

## FATORES DETERMINANTES DA LETALIDADE APÓS CIRURGIA PARA ENDOCARDITE INFECCIOSA

CHARLES ANDRÉ\*, MARCOS MARTINS DA SILVA\*\*,  
EDUARDO JORGE CUSTODIO DA SILVA\*\*\*, MÁRCIA ARAÚJO SOUZA\*\*\*,  
EDUARDO SÉRGIO BASTOS\*\*\*\*, SÉRGIO AUGUSTO PEREIRA NOVIS\*\*\*\*\*

**RESUMO** - Estudamos a influência de dados demográficos, fatores predisponentes, aspectos clínicos, variáveis operatórias sobre a evolução em 39 pacientes operados por endocardite infecciosa (EI). Utilizamos os testes *t* de Student,  $\chi^2$  ou exato de Fisher em análises univariadas, regressão logística para determinação de fatores adversos independentes. O impacto do número destes fatores sobre a evolução foi estudado pelo teste exato de Fisher. Valvas mais afetadas: aórtica (20) e mitral (16); germes mais comuns: *Staphylococcus aureus* (12) e *Streptococcus sp* (10). Cirurgia de emergência e a presença de coma seis horas após a operação elevaram a letalidade ( $p=0,001$  e  $p=0,0015$ ), bem como infecção pelo *S.aureus* ( $p=0,023$ ) e presença de complicações neurológicas ( $p=0,097$ ). A concomitância de dois ou três destes fatores elevou particularmente a letalidade ( $>76,9\%$ ). Pacientes com EI devem receber cuidadosa avaliação quanto a indicação cirúrgica nas fases iniciais da doença, já que a concomitância de variáveis adversas e cirurgias em caráter de emergência elevam fortemente a letalidade por EI.

**PALAVRAS-CHAVE:** endocardite, letalidade hospitalar, complicações pós-operatórias.

### Postoperative mortality in infective endocarditis: determinant factors

**ABSTRACT** - The factors leading to high postoperative mortality in active infective endocarditis (IE) are poorly defined. We studied patients operated at an University Hospital between March 1978 and April 1992. We hypothesized that the summation of potential adverse factors would strongly increase mortality after surgery. We studied 39 patients (28 men), age range 13-70 years (mean $\pm$ SD =32 $\pm$ 16) operated during active IE (time from onset 52 $\pm$ 48 days). Predisposing factor: rheumatic valvar disease in 14 cases, intravenous drug use in 5. Affected valves: aortic in 14, mitral in 10, tricuspid in 8, multiple structures in 7. In most cases, *S aureus* (12) or *Streptococcus sp* (10) was isolated in blood cultures. Surgery was indicated in most patients because of heart failure (30), multiple embolic complications (17) or treatment failure (14). The possible adverse influence of specific demographic characteristics, clinical features and surgical variables was assessed by the Student *t* test or the  $\chi^2$  test. Also, multiple regression analysis was performed in order to identify independent adverse factors for increased mortality. Positive correlations were further investigated with the  $\chi^2$  test to assess whether an increasing number of adverse factors could identify a special subset of patients with markedly elevated death risk. Fourteen patients (36%) died after surgery. Emergency surgery ( $p = 0.001$ ), the presence of coma 6 hours after surgery ( $p = 0.0015$ ) and *S. aureus* infection ( $p = 0.023$ ) were all associated with increased mortality. The presence of neurological complications was correlated with a high mortality (54% vs. 27%). However this increase was of dubious statistical significance ( $p = 0.097$ ). Multiple regression analysis confirmed *S. aureus* and emergency surgery as independent adverse factors for increased mortality. When put together, an increasing number of adverse factors was highly predictive of a fatal outcome, even

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Faculdade de Medicina (FM) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); \*Professor Assistente de Neurologia da FM/UFRJ; \*\*Professor Auxiliar de Neurologia da FM/UFRJ; \*\*\*Mestrando de Clínica Médica (Setor de Neurologia) da FM/UFRJ; \*\*\*\*Professor Adjunto de Cirurgia Cardíaca da FM/UFRJ; \*\*\*\*\*Professor Titular de Neurologia da FM/UFRJ. Trabalho apresentado no XIV Congresso Brasileiro de Neurologia - Porto Alegre - RS em 1992 e no Third International Conference on Stroke: Heart and Brain (Praga, República Tcheca, outubro-1995). Aceite: 21-fevereiro-1997.

