

ASPECTOS PATOGÊNICOS E IMUNITÁRIOS DA ENDOCARDITE INFECCIOSA

SERGIO ROCCO JOÃO, MÁRCIA ROSANGELA BERTIM AFONSO, LAURO MARTINS JUNIOR,
BAYARD NOBREGA DE ALMEIDA JUNIOR, HUDSON HUBNER FRANÇA
Sorocaba, SP

Desde os relatos da endocardite infecciosa (EI) feitos por Osler, em 1885 e 1909^{1,2}, as características clínicas e histopatológicas da doença eram tidas como conseqüentes à invasão e agressão dos tecidos pelos microorganismos patogênicos. As manifestações extracardíacas eram consideradas como devidas a embolias provenientes da valva cardíaca infectada³.

Observações subseqüentes mostraram que algumas manifestações periféricas eram de origem não séptica^{4,5}. Gutman e col⁶ observaram depósitos de imunoglobulinas IgC e complemento na membrana basal renal à imunofluorescência, em nove pacientes com EI associada à insuficiência renal. A partir de então, começou-se a estudar, não apenas os aspectos histológicos, mas também as alterações sorológicas, que demonstravam a participação do sistema imunitário da doença, responsável - hoje se sabe - por muitas de suas manifestações periféricas.

ASPECTOS PATOGÊNICOS

Estudos clínicos e laboratoriais vêm esclarecendo os mecanismos envolvidos na patogênese da doença.

A devastação orgânica observada nas formas protraídas da doença, desproporcional à relativa pobreza microbiana das vegetações, sugere mecanismos diferentes de agressão, não ligados, unicamente, à virulência do germe.

Há diferenças marcantes nos processos fisiopatológicos e no curso clínico da EI aguda e subaguda⁷. A EI aguda costuma ser causada por microorganismos de maior virulência, acometendo valvas cardíacas normais em proporção maior, tendo vegetações maiores e mais friáveis; o comprometimento sistêmico é rápido e a doença fatal se não tratada precocemente. Na EI subaguda, os microorganismos são menos virulentos, fazem parte da flora normal do organismo e se instalam, geralmente, em defeitos endocárdicos pré-existentes.

Modelo experimental de EI

Estudos experimentais em animais têm trazido alguma luz aos aspectos da patogenia, historia natural, suscep-

tibilidade, profilaxia e tratamento.

Modelo simples para reproduzir EI em animais consiste na introdução de cateter de polietileno no sistema cardiovascular⁹ e indução de lesão vascular favorecedora de colonização por bactérias¹⁰.

A ponta do cateter, em contacto com a superfície endotelial ou endocárdica, leva à formação da endocardite trombótica não bacteriana (ETNB)¹³, que representa uma vegetação estéril composta de fibrina e plaquetas. Elas tornam-se facilmente infectadas, sendo os microorganismos depositados em sua superfície rapidamente cobertos por fibrina e plaquetas.

A EI reproduzida no coelho² tem curso clínico severo, mais agudo que a infecção no homem. Estudos realizados em suínos¹³ demonstraram que a EI experimental nestes animais é facilmente induzível, com curso clínico protraído e evolução semelhante à do homem. Jones¹⁴ conseguiu reproduzir a infecção endocárdica em 50% dos suínos, estudados sem dano valvar prévio. Os suínos possuem baixa atividade fibrinolítica sistêmica, associada à relativa resistência de suas plaquetas aos efeitos antiagregantes da prostaciclina¹⁵, o que poderia explicar a susceptibilidade desta espécie à EI.

Verifica-se que a permanência do cateter retarda a esterilização das vegetações infectadas e sua retirada acelera a cura espontânea.

Em relação ao local da vegetação no sistema vascular, foi possível reproduzir a infecção em diversos sítios¹¹. Na extracardíaca, a esterilização espontânea é mais rápida, a mortalidade é menor e a densidade bacteriana média inicial é mais baixa. Na intracardíaca, a densidade bacteriana média é alta e a infecção mais duradoura.

