

# Endocardite Infecçiosa por *Haemophilus parainfluenza*

Infectious endocarditis caused by *Haemophilus parainfluenza*



Natália Totti Martins<sup>1\*</sup>

Aline Santos Ibanes<sup>1</sup>

Victor Garcia Nunez<sup>1</sup>

Victória Spinola Duarte de-Oliveira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Infectologia Emilio Ribas - São Paulo - SP - Brasil



Submetido: 30 Janeiro 2024

Aceito: 19 Fevereiro 2024

Publicado: dia mês ano

\*Autor para correspondência:

Natália Totti Martins

E-mail: nat.tmartins@icloud.com

## RESUMO

A endocardite infecciosa por bactérias do grupo HACEK - *Haemophilus* spp. (excluindo *Haemophilus influenza*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae* é rara. Os pacientes acometidos são mais jovens e costumam ter fatores predisponentes, como por exemplo doenças cardíacas. A infecção caracteriza-se por um curso clínico insidioso, de apresentação subaguda, com atraso médio no diagnóstico de um a três meses, o que pode estar relacionado à formação de vegetações valvares com maior tamanho e consequente maior risco de embolização. Este relato descreve um caso de uma menina jovem, previamente hígida, cuja queixa clínica principal era cefaleia com febre. A suspeita diagnóstica surgiu apenas após o crescimento de *H. parainfluenza* em hemocultura, confirmada pela visualização ecocardiográfica de uma vegetação aderida ao folheto posterior da valva mitral. Houve boa resposta clínica ao tratamento com ceftriaxone por seis semanas, no entanto foi necessária a cirurgia para troca valvar depois de três meses.

**Descritores:** Endocardite; Endocardite Bacteriana; Infecções por *Haemophilus*; *Haemophilus parainfluenzae*; Relatos de Casos.

## ABSTRACT

Infective endocarditis caused by bacteria from the HACEK group - *Haemophilus* spp. (excluding *Haemophilus influenza*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* and *Kingella kingae* - is rare; affected patients are usually young and present with predisposing factors, such as heart disease. The infection is characterized by an insidious clinical course of subacute presentation, with an average delay in diagnosis of one to three months, which may be related to the formation of larger valve vegetations and a consequent increased risk of embolization. This report describes a case of a young, previously healthy girl whose primary clinical complaint was headache and fever. The diagnostic suspicion arose after *Haemophilus parainfluenza* positive blood culture and was confirmed by the echocardiographic visualization of a vegetation adhering to the posterior leaflet of the mitral valve. There was a good clinical response to treatment with ceftriaxone for six weeks; however, after three months, surgery for valve replacement was necessary.

**Headings:** Endocarditis; Endocarditis, Bacterial; *Haemophilus* Infections; *Haemophilus parainfluenzae*; Case Reports.

## INTRODUÇÃO

A endocardite infecciosa (EI) causada por bactérias do grupo HACEK (acrônimo formado pelas iniciais dos gêneros *Haemophilus* spp., excluindo *Haemophilus influenzae*; *Aggregatibacter* spp.; *Cardiobacterium* spp.; *Eikenella* spp. e *Kingella* spp.) é rara, sendo responsável por 1 a 3% de todos os casos<sup>1</sup>. São bactérias gram-negativas fastidiosas, agrupadas

DOI: 10.5935/2764-734X.e20240236

didaticamente devido a algumas características comuns que elas compartilham entre si, tais como a sua presença na microbiota faríngea, sua baixa virulência e a capacidade de provocarem infecções clinicamente semelhantes, incluindo a EI. Caracterizam-se por um curso clínico insidioso de apresentação subaguda, levando a um atraso médio no diagnóstico de um a três meses<sup>1</sup>. Os pacientes com EI por HACEK são mais jovens, costumam ter fatores predisponentes de doenças cardíacas pré-existentes e frequentemente possuem má dentição, sendo que as valvas nativas preferencialmente acometidas são a aórtica (30-49%) e a mitral (45-50%)<sup>1,2</sup>.