Dr. Charles André- Serviço de Neurologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho UFRJ - Avenida Brigadeiro Trompowsky s/n, 10º andar - 21941-590 Rio de Janeiro RJ - Brasil.

after exclusion of that evaluated after surgery (level of consciousness). Patients with two or three adverse factors had a very high mortality rate (>76.9%). Mortality following surgery for active IE is increased in patients operated on an emergency basis especially if the infection is caused by *S. aureus*. The presence of neurological complications may also be associated with worse outcome. Early consideration of surgery should reduce the high mortality in patients with active IE.

**KEY WORDS:** endocarditis, hospital mortality, postoperative complications.

A endocardite infecciosa (EI) é uma das afecções cardiológicas com maior taxa de letalidade. Esta taxa varia em diferentes séries de 10 a 40%, conforme o agente etiológico envolvido<sup>3</sup>. A maior parte dos pacientes é tratada com quimioterapia antimicrobiana. Entre os pacientes com alto risco, porém, há os que necessitam de intervenção cirúrgica<sup>6</sup>.

Os autores analisaram os prontuários dos pacientes operados no HUCFF/UFRJ em virtude de EI entre 1978 e 1992, com o objetivo de determinar os fatores demográficos, clínicos e operatórios preditivos de morte após a operação.

## PACIENTES E MÉTODOS

A análise de todos os casos de cirurgia valvar no período de março-1978 a abril-1992 revelou que 39 pacientes foram operados no curso de sua hospitalização inicial por EI, durante ou após o término da antibioticoterapia específica.

Foram analisados 28 homens e 11 mulheres, operados com idade entre 13 e 70 anos (32±16). O intervalo médio entre o início da doença e o ato operatório foi de 52±48 dias. As condições predisponentes ao desenvolvimento da EI, valvas afetadas, germes causadores e indicações primárias para a intervenção cirúrgica são apresentadas na Tabela 1.

Previamente à cirurgia, ocorreram complicações neurológicas em 16 casos: alteração do nível de consciência, 8; hemiparesia, 6; síndrome meníngea, 5; convulsões, 3; defeito de campo visual, 1.

O procedimento cirúrgico consistiu habitualmente de troca da valva acometida por prótese mecânica em 2/3 dos casos. Próteses biológicas e tricuspídectomia foram utilizadas nos casos restantes. Foram utilizados a circulação extra-corpórea, pinçamento aórtico, hipotermia moderada (28°C), e solução cardioplégica cristalóide gelada. Na anestesia foram utilizados fentanil, óxido nítrico e oxigênio.

O tempo total de operação variou de 150 a 375 minutos (239±60); o tempo de circulação extra-corpórea de 30 a 135 minutos (86±37). Durante o período perioperatório ocorreram complicações em 16 casos: arritmias ventriculares, 6; hemorragia necessitando transfusão, 6; choque, 4; falência de desfibrilação, 1; e parada cardiorrespiratória pré-operatória, 1.

Tabela 1. Características clínicas (n=39)<sup>1</sup>.

Fator predisponente	Indicação cirúrgica <sup>2</sup>	Agente causal
Febre reumática 14	falência cardíaca 30	<i>S. aureus</i> <sup>3</sup> 12
Abuso de drogas 5	embolização múltipla 17	<i>Streptococcus sp</i> 10
Prótese valvar 2	falência terapêutica 14	<i>S. epidermidis</i> 2
Valva aórtica bicúspide 3	insuficiência valvar aguda 4	desconhecido <sup>4</sup> 15
Outros 3	distúrbio de condução 4	
Desconhecido 12	abscesso perivalvar 3	
	disfunção protética 2	

1, a soma das indicações cirúrgicas supera 39 em função da concomitância das mesmas em diversos pacientes; 2, cirurgia emergencial; 15 casos; 3, um caso associado a *Pseudomonas sp*; 4, tratamento prévio à internação em todos os casos.

Tabela 2. Letalidade pós-operatória em endocardite infecciosa (n=39).

Fator estudado	Letalidade % (n)	p
cirurgia emergencial *	67% (10/15)	0,001
coma 6h após cirurgia	86% (6/7)	0,0015
infecção por <i>S. aureus</i>	62% (8/13)	0,023
complicação neurológica	54% (7/13)**	0,097
Total	36% (14/39)	

\*15 casos - complicações presentes: falência cardíaca (14); embolização múltipla (8); falência terapêutica (6); distúrbios de condução (2). \*\*Alteração do nível de consciência (8); hemiparesia (5); irritação meníngea (4); convulsões (3); outros (2); 3 pacientes excluídos por doença neuropsiquiátrica prévia.

Tabela 3. Regressão logística: letalidade prevista como função de infecção pelo *S. aureus* e cirurgia emergencial.