Na EI do lado esquerdo do coração, a mortalidade atinge 100%, após duas semanas, com culturas sanguíneas permanentemente positivas; ao contrário, na EI do lado direito, a evolução é raramente fatal e as culturas, em geral, estéreis. Não se conhecem os fatores que determinam a maior gravidade da EI no lado esquerdo do coração

A susceptibilidade das vegetações estéreis à infecção diminui com a idade das vegetações à medida que vai se estabelecendo a endotelização das lesões trombóticas.

Outro elemento que influi no desenvolvimento da EI são as características do inóculo bacteriano. Estafilococos e estreptococos produzem a infecção com mais facilidade que a *E. coli.*, necessitando de menor quantidade de germes para colonizar a vegetação.

Faculdade de Medicina de Sorocaba - PUC - SP.
Correspondência: Hudson Hübner França—Rua Paraná, 113 - CEP 111100 - Sorocaba, SP.

Fibronectina

Como vimos, a ETNB é ambiente favorável à aderência e reprodução de bactérias, para iniciar a EI. Há dano do endotélio com deposição de fibrina e plaquetas, formação da vegetação da ETNB^{7,16}, adesão e multiplicação das bactérias, deposição adicional de fibrina e plaquetas cobrindo o agente infectante e multiplicação dos microorganismos dentro da vegetação.

Vários estudos recentes sugerem ter a fibronectina participação importante na formação do trombo estéril e sua colonização.

A fibronectina é uma glicoproteína encontrada na matriz extracelular do endotélio. É exposta à corrente sanguínea quando o revestimento endotelial é lesado e durante o processo de reparo da lesão endotelial é produzida em grande quantidade. Existe sob duas formas: a solúvel no plasma e sólida na matriz extracelular dos tecidos, especialmente do endotélio; existe também, fazendo parte das plaquetas, onde é encontrada nos grânulos alfa. Liga-se avidamente ao colágeno e ao componente C1q do sistema do complemento; é liberada pelas plaquetas quando expostas ao colágeno, trombina e certas bactérias¹⁶.

A fibronectina é incorporada ao trombo através da ligação cruzada com o fator XIII ativado e representa 4,4% da massa do coágulo sanguíneo. Liga-se covalentemente à fibrina, podendo ser importante na adesão e migração de fibroblastos, células endoteliais e monócitos no local da lesão.

Tem sido demonstrado que certos microorganismos são capazes de se ligar à fibronectina, através de receptores específicos. São ligações covalentes¹⁷, extremamente difíceis de se romper e que podem explicar a relativa ineficácia dos polimorfonucleares leucócitos e monócitos para erradicar as bactérias da vegetação.

O número de receptores para fibronectina na bactéria correlaciona-se diretamente com sua virulência. Cepas de *S. aureus*¹³ isoladas de pacientes com EI tem alto número de receptores para fibronectina (média de 15.000 receptores por bactérias, enquanto que em germes comensais a média é de 3.500).

Foi observado que a fibronectina liga-se a certos fungos, como *Candida albicans* e *Candida tropicalis*, muito mais do que a demais espécies de *Candidas*¹⁹.

Scheld e col²⁰ usaram sistema pare testar a adesão à fibronectina de vários organismos isolados de EI e encontraram alto número de ligações com *S. aureus* (56,2), seguido pela *C. albicans* (25,6%), *S. sanguis* (7,4%), *S. faecalis* (4,5%) e *E. coli* (1,3%).

Os organismos gram-negativos, em geral, não se ligam à fibronectina. Isto sugere que a facilidade de um germe produzir EI é proporcional a sua capacidade de aderir à fibronectina.

Assim, parece que os microorganismos aderem ao trombo por mecanismo mediado pela fibronectina. Alguns autores têm proposto que a função da fibronectina solú-

vel é cobrir as bactérias circulantes e agregadas. As bactérias cobertas pela fibronectina solúvel aderem à fibronectina na forma sólida, que existe na matriz extracelular e no trombo²¹.

Um fator que proporciona o desenvolvimento e propagação de ETNB foi demonstrado por Hamill e col²². Colônias de *S. aureus* cobertas por fibronectina, quando fagocitadas por células endoteliais, podem se multiplicar no seu interior e matá-las, expondo a matriz extracelular trombogênica subjacente.

