do tratamento. No mínimo 10% dos pacientes com EB fúngica em prótese apresentam recidiva.⁽¹³¹⁾

A hemocultura positiva no momento da troca valvar, principalmente na EB causada por *Staphylococcus*, é um fator de risco para recidiva.⁽¹³²⁾ Entre os pacientes não usuários de drogas ilícitas com episódio inicial de EB em prótese ou valva natural, 4,5% a 7% apresentam um ou mais episódios de recidiva.^(130,131,133)

O maior risco de recorrência de EB é entre os pacientes que continuam utilizar droga ilícita IV após tratamento.⁽¹³⁴⁾

A profilaxia da endocardite bacteriana tem sofrido mudanças no decorrer do tempo, com a tendência de recomendação somente nos pacientes de alto risco. Em abril de 2007 foi proposto um novo guia de orientação para profilaxia de

endocardite, que reduziu significativamente o número de procedimentos e cardiopatias que necessitam dessa prevenção.¹³⁵ Nessa nova recomendação o antibiótico deve ser usado somente uma vez ; antes de procedimento dentário, manipulação de pele, tecido músculo esquelético e procedimentos que envolvam trato respiratório e nas seguintes situações: 1- prótese cardíaca; 2- história prévia de endocardite; 3-pacientes com cardiopatia congênita cianogênica; 4-transplantados cardíacos que desenvolvem lesão valvar; 5- pós-operados ou pós-intervenção percutânea que apresentem lesão residual no local do material protético; 6- durante os seis primeiros meses após a operação cardíaca ou intervenção percutânea, em que houve implante de material protético com sucesso.

Não é mais recomendada profilaxia de endocardite nos pacientes submetidos à manipulação geniturinária ou gastrointestinal.⁽¹³⁵⁾

Historicamente, os pacientes com endocardite permanecem internados durante o seu tratamento recebendo antibióticos por via parenteral e são avaliados diariamente, observando-se sinais de disfunção cardíaca, bloqueios, arritmias,

complicações metastáticas da infecção e efeitos adversos dos antibióticos.⁽¹³⁶⁾

No início da década de 80, Donald Poretz e colaboradores reconheceram o potencial valor da terapia parenteral antimicrobiana ambulatorial (OPAT) em pacientes estáveis em doenças como endocardite bacteriana e osteomielite, e tiveram sucesso em convencer as autoridades americanas a providenciarem o pagamento para esse tipo de tratamento.¹³⁷

Esse estudo inicial aberto foi importante para demonstrar a eficácia e segurança desse tipo de abordagem.⁽¹³⁷⁾

O acrônimo OPAT (Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy) é utilizado para caracterizar o processo de terapia parenteral antimicrobiana, fora do ambiente hospitalar, no qual tenham sido utilizadas pelo menos duas doses do fármaco, em diferentes dias. Esse ambiente inclui: o domicílio, o consultório médico, a unidade de hemodiálise, os centros de reabilitação, os ambulatórios e outros locais. O termo *Parenteral* inclui as vias intravenosa, intramuscular e subcutânea. *Antimicrobial* refere-se a agentes antifúngicos, antivirais e medicação antibacteriana administrados durante o tratamento. Os executores do tratamento podem ser quaisquer membros da família, amigo ou indivíduo

remunerado para tal fim, com habilidade e boa vontade para administrar o tratamento e relatar eventos significativos.⁽¹³⁸⁾

Para o adequado tratamento ambulatorial das doenças infecciosas, é prudente seguir as orientações da diretriz proposta por Tice *et al.*⁽¹³⁸⁾

- a) É necessária completa avaliação do estado geral do paciente e da situação do local onde será administrada a medicação, antes de iniciar o OPAT.
- b) Os médicos devem estar conscientes dos aspectos próprios da OPAT que a distinguem de outras formas de tratamento.
- c) O trabalho deve ser em equipe e envolve médicos, enfermeiras, farmacêuticos e assistentes sociais. Eles devem estar seguros a respeito de todos os todos os parâmetros na qualidade do cuidado.
- d) A seleção do antimicrobiano no tratamento ambulatorial difere daquele escolhido no hospital, devem-se preferir drogas que sejam utilizadas em dose única diária.
- e) A primeira dose do antibiótico em regime ambulatorial deve ser supervisionada.
- f) A avaliação clínica e laboratorial após o início do OPAT é essencial e varia de acordo com o antibiótico escolhido.

- g) Resultados devem ser mensurados para assegurar a efetividade e qualidade do cuidado.
- h) Crianças recebendo OPAT devem receber diferentes cuidados porque elas têm necessidades especiais.

Outros estudos pilotos, também nos Estados Unidos da América⁽¹³⁹⁾ e Canadá⁽¹⁴⁰⁾ foram importantes para estabelecer a segurança do uso de antibióticos por via parenteral ambulatorial em longo prazo.

Contribuíram também para o OPAT o fato de a indústria farmacêutica ter desenvolvido antimicrobianos com meia vida longa, tal como o ceftriaxona, que pode ser administrados uma vez ao dia⁽¹⁴¹⁾, e de terem surgido no mercado produtos que possibilitem manter por tempo longo o acesso venoso, tal como o cateter venoso central de inserção periférica (PICC), permitindo que o paciente fique em casa com terapia venosa em longo prazo, com comodidade e segurança.⁽¹⁴²⁾

Recentes relatos estimam que por ano, mais de 250.000 pacientes utilizam o OPAT nos Estados Unidos da América.⁽¹⁴³⁾

Estudo publicado por Ritter *et al.*⁽¹⁴⁴⁾ sugerem critérios para o tratamento de pacientes com EB em regime de OPAT. Os pacientes com EB por *Streptococcus* sensíveis à penicilina, hemodinamicamente estáveis e sem complicações eram os melhores candidatos. A ceftriaxona na dosagem de 2 g ao dia por quatro semanas foi o antibiótico de escolha. No período dos sete dias iniciais, o tratamento seria feito em regime hospitalar.⁽¹⁴⁴⁾

Trabalho publicado por Tice em 1995 mostrou que 99% dos pacientes em OPAT ficaram satisfeitos com o programa de tratamento e que houve sucesso em resolução da infecção em 99% dos enfermos.⁽¹⁴⁵⁾

Tice concluiu que a seleção cuidadosa dos pacientes e programa bem organizado de OPAT, pode ser seguro, eficaz e benéfico para os pacientes e reduziu custos para os serviços promotores de saúde.⁽¹⁴⁵⁾

A literatura concorda com a efetividade do OPAT para uma variedade de doenças infecciosas, inclusive para pacientes com EB, sendo muito útil o guia de orientação proposto em 2004 por Tice *et al.*⁽¹³⁸⁾ na execução dessa tarefa.

1.1. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é mostrar que o tratamento ambulatorial da endocardite bacteriana estreptocócica em pacientes selecionados é seguro e eficaz, sendo possível até mesmo conduzir todo o tratamento em regime ambulatorial.

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

No período de janeiro de 2006 a novembro 2008, foram tratados seis pacientes com Endocardite Bacteriana Estreptocócica, diagnosticados pelos critérios modificados da Universidade de *Duke*.⁽³⁹⁾ Para serem incluídos os pacientes deveriam estar obrigatoriamente em condição hemodinâmica estável, sem necessidade de drogas. Os dados demográficos dos seis pacientes podem ser visibilizados no Quadro 1.

Quadro 1: Caracterização dos pacientes quanto ao sexo e à idade, doença de base, local de instalação da endocardite, agente etiológico, antibiótico utilizado e tempo de tratamento.

Sexo/ Idade	Diagnóstico	Local	Agente	Antibiótico	Duração
F/37	Insuficiência valvar reumática	Valva mitral	<i>Strepto viridans</i>	Ceftriaxona	4 semanas
M/32	Valva bivalvular	Valva aórtica	<i>Strepto sp</i>	Ceftriaxona	3 semanas
M/43	Prolapso valvar com refluxo moderado	Valva mitral	<i>Strepto viridans</i>	Vancomicina	2 semanas
M/45	Transposição corrigida das grandes artérias	Extensão ventricular do eletrodo de marca-passo	<i>Strepto sp</i>	Levofloxacina	4 semanas
F/65	Doença Degenerativa	Prótese biológica aórtica	<i>Strepto beta hemolítico não-A</i>	Ceftriaxona	3 semanas
M/65	Prolapso valvar com refluxo moderado	Valva mitral	<i>Strepto viridans</i>	Ceftriaxona	2 semanas

M: Masculino; F: Feminino. *Strepto*: *Streptococcus*

Quatro pacientes eram do sexo masculino (66,6%) e dois eram do sexo feminino (33,4%).

A idade média foi de 47,8 anos, variando entre 32 e 65 anos.

Todos os pacientes que eram elegíveis para o tratamento ambulatorial concordaram em fazer parte do estudo e completaram o esquema terapêutico conforme a proposição inicial.

O Estudo foi aprovado pela comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São Paulo, parecer número 330/2007 de 10 de Setembro de 2007, e está de acordo com a Resolução CNS 196/96 (Anexo 1).

O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por ambas as partes, assegurando ao paciente amplo conhecimento do estudo e anonimato (Anexo 2).

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: EB causada por *Streptococcus*, presença de valva nativa ou prótese biológica com um ano ou mais de implantação, pacientes adultos, bom estado geral e hemodinâmico sem necessidade de droga inotrópica, função renal dentro dos limites da normalidade, vegetações iguais ou menores que 10 mm do lado esquerdo do coração e menores ou iguais a 20 mm do lado direito do coração, ausência de complicações neurológicas (embolia, abscesso ou aneurisma micótico), ausência de recidiva da endocardite ou bacteremia após tratamento medicamentoso adequado e ausência de abscesso perivalvar.¹⁴

Após a alta hospitalar ou mesmo quando não houvesse internação do paciente, foram estabelecidas as seguintes informações e orientações aos pacientes: quem era o médico responsável pelo tratamento, quais os locais que eles deveriam ir para receber a medicação, quais seriam os sinais ou sintomas que deveriam ser comunicados ao responsável pelo trabalho, quais os exames que seriam realizados e quando, quais os telefones disponíveis durante 24 horas para qualquer tipo de dúvida ou comunicação.

Foi orientado repouso relativo, afastamento das atividades profissionais e orientação para não dirigir automóvel, motocicleta ou bicicleta.

Os pacientes somente se locomoviam para receber o antibiótico até o local indicado para receber o antibiótico, ou eram medicados em sua própria residência.

A duração padronizada para o tratamento foi de quatro semanas, em virtude da baixa patogenicidade do agente infeccioso e do bom estado geral e hemodinâmico dos pacientes estudados.

A ausculta cardíaca foi realizada uma vez por semana ou quando necessário.

A temperatura foi medida duas vezes ao dia e sempre que necessário.

Os pacientes foram examinados uma vez por semana em locais predeterminados, de acordo com o local da infusão, e diariamente entrevistados pelas enfermeiras responsáveis pela infusão do antibiótico.

Foram questionados quanto ao apetite, dores, manchas no corpo ou mucosas, classe funcional, visão, audição e sensação subjetiva do estado clínico.

As drogas foram administradas via intravenosa, utilizando como acesso venoso o *abbocath*[®] salinizado, trocado de acordo com a necessidade (Figura 1).

A monitorização dos exames de sangue e urina foi feita do início ao final, ou em qualquer momento, de acordo com a necessidade de cada paciente. Os exames pedidos foram hemograma, creatinina, potássio, PCR e urina I.

As hemoculturas foram realizadas no início do tratamento ou, se necessário, durante a administração do antibiótico, com sangue venoso, coletado em três amostras, com intervalo de 24 horas. Não houve orientação específica para que as amostras fossem colhidas antes do pico febril.



Figura 1: Acesso venoso com Abbocath[®] salinizado.

Foram utilizados para coleta do sangue seringas e agulhas descartáveis, álcool iodado a 70%, algodão e garrote.

Houve rigorosa assepsia na pele do paciente, deixando o álcool agir por pelo menos um minuto. Foram coletados em cada punção aproximadamente 8 ml de sangue.

A amostra foi imediatamente transferida para frascos tipo Bactec[®] (*Becton Dickinson and Company USA*), com resina para adsorção de antibióticos Bactec Plus Aerobic/F[®] para todos os pacientes e colocados nos aparelhos Bactec[®] (Figura 2).



Figura 2: Frasco de hemocultura com resina para adsorção de antibióticos e aparelho Bactec[®], utilizados para realização da hemocultura automatizada.

A análise foi realizada a cada 10 minutos, ininterruptamente, durante 24 horas, em temperatura constante de 35°C e em agitação constante, permanecendo de cinco a dez dias.

O sistema Bactec[®] realiza detecção rápida e automatizada de bactérias e fungos, pela monitorização não invasiva da produção de CO₂ pelos microorganismos. No fundo de cada frasco de hemocultura há um sensor ligado a um terminal de computador. Conforme a produção de CO₂ dos frascos, o sensor é ativado por luz fluorescente informando ao sistema externo de monitorização que há crescimento de bactérias.

Nos frascos com resultado positivo foi realizada bacterioscopia pelo Gram, e o sangue foi semeado em duas placas de Petri, uma com ágar-sangue e outra com ágar-chocolate enriquecido, levadas a uma estufa de CO₂ por 24 horas a 36,6°C. Se não houvesse formação de colônias, eram feitos repiques a cada 24 horas. Se após essas 72 horas não houvesse formação de colônias, o resultado era considerado negativo. Havendo formação de colônias, realizava-se a identificação da bactéria, conforme a rotina do laboratório.

A determinação da concentração inibitória mínima (MIC) da penicilina para o *Streptococcus* foi feita de acordo com a disponibilidade do laboratório.

Os antibiogramas foram realizados de forma automatizada.

O ecocardiograma foi realizado na admissão do paciente, na alta ou em qualquer situação em que houvesse necessidade de avaliar complicação da doença. O ecocardiograma esofágico era realizado quando houvesse dúvida diagnóstica no exame feito pelo ecocardiograma transtorácico ou em pacientes que apresentassem prótese cardíaca, marca-passo endocárdico ou janela ecocardiográfica inadequada.

Os aparelhos utilizados foram Phillips EnVisor[®] e Hewlett-Packard[®] 5500, com transdutores setoriais de 2 a 4 Mhz para ecocardiograma transtorácico e transdutor multiplanar de 5 Mhz para ecocardiograma transesofágico. Os cortes ecocardiográficos utilizados no exame transtorácico foram paraesternal, supraesternal, apical e subcostal, com variação no número de câmaras analisadas de acordo com a angulação do transdutor. Em todos foram realizados análise do *Doppler* contínuo e pulsátil e mapeamento do fluxo a cores. Os exames foram gravados em vídeo VHS.

Na realização do ecocardiograma transesofágico, o paciente foi orientado a estar em jejum de 12 horas antes da realização do exame. Foram prescritos 7,5 ou 15 mg de midazolan macerado sublingual e, logo que o paciente estivesse sob efeito da medicação, era realizada anestesia da orofaringe com *xylocaina*[®] spray 10% e na seqüência solicitava-se que o paciente engolisse a secreção oral para anestésiar o esôfago. O transdutor era lubrificado com *xylocaina*[®] gel a 2% e introduzido pela boca, lentamente para minimizar o desconforto. Os pacientes ficavam em decúbito lateral esquerdo ou direito. Os seguintes cortes ecocardiográficos foram realizados: corte esofágico superior, médio,

inferior, transgástrico e transgástrico profundo. A angulação do transdutor variava de 0° a 180°. Em todos os pacientes foram realizados análise do fluxo de Doppler pulsátil, contínuo e o mapeamento de fluxo a cores.

Ao ecocardiograma foi avaliada a presença ou não de imagem típica de vegetação. Havendo imagem típica foi feita a seguinte caracterização: tamanho da imagem, mobilidade, local de implantação, extensão da vegetação e densidade acústica. Também foram avaliadas pela ecocardiografia a presença de abscesso perivalvar, a quantificação da lesão valvar, fístula entre as cavidades, a pesquisa de trombos, derrame pericárdico, o tamanho dos átrios e ventrículos e a função dos ventrículos.

O eletrocardiograma foi feito no início e no final do tratamento. As derivações utilizadas foram as 12 derivações tradicionais. O aparelho utilizado foi Dixtal® Eletropágina EP3.