Este relato tem como objetivo ilustrar a EI provocada por uma bactéria do grupo HACEK com sua epidemiologia, apresentação e resolução típicas, ressaltando ainda que manifestações neurológicas podem estar dentre os primeiros sinais clínicos da doença, o que por sua vez também provoca confusão diagnóstica e atraso terapêutico.

## RELATO DE CASO

Paciente feminina, 15 anos, parda, natural da região oeste do Rio Grande do Norte (área urbana), procedente de São Paulo (Estado de São Paulo) há cerca de um mês. Mora com o pai, a madrasta e o irmão mais novo, cursando o primeiro ano do ensino médio. Foi admitida em pronto-socorro (PS) de Hospital Universitário com quadro de cefaleia iniciada há oito dias, unilateral mas migratória entre os lados da cabeça, de caráter progressivo e intensidade 7 (sete) na “Escala Visual da Dor”, associada a náuseas e vômitos. Relatava picos febris diários de 38,6°C, sudorese e tremores há cinco dias da internação. Previamente hígida, negava uso de medicações contínuas, etilismo, tabagismo ou uso de outras substâncias. Informou ter calendário vacinal completo, negava doenças ou internações prévias e relatava acompanhamento com psicóloga por episódio depressivo.

Ao exame físico da admissão, apresentava-se em regular estado geral, descorada +/4, acianótica, sonolenta, eupneica (saturação periférica de 97% em ar ambiente), com pressão arterial aferida de 100/60mmHg e frequência cardíaca de 112bpm. Manifestava dor e rigidez cervical durante a dorsiflexão da cabeça, mas com sinal de Brudzinsky negativo; pupilas eram isocóricas e fotorreagentes. Força e sensibilidade estavam preservadas em ambos os membros. A ausculta cardíaca revelou bulhas normofonéticas em dois tempos, sem sopros. A ausculta pulmonar, o exame físico do abdome, das extremidades, pele e fâneros não encontraram alterações relevantes. Foram coletadas

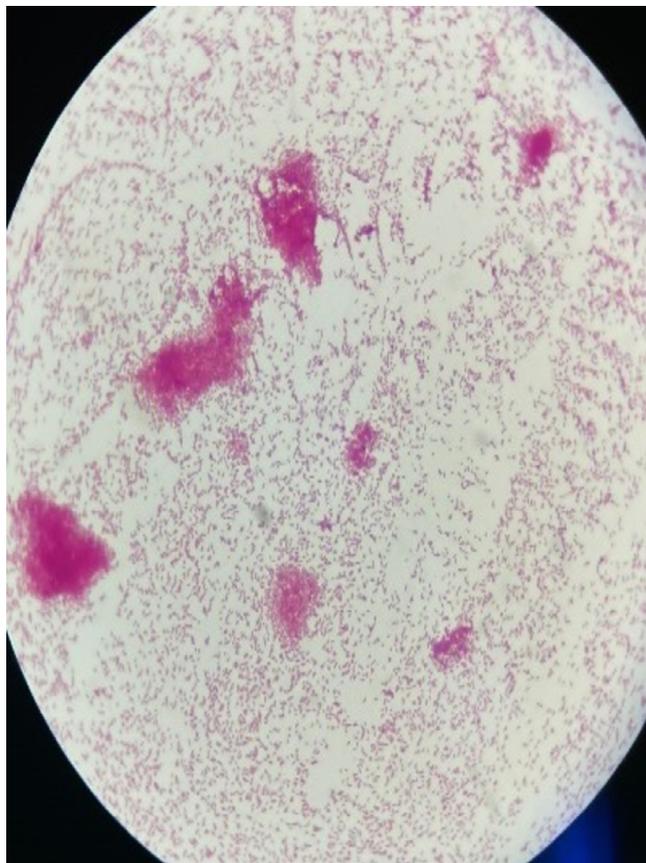
hemoculturas periféricas e demais exames laboratoriais, cujos principais resultados foram: Hb: 10,3g/dl; Ht: 29%; leucócitos: 10.460mm<sup>3</sup>; plaquetas: 105.000ml/mm<sup>3</sup>; sódio sérico: 128mEq/l; potássio: 4,2mEq/l; creatinina: 0,65mg/dl; ureia: 19mg/dl; INR (razão normalizada internacional) de 1,32. A sorologia para infecção pelo HIV foi negativa, assim como o exame de RT-PCR (transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase) para SARS-CoV-2.