Outro fato observado em experimentos é que as bactérias circulantes cobertas por fibronectina solúvel¹⁶ são capazes de aderir ao endotélio intacto. Este processo contribuiria para o desenvolvimento de EI em ausência de lesão valvar prévia, como ocorre na EI aguda do homem.

A maioria das manifestações cutâneas e renais da EI podem ser consideradas como conseqüentes à deposição de imunocomplexos. Isto se deduz do achado de imunoglobulinas e complemento, presença de fator reumatóide, de crioglobulina e de imunocomplexos.

Fator reumatóide (FR)

O FR representa antiglobulina encontrada no líquido sinovial de pacientes com artrite reumatóide. Estes anticorpos são heterogêneos, constituídos por anti-IgM, IgC e IgA²³.

A constância dos níveis de FR em pacientes com artrite reumatóide se deve à permanência de um estímulo de causa desconhecida no soro desses indivíduos²⁴. Foi observado que a imunização prolongada de coelhos com antígenos proteicos pode levar ao aparecimento do FR²⁵, o que sugere que a presença de microorganismos não é obrigatoriamente necessária para a produção de antiglobulinas.

Williams & Kunkel²⁶ observaram alta incidência (50%) de FR em pacientes com EI subaguda. Bayer e col encontraram 35% de positividade de FR em seus pacientes²⁴.

Na EI subaguda, a formação constante de anticorpos aos microorganismos e seus produtos pode levar à produção secundária da FR²⁴. A presença prolongada de antígenos microbianos nas valvas infectadas, por si só, justifica o aparecimento de antiglobulinas e produção de uma variedade de anticorpos contra antígenos endógenos e exógenos³⁷. As concentrações de FR caem com o tratamento antibiótico^{24,26}.

Imunocomplexos na EI

A Partir de 1976, começou-se a medir os imunocomplexos (IC) circulantes na EI para correlacioná-los aos aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos. Bayer e col²⁴ verificaram níveis de IC circulantes significativamente maiores nos pacientes com EI em relação aos com sépsis sem EI e a controles normais. Kauflin e col²⁷ estudaram quatro grupos de pacientes e demonstraram que o acha-

do de IC circulantes está relacionado com a infecção endocárdica e não com a mera presença de um defeito endocárdico ou a ocorrência de outras doenças febris. Quanto à duração dos sintomas, quanto mais longa a doença, maiores os níveis de IC. Após seis semanas de antibioticoterapia específica observaram-se declínios dos IC circulantes e aumentos de IC circulantes durante o curso da doença correlacionaram-se com a ineficiência do tratamento antibiótico^{24, 27}.

Os pacientes com diminuição mais lenta dos níveis de IC apresentavam patógenos notavelmente mais resistentes ao tratamento antibiótico (*Candida* e microorganismos gram-negativos anaeróbicos). Além disso, em vários pacientes, os níveis de IC não diminuíram até a retirada cirúrgica da valva infectada.

A mais alta incidência de IC circulantes foi encontrada naqueles com características clínicas de EI subaguda, como longo tempo de duração da doença, infecção por microorganismos de menor virulência e defeitos endocárdicos pré-existentes.

Em conclusão, os resultados observados sugerem que a detecção e a quantificação dos IC circulantes podem contribuir para o diagnóstico e controle da eficácia terapêutica em pacientes com EI, principalmente na forma subaguda, e que estes estão provavelmente associados a fenômenos imunitários nas formas extravalvulares da doença.

Estudo realizado por Hooper e col²³ sugere que a determinação de IC circulantes em pacientes com prótese valvar associada à febre, poderia ter grande valor diagnóstico. Valores persistentemente baixos (menor que 30 mg/ml por oito dias ou mais) sugerem que a febre tenha outra origem que não EI.

Os pacientes com valvas porcinas infectadas apresentaram maior probabilidade de altos níveis de IC circulantes (maior que 100 mg/ml), que os com valvas mecânicas.

Observa-se correlação inversa dos níveis de IC e de complemento^{24, 27}.

Todos os pacientes que demonstraram ativação do complemento por via alternada, através da diminuição de C₃, com CH so normal ou baixo, apresentaram trombocitopenia, atribuída à coagulação intravascular disseminada por causa das altas concentrações dos produtos de degradação da fibrina²⁹.