O radiograma de tórax foi realizado no início e no final do tratamento.

3. RESULTADOS

Todos os pacientes apresentaram febre maior que 38°C antes do tratamento medicamentoso. Em um dos pacientes a febre persistiu após 72 horas do tratamento e houve a necessidade de mudança do antibiótico. Ao final do tratamento todos estavam sem febre.

Dois pacientes apresentaram manchas de *Janeway*: um paciente apresentou manchas de *Janeway* e hemorragia conjuntival e um paciente apresentou hemorragia conjuntival isoladamente (Figura 3)



Figura 3: Hemorragia conjuntival: critério menor para diagnóstico da endocardite.

Em um paciente a mancha de *Janeway* estava localizada no dedo anular esquerdo e em outro paciente localizada no dedo mínimo do pé direito (Figura 4).

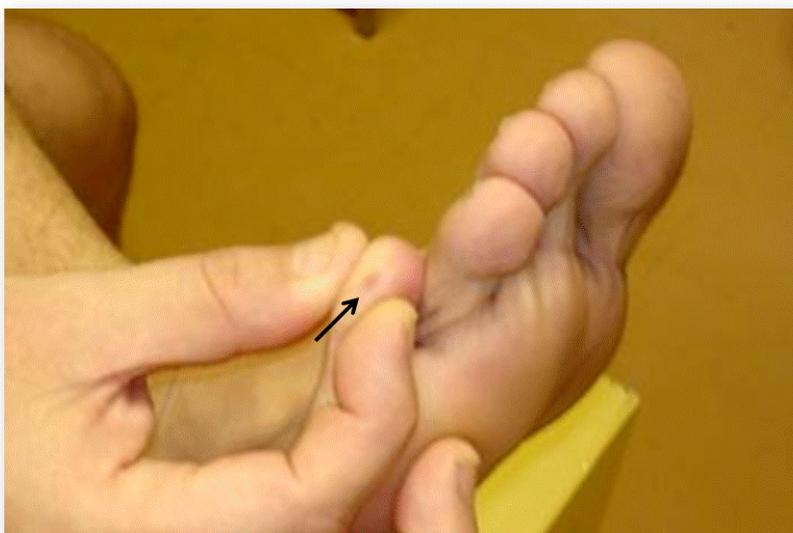


Figura 4: Mancha de Janeway (seta): critério menor para diagnóstico da endocardite.

Todos os pacientes apresentavam sopro cardíaco no início do tratamento, não havendo mudança significativa do sopro no final do tratamento, sendo que em uma paciente o sopro era de +/6+.

Em uma paciente o sopro era sistólico de regurgitação no foco mitral, +++/6+ com irradiação para axila e a primeira bullha era hipofonética (insuficiência mitral). Em um paciente o sopro era diastólico aspirativo decrescente no foco aórtico acessório, ++/6+ com as bulhas cardíacas normofonéticas (insuficiência aórtica). Em um paciente o sopro era sistólico de regurgitação no foco mitral, ++/6+, com discreta irradiação para axila e bulhas cardíacas normais (insuficiência mitral). Em um paciente o sopro era sistólico de regurgitação no foco mitral, +++/6+, com irradiação para axila (insuficiência mitral) com bulhas cardíacas normofonéticas. Em um paciente o sopro era ejetivo +++/6+ no foco pulmonar, sem irradiação e a bulhas eram arrítmicas em virtude do ritmo de fibrilação atrial (transposição corrigida das grandes artérias). Em uma paciente o sopro era de +/6+ no hemitórax esquerdo médio, com bulhas cardíacas normofonéticas (prótese biológica aórtica).

Todas as hemoculturas foram positivas, sendo que em dois pacientes o agente infeccioso foi o *Streptococcus viridans*, em

outros dois o *Streptococcus sp* e em outra o *Streptococcus beta* hemolítico não A.

Em quatro pacientes a doença de base foi cardiopatia congênita; prolapso mitral com insuficiência mitral em dois, valva aórtica bivalvular em um e transposição corrigida das grandes artérias em outro. Em uma paciente a doença de base foi degeneração senil da valva aórtica e em outra a doença de base foi a febre reumática.

O local de infecção foi na valva mitral em três pacientes, na valva aórtica em um paciente, no eletrodo do marca-passo em um paciente e na prótese biológica aórtica em outra paciente. O paciente que apresentava endocardite no eletrodo do marca-passo tinha como doença de base transposição corrigida das grandes artérias.

Os antibióticos utilizados foram: Ceftriaxona 2 g ao dia em quatro pacientes, Levofloxacina 500 mg ao dia em um paciente e Vancomicina 2 g ao dia em outro paciente. Todos receberam os antibióticos por via venosa, no mínimo durante quatro semanas.

Dois pacientes foram tratados integralmente em regime ambulatorial, dois pacientes foram tratados por três

semanas em regime ambulatorial e outros dois pacientes, por duas semanas, sob o mesmo regime.

Não houve intercorrência na fase hospitalar ou na fase domiciliar.

O ecocardiograma foi realizado em todos os pacientes no início do tratamento e no final (Quadro 2).

Quadro 2: Aspectos ecocardiográficos dos pacientes com endocardite.

Sexo/Idade	Aspecto Inicial	Aspecto Final
F/37	Vegetação mitral. (TT)	Vegetações: VM.(TT)
M/32	Pequena vegetação mitral. (TT)	Desaparecimento da vegetação
M/43	Vegetação Ao. (TE)	Vegetação Aórtica hiper-refringente. (TT)
M/45	Várias vegetações pequenas no eletrodo do MP. (TT)	Várias vegetações pequenas no eletrodo do MP. (TT)
F/65	Ausência de vegetação. (TE)	Ausência de vegetação. (TT)
M/65	Ausência de vegetação. (TT)	Ausência de vegetação.(TT)

M: Masculino; F: Feminino; VM: valva mitral; TT: Ecocardiograma transtorácico; MP: Marca-passo. TE: Ecocardiograma Transesofágico

Em dois pacientes foi necessária a realização do ecocardiograma transesofágico para observação adequada das

estruturas intracardíacas antes de iniciar o tratamento medicamentoso (paciente com EB na prótese biológica aórtica e paciente que apresentava o quarto episódio de endocardite).

Quatro pacientes apresentaram imagens típicas de vegetação (Figuras 5 e 6).

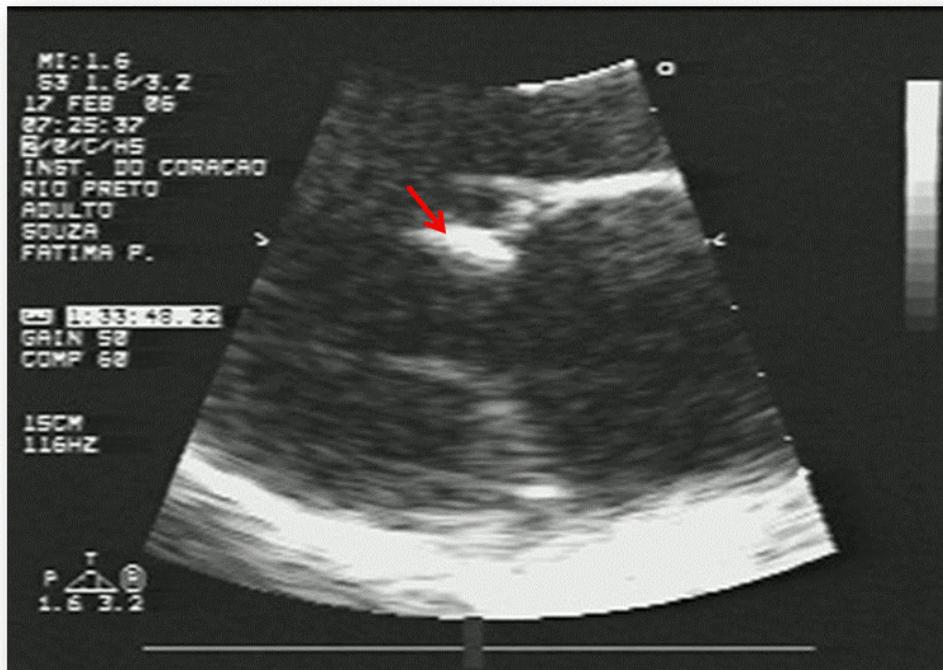


Figura 5: Imagem ecocardiográfica mostrando vegetação consolidada (seta) na extremidade do folheto anterior da valva mitral.

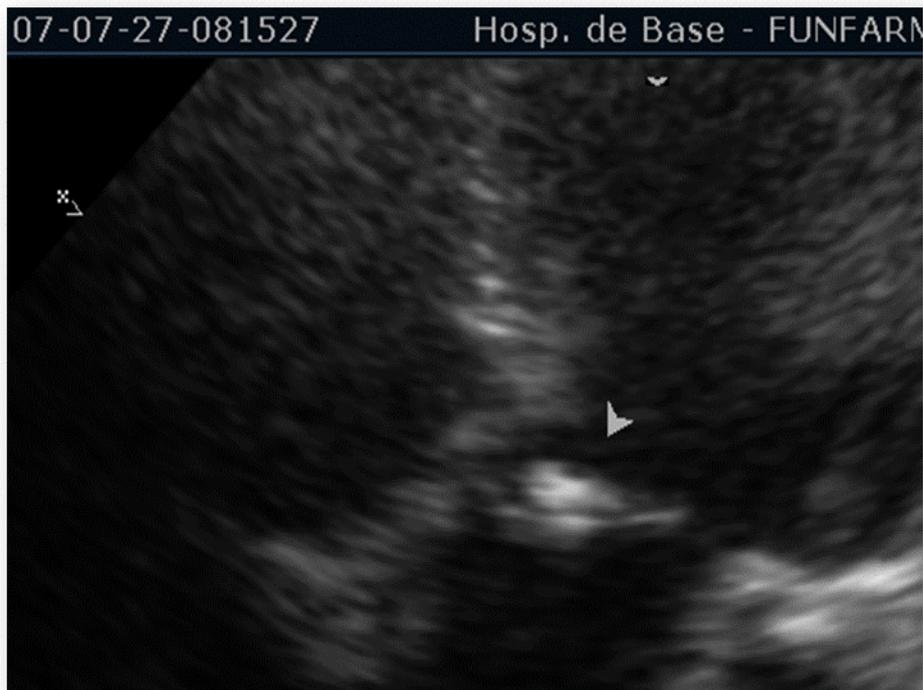


Figura 6: Vegetação consolidada (cabeça de seta) na valva aórtica.

Dois pacientes não apresentaram imagens suspeitas de endocardite. Em um paciente houve desaparecimento da vegetação no final do tratamento.

A Classe funcional inicial e final de cinco pacientes foi I da NYHA.

Um dos pacientes iniciou o tratamento em classe funcional II/III da NYHA e terminou o tratamento em classe funcional II. Ele apresentava transposição corrigida das grandes artérias, comunicação interatrial, estenose pulmonar e endocardite no eletrodo do marca-passo (Figura 7).



Figura 7: Ecocardiografia transtorácica no momento do diagnóstico da EB, mostrando eletrodo ventricular do marca-passo.

O Quadro 3 mostra os aspectos laboratoriais dos pacientes com endocardite.

Quadro 3 : Aspectos laboratoriais dos pacientes com endocardite.

Sexo/ Idade	PCR (mg/dl)		Creatinina (mg/dl)		Urina I		Hemograma	
	Ini	Fin	Ini	Fin	Ini	Fin	Ini	Fin
F/37	< 6	< 6	1,0	1,0	Normal	Normal	Normal	Normal
M/32	19	< 6	0,9	0,7	230 H	++/4 Pt	Normal	Normal
M/43	5,2	< 6	1,2	1,2	Normal	Normal	Normal	Normal
M/45	24	< 6	0,9	0,7	Normal	Normal	Ht: 47% Hb: 14,4 g/dl L: 10.900/ml P: 163,000	Ht: 52 Hb: 16,2 g/dl L: 9,300/ml P: 123,000
F/65	17,0	6,0	0,6	0,6	Normal	Normal	Ht: 25% Hb: 7,5 g/dl L: 21.000/ml P: 353,000	Ht: 33% Hb: 11,3 g/dl L: 10.400/ml P 248,000
M/65	13,8	2,6	1,1	1,1	++ Urobili- nogê- nio	Normal	Ht: 33 % Hb: 11,3g/dl L: 14,000/ml P: 216,.000	Ht: 40%% Hb: 12,8 g/dl L: 9,140/ml P: 248,.000

M: Masculino; F: Feminino; Ini: Inicial; Fin: Final; PCR: Proteína C Reativa; H:Hemácias; Pt: Proteínas; Ht: Hematócrito; Hb: Hemoglobina; L: Leucócitos; P: Plaquetas.

A proteína C reativa (PCR) inicial foi menor que 6mg/dl em dois pacientes. Nos demais pacientes, a PCR-2 estava acima dos limites normais, variando de 13,8 mg/dl a 24 mg/dl (média de 18,7mg/dl).

O hemograma foi normal no início e no final do tratamento em três pacientes. Três pacientes apresentavam

leucocitose do tratamento, e dois apresentavam anemia. Um deles permaneceu com discreta anemia no final do tratamento.

O exame de urina tipo I antes e após o tratamento da infecção foi normal em quatro pacientes. Um paciente apresentava 230 hemácias por campo e ao final do tratamento houve desaparecimento da hematúria. Este mesmo paciente apresentou ++/4 de proteínas na urina no final do tratamento. Em outro paciente havia presença moderada de urobilinogênio, que desapareceu ao final do tratamento.

A creatinina mostrou-se dentro da normalidade em todos os pacientes pré e pós-tratamento.

O eletrocardiograma (Figura 8) mostrou ritmo de marca-passo e fibrilação atrial em um paciente e bloqueio AV de 1º grau em uma paciente. Essas alterações não se modificaram durante o tratamento. Os demais pacientes não mostraram alterações significativas ao eletrocardiograma durante o estudo (Quadro 4).

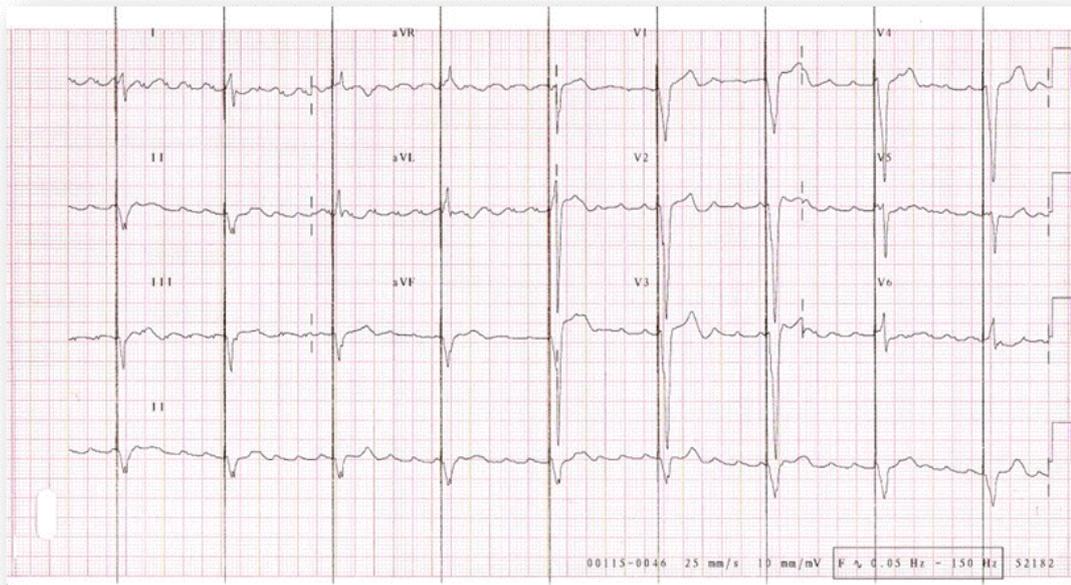


Figura 8: Eletrocardiograma mostrando ritmo de marca-passo artificial e fibrilação atrial.

Quadro 4: Aspectos eletrocardiográficos dos pacientes com endocardite.