Variável	Letalidade	Razão das chances (95% CI)
Cirurgia emergencial <sup>1</sup>	52%	12,8 (2,0 - 79,5)
Infecção por <i>S. aureus</i> <sup>2</sup>	38%	7,3 (1,1 - 47,5)
Ambos	89%	

1) P=0,001; 2) P=0,02.

Faleceram após a operação 14 pacientes (36%). As causas específicas de morte nesses casos foram: choque cardiogênico, 7; arritmia ventricular refratária, 2; complicações septicêmicas, 2; lesão neurológica, 2; tamponamento cardíaco, 1.

Foi estudada a possível influência de 13 variáveis sobre a letalidade: idade, sexo; condição predisponente, valva afetada, germe; duração da doença até a operação; indicação cirúrgica, cirurgia de emergência, morbidade neurológica; tempo de cirurgia, tempo de circulação extra-corpórea, intercorrências perioperatórias; nível de consciência no pós-operatório (6 horas).

Foram utilizados o teste *t* de Student para amostras independentes no estudo das variáveis contínuas (idade, duração da doença, tempo de cirurgia e de circulação extra-corpórea); e o teste do  $\chi^2$  nos casos restantes (teste exato de Fisher quando o  $\chi^2$  não pôde ser aplicado). As variáveis que exibiram correlação com maior letalidade pelos métodos mencionados acima foram adicionalmente estudadas mediante análise de regressão logística (SAS)<sup>9</sup> para identificação de fatores adversos independentes determinantes da letalidade. Buscamos ainda determinar a possível influência do número de fatores adversos sobre a evolução. Tal influência foi analisada pelo teste exato de Fisher em tabela 4x2 (SAS)<sup>9</sup>. Além disto, investigamos a eventual existência de um ponto de corte nos valores desta variável. A hipótese testada pode ser assim formulada:

"A letalidade após operação por endocardite infecciosa é proporcional ao número de fatores prognósticos adversos".

Foram considerados estatisticamente significativos os valores de  $p \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

A Tabela 2 revela as variáveis que se associaram significativamente ao aumento da letalidade à análise univariada. A natureza emergencial da operação (principalmente por falência cardíaca) e a presença do estado de coma 6 horas após seu término revelaram-se preditores particularmente valiosos de evolução desfavorável, seguidos pela detecção de *Staphylococcus aureus* como germe causal. Embora não significativa, observa-se tendência de associação entre a presença de complicações neurológicas e a letalidade (duplicação da letalidade: 54% versus 27%).

O estudo por regressão logística das três variáveis pré-operatórias detectadas à análise univariada (cirurgia emergencial, infecção pelo *S. aureus* e complicações neurológicas) confirmou as duas primeiras como fatores adversos independentes determinantes da letalidade pós-operatória (Tabela 3). Pacientes com EI por *S. aureus* submetidos a cirurgia em caráter emergencial faleceram em 89% dos casos.

O tempo médio total de cirurgia foi discretamente maior em casos de óbito (227,8±65,1 versus 258,4±43,7;  $p=0,1251$ ) e o tempo de circulação extra-corpórea discretamente inferior (84,6±39,2 versus 89,7±32,8;  $p=0,6816$ ). Essas diferenças se mostraram, porém, insignificantes. O



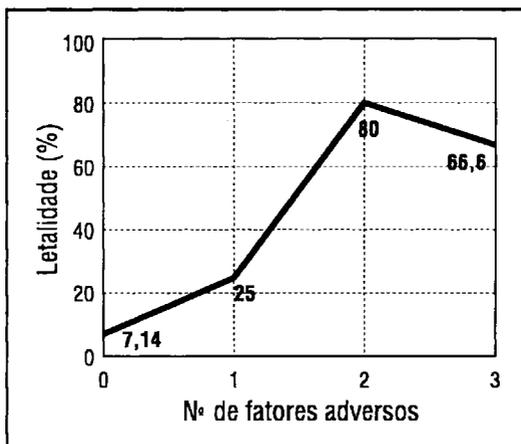


Fig 1. Letalidade por endocardite infecciosa em função do número de fatores adversos. Observa-se a grande ascensão da letalidade em pacientes com dois ou mais fatores adversos no período pré-operatório.

Além disso, pudemos demonstrar um ponto de corte nítido, que permite doravante quantificar, em um caso individual, a letalidade esperada após a cirurgia. É possível, assim, caracterizar um grupo de pacientes com alta letalidade, que exibem dois ou três dos seguintes fatores adversos: EI causada por *S. aureus*, cirurgia considerada emergencial, presença de complicações neurológicas. Por outro lado, pacientes que não exibem quaisquer desses fatores ou com apenas um deles exibem menor letalidade (Fig 1).