O sistema de complemento intacto, através da via clássica, impede a precipitação de imunocomplexos. A precipitação de IC é devida a dois mecanismos: nível baixo de complemento sérico (por ex: no lupus eritematoso e glomerulonefrite) e existência de fator inibidor da capacidade de manter IC em solução, provavelmente, o FR.

Manifestações extravalvulares

Portadores de EI com participação extravalvular têm sintomas de maior duração e níveis mais altos de IC do

que os pacientes sem manifestações extracardíacas²⁵. O declínio dos valores de IC em portadores de artralgia, artrite, esplenomegalia, glomerulonefrite e/ou trombocitopenia correlacionou-se com o desaparecimento das manifestações extravalvulares.

Níveis de IC acima de 100 mg/ml são considerados altos no lupus eritematoso sistêmico e geralmente estão associados à atividade de doença. Tais valores foram encontrados em 64% dos pacientes que apresentavam sinais periféricos da EI e em apenas 7% dos que não os apresentavam.

Com relação a manifestações renais - hematuria, proteinúria e diminuição da taxa de filtração glomerular - observa-se valor médio de IC significativamente maior nos pacientes com essas alterações em relação aos sem evidência de nefropatia. Púrpura cutânea, também, correlaciona-se com altos níveis de IC²⁵.

Manifestações clínicas

Os clássicos sinais periféricos descritos na EI⁷ - nódulos de Osler, lesões de Janeway, máculas de Roth, hemorragias subungueais e petéquias - podem ser consideradas como manifestações de vasculite alérgica que envolve pequenos vasos.

Os aneurismas micóticos³, comuns na EI subaguda, podem não apenas se manifestar na fase ativa da doença, mas desenvolver-se meses ou anos após a infecção valvar ter sido eliminada. Um dos mecanismos prováveis envolvidos na sua patogênese é a lesão de parede vascular por deposição de IC.

Além dos grandes e pequenos infartos renais, resultantes de embolia, a glomerulopatia focal ou difusa é, aparentemente, causada por mecanismos imunitários³⁰.

É provável que artralgia e artrite ocasionais sejam causadas por deposição de IC na sinóvia. Pode-se conjecturar, também, que fenômenos imunitários participem da gênese da anemia encontrada na EI subaguda.

Estágio livre de bactéria

Com a cronicidade de EI de curso lento (principalmente nos pacientes que permanecem sem tratamento) a presença de anticorpos específicos pode ser responsável pela persistência da doença, apesar de hemocultura negativa. Nestes casos, o quadro clínico é mantido por processos imunitários sem presença de bactérias: é a EI "livre de bactérias" que pode levar à insuficiência renal crônica, descrita na década de 20 por Libman³¹.

REFERÊNCIAS

1. Osler W—The Gulstonian Lectures on malignant endocarditis. Br med J, 185; 467: 522-577.
2. Osler W—Chronic infective endocarditis. Quart J Med, 1909; 2: 219-30.
3. Kerr A—Subacute bacterial endocarditis. Springfield CC Thomas, 1955.
4. Kennedy JE, Wise ON—Clinicopathological correlation of retinal lesions: subacute bacterial endocarditis. Arch Ophthal, 1965; 74:

- 658-62.
5. Gemmingen GR von, Winkelmann RK—Osler's node of subacute bacterial endocarditis. *Arch Derm*, 1967; 95: 91-4.
 6. Gutman RA, Striker GE, Gilliland BC—The immune complex glomerulonephritis of bacterial endocarditis. *Medicine (Baltimore)*, 1972; 51:1-25.
 7. Weinstein L, Schlesinger JJ—Pathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlations in endocarditis. *N Engl J Med*. 1974; 291: 832-6.
 8. Freedman LR, Valone Jr J—Experimental infective endocarditis. *Progr Cardiovasc Dis*, 1979; 22: 168-80.
 9. Garrison PK, Freedman LR—Experimental endocarditis. I. Staphylococcal endocarditis in rabbits resulting from placement of polyethylene catheter in the right side of the heart. *Yale J Biol Med*. 1970; 42: 394-410.
 10. Durack DT, Beeson PB—Experimental bacterial endocarditis. I. Colonization of a sterile vegetation. *Br J Exp Path*, 1972; 53: 44-9.
 11. Franeoli PB, Freedman LR—Streptococcal infection of endocardial and other intravascular vegetations in rabbits: natural history and effect of dexamethasone. *Infect Immun*, 1979; 24: 483-91.
 12. Wright AJ, Wilson WR—Experimental animal endocarditis. *Proc Mayo Clin*, 1982;57: 10-4.
 13. Dewar HA, Jones MR, Griffin SG, Oxley A, Marriner J—A study of experimental endocarditis in pigs. *J Comp Path*, 1987; 97: 567-74.
 14. Jones JET—Experimental bacterial endocarditis in the pig. *Proc Roy Soc Med*. 1972; 65: 990-4.
 15. Blecker TE, Gunstone MJ—Coagulation and haematological findings in normothermic white Wessex cross pigs. *Br Vet J*. 1949; 125: 74-81.
 16. Hammil RJ—Role of fibronectin in infection endocarditis. *Rev Infect Dis*, 1987 9 (suppl. 4): 5360-71.
 17. Mosher DF, Proctor RA—Binding and factor XIIIa-mediated cross-linking of a 27 kilodalton fragment of fibronectin to *Staphylococcus aureus*. *Science*, 1980 209: 927-9.
 18. Proctor RA, Cristman G, Mosher DF—Fibronectin induced agglutination of *Staphylococcus aureus* correlates with invasiveness. *J Lab Clin Med*. 1984; 104: 455-69.
 19. Skerl KG, Calderone RA, Segal E, Sreevalson T, Scheld WM—In vitro binding of *Candida albicans* yeast cells to human fibronectin. *Canad J Microbiol*, 1984; 30: 221-7.
 20. Scheld WM, Strunk RW, Balian G, Calderone RA—Microbial adhesion to fibronectin in vitro correlates with production of endocarditis in rabbits. *Proc Soc exp Biol (NY)*. 1985; 180: 474-82.
 21. Kuusela P, Vartio T, Vuotto M, Myhre EB—Attachment of staphylococci and streptococci on fibronectin, fibronectin fragments, and fibrinogen bound to a solid phase. *Infect Immun*, 1985 50:77-81.
 22. Hammil RJ, Vann JM, Proctor RA—Phagocytosis of *Staphylococcus aureus* by adherent bovine aortic endothelial cells: model for postadherence events in endovascular infections. *Infect Immun*, 1986;54: 833-6.
 23. Miller O—Laboratório de Patologia Clínica Geral. 68 ed. Rio de Janeiro, Atheneu, 1986.
 24. Bayer AS, Theofilopoulos AN, Eisenberg R, Dixon FJ, Guze LB—Circulating immune complexes in infective endocarditis. *N Engl J Med*. 1976; 295: 1500-5.
 25. Abruzzo JL, Christian CL—Induction of a rheumatoid factor-like substance in rabbits. *Arthr Rheum*, 1961; 4: 103.
 26. Williams Jr RC, Kunkel HG—Rheumatoid factor, complement, and euglobulin abnormalities in patients with subacute bacterial endocarditis. *J Clin Invest*, 1962; 41: 666-75.
 27. Kaufmann RH, Thompson J, Valentijn RM, Daha MR, Vanes LA—The clinical implications and the pathogenetic significance of circulating immune complexes in infective endocarditis. *Am J Med*. 1981 71L: 17-25.
 28. Hooper DC, Bayer AS, Krehmer AW, Theofilopoulos AN, Swartz MS—Circulating immune complexes in prosthetic valve endocarditis. *Arch Intern Med*. 1983 143: 2081-4.
 29. O'Connor DT, Welsman MH, Tierer J—Activation of the alternate complement pathway in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis and its relationship to thrombocytopenia, coagulation abnormalities and acute glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol*, 1978;34: 179.
 30. Herman PE—The clinical manifestation of infective endocarditis. *Proc Mayo Clin*, 1982;57: 15-21.
 31. Libman E—Characterization of various forms of endocarditis. *JAMA*, 1923;80:813-8.