Sexo/Idade	Inicial	Final
F/37	Normal	Normal
M/32	Normal	Normal
M/43	Normal	Normal
M/45	FA – RMP	FA – ADRV
F/65	BAV 1º grau	BAV 1º grau
M/65	ARVI	ARVI

FA: fibrilação atrial; RMP: Ritmo de Marca-passo; ADRV: Alteração Difusa da Repolarização Ventricular; BAV: Bloqueio atrioventricular; ARVI: Alteração da repolarização ventricular em região inferior; MP: marca-passo.

Os radiogramas (Quadro 5) não sofreram alterações durante o tratamento da infecção. Em três pacientes o radiograma foi normal. Um paciente apresentava moderada cardiomegalia, moderado aumento do tronco da artéria pulmonar, aumento da circulação pulmonar e presença de marca-passo atrioventricular (TCGA) (Figura 9). Um paciente tinha moderado aumento da aorta torácica e discreta cardiomegalia (insuficiência mitral) e em outro havia a presença de prótese biológica em posição aórtica, área cardíaca dentro dos limites da normalidade e discreta ectasia da aorta torácica.

Quadro 5: Aspecto radiológico dos pacientes com endocardite.

Sexo/Idade	Inicial	Final
F/37	Normal	Normal
M/32	Normal	Normal
M/43	Normal	Normal
M/45	AC++ TP++ MP DDD CP++	AC++ TP++ MP DDD CP++
F/65	Ectasia de aorta discreta	Ectasia da aorta discreta
M/65	Ectasia moderada da aorta Aumento discreto AC	Aumento discreto AC Ectasia moderada da aorta

AC: área cardíaca; TP: tronco pulmonar; MP: marcapasso; DDD: dupla câmara; CP: circulação pulmonar; AC: área cardíaca. + Grau de comprometimento +/++++.

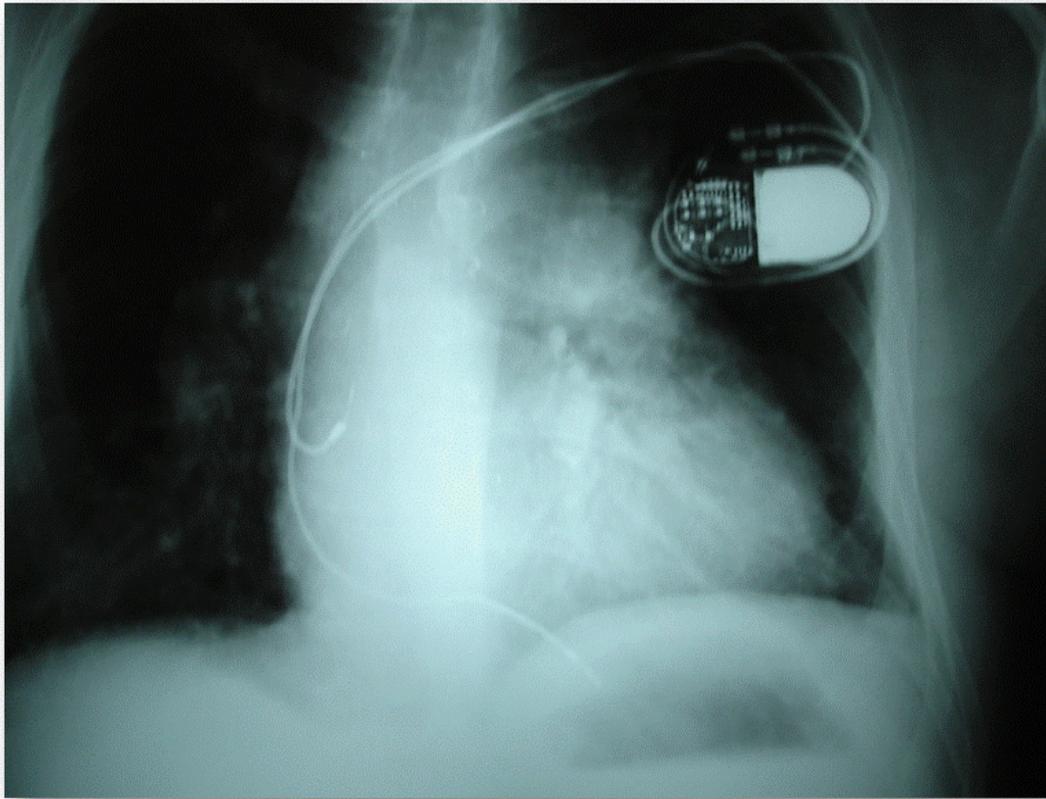


Figura 9: Radiograma mostrando marca-passo com eletrodo atrial e ventricular. Moderada cardiomegalia. Proeminência do tronco pulmonar.

4. DISCUSSÃO

A monitoração clínica dos pacientes com OPAT é feita pelo médico, na maioria das vezes, uma ou duas vezes por semana.

Alguns pacientes necessitam ser vistos diariamente pelo médico, especialmente no início do OPAT. Pacientes com EB, meningite ou infecções de alto risco podem requerer mais visitas.⁽¹³⁶⁾ Menos visitas podem ser feitas em pacientes estáveis, em doentes com pouca comorbidade ou quando há bom suporte paramédico.

A avaliação e a monitoração por enfermeiros e farmacêuticos não deveriam substituir a visita médica. Após o término do tratamento, os pacientes devem ser vistos para avaliar

possíveis eventos adversos e resposta clínica do tratamento.⁽¹³⁸⁾ No presente estudo foi possível fazer avaliação médica uma vez por semana e deixar a avaliação diária para ser feita pelos profissionais da saúde responsáveis pela administração do antibiótico.

A maneira ideal do tratamento em OPAT é a prescrição das medicações em regime domiciliar, evitando-se que o paciente se locomova para outros locais e corra riscos desnecessários. Isso só foi possível em um paciente, em que o *home care* de seu convênio possibilitou o tratamento desta forma. Três pacientes receberam o antibiótico no ambulatório do convênio médico, um paciente recebeu o antibiótico no centro de saúde da prefeitura e outro paciente recebeu o antibiótico em clínica privada.

Apesar de não existirem trabalhos controlados que demonstrem que o OPAT na endocardite é comparável aos resultados do tratamento padrão para essa doença, há uma tendência de utilização crescente desse tipo de tratamento, por inúmeros motivos que serão expostos no decorrer desta discussão.⁽¹³⁶⁾

Neste trabalho apresentou-se o relato de tratamento em regime ambulatorial de seis pacientes com endocardite bacteriana por *Streptococcus*, todos com excelente evolução.

Os dados demográficos encontrados no presente estudo são concordantes com os da literatura, que mostram que a endocardite bacteriana é mais comum em homens na proporção de 1,7/1 em uma faixa etária média superior a 40 anos.^(4,5) Neste estudo quatro pacientes eram do sexo masculino (66,6%) e dois eram do sexo feminino (33,4%) e a idade média foi de 47,8 anos, variando entre 32 e 65 anos.

O prolapso da valva mitral é hoje, nos Estados Unidos da América, a principal cardiopatia associada à EB.^(14,15) No presente estudo, dois pacientes apresentavam prolapso da valva mitral com insuficiência valvar, correspondendo a 33,3% dos pacientes.

Nos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, a valvopatia reumática ainda é o fator de risco mais importante no desenvolvimento da endocardite infecciosa.^(16,17) Neste estudo, uma das pacientes apresentava insuficiência mitral reumática, correspondendo a 16,6% dos pacientes.

Nos países desenvolvidos, 7 a 25% dos casos de EB ocorrem em pacientes com prótese valvar.⁽²⁹⁾ Uma das pacientes no presente estudo apresentava endocardite tardia em prótese biológica aórtica.

As cardiopatias congênitas são importantes causas de EB, principalmente as cardiopatias cianogênicas.⁽¹³⁹⁾ Dois pacientes desse estudo apresentavam cardiopatia congênita. Um deles apresentava valva aórtica bivalvular com insuficiência valvar moderada e outro transposição corrigida das grandes artérias com estenose pulmonar, comunicação interatrial e insaturação arterial em virtude do *shunt* inter-cavitário.

No presente estudo, as endocardites estavam localizadas na valva mitral em três pacientes, na valva aórtica em um paciente, na prótese biológica aórtica em uma paciente e no eletrodo do marca-passo endocárdico em um paciente. Com exceção da EB no eletrodo do marca-passo, os locais onde ocorreu a endocardite foram os habituais para os pacientes com esse tipo de infecção.⁽²⁹⁾ Quando a endocardite ocorre no eletrodo do marca-passo, é importante ficar atento à embolização pulmonar, podendo a dor precordial e dispnéia serem os sintomas prevalentes, como ocorrem nos dependentes que utilizam drogas ilícitas por via endovenosa.⁽³⁰⁾

A bactéria mais comumente responsável pela endocardite subaguda é o *Streptococcus viridans*^(26,27), embora o *Staphylococcus aureus* seja considerada a principal bactéria

responsável pela EB em muitos países desenvolvidos.⁽¹⁴⁷⁾ O aumento da prevalência da endocardite por *Staphylococcus aureus* decorre do uso crescente de cateteres em pacientes hospitalizados, do uso de próteses e de material sintético intracardíaco e de feridas cirúrgicas em pacientes submetidos a procedimentos no aparelho cardiovascular.^(148,149) O *Staphylococcus epidermidis* é a principal causa de EB precoce nos pacientes submetidos a implante de prótese valvar.⁽²³⁾ Neste estudo, todos os pacientes apresentavam endocardite por *Streptococcus*. Em dois deles o *Streptococcus viridans* foi o responsável pela infecção, em outros dois foi a bactéria *Streptococcus sp* e em um paciente a EB foi causada pelo *Streptococcus* beta-hemolítico não A.

Pacientes com endocardite subaguda não complicada, por *Streptococcus*, têm sido candidatos para tratamento domiciliar.^(150,151) Concorda-se com a literatura quando se afirma que esse tipo de endocardite é a mais adequada para tratamento ambulatorial, em virtude de sua menor agressividade. Graninger *et al.* (1997)⁽¹⁵²⁾ publicaram sua experiência no tratamento de 10 pacientes com EB por *Staphylococcus aureus* em regime de OPAT, com uso de Teicoplâmida. O tratamento domiciliar durou de 28 a 88

dias, com média de 49 dias, e a evolução dos pacientes foi satisfatória.

No presente estudo, considerou-se prudente não incluir o tratamento de EB por *Staphylococcus* em regime de OPAT. Foram realizadas duas visitas ao Hospital de Base de São José do Rio Preto, a pacientes que apresentavam EB por *Staphylococcus* e, embora estivessem em bom estado geral, achou-se prudente não incluí-los neste protocolo de estudo.

Feldmesser *et al.* (1999)⁽¹⁵³⁾ relataram com sucesso o tratamento de um paciente com EB por *Lactobacillus endocarditis* em regime de OPAT, com 2 g de Ceftriaxona ao dia.

No presente estudo procurou-se não incluir outros tipos de agentes etiológicos responsáveis pela endocardite, além do *Streptococcus*, em virtude do possível risco de complicações durante o tratamento ambulatorial.

A manifestação clínica da EB inclui achados cardíacos e extracardíacos. Febre é o sinal e o sintoma mais freqüente, embora possa estar ausente ou ser mínima em pacientes com ICC, importante debilidade, falência renal ou hepática, uso prévio de drogas e EB causada por germes menos agressivos. A febre associada à EB desaparece freqüentemente dois a três dias após o

início da antibioticoterapia adequada.⁽¹⁵⁴⁾ Todos os pacientes deste estudo apresentaram febre superior a 38°C. Em cinco pacientes a febre desapareceu 72 horas após o início do antibiótico. Em um paciente a febre persistiu após este período e houve necessidade de trocar o antibiótico (ceftriaxona pela vancomicina).

Anorexia, perda de peso, mal estar e suor noturno podem também fazer parte do quadro clínico.⁽²⁹⁾ Em virtude da demora de 20 dias para o diagnóstico da doença, um dos pacientes emagreceu nesse período 15 kg. Ele desconhecia a existência de cardiopatia prévia.

A maioria dos pacientes com EB apresenta sopros, que geralmente são pré-existentes.⁽²⁹⁾

Todos os pacientes apresentavam sopro cardíaco no início do tratamento, não havendo mudança significativa no final do tratamento, sendo que em uma paciente o sopro era de +/6. O aparecimento de novo sopro é considerado critério maior para o diagnóstico da endocardite.

Outros sinais de EB são: petéquias na pele, conjuntiva ou mucosa oral, hemorragia conjuntival, esplenomegalia, nódulos de Osler, splinter subungueal e manchas de *Janeway*. Na EB aguda, os sinais típicos são raros.⁽²⁹⁾ Dois pacientes observados

neste estudo apresentaram manchas de *Janeway*, um paciente apresentou manchas de *Janeway* e hemorragia conjuntival e outra paciente apresentou hemorragia conjuntival isoladamente. Os sinais apresentados por esses pacientes preenchem os critérios menores modificados da Universidade de *Duke* para o diagnóstico da EB.⁽³⁹⁾

A classe funcional inicial e final de cinco pacientes foi I da NYHA. Esses resultados são coerentes com a seleção adequada dos pacientes e com a boa resposta ao tratamento medicamentoso. Um dos pacientes iniciou o tratamento em classe funcional III e terminou o tratamento em classe funcional II. Ele apresentava transposição corrigida das grandes artérias e, em virtude da associação de comunicação interatrial e estenose pulmonar, apresentava-se com cianose de ++/4 e classe funcional III, pelo longo tempo sem tratamento adequado da cardiopatia. A endocardite estava localizada no eletrodo do marca-passo endocárdico. Como os sinais e sintomas eram crônicos e a infecção instalada no “lado direito do coração” e a bactéria causadora da infecção era o *Streptococcus*, foi incluído no presente estudo. Todo o tratamento foi feito em regime ambulatorial. Ele apresentou excelente evolução clínica. Após completar o tratamento medicamentoso, foi encaminhado a serviço especializado, para a

retirada do eletrodo do marca-passo por tração, sem a necessidade de toracotomia.

Um dos principais agentes etiológicos de EB é o *Streptococcus*, sendo o *Streptococcus sagüis*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus mutans* e *Streptococcus mitis* os mais freqüentes.^(26,27) No presente estudo, todas as hemoculturas foram positivas, sendo que em dois pacientes o agente infeccioso foi o *Streptococcus viridans*, em outros dois o *Streptococcus sp* e em outra o *Streptococcus* beta hemolítico não A.

Os resultados alcançados neste estudo são compatíveis com os da literatura, embora nos países desenvolvidos, os *Staphylococcus* sejam os principais responsáveis pela endocardite.⁽¹⁴⁷⁻¹⁴⁹⁾

A hemocultura é o exame mais importante para o diagnóstico da endocardite no nosso meio, pois é um exame de baixo custo, de fácil execução, bem padronizado e feito na maioria dos laboratórios.

O ecocardiograma foi realizado no início e no final do tratamento em todos os pacientes. Em dois pacientes foi necessária a realização do ecocardiograma transesofágico para confirmação diagnóstica da endocardite, antes de iniciar o tratamento

medicamentoso (no paciente com EB na prótese biológica aórtica e no paciente que apresentava sua quarta endocardite). Quatro pacientes apresentaram imagens típicas de vegetação. Dois pacientes não apresentaram imagens suspeitas de endocardite. Em um paciente houve desaparecimento da vegetação no final do tratamento. O ecocardiograma transtorácico ou esofágico é considerado critério maior de diagnóstico da EB. Dois pacientes apresentavam história prévia de endocardite e as vegetações das infecções anteriores ainda estavam presentes. Nesses dois pacientes, novas imagens típicas de vegetações associadas às imagens anteriores e o quadro clínico permitiram o diagnóstico de infecção em atividade. A sensibilidade do ecocardiograma transtorácico em detectar vegetação em valva nativa é de aproximadamente 65%⁽³⁰⁾, contra 85 a 95% do ecocardiograma transesofágico.⁽¹⁵⁵⁾ O grande problema é quando o ecocardiograma não evidencia vegetação.