A tomografia de crânio não apresentou lesões expansivas, hemorragias ou achados agudos no parênquima cerebral, permitindo a punção lombar para coleta de líquido com segurança. Sua análise revelou aspecto límpido e incolor, celularidade de 1/mm<sup>3</sup>, proteínas 14mg/dl, glicose 61mg/dl, lactato 15mg/dl; a coloração pelo Gram, culturas e tinta da china foram negativas.

Devido à hipótese de hiponatremia sintomática, foi inicialmente instituída terapêutica com cloreto de sódio (NaCl) a 3%. Permaneceu em observação no PS durante dois dias mantendo febre e taquicardia, surgindo dor à palpação em flanco direito. Diante de um exame de urina tipo 1 e ultrassonografia de rins e vias urinárias normais, foi descartada pielonefrite. Todavia decidiu-se, mesmo assim, pela introdução de antibioticoterapia com ceftriaxona 2g/dia. No terceiro dia apresentou melhora da sonolência e das náuseas, quando a equipe médica foi informada pelo laboratório de microbiologia sobre o crescimento de cocobacilos Gram-negativos na hemocultura (decorridas 29 horas do momento da coleta), com posterior identificação de *Haemophilus parainfluenzae* multissensível por método automatizado (Figura 1).

Diante deste resultado, foi solicitado ecocardiograma transtorácico (ECOTT) que evidenciou a valva mitral com prolapso de ambas as cúspides, bem como uma imagem ecogênica móvel de 17x9mm aderida ao seu folheto posterior, gerando refluxo discreto a moderado. Este achado compatível com uma vegetação de EI foi ratificado por ecocardiograma transesofágico realizado após 10 dias do início do tratamento com ceftriaxona. Feita a confirmação diagnóstica de EI, a equipe médica recoletou a história clínica com a paciente, descobrindo que a mesma havia sido submetida à extração dentária por episódio de cárie há três meses do início dos sintomas (Figura 2).

Novos pares de hemocultura foram coletados diariamente e por três dias consecutivos a partir da primeira coleta, os quais não apresentaram crescimento bacteriano desde o primeiro dia da antibioticoterapia, a qual foi mantida por seis semanas. Neste ínterim, a



**Figura 1.** Numerosos cocobacilos Gram-negativos identificados na hemocultura de sangue periférico.



**Figura 2.** Observa-se área friável e com tecido necrótico na região do 1º molar inferior direito previamente extraído.

paciente foi transferida para serviço especializado de cardiologia para ser avaliada quanto à necessidade de eventual intervenção cirúrgica, a qual não foi indicada pelo fato da vegetação se encontrar no folheto posterior da valva mitral. Também não foi indicada anticoagulação para prevenção embólica. Decorridos três meses da alta hospitalar, entretanto, a paciente apresentou-se com dispneia no retorno ambulatorial, sendo constatada insuficiência mitral importante em nova ecocardiografia. Nesse contexto foi submetida, então, à cirurgia para troca valvar. Conforme dados de prontuário, não houve intercorrências e a paciente apresentou melhora clínica importante no pós-operatório imediato, recebendo alta já assintomática para acompanhamento ambulatorial a longo prazo.

## DISCUSSÃO

Esse relato corresponde às características mais comuns da EI provocada pelo grupo HACEK (paciente com idade jovem, curso clínico insidioso, vegetações maiores), trazendo ainda um fator desencadeante frequente, embora só tardiamente evidenciado: o procedimento odontológico.