Nossos achados indicam grande aumento da letalidade nos pacientes operados em caráter de emergência, o que atesta a importância da indicação rápida e precisa deste procedimento na tentativa de evitar descompensação clínica irreversível. Vários autores defendem a intervenção cirúrgica nas fases iniciais da doença<sup>1-3,5-7,10,11</sup>. Argumenta-se que, enquanto se espera a obtenção de um campo cirúrgico estéril, a lesão miocárdica em pacientes com disfunção hemodinâmica continua evoluindo e, frequentemente, associa-se a deterioração da função renal ou neurológica. Estes fatores dificultariam a obtenção de bons resultados no pós-operatório ou estariam associados a sequelas graves<sup>7</sup>, de modo a transformar um procedimento eletivo com letalidade relativamente baixa em intervenção emergencial com alta letalidade<sup>5</sup>.

Observamos nítida correlação prognóstica no que tange ao isolamento do *S.aureus* como agente etiológico. Devemos destacar que em 75% dos pacientes que faleceram e apresentavam dois fatores adversos esta bactéria foi isolada. Isto parece indicar a importância do *S. aureus* no surgimento de outros fatores adversos como, por exemplo, morbidade neurológica e acometimento cardíaco mais grave<sup>4,6,8</sup>.

No presente estudo, o aumento da letalidade pós-operatória causado pela presença de complicações neurológicas antes da cirurgia não alcançou significância estatística, enquanto *variável isolada*, talvez em função do número reduzido de pacientes. Com efeito, Hannachi e col.<sup>1</sup> citam como fator de pior prognóstico a existência de coma. Em contrapartida, Salgado e col<sup>8</sup> reportaram pouca relevância estatística ao correlacionar a presença de complicações neurológicas e letalidade por EI. Nenhum dos dois autores faz menção específica aos pacientes que necessitavam de tratamento cirúrgico.

Em conclusão, nossos achados demonstram a importância prognóstica de fatores adversos tais como o caráter emergencial da cirurgia, o isolamento do *S. aureus*, talvez a presença de morbidade

nerológica e, mais ainda, efeito sinérgico quando da concomitância de dois ou mais fatores. Assim sendo, a avaliação cirúrgica nas fases iniciais da EI, sobretudo quando causada por *S. aureus*, pode permitir redução significativa da alta letalidade revelada neste e em outros estudos.

**Agradecimentos** - Somos gratos à Sr<sup>a</sup> Rosângela A. M. Noé, da Comissão de Investigação Científica - HUCFF, pelo suporte estatístico a este estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Hannachi N, Béard T, Ismail MB. Les complications neurologiques des endocardites infectieuses. Arch Mal Cœur 1991;84:81-86.
2. Janatuinen MJ, Vänttinen EA, Nikoskelainen J, Iinberg MV. Surgical treatment of native valve endocarditis. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1990;24:181-185.
3. Jubair KA, Fagh MRA, Ashmeg A, Belhaj M, Sawyer W. Cardiac operations during active endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:487-490.
4. Kanter MC, Hart RG. Neurologic complications of endocarditis. neurology 1991;41:1015-1020.
5. Korzeniowski OM, Kaye D. Infective endocarditis. In Braunwald E (ed). Heart disease: a textbook of cardiovascular disease. Ed 4. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1078-1105.
6. Lerbalestier RI, Kinchla NM, Aranki SF, Couper GS, Collins JJ, Cohn LH. Acute bacterial endocarditis: optimising surgical results. Circulation 1992;86(Suppl. II):II-68-II-74.
7. Middlemost S, Wisenbaugh T, Meyerowitz C, Teeger S, Essop R, Skoularigis J, Cronje S, Sareli P. A case for early surgery in native left-sided endocarditis complicated by heart failure: results in 203 patients. J Am Coll Cardiol 1991;18:663-667.
8. Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF, Nichols TR, Beck GJ. Neurological complications of endocarditis: a 12-year experience. Neurology 1989;39:173-178.
9. Sas Institute Inc., SAS/STAT® User's Guide: version 6, Ed 4. Cary NC (USA). SAS Institute Inc., 1989, Volume 2.
10. Varstela E, Verkkala K, Pohjola-Sintonen S, Valtonen V, Maamies T. Surgical treatment of infective aortic valve endocarditis. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1991;25:167-174.
11. Watanabe G, Haverich A, Speier R, Dresler C, Borst HG. Surgical treatment of active infective endocarditis with Paravalvular Involvement. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107:171-177.