O ecocardiograma raramente apresenta resultado falso positivo quando o examinador é experiente e segue as definições já conhecidas de vegetação.⁽¹⁵⁵⁾ Entretanto, quando a suspeita clínica é alta, nenhum teste diagnóstico pode excluir a possibilidade de endocardite. Por outro lado, muitas vezes o

ecocardiograma pode não distinguir se a vegetação é ativa ou não, ou diferenciar imagens de vegetação com situações que provocam depósitos de imunocomplexos no coração na doença marântica, doenças do colágeno e síndrome do anticorpo antifosfolípide.⁽³⁰⁾

No diagnóstico da endocardite, os dois critérios maiores da Universidade de *Duke*⁽³⁹⁾ mais importantes são: o ecocardiograma e a hemocultura. Porém, como dito anteriormente, há uma série de limitações nas imagens obtidas pelo ecocardiograma. No paciente com endocardite no eletrodo do marca-passo, ao ecocardiograma transtorácico, as imagens típicas de vegetação associadas e hemocultura positiva e história prévia de cardiopatia não deixaram dúvidas no diagnóstico.

A PCR-2 inicial foi menor que 6 mg/dl em dois pacientes. Nos demais pacientes, a PCR-2 estava acima dos limites normais, variando entre 13,8 mg/dl e 24 mg/dl (média de 18,7mg/dl).

A PCR-2 é um dos melhores exames de laboratório para critério de cura da endocardite. Em todos os pacientes deste estudo houve normalização PCR-2 no final do tratamento.

Recentemente tem-se utilizado a procalcitonina (PCT) como marcador mais específico para infecção do que a PCR-2. A

PCT é um pró-hormônio que, em condições habituais, permanece apenas no interior das células C da tiróide, sendo o precursor da calcitonina. A PCT não é detectada na circulação, mas, em situações de estresse, como durante infecção disseminada, após traumas ou cirurgias de grande porte e em queimaduras extensas, pode ter significativa produção extratiroidiana, especialmente em macrófagos, e ser encontrada no sangue periférico.⁽¹⁵⁶⁾ No presente estudo não utilizamos esse marcador laboratorial em virtude dele não ser disponível no nosso meio.

Na endocardite subaguda freqüentemente a leucocitose está ausente, porém 70 a 90% dos pacientes apresentam anemia.⁽³⁰⁾ O hemograma foi normal no início e no final do tratamento em três pacientes. Três pacientes apresentavam leucocitose e anemia no início do tratamento, sendo que um deles permaneceu com discreta anemia no final do tratamento. Na casuísta do presente estudo, 50% dos pacientes apresentavam leucocitose e anemia no início do tratamento.

No tratamento intra-hospitalar ou ambulatorial da endocardite, há sempre a preocupação com a função renal dos pacientes, em virtude da utilização prolongada de antibióticos que podem lesar o rim e com a própria infecção que é potencialmente

deletéria à função renal.⁽¹⁵⁷⁾ Dos três antibióticos utilizados no presente estudo, a ceftriaxona e a levofloxacina apresentam baixa possibilidade de lesão renal, e a vancomicina é um antibiótico com alto poder nefrotóxico. Todos os pacientes estudados não apresentaram alterações significativas dos valores da creatinina antes e após o tratamento.

O exame de urina tipo I antes e após o tratamento da infecção foi normal em quatro pacientes. Um paciente apresentava 230 hemácias por campo e, ao final do tratamento, havia ++ de proteína; em outro havia presença moderada de urobilinogênio, que desapareceu ao final do tratamento. A presença de hemácias e proteínas no exame de urina pode ser um sinal de agressão infecciosa ao rim, mesmo que a função do rim seja normal.⁽³⁰⁾ Foi utilizada ceftriaxona durante todo o tratamento, sendo esse antibiótico considerado muito seguro nos pacientes com alterações renais e sua evolução ao longo do tempo foi satisfatória.

O eletrocardiograma mostrou-se dentro dos limites da normalidade em três pacientes, uma vez que a lesão valvar não era significativa sob o ponto de vista clínico.

Um paciente apresentava ritmo sinusal e discreta alteração da repolarização ventricular em parede inferior. Essa

alteração não estava relacionada à valvopatia e era inespecífica sob o ponto de vista clínico.

Outro paciente apresentava fibrilação atrial de média frequência intercalada com ritmo de marca-passo artificial, alteração difusa da repolarização ventricular e desvio do eixo elétrico para direita. Esse paciente apresentava transposição corrigida das grandes artérias, comunicação interatrial e estenose pulmonar. O implante de marca-passo não é infreqüente nos pacientes com transposição corrigida, em virtude das alterações do sistema de condução, próprias dessa cardiopatia.

Uma paciente apresentava bloqueio atrioventricular de 1º grau, com intervalo PR muito longo. Como ela apresentava prótese biológica em posição aórtica, houve a preocupação inicial com a presença de abscesso perivalvar.⁽⁶⁷⁾ Porém, revisando o prontuário dessa paciente, observou-se que esse bloqueio era pré-existente à infecção. Nessa paciente, pelo fato do diagnóstico da EB ter sido feito muito precocemente, não haver sinais de abscesso perivalvar ao ecocardiograma transesofágico e ela apresentar excelente estado clínico, optou-se pelo tratamento em regime de OPAT.

Não houve qualquer tipo de alteração do eletrocardiograma durante o tratamento dos pacientes.

O radiograma de tórax na EB, mostrará modificações de acordo com a etiologia e grau da lesão cardíaca.

Os radiogramas de tórax foram normais em três pacientes. Um paciente apresentava moderada cardiomegalia, moderado aumento do tronco da artéria pulmonar, aumento da circulação pulmonar e presença de marca-passo atrioventricular (TCGA). Um paciente havia moderado aumento da aorta torácica e discreta cardiomegalia à custa das câmaras esquerdas (insuficiência mitral) e em outra havia a presença de prótese biológica em posição aórtica, área cardíaca dentro dos limites da normalidade e discreta ectasia da aorta torácica. Não houve alteração dos radiogramas de todos os pacientes durante o tratamento da endocardite. Os radiogramas pré e pós-tratamento mostraram que a seleção dos pacientes submetidos ao tratamento ambulatorial foi adequada. O paciente, cujo radiograma mostrou moderada cardiomegalia, apresentava transposição corrigida das grandes artérias, comunicação interatrial e estenose pulmonar.

Pacientes com EB em prótese, cultura persistentemente positiva após o início do tratamento, insuficiência

cardíaca congestiva, grandes vegetações (> 10 mm), embolizações recorrentes, EB por *Staphylococcus aureus* e distúrbios eletrocardiográficos de condução atrioventricular, têm alto risco de complicação e devem ser tratados em regime hospitalar.⁽¹⁴⁵⁾

Em um estudo nacional, Costa *et al.*⁽¹⁵⁸⁾, avaliando retrospectivamente expressiva casuística brasileira de 186 casos consecutivos confirmados de endocardite, detectaram, por análise multivariada, sete variáveis preditoras de mortalidade: idade igual ou maior que 40 anos, classe funcional IV ou presença de choque, presença de arritmias, presença de distúrbios de condução, presença de extensa destruição valvar, abscesso ou prótese, sepsis não responsiva a tratamento antibiótico e vegetações grandes (> 10 mm) e móveis.

Baseados nos estudos de Costa *et al.*, e de outros autores⁽⁴⁴⁾ foram incluídos para o tratamento ambulatorial pacientes com endocardite bacteriana causada por *Streptococcus*, na presença de valva nativa ou prótese biológica com um ano ou mais de implantação, pacientes adultos, em bom estado geral e hemodinâmico, sem necessidade de droga inotrópica, função renal dentro dos limites da normalidade, sistema imunológico competente, vegetações iguais ou menores que 10 mm do lado

esquerdo do coração e menores ou iguais a 20 mm do lado direito do coração, ausência de complicações neurológicas (embolia, abscesso ou aneurisma micótico), ausência de recidiva da endocardite ou bacteremia, após tratamento medicamentoso adequado, ausência de abscesso perivalvar e recusa do paciente em realizar o tratamento convencional.¹³⁵

A presença de prótese em um paciente, a idade de 65 anos em dois pacientes e a presença de endocardite no eletrodo do marca-passo poderiam ser situações discutíveis de tratamento da endocardite em regime de OPAT. A idade, desde que não haja comorbidade significativa, não é fator limitante para o tratamento domiciliar. Dessa forma, foram incluídos dois pacientes com 65 anos de idade, pois apresentavam bom estado geral e perfil hemodinâmico adequado para o tratamento ambulatorial, levando-se em consideração que vem aumentando a prevalência de EB em pacientes idosos, e estes futuramente serão um dos grupos mais beneficiados com o tratamento ambulatorial.

Com relação à presença de prótese cardíaca, no presente estudo decidiu-se que não se deveria tratar em regime de OPAT pacientes com EB em prótese mecânica ou EB precoce, em prótese mecânica ou biológica. A paciente com prótese biológica na

valva aórtica foi incluída no estudo, visto que o tratamento medicamentoso foi iniciado cinco dias após o início da febre e por ela apresentar ótimo estado geral. Nigro *et al.* (2001)⁽¹⁵⁹⁾ também apresentaram estudo que incluiu um paciente com prótese biológica para tratamento em OPAT.

O paciente que apresentava endocardite no eletrodo do marca-passo endocárdico foi tratado ambulatorialmente, em virtude do melhor prognóstico quando a endocardite subaguda ocorre do lado direito do coração.⁽³⁰⁾

Embora o risco de embolia decresça após o início do tratamento da endocardite⁽¹³⁶⁾, os riscos de rotura de aneurisma micótico e insuficiência cardíaca congestiva podem ocorrer meses após a terapêutica clínica adequada.⁽⁴⁴⁾ Justamente por isso, neste trabalho, decidiu-se que, antes da inclusão do paciente para o tratamento ambulatorial, é necessário explicar detalhadamente aos pacientes os riscos de complicações tardias e também a possibilidade de recorrência da infecção.

Para a escolha dos cateteres a serem utilizados no OPAT, múltiplos fatores necessitam ser avaliados.^(160,161) Deve-se considerar o estado clínico do paciente, idade, condições das veias, diagnóstico clínico, antimicrobiano prescrito, frequência de

administração e duração do tratamento.⁽¹⁶²⁾ Cateteres pequenos são apropriados para pacientes com boa veia e que irão receber terapia por tempo não muito prolongado, com agentes de baixa toxicidade para as veias e pouca chance de lesar tecidos moles se eles extravasarem do vaso.⁽¹³⁸⁾

Cateteres de tamanho moderado (7,5 a 20 cm de comprimento) são utilizados para pacientes com moderada dificuldade de acesso venoso ou em tratamentos mais prolongados. Uma grande variedade de cateteres centrais está disponível durante tratamento muito prolongado. Porto-caths[®] implantáveis só são utilizados no OPAT nos pacientes que já o tinham por outro motivo.⁽¹³⁸⁾

Com o advento do OPAT, o uso de cateter venoso central de inserção periférica (PICC) tem sido muito utilizado.^(163,164) Esses cateteres são apropriados em circunstâncias que o acesso vascular prolongado (maior que 1 ou 2 semanas), é necessário e quando há risco de complicações ou gastos excessivos com múltiplas trocas de outros cateteres. O PICC é também apropriados para uso nas bombas de infusão.

Sempre que o PICC for instalado ou trocado, deve-se fazer um radiograma de tórax para confirmar a posição da ponta do

cateter e observar atentamente a pele e tecido subcutâneo, com a finalidade de prevenir complicações.^(165,166)

O cateter central temporário duplo lúmen e o cateter central tunelizado também são utilizados no OPAT quando é necessário o acesso venoso prolongado ou na utilização de substâncias irritativas. São preferíveis o PICC em pacientes mais ativos, crianças ou quando há necessidade coletar amostras de sangue com frequência. Para pacientes que necessitam de cateter de múltiplos lumens, o cateter tunelizado é preferível, embora exista PICC com duplo lúmen. O cuidado com a administração do antibiótico será de acordo com o tipo de dispositivo utilizado. A mudança de curativo, a frequência das infusões e o local do acesso são baseados em protocolos específicos. Em 2002, o centro de controle e prevenção das doenças dos Estados Unidos da América (CDC) publicou diretriz para prevenção de infecção durante a utilização de cateteres.^(167,168)

A sociedade de enfermeiras nesse mesmo país também publicou padronização para inserção, cuidado e manutenção de cateteres.⁽¹⁶⁰⁾

Pacientes e pessoas envolvidas no tratamento ambulatorial devem ser instruídos sobre a monitoração e cuidados

com a via de acesso da infusão venosa, e inspecioná-las diariamente. Cateteres pequenos e médios deveriam ser examinados no mínimo duas vezes por semana, e cateteres centrais, semanalmente. O local da entrada do cateter deve ser examinado para evitar flebites, eritema e infiltrações.⁽¹⁶⁹⁾ O desenvolvimento de edema ipsilateral do pescoço e do braço, quando associado ao PICC ou a outro cateter central, pode estar relacionado ao desenvolvimento de trombose venosa profunda. Cateteres periféricos deveriam ser trocados a cada 72 horas, quando usados em adultos, embora possam ter um duração maior no OPAT.^(170,171) com boa monitorização. Usuários de drogas ilícitas intravenosas ou álcool-dependente merecem maior atenção antes de se iniciar o OPAT, pois podem utilizar o acesso venoso de maneira inapropriada.⁽¹⁷²⁾ Nenhum dos pacientes do presente estudo era dependente de drogas.

A habilidade nos cuidados de enfermagem e a aderência do paciente determinarão o modelo mais apropriado de infusão da droga: via intramuscular, via injetável sem acesso venoso contínuo ou infusão com bomba computadorizada.⁽¹⁷³⁾

Em todos os pacientes, utilizou-se o *abbocath*[®] salinizado. Nesse tipo de cateter não é necessária a heparinização.

Idealmente esses cateteres deveriam ser trocados a cada 72 horas, porém, neste estudo, enquanto as veias estivessem em boas condições, o *abbocath*[®] era mantido. Nenhum paciente desenvolveu flebite, trombose venosa profunda ou outras complicações com o acesso venoso.

Em virtude de uso do antibiótico uma vez ao dia na maioria dos pacientes, e a ceftriaxona e vancomicina não serem muito lesivas à pele e a tecidos profundos, não houve necessidade de implantar cateter central, PICC, *porto-caths*[®] ou cateter tunelizado nos pacientes estudados.

As endocardites causadas por *Streptococcus viridans* ou *bovis*, sensíveis à penicilina, com MIC menor que 1µg/ml, são tratadas por quatro semanas com penicilina G na dose de 12 a 18 milhões de unidades a cada 24 horas, continuamente ou divididas em quatro ou seis vezes, ou ceftriaxona 2 g ao dia por quatro semanas, ou penicilina cristalina nas mesmas doses citadas anteriormente por duas semanas associada à a gentamicina 1 mg/kg a cada 8 horas por duas semanas, ou vancomicina 30 mg/kg cada 24 horas divididas em duas doses, não excedendo 2 g ao dia, por quatro semanas.⁽⁴⁴⁾

Nas endocardites por *Streptococcus viridans* ou *bovis*, sensíveis à penicilina com MIC maior que 0,1 µg/ml e menor que 0,5 µg/ml, o tratamento recomendado é a vancomicina 30 mg/kg a cada 24 horas, dividida em duas doses não excedendo 2 g ao dia por quatro semanas, ou penicilina G 18 milhões de unidades a cada 24 horas continuamente ou divididas em quatro ou seis vezes por quatro semanas, associada à gentamicina nas doses descritas acima, por duas semanas.⁽⁴⁴⁾

Os antibióticos beta-lactâmicos representam mais da metade dos antibióticos utilizados em OPAT em vários países, incluindo Estados Unidos da América, Canadá, Inglaterra, Argentina, e dois terços deles são as cefalosporinas. Dentre essas, a mais utilizada é a ceftriaxona, em virtude de seu largo espectro, boa tolerabilidade e longa meia vida, sendo possível a sua utilização uma vez ao dia.^(174,175)

Foram revisados 14 estudos internacionais sobre tratamento de EB em OPAT, nos quais foram tratados 277 pacientes. Os autores concluíram que pacientes com EB por *Streptococcus viridans* sensíveis à penicilina com MIC < 0,1 µg/ml, com diagnóstico da infecção há menos de três meses e que não tinham importante complicação da doença na admissão,

apresentaram boa evolução em regime de OPAT com ceftriaxona isolada por quatro semanas ou duas semanas de associação de beta-lactâmico com aminoglicosídeo.⁽¹⁷⁵⁾

A ceftriaxona tem meia vida longa para proporcionar MIC satisfatória na maioria das bactérias sensíveis, por 12 a 24 horas, e poderia ser utilizada uma vez ao dia.^(144,174) Por esse motivo, no presente estudo, a ceftriaxona foi a droga de primeira escolha para os pacientes tratados de EB em regime ambulatorial. A ceftriaxona dissódica é uma cefalosporina de 3ª geração, com amplo espectro e longa duração, contém aproximadamente 3,8mEq de sódio por grama e deve ser administrada lentamente por via endovenosa. Uma vez reconstituída, fica estável por seis horas em temperatura ambiente e por 24 horas na geladeira com temperatura entre 2°C e 8°C. Os efeitos adversos mais comuns são os gastrointestinais (2%) como náuseas, vômitos, diarreia, estomatite e glossite, além de alterações hematológicas (2%) como eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, e as reações cutâneas (1%) como exantema, prurido e urticária.⁽¹⁷⁶⁾

Em raras situações, o ultrassom da vesícula biliar pode mostrar imagens de sedimento (que podem ser confundidas com cálculos), que desaparecem com a suspensão da droga.⁽¹⁷⁶⁾

No presente estudo, concordou-se que, para os pacientes com EB em que a bactéria seja sensível à ceftriaxona e que o MIC seja $< 0,1 \mu\text{g/l}$, esse antibiótico é o ideal para ser utilizado no tratamento em regime de OPAT. Iniciou-se o tratamento dos seis pacientes estudados com ceftriaxona 2 g IV uma vez ao dia. Em quatro pacientes não houve necessidade de trocar o antibiótico e o tratamento foi finalizado com esse antibiótico. A MIC só foi feita em um paciente, era menor que $0,1 \mu\text{g/l}$, e a escolha da ceftriaxona foi feita com muita segurança. Pela evolução favorável em três pacientes, que utilizaram ceftriaxona em que a MIC não foi realizada, pode-se inferir que a MIC foi adequada para o tratamento.