A cefaleia foi o principal sintoma apresentado pela paciente e, como tal, acabou se tornando um fator confundidor para a formulação de hipóteses diagnósticas. As manifestações neurológicas, no entanto, sabidamente podem ser o primeiro sinal clínico de uma EI, incluindo outros sintomas isolados como convulsões ou neuralgia do trigêmeo<sup>3</sup>. Outra complicação neurológica da EI é a meningite, relatada em até 3,5% dos pacientes. Tipicamente, um padrão asséptico no líquido cefalorraquidiano com uma leve pleocitose mononuclear pode ser encontrado. Esse padrão asséptico pode ser devido à inflamação para-meníngea, pré-tratamento com antibióticos, ou mesmo à baixa carga bacteriana no líquido cefalorraquidiano<sup>3</sup>. Outros fenômenos direta ou indiretamente relacionadas à EI incluem episódios isquêmicos transitórios, hemorragia intracerebral ou subaracnóideia, encefalopatia tóxica e abscessos cerebrais, sendo que embolias cerebrais clinicamente silenciosas ocorrem em 35-60% destes pacientes<sup>4</sup>.

A hemocultura é o exame mais importante na propedêutica armada inicial da EI<sup>4,5</sup> – a recomendação é que pelo menos três pares de cultura sanguínea sejam obtidos antes do início da terapia antibiótica<sup>4,6</sup>. Segundo

a revisão dos “critérios de DUKE” recém publicada, em 2023<sup>6</sup>, as bactérias do grupo HACEK são classificadas como “típicas” na EI devido ao seu crescimento em hemocultura estar fortemente associado à endocardite, fato que lhes confere inclusive o *status* de um critério “maior” quando isoladas em dois ou mais conjuntos de amostras<sup>6</sup>. Por outro lado, ao serem raramente isoladas em hemoculturas de pacientes sem endocardite, existe o argumento de que apenas uma cultura sanguínea positiva já pode ser suficiente para validar este diagnóstico<sup>7</sup>. Em um estudo realizado na Nova Zelândia, foram identificados 87 casos de bacteremia do grupo HACEK a partir de banco de dados eletrônicos. O valor preditivo positivo (VPP) global da bacteremia por HACEK para o diagnóstico de endocardite foi de 60%, variando conforme as espécies: de 0% (*E. corrodens*) a 100% (*A. actinomycetemcomitans*)<sup>7</sup>. A apresentação insidiosa da doença, com consequente atraso diagnóstico e terapêutico, é a principal evidência e explicação para as EI por HACEK desenvolverem vegetações de grande tamanho e com alta probabilidade de embolização<sup>1</sup>.

O tratamento de escolha é uma cefalosporina de terceira geração (ceftriaxona), levando a um desfecho favorável em até 90% dos casos<sup>4</sup>. Entre 40 e 70% dos casos, entretanto, faz-se necessária a cirurgia cardíaca, cuja taxa de mortalidade é de 5 a 10%<sup>3,8</sup>. A duração da terapia deve ser suficiente para erradicar completamente os microrganismos dentro das vegetações, calculada a partir do primeiro dia em que as culturas sanguíneas são negativas. Sendo assim, as hemoculturas devem ser obtidas a cada 24 a 72 horas, até que seja demonstrado que a infecção da corrente sanguínea tenha sido eliminada<sup>5</sup>. Tanto a *American Heart Association* (AHA) quanto a *European Society of Cardiology* (ESC), respectivamente as sociedades americana e europeia de cardiologia, recomendam a manutenção da cefalosporina por quatro semanas após a primeira hemocultura negativa em valvas nativas<sup>4,9</sup>.

O risco embólico associado à EI pelo grupo HACEK é muito alto, principalmente nas duas primeiras semanas<sup>4</sup>, com eventos ocorrendo em 20 a 50% dos pacientes. Pacientes com vegetações valvares maiores que 10mm de diâmetro têm maior risco de embolia, sendo esse risco ainda maior em pacientes com vegetações móveis e maiores que 15mm<sup>10</sup>. A cirurgia cardíaca precoce em pacientes de alto risco é fundamental para prevenir a embolização de vegetações<sup>4</sup>. Em contraste, as terapias médicas antitrombóticas ou trombolíticas não se mostraram benéficas<sup>9,10</sup>, sendo utilizadas apenas nos casos de EI do lado esquerdo, em pacientes previamente anticoagulados.