Em um paciente, após 72 horas de tratamento com a ceftriaxona, não houve controle adequado da febre (insuficiência mitral por prolapso valvar) e foi introduzida vancomicina 1 g a cada 24 horas, com resposta satisfatória. A vancomicina é uma boa alternativa no tratamento da EB por *Streptococcus* quando a MIC da bactéria é maior que $0,1 \mu\text{g/l}$ para penicilinas.⁽⁴⁴⁾

Em outro paciente, a ceftriaxona foi descontinuada em virtude de importante alergia. Nesse paciente utilizou-se a levofloxaxina 500 mg ao dia, por via intravenosa (TCGA). A droga

foi escolhida em virtude de poder ser utilizada em uma só tomada ao dia e por seu largo espectro de atuação.

Eventualmente pode-se associar, no tratamento de EB por *Streptococcus* em regime de OPAT, ceftriaxona 2 g uma vez ao dia, durante quatro semanas, associada à amoxicilina 1 g quatro vezes ao dia por duas semanas.⁽¹⁷⁷⁾ No presente estudo, não se achou vantajoso fazer essa associação tendo em vista o bom resultado da ceftriaxona usada isoladamente.

Quando paciente com EB por *Streptococcus viridans* não apresenta melhora adequada com o uso da ceftriaxona, deve-se suspeitar que o MIC para penicilina da bactéria seja maior que 0,1 µg/L e trocar o antibiótico.

Uma boa associação antibiótica para tratar a EB por *Streptococcus viridans* é o uso de penicilina cristalina com aminoglicosídeo.⁽⁴⁴⁾ Apesar de utilizada, não é muito adequada para os pacientes em OPAT devido à alta prevalência de flebite ao uso da penicilina intravenosa e também por ter que utilizar seis doses do antibiótico ao dia.

A vancomicina tem sido muito utilizada no OPAT pelo aumento da prevalência de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina e pela possibilidade de ser utilizada duas vezes ao dia.⁽¹⁷⁸⁾

O paciente que utilizou a vancomicina no estudo, apresentava função renal normal e tinha 43 anos de idade.

O valor da medida da concentração sérica da vancomicina é controverso na literatura.^(179,180) Toxicidade não parece estar correlacionada com níveis séricos da vancomicina, embora apresente aumento quando associada a outros agentes ototóxicos e nefrotóxicos.^(181,182) A correlação entre nível sérico do antibiótico e resultado clínico não foi demonstrada convincentemente em humanos^(180,183,184), embora haja alguma evidência em animais.⁽¹³⁸⁾

Há muitas tentativas de desenvolver fórmulas e nomogramas para dosagem da vancomicina, com sucesso variável.^(185,186) Pode haver pobre correlação com nível sérico e doses padronizadas de vancomicina.^(187,188) Além disto, durante o tratamento prolongado, o *clearance* de vancomicina diminui e o seu nível sérico aumenta.⁽¹⁸⁹⁾ Não houve possibilidade de medir o nível sérico da vancomicina no presente estudo, porém o seu uso foi alicerçado na boa evolução clínica.

A probabilidade de leucopenia com o uso dos beta-lactâmicos ou vancomicina aumenta após duas semanas de tratamento, mesmo nos pacientes que estejam evoluindo

satisfatoriamente.^(190,191) Nenhum dos pacientes observados neste presente estudo desenvolveu leucopenia durante tratamento.

Efeitos adversos dos antimicrobianos em pacientes em OPAT não são comuns.^(157,192,193) Aproximadamente 3 a 10% dos pacientes em OPAT param prematuramente os antimicrobianos por efeitos adversos. Caso os parâmetros de laboratório mostrem tendência a efeito adverso, a frequência da monitoração deverá ser aumentada e, em alguns casos, é necessário mudar a medicação ou descontinuar o seu uso. Alguns efeitos adversos da medicação, tais como leucopenia, lesão renal e toxicidade vestibular são mais comuns no uso prolongado dos antimicrobianos.⁽¹⁵⁷⁾ Até mesmo quando há resposta adequada ao tratamento, a monitoração laboratorial deve permanecer.⁽¹⁹⁴⁾

Pacientes que receberam terapia com aminoglicosídeo devem monitorar a creatinina duas vezes por semana.⁽¹⁹²⁾ Crianças podem ser monitoradas uma vez por semana se estão clinicamente estáveis.

Determinação das concentrações média e a menor concentração devem ser feitas nos pacientes que recebem o aminoglicosídeo uma vez ao dia.^(195,196) Quando a menor concentração do antibiótico aumenta, mais monitorações do nível

sérico da creatinina devem ser feitas.⁽¹⁹⁷⁾ Nomogramas podem ser úteis.^(195,196) Níveis de creatinina e droga sérica podem ser usados para ajustar a dose do aminoglicosídeo, embora a concentração dele nem sempre permita boa correlação com renal e vestibular toxicidade.^(197,198) Quando um aminoglicosídeo é usado, pacientes e médicos deveriam monitorar sintomas otológicos clinicamente evidentes, tais como acuidade auditiva, desenvolvimento de zumbidos, vertigem ou sensação de plenitude auricular.⁽¹⁹⁹⁾ Qualquer alteração notada deve conduzir o paciente à audiometria ou descontinuar o antibiótico. Nenhum dos pacientes acompanhados recebeu aminoglicosídeo para tratamento da EB.

O tratamento completo programado foi de quatro semanas e assim foi executado em todos os pacientes. Os maiores estudos prospectivos para tratamento ambulatorial de EB por *Streptococcus viridans* têm deixado os pacientes em regime hospitalar, em média por oito dias antes de liberar para complementação com tratamento domiciliar.⁽¹³⁶⁾ No tratamento da EB em OPAT ou regime intra-hospitalar, as complicações mais importantes ocorrem nas duas primeiras semanas⁽¹³⁶⁾, embora as complicações decorrentes do uso do antibiótico aumentem com o passar do tempo.

Por esse motivo, a maioria dos trabalhos aconselha deixar o paciente com EB em regime hospitalar por uma ou duas semanas. Nossos resultados corroboram que, quando há seleção adequada e o enfermo não apresenta fatores de risco, após uma semana de tratamento hospitalar, é possível liberá-lo para tratamento domiciliar. Por outro lado, caso o diagnóstico seja feito bem precocemente, é possível até mesmo evitar a internação como mostra a nossa experiência com dois pacientes que fizeram todo o tratamento em regime ambulatorial.

De 7.800 pacientes tratados em 24 centros nos Estados Unidos desde 1966 em OPAT, 198 tinham EB, 44 deles por *Staphylococcus aureus*. O OPAT foi interrompido precocemente em 30 pacientes (15%) por diversas razões, inclusive óbito em dois enfermos. Um dos pacientes faleceu por acidente vascular cerebral após 14 dias de OPAT e o outro ao trocar cateter central no hospital. Vinte e seis pacientes foram hospitalizados. As razões das hospitalizações foram: seis para serem submetidos à cirurgia, quatro por complicações pelo OPAT e 16 por outros motivos. A frequência de hospitalização foi mais alta nos pacientes com EB do que em outras infecções tratadas em OPAT. Quinze (7,5%)

enfermos tiveram que substituir o antibiótico, cinco por febre, quatro por toxidade renal e um por leucopenia.^(200,201)

Como demonstrada por esses autores, a endocardite corresponde somente a uma pequena parcela dos pacientes encaminhados para OPAT. Primeiro por ser uma doença rara e secundariamente por apresentar alta morbidade e mortalidade. Embora os dois óbitos ocorridos não tenham sido em decorrência direta do tratamento ambulatorial, é muito importante selecionar adequadamente os pacientes com endocardite que irão para OPAT. Nos critérios de inclusão deste estudo, foram contemplados satisfatoriamente aqueles pacientes que poderiam se beneficiar com o tratamento.

O momento de mudança de regime hospitalar para o OPAT foi proposto em diretriz de Andrews e Von Reyn⁽¹³⁶⁾, após os dois óbitos ocorridos no estudo dos 24 centros citado anteriormente. A maior preocupação com essa mudança é em virtude do risco de embolização que ocorre mais freqüentemente no início do tratamento. Contudo muitas das complicações que ocorrem durante o tratamento da endocardite, mesmo aquelas mais tardias, como a rotura de aneurisma micótico, não são evitadas pela internação.

Caso a internação não seja fator de proteção, devem-se criar alternativas para realização do tratamento ambulatorial.

Em passado não muito distante, pacientes com infarto agudo do miocárdio ficavam por longo período internados, mesmo que tivessem quadro clínico estável. Hoje pacientes com essa mesma doença, após serem submetidos à angioplastia primária, recebem alta assim que as enzimas cardíacas estejam normais. É necessário mudar paradigmas para novos procedimentos. A defesa de tese é um momento oportuno para que se possa discutir novas possibilidades.

Em publicação sobre a experiência do tratamento da EB com OPAT na Argentina⁽²⁰²⁾, demonstrou-se o que é preconizado por outros serviços: utilizar ceftriaxona como antibiótico principal nas bactérias sensíveis a este antibiótico, deixar o paciente internado durante um período para começar o regime de OPAT com segurança e tratar preferencialmente em regime de OPAT as endocardites por *Streptococcus*, embora pacientes muito bem selecionados poderiam se beneficiar da OPAT nas endocardites de outras etiologias.

Em outro trabalho⁽²⁰³⁾ foi demonstrado sucesso no tratamento da EB em pacientes cuidadosamente selecionados.

Quarenta e oito pacientes foram tratados em OPAT. Três modelos foram utilizados: administração dos antibióticos em centros de infusão, aplicação dos antibióticos em casa por enfermeiras ou administração do antibiótico em casa pelo próprio enfermo. Dez pacientes não foram internados em momento algum do tratamento. Trinta e oito pacientes foram inicialmente internados e depois encaminhados para OPAT. Em 30 pacientes a EB era por *Streptococcus viridans*. Trinta e sete dos 48 pacientes foram tratados com ceftriaxona. Todos evoluíram para cura clínica e microbiológica. Cinco pacientes foram encaminhados para a cirurgia, dois deles foram encaminhados posteriormente para OPAT e três operados após o tratamento em regime de OPAT.

O sumário dos quatro estudos prospectivos, considerados grandes para tratamento ambulatorial da endocardite bacteriana por *Streptococcus viridans*, foi publicado por Mary-Margaret Andrews e Fordham von Reyn em 2001.⁽¹³⁶⁾ Cento e oitenta e um pacientes com endocardite bacteriana subaguda por *Streptococcus viridans* foram estudados. Aproximadamente 46 pacientes foram tratados integralmente em regime de OPAT. Essa amostra multicêntrica demonstra que a tese do presente estudo é também defendida por outros autores.

Neste trabalho foram avaliados seis pacientes em dois anos (um caso a cada 5,5 meses em média). A cidade de São José do Rio Preto tem aproximadamente 400.000 habitantes. Como a incidência de EB é de 1,7 a 6,2 casos para cada 100.000 habitantes^(3,4), há expectativa de que ocorram 7 a 24 novos casos de EB ao ano em nossa cidade. Os seis pacientes estudados em dois anos representam potencialmente, 12,5% a 42,8% dos casos incidentes de EB em São José do Rio Preto, o que pode ser considerado um número significativo de pacientes avaliados.

Destacando a importância do tratamento da EB em regime de OPAT, mesmo quando pequeno número de pacientes é avaliado, o estudo de Nigro *et al.*⁽¹⁵⁹⁾ foi aceito em revista italiana de moléstias infecciosas, mostrando tratamento de três pacientes com endocardite por *Streptococcus sp* em regime ambulatorial, com evolução satisfatória.

Em qualquer enfermidade, busca-se sempre o bem-estar do paciente, segurança e diminuição dos custos do tratamento. O tratamento ambulatorial da EB é um grande desafio para as pessoas envolvidas na área de saúde.

Na literatura especializada, somente a Argentina na América Latina possui trabalhos sobre esse assunto, mostrando

uma pequena experiência com esse tipo de tratamento. Sendo o Brasil um território continental e com poucos recursos na área de saúde, o tratamento de qualquer doença em regime ambulatorial deveria ser estimulado, principalmente tratamentos prolongados e caros como o da EB.

Não há na literatura brasileira trabalho de tratamento da EB em regime de OPAT até o momento. O material deste estudo foi aceito para publicação na Revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia, que representa importante veículo científico da cardiologia, e assim deve contribuir para a divulgação do assunto. (Apêndice 3).

Em recente pesquisa realizada na *PubMed*⁽²⁰⁴⁾, colocando-se como palavra chave “endocardite”, houve 26.177 referências bibliográficas. Por outro lado, a pesquisa buscando a associação de endocardite e OPAT resultou na demonstração de raros trabalhos publicados sobre o assunto, sendo os mais importantes discutidos e comparados com o presente estudo.

Observa-se que alguns convênios médicos, com orientação adequada, já estão preparados para o tratamento da endocardite em regime de OPAT. Não obstante há ainda grandes dificuldades quando o tratamento é realizado em pacientes do

Sistema Único de Saúde. O Sistema de Medicina da Família, existente em vários municípios, poderia ser conveniente na aplicação deste tipo de cuidado.

Sabe-se que a endocardite bacteriana é doença grave, com alta taxa de mortalidade e morbidade, o que torna um grande desafio tratá-la em regime ambulatorial. O presente estudo, ainda que com pequeno número de pacientes, suporta que é possível tornar São José do Rio Preto centro de referência regional para o tratamento da endocardite infecciosa em regime de OPAT, com a esperança de que este trabalho desperte a vontade de tratar não somente a endocardite, mas outras doenças infecciosas em regime ambulatorial.

5. CONCLUSÃO

O tratamento ambulatorial da endocardite bacteriana estreptocócica em pacientes bem selecionados, sem concomitância de fatores agravantes, foi seguro e eficaz, sendo possível até mesmo conduzir todo o tratamento em regime ambulatorial, proporcionando ao paciente grande comodidade.

6. REFERÊNCIAS

1. Major RH. Notes on the history of endocarditis. *Bull Hist Med* 1945;17:351-9.
2. Osler W. Malignant endocarditis. *Lancet* 1885;i:459-64.
3. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, Kinman JL, Levison ME, Korzeniowski OM *et al.* Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988 -1990. *Am J Cardiol* 1995;76:933-6.
4. Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population: a 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:324-39.
5. Watanakunakorn C, Burkert T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980-1990: a review of 210 episodes. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:90-102.
6. Frontera JA, Gradon JD. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2000;30:374-9.

7. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD *et al.* Risk factors for infective endocarditis: oral hygiene and nondental exposures. *Circulation* 2000;102:2842-8.
8. Manoff SB, Vlahov D, Herskowitz A, Solomon L, Muñoz A, Cohn S. Human immunodeficiency virus infection and infective endocarditis among injecting drug users. *Epidemiology* 1996;7:566-70.
9. Ribera E, Miro JM, Cortes E, Cruceta A, Merce J, Marco F *et al.* Influence of human immunodeficiency virus 1 infection and degree of immunosuppression in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1998;158:2043-50.
10. Karchmer AW. Infective Endocarditis. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.1633-658.
11. Stull TL, LiPuma JJ. Endocarditis in children. In: Kaye D, ed. *Infective Endocarditis*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1992. p.313-27.

12. Millard DD, Shulman ST. The changing spectrum of neonatal endocarditis. *Clin Perinatol* 1988;15:587-607.
13. Baltimore RS. Infective endocarditis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:907-12.
14. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, Edmunds LH Jr, Fedderly BJ, Freed MD *et al.* Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998;98:1949-84.
15. Zuppiroli A, Rinaldi M, Kramer-Fox R, Favilli S, Roman MJ, Devereux RB. Natural history of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1995;75:1028-32.
16. Jalal S, Khan KA, Alai MS, KIQbal K, Tramboo NA, Rather HA *et al.* Clinical spectrum of infective endocarditis: 15 years experience. *Indian Heart J* 1998;50:516-9.
17. Choudhury R, Grover A, Varma J, Khattri HN, Anand IS, Bidwai PS *et al.* Active infective endocarditis observed in an Indian hospital 1981-1991. *Am J Cardiol* 1992;70:1453-8.

18. Arvay A, Lengyel M. Incidence and risk factors of prosthetic valve endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988;2:340-6.
19. Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, Karchmer AW, Buckley MJ. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1985;72:31-7.
20. Ivert TS, Dismukes WE, Cobbs CG, Blackstone EH, Kirklin JW, Bergdahl LA. Prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1984;69:223-32.
21. Agnihotri AK, McGiffin DC, Galbraith AJ, O'Brien MF. The prevalence of infective endocarditis after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1708-20.
22. Vlessis AA, Hovaguimian H, Jaggars J, Ahmad A, Starr A. Infective endocarditis: ten-year review of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1217-22.
23. Calderwood SB, Swinski LA, Karchmer AW, Waternaux CM, Buckley MJ. Prosthetic valve endocarditis: analysis of factors affecting outcome of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:776-83.
24. Patel R, Piper KE, Rouse MS, Uhl JR, Cockerill FR III, Steckelberg JM. Frequency of isolation of *Staphylococcus lugdunensis* among staphylococcal isolates causing

- endocarditis: a 20-year experience. *J Clin Microbiol* 2000;38:4262-3.
25. Fowler VG Jr, Li J, Corey GR, Downs SM, Biddle AK, Jollis JG. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1072-8.
 26. Fernandez-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, de Gorgolas M. Hospital-acquired infective endocarditis not associated with cardiac surgery: an emerging problem. *Clin Infect Dis* 1995;20:16-23.
 27. Patterson JE, Sweeney AH, Simms M, Carley N, Mangi R, Sabetta J *et al.* An analysis of 110 serious enterococcal infections: epidemiology, antibiotic susceptibility, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:191-200.
 28. Miro JM, del Rio A, Mestres CA. Infective endocarditis and cardiac surgery in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Cardiol Clin* 2003;21:167-84.
 29. Mylonakis EE, Stephen BC. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001;345:1318-30.

30. Karchmer AW. Infective endocarditis. In: Braunwald E. Heart Diseases: A textbook of Cardiovascular Medicine. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997:1077-104.
31. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. Am J Med. 1994;96:200-9.
32. Bayer AS, Ward JI, Ginzton LE, Shapiro SM. Evaluation of new clinical criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Am J Med 1994;96:211-9.
33. Gagliardi JP, Nettles RE, McCarty DE, Sanders LL, Corey GR, Sexton DJ. Native valve infective endocarditis in elderly and younger adult patients: comparison of clinical features and outcomes with use of the Duke criteria and the Duke Endocarditis Database. Clin Infect Dis 1998;26:1165-8.
34. Nettles RE, McCarty DE, Corey GR, Li J, Sexton DJ. An evaluation of the Duke criteria in 25 pathologically confirmed cases of prosthetic valve endocarditis. Clin Infect Dis 1997;25:1401-3.
35. Sekeres MA, Abrutyn E, Berlin JA, Kaye D, Kinman JL, Korzeniowski OM *et al.* An assessment of the usefulness of

- the Duke criteria for diagnosing active infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1185-90.
36. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Fadi J, Volot F *et al.* Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2023-9.
 37. Perez-Vazquez A, Farinas MC, Garcia-Palomo JD, Bernal JM, Revuelta JM, Gonzalez-Macias J. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis: could sensitivity be improved? *Arch Intern Med* 2000;160:1185-91.
 38. Dodds GA, Sexton DJ, Durack DT, Bashore TM, Corey GR, Kisslo J. Negative predictive value of the Duke criteria for infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1996;77:403-7.
 39. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr Ryan T *et al.* Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-8.
 40. Shively BK, Gurule FT, Roldan CA, Leggett JH, Schiller NB. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:391-7.

41. Werner GS, Schulz R, Fuchs JB, Andreas S, Prange H, Ruschewski W. Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal echocardiography: clinical features and prognosis compared with younger patients. *Am J Med* 1996;100:90-7.
42. Daniel WG, Mugge A, Grote J, Hausmann D, Nikutta P, Laas J *et al.* Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography for detection of abnormalities of prosthetic and bioprosthetic valves in the mitral and aortic positions. *Am J Cardiol* 1993;71:210-5.
43. Heidenreich PA, Masoudi FA, Maini B, Chou TM, Foster E, Schiller NB *et al.* Echocardiography in patients with suspected endocarditis: a cost-effective analysis. *Am J Med* 1999;107:198-208.
44. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME *et al.* Infective endocarditis. *Circulation* 2005;111:e394-e434.
45. San Roman JA, Vilacosta I, Zamorano JL, Almeria C, Sanchez-Harguindey L. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1226-30.

46. Daniel WG, Mugge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B *et al.* Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1991;324:795-800.
47. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer AW *et al.* Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998;98:2936-48.
48. Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F, Etienne J, Briaçon S, Leport C *et al.* Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin Infect Dis* 1995;20:501-6.
49. Goldenberger D, Kunzli A, Vogt P, Zbinden R, Altwegg M. Molecular diagnosis of bacterial endocarditis by broad-range PCR amplification and direct sequencing. *J Clin Microbiol* 1997;35:2733-9.
50. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:177-207.
51. Raoult D, Fournier PE, Drancourt M, Marrie TJ, Etienne J, Cosserat J *et al.* Diagnosis of 22 new cases of Bartonella

- endocarditis. *Ann Intern Med* 1996;125:646-52. [Erratum, *Ann Intern Med* 1997;127:249.]
52. Gubler JG, Kuster M, Dutly F, Bannwart F, Krause M, Vögelin HP *et al.* Whipple endocarditis without overt gastrointestinal disease: report of four cases. *Ann Intern Med* 1999;131:112-6.
53. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer AW *et al.* Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998;98:2936-48.
54. Carpenter JL. Perivalvular extension of infection in patients with infectious endocarditis. *Rev Infect Dis* 1991;13:127-38.
55. Rohmann S, Seifert T, Erbel R, Jakob H, Mohr-Kahaly S, Makowski T *et al.* Identification of abscess formation in native-valve infective endocarditis using transesophageal echocardiography: implications for surgical treatment. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991;39:273-80.
56. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ *et al.* ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on

- Clinical Application of Echocardiography): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:862-79.
57. Blumberg EA, Karalis DA, Chandrasekaran K, Wahl J, Vilaro J, Covalevsky V *et al.* Endocarditis-associated paravalvular abscesses: do clinical parameters predict the presence of abscess? *Chest* 1995;107:898-903.
58. Baumgartner FJ, Omari BO, Robertson JM, Nelson RJ, Pandya A, Milliken JC. Annular abscesses in surgical endocarditis: anatomic, clinical, and operative features. *Ann Thorac Surg* 2000;70:442-7.
59. Choussat R, Thomas D, Isnard R, Michel PL, Lung B, Hanania G *et al.* Perivalvular abscesses associated with endocarditis: clinical features and prognostic factors of overall survival in a series of 233 cases: Perivalvular Abscesses French Multicentre Study. *Eur Heart J* 1999;20:232-41.
60. De Castro S, Cartoni D, d'Amati G, Beni S, Yao J, Fiorell M *et al.* Diagnostic accuracy of transthoracic and multiplane transesophageal echocardiography for valvular perforation in acute infective endocarditis: correlation with anatomic findings. *Clin Infect Dis* 2000;30:825-6.

61. Sexton DJ, Spelman D. Current best practices and guidelines: assessment and management of complications in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003;21:273-82.
62. Mills J, Utley J, Abbott J. Heart failure in infective endocarditis: predisposing factors, course and treatment. *Chest* 1974;66:151-7.
63. Stinson EB. Surgical treatment of infective endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 1979;22:145-68.
64. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliearello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA*. 2003;290:3207-14.
65. Alsip SG, Blackstone EH, Kirklin JW, Cobbs CG. Indications for cardiac surgery in patients with active infective endocarditis. *Am J Med* 1985;78:138-48.
66. Omari B, Shapiro S, Ginzton L, Robertson JM, Ward J, Nelson RJ *et al*. Predictive risk factors for periannular extension of native valve endocarditis: clinical and echocardiographic analyses. *Chest* 1989;96:1273-9.
67. Middlemost S, Wisenbaugh T, Meyerowitz C, Teeger S, Essop R, Skoularigis J *et al*. A case for early surgery in native left-

- sided endocarditis complicated by heart failure: results in 203 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:663-7.
68. Tornos M-P, Permanyer-Miralda G, Olona M, Gil M, Galve E, Almirante B *et al.* Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts: a 15-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1992;117:567-72.
69. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, Rosas E, Davidoff R, Thomas JD *et al.* Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1191-9.
70. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:631-8.
71. Lutas EM, Roberts RB, Devereux RB, Prieto LM. Relation between the presence of echocardiographic vegetations and the complication rate in infective endocarditis. *Am Heart J* 1986;112:107-13.
72. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective

- endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000;160:2781-7.
73. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, Sarria C, Ronderos R, Fernandez C *et al.* Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1489-95.
74. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000;160:2781-7.
75. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliencio CP *et al.* Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991;114:635-40.
76. Paschalis C, Pugsley W, John R, Harrison MJ. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neurol* 1990;30:87-9.
77. Erbel R, Rohmann S, Drexler M, Mohr-Kahaly S, Gerharz CD, Iversen S *et al.* Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by

- transesophageal approach: a prospective study. *Eur Heart J* 1988;9:43-53.
78. Konstadt SN, Louie EK, Shore-Lesserson L, Black S, Scanlon P. The effects of loading changes on intraoperative Doppler assessment of mitral regurgitation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994;8:19-23.
79. Wilson WR, Lie JT, Houser OW, Piepgras DG, Geraci JE. The management of patients with mycotic aneurysm. *Curr Clin Top Infect Dis* 1981;2:151-83.
80. Francioli P. Central nervous system complications of infective endocarditis. In: Scheld WM, Whiteley RJ, Durack DT, eds. *Infections of the Central Nervous System*. New York: Raven Press; 1991. p.515-59.
81. Bohmfalk GL, Story JL, Wissinger JP, Brown WE Jr. Bacterial intracranial aneurysm. *J Neurosurg* 1978;48:369-82.
82. Lerner P. Neurologic complications of infective endocarditis. *Med Clin North Am* 1985;69:385-98.
83. Huston J III, Nichols DA, Luetmer PH, Goodwin JT, Meyer FB, Wiebers DO *et al*. Blinded prospective evaluation of sensitivity of MR angiography to known intracranial aneurysms:

- importance of aneurysm size. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:1607-14.
84. Camarata PJ, Latchaw RE, Rufenacht DA, Heros RC. Intracranial aneurysms. *Invest Radiol* 1993;28:373-82.
85. Okumura A, Araki Y, Nishimura Y, Iwama T, Kaku Y, Furuichi M *et al.* The clinical utility of contrast-enhanced 3D MR angiography for cerebrovascular disease. *Neurol Res* 2001;23:767-71.
86. Johnson JD, Raff MJ, Barnwell PA, Chun CH. Splenic abscess complicating infectious endocarditis. *Arch Intern Med* 1983;143:906-12.
87. Mansur AJ, Grinberg M, da Luz PL, Bellotti G. The complications of infective endocarditis: a reappraisal in the 1980s. *Arch Intern Med* 1992;152:2428-32.
88. Ting W, Silverman NA, Arzouman DA, Levitsky S. Splenic septic emboli in endocarditis. *Circulation* 1990;82(5 suppl):IV105-9.
89. Chun CH, Raff MJ, Contreras L, Varghese R, Waterman N, Daffner R *et al.* Splenic abscess. *Medicine* 1980;59:50-65.

90. Robinson SL, Saxe JM, Lucas CE, Arbulu A, Ledgerwood AM, Lucas WF. Splenic abscess associated with endocarditis. *Surgery* 1992;112:781-6.
91. Ting W, Silverman NA, Arzouman DA, Levitsky S. Splenic septic emboli in endocarditis. *Circulation* 1990;82(suppl IV):IV-105-9.
92. Lerner RM, Spataro RF. Splenic abscess: percutaneous drainage. *Radiology* 1984;153:643-5.
93. Chou YH, Hsu CC, Tiu CM, Chang T. Splenic abscess: sonographic diagnosis and percutaneous drainage or aspiration. *Gastrointest Radiol* 1992;17:262-6.
94. Simsir SA, Cheeseman SH, Lancey RA, Vander Salm TJ, Gammie JS. Staged laparoscopic splenectomy and valve replacement in splenic abscess and infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1635-7.
95. Florey M E, Florey H W. General and local administration of penicilin. *Lancet* 1943;i:387-97.
96. Vogler W R, Dorney E R, Bridges H A. Bacterial endocarditis: a review of 148 cases *American Journal Medicine* 1962;32:910-21.

97. Van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands I. Patient characteristics. *Arch Intern Med* 1992;152:1863-8.
98. Whitener C, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Endocarditis due to coagulase-negative Staphylococci: Microbiologic, epidemiologic and clinical considerations. *Infect Dis Clin North* 1993;7:81-96.
99. Baddour LM. Infective endocarditis caused by beta-hemolytic streptococci. The Infectious Diseases Society of America's Emerging Infections Network. *Clin Infect Dis* 1998;26:66-71.
100. Lefort A, Lortholary O, Casassus P, Selton-Suty C, Guillevin L, Mainardi JL *et al.* Comparison between adult endocarditis due beta-hemolytic streptococci (serogroups A,B,C,D and G) and *Streptococcus milleri*: A multi-center study in France. *Arch Intern Med* 2002;162:2450-6.
101. Chastre J, Trouillet JL. Early infective endocarditis on prosthetic valves. *Eur Heart J* 1995;16(suppl B):32-8.
102. Roberts SA, Lang SDR, Ellis-Pegger RB. Short-course treatment of penicillin and gentamicin. *Infect Dis Clin Pract* 1993;2:191-4.

103. Nguyen MH, Nguyen ML, Yu VL, McMahon D, Keys TF, Amidi M. Candida Prosthetic valve endocarditis. Prospective study of six cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996;22:262-7.
104. Hessen MT, Abrutyn E. Gram-negative bacterial endocarditis. In: Kaye D, ed. *Infective Endocarditis*. 2nd ed. New York: Raven Press;1992. p.251-64.
105. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, Strickett MG, MacCulloch D, Lambie N *et al*. Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2003;36:697-704.
106. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-side native endocarditis in adults: Risk classification for mortality. *JAMA* 2003;289:1933-40
107. Mansur AJ, Grinberg M, da Luz PL, Bellotti G. The complications of infective endocarditis: A reappraisal in the 1980's. *Arch Intern Med* 1992;152:2428-32.
108. Mullany CJ, Chua YL, Schaff HV, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Orszulak TA. Early and late survival after surgical treatment of

- culture-positive active endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1995;70:517-25.
109. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users: prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med* 1992;117:560-6.
110. Griffin FM Jr, Jones G, Cobbs CC. Aortic insufficiency in bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1972;76:23-8.
111. Mills J, Utley J, Abbott J. Heart failure in infective endocarditis: predisposing factors, course, and treatment. *Chest* 1974;66:151-7.
112. Croft CH, Woodward W, Elliott A, Commerford PJ, Barnard CN, Beck W. Analysis of surgical versus medical therapy in active complicated native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1983;51:1650-5.
113. Richardson JV, Karp RB, Kirklin JW, Dismukes WE. Treatment of infective endocarditis: a 10-year comparative analysis. *Circulation* 1978;58:589-97.
114. Alexiou C, Langley SM, Stafford H, Lowes JA, Livesey SA, Monro JL. Surgery for active culture-positive endocarditis: determinants of early and late outcome. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1448-54.

115. Alexiou C, Langley SM, Stafford H, Haw MP, Livesey SA, Monro JL. Surgical treatment of infective mitral valve endocarditis: predictors of early and late outcome. *J Heart Valve Dis* 2000;9:327-34.
116. Reinhartz O, Herrmann M, Redling F, Zerkowski HR. Timing of surgery in patients with acute infective endocarditis. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1996;37:397-400.
117. Jacobs F, Abramowicz D, Vereerstraeten P, Le Clerc JL, Zech F, Thys JP. Brucella endocarditis: The role of combined medical and surgical treatment. *Rev Infect Dis* 2001;12:7404.
118. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE *et al.* Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000;30:662-78.
119. Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis* 2001;32:50-62.
120. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ *et al.* Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 1996;101:68-76.

121. Whitener C, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: microbiologic, epidemiologic, and clinical considerations. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:81-96.
122. Vuille C, Nidorf M, Weyman AE, Picard MH. Natural history of vegetations during successful medical treatment of endocarditis. *Am Heart J* 1994;128:1200-9.
123. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications: multi-center retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1745-55.
124. Ting W, Silverman N, Levitsky S. Valve replacement in patients with endocarditis and cerebral septic emboli. *Ann Thorac Surg* 1991;51:18-21.
125. Parrino PE, Kron IL, Ross SD, Shockey KS, Kron AM, Towler MA *et al.* Does a focal neurologic deficit contraindicate operation in a patient with endocarditis? *Ann Thorac Surg* 1999;67:59-64.
126. Matsushita K, Kuriyama Y, Sawada T, Yamaguchi T, Nagata S, Kawazoe K *et al.* Hemorrhagic and ischemic

- cerebrovascular complications of active infective endocarditis of native valve. *Eur Neurol* 1993;33:267-74.
127. Gillinov AM, Shah RV, Curtis WE, Stuart RS, Cameron DE, Baumgartner WA *et al.* Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1125-9.
128. Levitas A, Zucker N, Zalstein E, Sofer S, Kapelushnik J, Marks A. Successful treatment of infective endocarditis with recombinant tissue plasminogen activator. *J Pediatr* 2003;143:649-52.
129. Rice LB, Calderwood SB, Eliopoulos GM, Farber BF, Karchmer AW. Enterococcal Endocarditis: A comparison of prosthetic and native valve disease. *Rev Infect Dis* 1991;13:1-7.
130. Santoro J, Ingernman M. Response to therapy: relapses and reinfections. In: Kaye D, ed. *Infective Endocarditis*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1992. p.423-34.
131. Calderwood SB, Swinski LA, Karchmer AW, Waternaux CM, Buckley MJ. Prosthetic valve endocarditis: Analysis of factor affecting outcome of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:776-83.

132. Renzulli A, Carozza A, Marra C, Romano GP. Are blood and valve cultures predictive for long-term outcome following surgery for infective endocarditis? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:228-33.
133. Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M, Gil M, Galve E, Almirante B *et al.* Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addictis: A 15-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1992;117:567-72.
134. Baddour LM. Twelve-year review of recurrent native-valve infective endocarditis. A disease of the modern antibiotic era. *Rev Infect Dis* 1988;10:1163-70.
135. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M *et al.* Prevention of Infective Endocarditis: Guidelines From the American Heart Association: A Guideline From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736-54.

136. Andrews MM, von Reyn CF. Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001;33:203-9.
137. Poretz DM, Eron LJ, Goldenberg RI, Gilbert A.F, Resing J, Sparks S *et al.* Intravenous antibiotic therapy in the outpatient setting. *JAMA* 1982;248:336-9.
138. Tice A, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR *et al.* Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38:1651-62.
139. Stiver HG, Telford GO, Mossey, JM, Cote DD, Elizabeth J, Trosky SK *et al.* Intravenous antibiotic therapy at home. *Ann Intern Med Acad Clin* 1978;89:690-3.
140. Antoniskis A, Anderson BC, van Volkinburg EJ, Jackson JM, Gilbert DN. Feasibility of outpatient self-administration of parenteral antibiotics. *West J Med* 1978;128:203-6.
141. Eron LJ, Park CH, Hixon DL, Goldenberg RI, Poretz DM. Ceftriaxone therapy of bone and soft tissue infections in hospital and outpatients settings. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:731-7.

142. Kravitz GR. Advances in IV delivery. *Hospl Pract (Off-Ed)* 1993;28(suppl 2):21-2.
143. Poretz DM. Evolution of outpatient parenteral antibiotic therapy. *Infect Dis Clin North Am* 1998;12:827-34.
144. Ritter M, Alter P, Maisch B. [Possibilities and limits of outpatient antibiotic therapy of infective endocarditis]. *Herz* 2001;26:418-23.
145. Tice AD. Patient selection criteria for outpatient parenteral antibiotic therapy: experience with a physician-directed, clinic-based program for outpatient parenteral antibiotic therapy in the USA. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:655-61.
146. Walter W, Kathryn AT, Michael G, Peter B. L, Larry M. B, Matthew L *et al.* Prevention of Infective Endocarditis: Guidelines From the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1736-54.
147. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E *et al.* Staphylococcus aureus endocarditis throughout the world: a consequence of medical progress. Report from the ICE Investigators. *JAMA* 2005;293:3012-21.
148. Cabell CH, Barsic B, Bayer AS, Hoen B, Olaison L, Fowler VG Jr *et al.* Clinical findings complications and outcomes in a large

- prospective study of definite endocarditis: the International Collaboration on Endocarditis: Prospective Cohort study. Proceedings of the 7th International Symposium on Modern Concepts in Endocarditis and Cardiovascular Infections; 2003 Jun 26-28; Chamonix, France. Abstract 22.
149. Cabell CH, Abrutyn E. Progress toward a global understanding of infective endocarditis: early lessons from the International Collaboration on Endocarditis Investigation. *Infect Dis Clin N Am* 2002;16:255-72.
150. Durack DT, Karchmer AW, Blair R, Wilson W, Dismukes W, Tice A *et al.* Home intravenous antibiotic therapy [letter]. *Am J Med* 1993;94:114. Comment on: *Am J Med* 1993;94:111-2.
151. Tice AD. Outpatient parenteral antibiotic therapy: management of serious infections. I. Medical, socioeconomic, and legal issues: the team concept. *Hosp Pract (Off-Ed)* 1993;28(suppl 1):6-10.
152. Graninger W, Presteri E, Wensch C, Schwameis E, Breyer S, Vukovich T. Management of serious staphylococcal infections in the outpatient setting. *Drugs* 1997;54(suppl 6):21-8.

153. Feldmesser M, Gordon GM, Robbins N. Lactobacillus endocarditis: a case report of outpatient management. Heart Dis 1999;1:208-9.
154. Blumberg EA, Robbins N, Adimora A, Lowy FD. Persistent fever in association with infective endocarditis. Clin Infect Dis 1992;15:983-90.
155. Sochowski RA, Chan KL. Implication of negative results on a monoplane transesophageal echocardiographic study in patients with suspected infective endocarditis. Chan J Am Coll Cardiol 1993;21:216-21.
156. www.fleury.com.br – Procalcitonina (PCT), Procalcitonina é utilizada como marcador laboratorial de septicemia <http://www.fleury.com.br/Medicos/SaudeEmDia/RevistaMedicinaESaude/Pages/84Procalcitonina%C3%A9utilizadacomomarcadorlaboratorialdesepicemia.aspx>.16/06/2008
157. Tice AD, Seibold G, Martinelli LP. Adverse effects with intravenous antibiotics with OPAT. In: Abstracts of the Infectious Diseases Society of America 40th Annual Meeting; 2002; Chicago, IL, USA. p.55.
158. Costa MA, Wollmann DR Jr, Campos AC, Cunha CL, Carvalho RG, Andrade DF *et al.* Risk index for death by infective

- endocarditis: a multivariate logistic model. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2007;22(2):192-200.
159. Nigro FS, Buonopane G, Iandoli M, Matarazzo M, Maio P, Siano F *et al.* Preliminary experience with OPAT in infective endocarditis. *Infez Med* 2001;9(2):108-10.
160. Infusion Nurses Society. Infusion nursing standards of practice. *J Intraven Nurs.* 2000;23(suppl 6):S1-88.
161. Barton AJ, Danek G, Johns P, Coons M. Improving patient outcomes through CQI: vascular access planning. *J Nurs Care Qual* 1998;13:77-85.
162. Graham DR, Keldermans MM, Klemm LW, Semenza NJ, Shafer ML. Infectious complications among patients receiving home intravenous therapy with peripheral, central, or peripherally placed central venous catheters. *Am J Med* 1991;91(3B):95S-100S.
163. Ng PK, Ault MD, Ellrodt AG, Maldonado L. Peripherally inserted central catheters in general medicine. *Mayo Clin Proc* 1997;72:225-33.
164. Thiagarajan RR, Ramamoorthy C, Gettmann T, Bratton SL. Survey of the use of peripherally inserted central venous catheters in children. *Pediatrics* 1997;99:E4.

165. National Association of Vascular Access Networks. Tip location of peripherally inserted central catheters. *J Vasc Access Devices* 1998;3:8-10.
166. James L, Bledsoe L, Hadaway LC. A retrospective look at tip location and complications of peripherally inserted central catheter lines. *J Intraven Nurs* 1993;16:104-9.
167. Cobos E, Dixon S, Keung YK. Prevention and management of central venous catheter thrombosis. *Curr Opin Hematol* 1998;5:355-9.
168. Mermel LA, Farr BM, Sherertz R J, Raad II, O'Grady N, Harris JS *et al.* Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001;32:1249-72.
169. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, Gilbert DW *et al.* Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis* 1998;27:1470-4.
170. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG *et al.* Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease

- Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2002; 51(RR-10):1-29.
171. Bregenzer T, Conen D, Sakmann P, Widmer AF. Is routine replacement of peripheral intravenous catheters necessary? Arch Intern Med 1998;158:151-6.
172. Brown RB. Selection and training of patients for outpatient intravenous antibiotic therapy. Rev Infect Dis 1991;13:S147-51.
173. Poretz DM. Home management of antibiotic therapy. Curr Clin Top Infect Dis 1989;10:27-42.
174. Esposito S, Mazzei T, Novelli A. Role of parenteral cephalosporins for outpatients treatment of infections. Infez Med 2001;9(4):193-211.
175. Monteiro CA, Cobbs CG. Outpatient management of infective endocarditis. Curr Infect Dis Rep 2001;3:319-27.
176. [http:// bulário.bvs.br/ anvisa2005](http://bulário.bvs.br/anvisa2005). Ceftriaxona. Cefalosporina de 3ª Geração.16/06/2009
177. Stamboulían D, Bonvehi P, Arevalo C, Bologna R, Casseti I, Scilingo V *et al*. Antibiotic management of outpatients with endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Rev Infect Dis 1991;13(suppl 2):160-3.

178. Cutler NR, Narang PK, Lesko LJ, Ninos M, Power M. Vancomycin disposition: the importance of age. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36:803-10.
179. Cantu TG, Yamanaka-Yuen NA, Lietman PS. Serum vancomycin concentrations: reappraisal of their clinical value. *Clin Infect Dis* 1994;18:533-43.
180. Fernández de Gatta MD, Calvo MV, Hernandez JM, Caballero D, San Miguel JF, Dominguez-Gil A. Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60:332-40.
181. Bhatt-Mehta V, Schumacher RE, Faix RG, Leady M, Brenner T. Lack of vancomycin-associated nephrotoxicity in newborn infants: a case-control study. *Pediatrics* 1999;103:E48.
182. Sorrell TC, Collignon PJ. A prospective study of adverse reactions associated with vancomycin therapy. *J Antimicrob Chemother* 1985;16:235-41.
183. Karam CM, McKinnon PS, Neuhauser MM, Rybak MJ. Outcome assessment of minimizing vancomycin monitoring and dosing adjustments. *Pharmacotherapy* 1999;19:257-66.

184. Kralovicova K, Spanik S, Halko J, Netriova J, Studena-Mrazova M, Novotny J. Do serum vancomycin levels predict failures of vancomycin therapy or nephrotoxicity in cancer patients? *J Chemother* 1997;9:420-6.
185. Zokufa HZ, Rodvold KA, Blum RA, Riff LJ, Fischer JH, Crossley KB *et al.* Simulation of vancomycin peak and trough concentrations using five dosing methods in 37 patients. *Pharmacotherapy* 1989;9:10-6.
186. Pryka RD, Rodvold KA, Garrison M, Rotschafer JC. Individualizing vancomycin dosing regimens: one- versus two-compartment Bayesian models. *Ther Drug Monit* 1998;11:450-4.
187. Pea F, Proeoca L, Baraldo M, Furlanut M. High vancomycin dosage regimens required by intensive care unit patients cotreated with drugs to improve haemodynamics following cardiac surgical procedures. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:329-35.
188. Garrelts JC, Peterie JD. Altered vancomycin dose vs. serum concentration relationship in burn patients. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:9-13.

189. Pou L, Rosell M, Lopez R, Pascual C. Changes in vancomycin pharmacokinetics during treatment. *Ther Drug Monit* 1996;18:149-53.
190. Tablan OC, Reyes MP, Rintelmann WF, Lerner AM. Renal and auditory toxicity of high-dose, prolonged therapy with gentamicin and tobramycin in *Pseudomonas* endocarditis. *J Infect Dis* 1984;149:257-63.
191. Olaison L, Belin L, Hogevik H, Alestig K. Incidence of β -lactam induced delayed hypersensitivity and neutropenia during treatment of infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1999;159:607-15.
192. Williams DN, Rehm SJ, Tice AD, Bradley JS, Kind AC, Craig WA. Practice guidelines for community-based parenteral anti-infective therapy. *Clin Infect Dis* 1997;25:787-801.
193. Cunha BA. Antibiotic side effects. *Med Clin North Am* 2001;85:149-85.
194. Rehm SJ, Longworth DL. Rates of adverse events associated with community-based parenteral anti-infective therapy. *J Clin Outcomes Manage* 2000;7:23-8.
195. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily

- aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:650-5.
196. Urban AW, Craig WA. Daily dosage of aminoglycosides. *Curr Clin Top Infect Dis* 1997;17:236-55.
197. Contreras AM, Gamba G, Cortés J, Santiago Y, Nares F, Jimenez-Sanchez G *et al*. Serial trough and peak amikacin levels in plasma as predictors of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:973-6.
198. Paterson DL, Robson JM, Wagener MM. Risk factors for toxicity in elderly patients given aminoglycoside once daily. *J Gen Intern Med* 1998;13:735-9.
199. Minor LB. Gentamicin-induced bilateral vestibular hypofunction. *JAMA* 1998;279:541-4.
200. Williams DN. Home intravenous antibiotic therapy (HIVAT): indications, patients and antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents* 1995;5:3-8.
201. Rehm SJ, Weinstein AJ. Home intravenous antibiotic therapy: a team approach. *Ann Intern Med* 1983;99:388-92.
202. Stambouliau D. Outpatient treatment of endocarditis in a clinic-based program in Argentina. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:648-54.