Em geral, as indicações cirúrgicas em pacientes com EI estão relacionadas à insuficiência cardíaca ou choque, evidência ou risco de infecção persistente e redução do risco embólico<sup>4</sup>. É importante ressaltar que as diretrizes da AHA e da ESC apresentam algumas divergências em relação às indicações cirúrgicas para prevenção de embolias. Na nossa paciente, por exemplo, segundo as recomendações da AHA<sup>9</sup>, de fato não haveria recomendações para o procedimento cirúrgico precoce, visto que a indicação com base apenas no tamanho da vegetação (maior que 10mm) se limita ao comprometimento da porção anterior da válvula mitral ou aórtica. Em contrapartida, a ESC<sup>4</sup> considera a possibilidade da cirurgia sempre que o tamanho da vegetação é maior que 10mm, independente da sua localização. Estas divergências reforçam a necessidade de uma discussão multidisciplinar para a decisão por uma terapia mais individualizada, avaliando-se consensualmente caso a caso.

## CONCLUSÃO

Esse relato de caso e a pequena revisão bibliográfica que ele suscitou ilustram bem o tipo de paciente e o curso clínico da EI causada por bactérias do grupo HACEK, a qual todavia costuma responder bem ao tratamento clínico. As frequentes vegetações valvares (atribuídas ao atraso no diagnóstico e tratamento), entretanto, representam um maior potencial de complicações estruturais a curto e médio prazo, sendo que as cirurgias para troca valvar não são incomuns nestes casos. Ainda faltam ensaios clínicos controlados e metanálises robustas para avaliar o benefício do uso profilático de antiagregantes e anticoagulantes para a redução do risco embólico, mantendo-se a antibioticoterapia e a cirurgia, quando indicada, como o binômio essencial para a prevenção embólica e a cura da EI.

*“Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License (CC-BY), os quais permitem acesso imediato e gratuito ao trabalho e autoriza qualquer usuário a ler, baixar eletronicamente, copiar, distribuir, imprimir, procurar, estabelecer um link para indexação, ou utilizá-lo para qualquer outro propósito legal, sem solicitar permissão prévia à Editora ou ao autor, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas.”*

## REFERÊNCIAS

1. Khaledi M, Sameni F, Afkhami H, Hemmati J, Dezfuli AAZ, Sanae MJ, et al. Infective endocarditis by HACEK: a review. *J Cardiothorac Surg.* 2022;17(1):185. DOI: 10.1186/s13019-022-01932-5

2. Chambers ST, Murdoch D, Morris A, Holland D, Pappas P, Almela M, et al. HACEK infective endocarditis: characteristics and outcomes from a large, multi-national cohort. *PLoS One*. 2013;8(5):e63181. DOI: 10.1371/journal.pone.0063181
3. Ferro JM, Fonseca AC. Infective endocarditis. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:75-91. DOI: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00007-2
4. Delgado V, Marsan NA, Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J*. 2023;44(39):3948-4042. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad193
5. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler Junior VG. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16059. DOI: 10.1038/nrdp.2016.59
6. Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, Athan E, Bayer AS, Chamis AL, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clin Infect Dis*. 2023;77(4):518-26. DOI: 10.1093/cid/ciad271
7. Yew HS, Chambers ST, Roberts SA, Holland DJ, Julian KA, Raymond NJ, et al. Association between HACEK bacteraemia and endocarditis. *J Med Microbiol*. 2014;63(Pt 6):892-5. DOI: 10.1099/jmm.0.070060-0
8. Gagliardi R, Sensi C, Flaminio G, De Canale E, Vettor R, De Carlo E. *Haemophilus parainfluenzae* endocarditis in a low-risk woman: a case report. *Clin Case Rep*. 2021;9(11):e05066. DOI: 10.1002/ccr3.5066
9. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler Junior VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1435-86. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000296
10. Mohananey D, Mohadjer A, Pettersson G, Navia J, Gordon S, Shrestha N, et al. Association of vegetation size with embolic risk in patients with infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(4):502-10. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.8653