-
203. Lopardo G. Management of Endocarditis: Outpatient Parenteral Antibiotic Treatment in Argentina. *Chemotherapy*. 2001;47(suppl 1):24-32.
204. U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> Acesso 16/10/2009.

7. APÊNDICE

Tratamento Ambulatorial da Endocardite Bacteriana Estreptocócica

Ambulatory Treatment of Streptococcal Bacterial Endocarditis

Sirio Hassem Sobrinho, Carlos Henrique de Marchi, Ulisses Alexandre Croti, Cristiane Giroto de Souza, Érico Vinícius Campos Moreira da Silva, Moacir Fernandes de Godoy

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - Famerp - São José do Rio Preto, SP - Brasil

A endocardite bacteriana é uma grave doença infecciosa cujo tratamento é tradicionalmente feito com o paciente internado, recebendo medicação intravenosa. A possibilidade de tratamento domiciliar ou ambulatorial, em casos estritamente selecionados, é atraente tanto do ponto de vista social quanto do econômico. Apresentamos o relato de 6 pacientes com diagnóstico de endocardite bacteriana por *Streptococcus*, tratados parcial ou integralmente em regime ambulatorial. Todos evoluíram sem complicações e com resolução completa do quadro infeccioso.

Bacterial endocarditis is a severe infectious disease, of which treatment is traditionally carried out in hospitalized patients through intravenous medication. The possibility of at-home or ambulatory treatment, for stringently selected cases, is attractive from the social as well as from the economic point of view. We report 6 patients with a diagnosis of bacterial endocarditis caused by Streptococcus, treated partially or completely on an outpatient basis. All of them evolved without complications and presented complete resolution of the infection.

Introdução

A endocardite é uma doença infecciosa grave que envolve o endocárdio mural e uma ou mais valvas cardíacas ou defeitos septais, podendo cursar com importantes complicações cardíacas e sistêmicas durante o tratamento¹.

Tradicionalmente, o tratamento é feito com o paciente internado por longo período. Vários estudos, porém, têm demonstrado a possibilidade de condução parcial em regime ambulatorial, resultando em diminuição dos gastos hospitalares e maior conforto para o paciente²⁻³.

O objetivo deste trabalho é mostrar que o tratamento ambulatorial da endocardite bacteriana estreptocócica, em pacientes bem selecionados, é seguro e eficaz.

Casuística

Foram incluídos, de janeiro de 2006 a novembro de 2008, 6 pacientes com endocardite bacteriana estreptocócica, diagnosticados pelos critérios modificados da *Duke University*⁴. Os pacientes deveriam estar obrigatoriamente em condição hemodinâmica estável, sem necessidade de drogas. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa com Seres

Humanos e houve assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os dados demográficos dos 6 pacientes e aspectos ilustrativos de dois casos encontram-se no Quadro 1 e na Figura 1, respectivamente.

Todos apresentavam febre e sopro cardíaco antes do tratamento medicamentoso. A hemocultura só foi realizada antes da inclusão do paciente. Quatro pacientes apresentaram a PCR aumentada que se normalizou ao final do tratamento. Quanto ao hemograma, três pacientes apresentavam leucocitose e anemia no início, sendo que um deles permaneceu com discreta anemia no final do tratamento. A creatinina se mostrou dentro da normalidade em todos os pacientes pré e pós-tratamento. O eletrocardiograma mostrou ritmo de fibrilação atrial de média frequência, intercalada com ritmo de marca-passo em um paciente e bloqueio atrioventricular de primeiro grau em uma paciente. Tais alterações não se modificaram durante o tratamento.

O ecocardiograma foi realizado no início e no final do tratamento, em todos os pacientes. Em três deles, foi necessária a realização do ecocardiograma transesofágico para observação adequada das estruturas intracardíacas. Quatro pacientes apresentaram imagens típicas de vegetação. Em um paciente houve desaparecimento da vegetação no final do tratamento.

Quanto ao tratamento medicamentoso: quatro pacientes utilizaram ceftriaxona 2,0 g uma vez ao dia. Um paciente utilizou vancomicina 1,0 g de 12 em 12 horas e outro, levofloxacina 500 mg uma vez ao dia. A duração padronizada para o tratamento foi de 4 semanas, em virtude da baixa patogenicidade do agente infeccioso. O antibiótico foi administrado por via intravenosa em todos os pacientes, utilizando-se como acesso venoso o *abbocath* salinizado. Três pacientes receberam a medicação no ambulatório do

Palavras-chave

Endocardite bacteriana/terapia, *Streptococcus*, pacientes ambulatoriais.

Correspondência: Sirio Hassem Sobrinho •
Avenida José Munia - 7301 - Jd. Vivendas - São José do Rio Preto, SP - Brasil
E-mail: sirio@incorriopreto.com.br
Artigo recebido em 07/02/09; revisado recebido em 11/07/09; aceito em 06/08/09.

Quadro 1 - Caracterização dos pacientes quanto ao sexo e idade, doença de base, local de instalação da endocardite e presença de vegetação típica ao ecocardiograma, agente etiológico, presença de sinais diagnósticos periféricos, antibiótico utilizado e duração do tratamento

Sexo/idade	Doença	Local (vegetação típica ao Eco)	Agente	Sinais Periféricos	Antibiótico (Duração)
F/37	Insuficiência valvar reumática	Valva mitral [presente]	<i>Strepto viridans</i>	Manchas de Janeway	Ceftriaxona/4 semanas
M/32	Aórtica bivalvular	Valva aórtica [presente]	<i>Strepto sp</i>	Manchas de Janeway; hemorragia conjuntival	Ceftriaxona/3 semanas
M/43	Prolapso valvar com refluxo moderado	Valva mitral [presente]	<i>Strepto viridans</i>	Hemorragia conjuntival	Vancomicina/2 semanas
M/45	Transposição corrigida dos grandes vasos da base	Extensão ventricular do eletrodo de marcapasso [presente]	<i>Strepto sp</i>	Ausentes	Levofloxacina/4 semanas
F/65	Doença degenerativa	Prótese biológica aórtica [ausente]	<i>Strepto beta hemolítico não-A</i>	Ausentes	Ceftriaxona/3 semanas
M/65	Prolapso valvar com refluxo moderado	Valva mitral [ausente]	<i>Strepto viridans</i>	Ausentes	Ceftriaxona/3 semanas

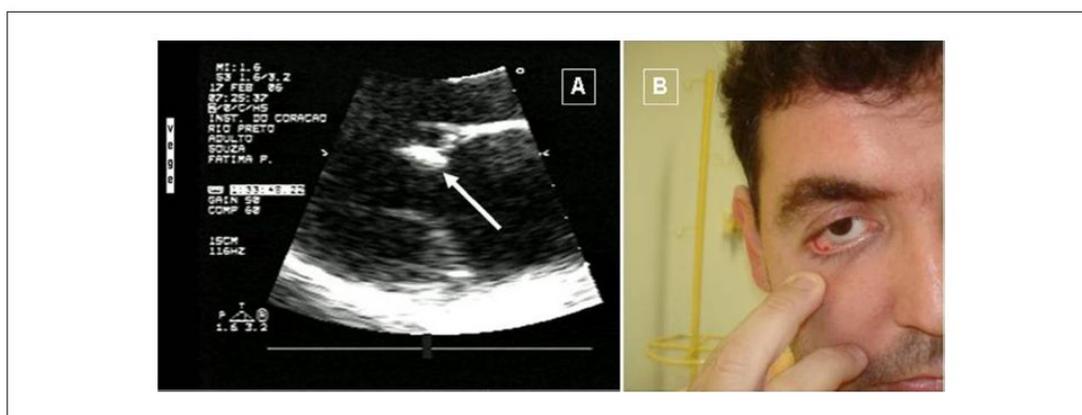


Fig. 1 - Aspectos ilustrativos de dois pacientes da série. No painel A, imagem ecocardiográfica mostrando vegetação consolidada na extremidade do folheto anterior da valva mitral (seta) e no Painel B, hemorragia conjuntival em paciente na fase aguda da endocardite.

convênio, um recebeu a medicação em casa, um recebeu no centro de saúde da prefeitura e outro em clínica privada.

Os pacientes eram examinados por um médico, uma vez por semana e diariamente eram entrevistados pelas enfermeiras responsáveis pela infusão do antibiótico. Não foram realizadas hemoculturas seriadas em face da boa evolução clínica mantida em todos os pacientes. Não houve intercorrência clínica alguma durante todo o tratamento ambulatorial.

Discussão

Historicamente, os pacientes com endocardite bacteriana permanecem internados durante todo o seu tratamento, recebendo antibióticos por via parenteral e com avaliação médica diária.

Recentemente, a possibilidade de se ter resolução da endocardite com tratamento mais curto, a habilidade em se administrar drogas parenterais em regime domiciliar e

pressões de ordem econômica tornaram mais frequentes o tratamento em regime ambulatorial, mesmo com resultados ainda limitados em face da inexistência de estudos de grandes coortes, com este tipo de abordagem^{5,6}.

Neste artigo, apresentamos o relato de tratamento em regime ambulatorial de 6 pacientes, com endocardite bacteriana por *Streptococcus*, com excelente evolução.

Quatro pacientes foram tratados com ceftriaxona, um paciente foi tratado com levofloxacina em virtude de reação alérgica à ceftriaxona e um paciente foi tratado com vancomicina por permanecer febril após 72 horas da introdução da ceftriaxona.

Quando o *Streptococcus* apresentava sensibilidade à ceftriaxona, este era o antibiótico de eleição, em virtude da comodidade posológica e baixo índice de complicações com a utilização deste fármaco. O tratamento completo programado foi de 4 semanas.

Relato de Caso

Dois pacientes foram tratados integralmente em regime ambulatorial, dois permaneceram por três semanas em regime ambulatorial e dois foram tratados ambulatorialmente por duas semanas. Esses dois últimos pacientes, tratados por mais tempo em regime hospitalar, o fizeram em virtude de problemas não relacionados com a infecção, mas sim por motivos puramente administrativos.

A incidência de endocardite bacteriana é de 1,7 a 6,2 casos por 100.000 pacientes-ano⁷, o que representaria uma expectativa de ocorrência de 7 a 24 casos, por ano, em nossa cidade, que tem aproximadamente 400.000 habitantes. Como foram tratados 6 pacientes em dois anos (um caso a cada 5,5 meses), isto equivale a 12,5% e 42,8% dos casos incidentes, o que nos parece uma proporção não desprezível, considerando-se o perfil de gravidade dessa doença.

O paciente que apresentava endocardite no eletrodo do marca-passo endocárdico foi tratado ambulatorialmente, em virtude de ser conhecida a boa evolução da endocardite quando acomete o lado direito do coração, mesmo quando o agente etiológico é o *Staphylococcus aureus*. O eletrodo do marca-passo foi retirado após completados 28 dias de administração do antibiótico.

A paciente com prótese biológica da valva aórtica foi incluída no estudo, pois o tratamento medicamentoso começou 5 dias depois do início da febre e a paciente apresentava ótimo estado geral.

Pacientes com endocardite não complicada, cuja etiologia seja por *Streptococcus viridans*, têm sido candidatos ao tratamento domiciliar⁸. Concordamos com a literatura quando afirma que a endocardite por *Streptococcus* é a mais adequada para tratamento ambulatorial, em virtude de sua menor agressividade quando diagnosticada precocemente.

Os maiores estudos prospectivos para tratamento ambulatorial de endocardite por *Streptococcus viridans* têm deixado os pacientes em regime hospitalar, em média, por 8 dias, antes de liberar para complementação com tratamento domiciliar⁸. Temos a opinião, porém, de que é possível até

mesmo evitar a fase de internação, quando o diagnóstico da endocardite é realizado precocemente e o paciente não apresenta fatores de risco.

Costa e cols.⁹, avaliando retrospectivamente uma expressiva casuística brasileira de 186 casos consecutivos confirmados de endocardite, detectaram, por análise multivariada, 7 variáveis preditoras de mortalidade: idade igual ou maior a 40 anos; classe funcional IV ou presença de choque; presença de arritmias ou distúrbios de condução; presença de extensa destruição valvar, abscesso ou prótese; sepse não responsiva a tratamento antibiótico; e vegetações grandes (> 10 mm) e móveis.

Outros critérios importantes que devem ser considerados na seleção de pacientes para utilização desse tipo de abordagem são: presença ou não de prótese cardíaca; função renal prejudicada; idade avançada; e a presença de sintomas ou sinais de insuficiência cardíaca.

Conclusão

A endocardite bacteriana estreptocócica pode ser tratada em regime ambulatorial, em casos muito bem selecionados, nos quais não exista concomitância de fatores agravantes, com consequente benefício para o paciente e para o sistema de saúde.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Sirio Hassem Sobrinho pela FAMERP.

Referências

1. Carvalho C, Bestetti RB, Godoy M, Cury P, Leme Neto AC. Fístula aorta-ventrículo direito: uma complicação inesperada da endocardite bacteriana. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 85 (5): 346-7.
2. Poretz DM, Eron LJ, Goldenberg RI, Gilbert AF, Rising J, Sparks S, et al. Intravenous antibiotic therapy in the outpatient setting. *JAMA*. 1982; 248(3): 336-9.
3. Durack DT, Karchmer AW, Blair R, Wilson W, Dismukes W, Tice AD, et al. Home intravenous antibiotic therapy [letter]. *Am J Med*. 1993; 94: 114-5.
4. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VC, Ryan T, et al: Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 633-8.
5. Gilbert DN, Dworkin RJ, Raber SR, Leggett JE. Outpatient parenteral antimicrobial drug therapy. *N Engl J Med*. 1997; 337: 829-39.
6. Tice AD. *Handbook of outpatient parenteral therapy for infectious diseases*. New York: Scientific American Medicine Inc; 1997.
7. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, Kinnam JL, Levison ME. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990. *Am J Cardiol*. 1995; 76: 933-6.
8. Andrews MM, von Reyn CF. Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 203-9.
9. Costa MA, Wollmann DR Jr, Campos AC, Cunha CL, Carvalho RG, Andrade DF, et al. Risk index for death by infective endocarditis: a multivariate logistic model. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2007; 22 (2): 192-200.

8. ANEXOS



ANEXO 1

FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Autarquia Estadual - Lei n.º 8899 de 27/09/94
(Reconhecida pelo Decreto Federal n.º 74.179 de 14/06/74)

Parecer n.º 330/2007

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O Protocolo n.º **5007/2007** sob a responsabilidade de **Sírio Hassem Sobrinho** com o título "Tratamento domiciliar da endocardite bacteriana", está de acordo com a Resolução CNS 196/96 e foi aprovado por esse CEP.

Lembramos ao senhor(a) pesquisador(a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) **deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo**, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, para conhecimento deste Comitê. **Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.**

São José do Rio Preto, 10 de setembro de 2007.


Prof. Dr. Antonio Carlos Pires
Coordenador do CEP/FAMERP

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Eu,.....,portador do
RG.....,

Concordo em ser submetido ao tratamento ambulatorial de Endocardite Infeciosa, sabendo ser uma doença de grande morbimortalidade independentemente dos cuidados a que serei submetido. As complicações mais freqüentes são: embolização, fenômenos vasculares, instabilidade hemodinâmica, aneurisma micótico e bloqueio atrioventricular. Caso haja qualquer intercorrência significativa o tratamento ambulatorial é suspenso e então será prosseguido em regime hospitalar. Em algumas situações a intervenção cirúrgica será necessária. O tratamento mínimo será de quatro semanas.

Estou consciente que pode haver mudança nas dosagens da medicação, assim como, o tipo de medicamentos que farão parte do tratamento. Nenhuma indústria farmacêutica estará envolvida no custo, planejamento ou orientação deste tratamento, portanto, não haverá conflito de interesses.

Estou da mesma forma ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique em qualquer forma de constrangimento entre o médico que me assiste e eu, que se dispõe a continuar o meu tratamento em qualquer circunstância.

Autorizo ao médico que me assiste a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento desde que seja assegurado o anonimato.

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordo com todos os termos deste consentimento informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta minha e de meu médico.

Nome do paciente:

RG:

Sexo:

Idade:

Endereço

Assinatura:

Nome do médico: Sirio Hassem Sobrinho

RG: 7570465

CGC: 01876451831

Endereço: Rua Independência 2935 ap 92

Assinatura e carimbo: