

Febre Q Crónica num Doente com uma Conjugação de Dilemas Terapêuticos

— I. Carmezim*, R. Oliveira**, C. Oliveira*, A. Gomes*, M. Miranda*, A. Monteiro* —

Resumo

Apresentamos o caso de um doente com Febre Q crónica, sem contacto evidente com o reservatório do agente. Além da vegetação valvular apresentava também um trombo no apêndice auricular esquerdo, apesar do ritmo sinusal de base. A conjugação de acidente vascular cerebral isquémico com elevado risco de transformação hemorrágica (por apresentar endocardite) e cardioembólico (trombo intracardiaco) criaram um dilema terapêutico sobre o melhor momento para iniciar anticoagulação. Embora se tenha protelado a instituição da anticoagulação, ocorreu a complicação mais temida, transformação hemorrágica. Perante esta intercorrência, os autores depararam-se com a ausência de recomendações científicas sobre o *timing* adequado para reiniciar a anticoagulação num doente com hemorragia cerebral e risco cardioembólico elevado.

Palavras-chave: Febre Q, endocardite, acidente vascular cerebral, anticoagulação

Abstract

We present a case of chronic Q fever, without evident contact with the reservoir of the agent. In addition to the valve vegetation it was also present a thrombus in the left atrial appendage, despite sinus rhythm. The combination of ischemic stroke at high risk of hemorrhagic transformation (related with endocarditis) and cardioembolic risk (intracardiac thrombus), created a therapeutic dilemma about the best time to start anticoagulation. Although the institution of anticoagulation was delayed, the most feared complication, hemorrhagic transformation, occurred. Given this complication, the authors were confronted with a lack of scientific recommendations on the appropriate timing to restart anticoagulation in a patient with cerebral hemorrhage and high cardioembolic risk.

Keywords: Q Fever, endocarditis, stroke, anticoagulation

INTRODUÇÃO

A Febre Q é uma zoonose com distribuição mundial, descrita pela primeira vez em 1935 por Edward Holbrook Derrick.⁽¹⁾ O agente responsável é a *Coxiella burnetii*, uma bactéria gram negativa, intracelular, capaz de infetar animais e seres humanos.⁽²⁾ A principal forma de transmissão ao Homem é através da inalação de aerossóis contendo esporos. No Homem, a sintomatologia surge geralmente 2 a 3 semanas após a exposição e caracteriza-se por um amplo espectro de manifestações clínicas, que vão desde formas assintomáticas, em cerca de 50% dos casos, passando por síndromas febris mais ou menos prolongadas até casos raros de pericardite, miocardite, endocardite, meningite asséptica, encefalite e colecistite.^(2,3,4) Nas formas sintomáticas podem reconhecer-se três aspetos principais: sín-

dra febril, pneumonia e hepatite.⁽⁵⁾ Pode progredir para doença crónica, o que pode ocorrer um mês ou até anos após a doença aguda, apresentando-se sobretudo na forma de endocardite.⁽²⁾

O contexto epidemiológico é importante uma vez que é mais frequente no meio rural, no entanto, esta não é uma condição obrigatória, uma vez que a *C. burnetii* apresenta diferenciação esporogénica, o que determina que este microrganismo seja resistente, podendo ser transportada pelo vento, mantendo-se viável durante longos períodos.^(2,6)

O diagnóstico definitivo da Febre Q baseia-se em análises sero-imunológicas ou através de exames diretos (visualização, análise molecular e isolamento).⁽⁵⁾

Apesar da Febre Q aguda ter uma baixa taxa de mortalidade (< 2%), a endocardite por Febre Q crónica é fatal se não for tratada.⁽⁷⁾

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 58 anos, electricista, residente em área urbana. Sem contexto epidemiológico identificado, nomeadamente contacto com animais ou consumo de produtos lácteos não pasteurizados. Apresentava como antecedentes pessoais estenose mitral (assintomática) e dislipidemia.

Admitido no Serviço de Urgência por parestesias no hemitórax esquerdo e alteração do campo visual, com mais de 6 horas de evolução. Referência a queixas de astenia, anorexia e perda de peso (não quantificada) com cerca de um mês de evolução, sem febre. Ao exame objetivo apresentava-se apirético, hemodinamicamente estável. Auscultação cardíaca rítmica, sem referência a sopros, com frequência cardíaca de 72 bpm. Ao exame neurológico, apresentava parésia do membro superior esquerdo (MSE) grau 4,

* Serviço de Medicina - Centro Hospitalar Tondela Viseu (Unidade de Viseu), Viseu, Portugal.

** UCSP Pinhel, Portugal.

hemihipostesia esquerda e hemianópsia homônima esquerda, correspondendo a *NIH Stroke Scale* de 4. Analiticamente sem elevação dos parâmetros inflamatórios ou outras alterações de relevo. O eletrocardiograma realizado revelou ritmo sinusal. A Tomografia Computorizada Cerebral (TC-CE) inicial não apresentava lesões isquêmicas agudas (Figura 1).

Admitido por acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico em fase isodensa. Cerca de 24 horas após a admissão, iniciou febre (temperatura axilar 38,9°C), sem agravamento dos défices neurológicos. A auscultação cardíaca revelou sopro mesodiastólico de ejeção, a nível do foco mitral. Foi colocada a hipótese de endocardite com provável embolização séptica pelo que realizou ecocardiograma transtorácico que mostrou estenose mitral severa de provável etiologia reumática, não sendo visível vegetação. O ecocardiograma transesofágico confirmou a presença de vegetação a nível da válvula mitral (Figura 2) e revelou um trombo a nível do apêndice auricular esquerdo (Figura 3). Iniciou rastreio séptico e antibioterapia empírica para endocardite de válvula nativa (amoxicilina/ácido clavulânico 12 gr/dia e.v. e gentamicina 3 mg/kg/dia e.v.).

A TC-CE de controlo às 48h revelou área de enfarte isquémico occipital medial e tálamo-capular à direita (Figura 4). Realizou Holter que não detetou disritmias e ecografia abdominal que não identificou focos de embolização séptica nem organomegalias.

As hemoculturas para microrganismos banais foram negativas, pelo que foram repetidas, desta vez com pesquisa de espécies fastidiosas. Foram também pedidas serologias para microrganismos atípicos. Por persistência da febre, ao 13º dia substituiu-se antibioterapia por ceftriaxone 2 gr/dia e.v., para melhor cobertura do grupo HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, e *Kingella*), tendo apresentado apirexia mantida a partir das 48 horas.

Dada a estabilidade neurológica e o risco de embolização elevado pela presença do trombo intracardíaco, ao 14º dia iniciou anticoagulação (ACO) (enoxaparina, 1 mg/Kg, 2 vezes/dia e varfarina 5 mg/dia) após exclusão de hemorragia. Constatado agravamento neurológico cerca de

24 horas após início de ACO (força muscular grau 3 a nível do MSE), com a TC-CE a confirmar transformação hemorrágica (hematoma tálamo-capular direito com cerca de 1 cm), tendo-se suspenso ACO (Figura 5).

Entretanto, a serologia da *Coxiella burnetii* revelou anticorpos anti-fase I positivos (IgG 1/840). Suspendeu-se ceftriaxone e iniciou doxiciclina 100 mg 2 vezes/dia e hidroxicloroquina 200 mg 3 vezes/dia. A TC-CE de controlo, realizada cerca de 14 dias após a transformação hemorrágica, mostrou sinais de reabsorção da hemorragia, pelo que se reintroduziu ACO.



FIGURA 1 - TC-CE sem lesão isquémica aguda. AVC isquémico em fase isodensa.



FIGURA 2 - Ecocardiograma Transesofágico: pequena vegetação aderente à face auricular do folheto posterior da válvula mitral.

O doente teve alta ao fim de 39 dias de internamento, medicado com varfarina (INR alvo entre 2 e 3), doxiciclina 100 mg 2 vezes/dia e hidroxicloroquina 200 mg 3 vezes/dia. À data de alta, mantinha uma hemianópsia homônima esquerda e dificuldade na manipulação fina na mão esquerda. Manteve seguimento em Con-

sulta de Doença Cerebrovascular e de Cardiologia, tendo sido proposto para cirurgia de substituição valvular por insuficiência mitral severa. Ao fim de 3 meses de anticoagulação, já não apresentava evidência ecocardiográfica de trombo intracardíaco. Cumpru antibioterapia durante 18 meses.

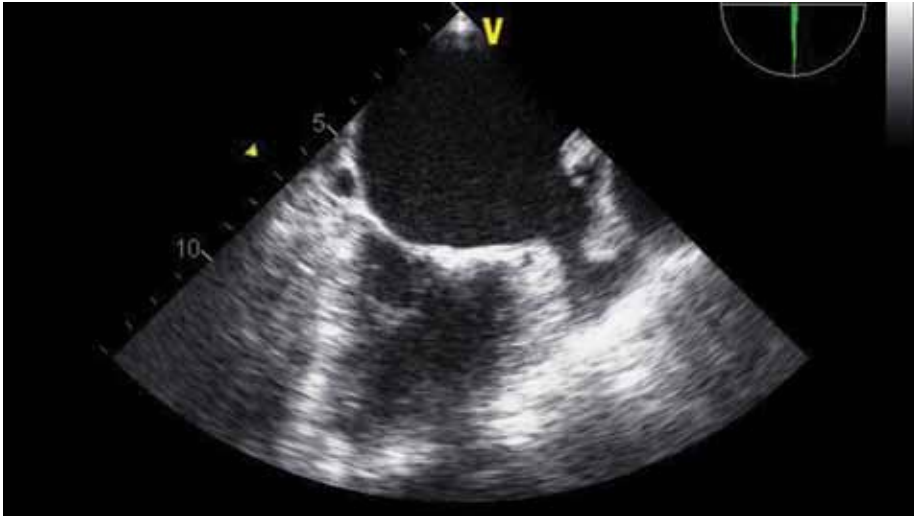


FIGURA 3 - Ecocardiograma Transesofágico: trombo no apêndice auricular esquerdo.

DISCUSSÃO

O AVC é uma importante causa de morbimortalidade, sendo que cerca de 20% são de etiologia cardioembólica. ⁽⁸⁾ Estabelecer o coração como fonte embólica tem importantes implica-

ções prognósticas e terapêuticas. A presença de um trombo intracardíaco ou endocardite infecciosa associa-se a um risco aumentado de transformação hemorrágica assim como de embolização recorrente. ⁽⁹⁾ Aproximadamente 20% dos doentes com endo-

cardite de válvula nativa desenvolvem AVC isquémico e em cerca de 2% dos casos, o AVC isquémico é a apresentação inicial, permanecendo a endocardite insuspeita durante dias. ^(9,10)

No caso apresentado, de acordo com os Critérios Modificados de Duke, estavam inicialmente presentes 3 critérios *minor* de endocardite: patologia valvular reumática, febre > 38 °C e embolização arterial *major*. ⁽¹¹⁾ Um título de anticorpos IgG anti-fase I > 1:800 ou uma hemocultura positiva para *C. burnetti* são critérios *major* de endocardite. ⁽¹¹⁾

As hemoculturas assumem também um papel importante no diagnóstico, no entanto, cerca de 5% dos doentes que cumprem critérios para endocardite apresentam hemoculturas negativas. ⁽¹²⁾ Neste caso, o doente não apresentava um contacto evidente com o reservatório do agente, o que dificultou o diagnóstico de endocardite por Febre Q.

Outro achado raro foi a presença de um trombo no apêndice auricular em doente em ritmo sinusal. ⁽¹³⁾ A coexistência de ritmo sinusal e trombo geralmente associa-se a disfunção ven-

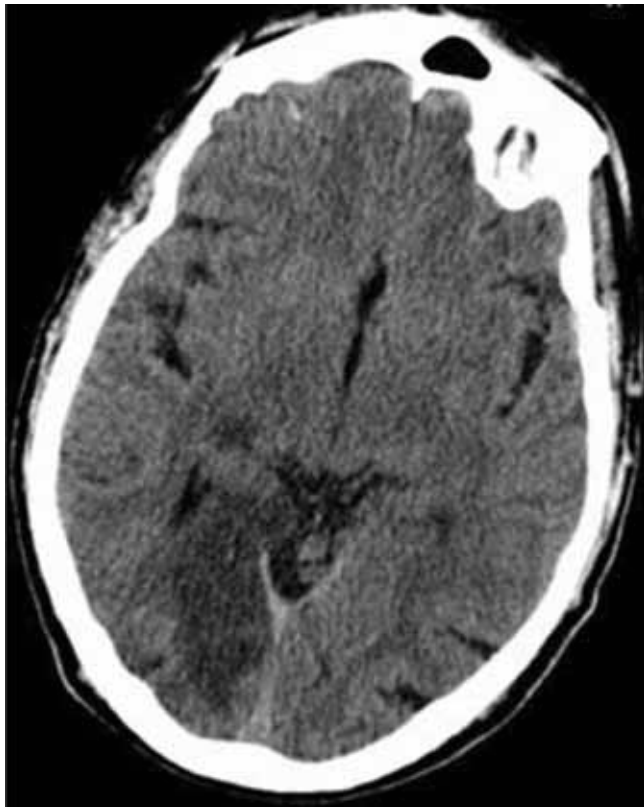


FIGURA 4 - TC-CE de controlo às 48h: enfarte isquémico occipital medial e tálamo-capsular à direita.



FIGURA 5 - TC-CE: transformação hemorrágica - hematoma tálamo-capsular direito com cerca de 1 cm.

tricular esquerda significativa, patologia valvular (principalmente doença valvular mitral) ou episódios prévios de fibrilação auricular.⁽¹³⁾ Foram realizados múltiplos Holters para detetar uma possível arritmia paroxística, que nunca foi constatada. Assim, considerou-se que a presença de endocardite num doente com estenose mitral poderá ter proporcionado a formação do trombo.

Segundo as recomendações em vigor, o tratamento preconizado para trombos intracardíacos é a ACO com varfarina (INR entre 2 e 3), o que levantou um importante dilema terapêutico.⁽⁸⁾ Por um lado, o doente apresentava uma fonte *major* de embolização (trombo intracardíaco) que requeria a implementação de ACO sistémica. Por outro lado, a ACO acarretava o risco de exacerbar a hemorragia decorrente da transformação hemorrágica. Não está definido o *timing* ideal para iniciar ACO nestes casos. A decisão de anticoagular deve basear-se no equilíbrio entre o risco relativo de embolização e o risco de resangramento.⁽¹⁴⁾ Este doente apresentava um risco hemorrágico aumentado, não só pela presença de transformação hemorrágica mas também pela presença de uma possível embolização séptica.⁽¹⁵⁾ Esse risco relaciona-se não só com a rutura de aneurismas micóticos mas também pode estar relacionado com erosão séptica da parede arterial, podendo levar à rutura do vaso.⁽¹⁶⁾ Tendo em consideração a estabilidade neurológica do doente, com evidência imagiológica de reabsorção do hematoma, iniciou-se ACO ao fim de 14 dias. Dada a escassez de recomendações nesta área, os autores basearam-se na evidência existente na abordagem da hemorragia cerebral em doentes com próteses valvulares mecânicas e elevado risco tromboembólico.^(17,18)

CONCLUSÃO

O caso que descrevemos pretende salientar que o diagnóstico de Febre Q deve ser equacionado na investigação de febre adquirida na comunidade, mesmo que não haja um contex-

to epidemiológico evidente. A Febre Q crónica, se não diagnosticada e tratada, associa-se a elevada mortalidade.

Na prática clínica, não é fácil abordar um doente com hemorragia cerebral e com trombo intracardíaco com elevado risco de embolização. Essa decisão deve basear-se no equilíbrio entre o risco relativo de embolização e o risco de resangramento. ▲

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Correspondência:

Ilídia Carmezim

Centro Hospitalar Tondela Viseu. Av. Rei D. Duarte.

3504 – 509 Viseu, Portugal

Móvel: 967982953

E-mail: ilidiacarmezim@gmail.com

BIBLIOGRAFIA

- Derrick E. Q fever a new fever entity: clinical features, diagnosis, and laboratory investigation. *Med J Aust.* 1937; 11: 281-299.
- Maurin M, Raoult D. Q Fever. *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12(4): 518-553.
- Tissot Dupont H, Raoult D, Brouqui P, Janbon F, Peyramond D, Weiller PJ, et al. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *Am J Med.* 1992; 93(4): 427-34.
- Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, Gouvernet J, Fournier PE, Bernit E, Stein A, et al. Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. *Medicine (Baltimore).* 2000 Mar; 79(2): 109-23.
- Santos A, Bacellar F, França A. Febre Q: revisão de conceitos. *Medicina Interna.* 2007 Abr/Jun; 14(2).
- Tissot-Dupont H, Amadei M, Nezri M, Raoult D. Wind in November, Q fever in December. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10: 1264-9.
- Rolain J, Boulos A, Mallet M, Raoult D. Corre-

tion between ratio of serum doxycycline concentration to MIC and rapid decline of antibody levels during treatment of Q fever endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 2673-6.

- Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke.* 2006; 37: 577-617.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2015 Nov 21; 36(44): 3075-128
- Robert G, Hart M, John W, Foster M. Stroke in Infective Endocarditis. *Stroke.* 1990 May; 21(5).
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* Apr 2000; 30(4): 633-8.
- Bayer A, Bolger A, Taubert K, et al. Diagnosis and Management of infective endocarditis and its complications. *Circulation.* 1998 December; 22/29.
- Agmon Y, Khandheria B, Gentile F, Seward J. Clinical and Echocardiographic Characteristics of Patients With Left Atrial Thrombus and Sinus Rhythm. *Circulation.* 2002 January; 1/8.
- Al-Farsi K, Siddiqui AA, Sharef YW, Al-Belushi AK, Al-Hashim H, Al-Ghailani M, Johnston WJ. Hemorrhagic cardioembolic stroke secondary to a left ventricular thrombus: a therapeutic dilemma. *Oman Med J.* 2013 Jan; 28(1): 56-9.
- Molina C, Selim M. Anticoagulation in Patients With Stroke With Infective Endocarditis. *Stroke.* 2011 June.
- RG S. Neurologic manifestation of infective endocarditis. In: Vinken. 1980; p. 469-77
- Phan T, Koh M, Wijdicks E. Safety of Discontinuation of Anticoagulation in Patients With Intracranial Hemorrhage at High Thromboembolic Risk. *Arch Neurol.* 2000; 57(12): p. 1710-1713.
- Majeed A, Kim Y, Roberts R, Holmstro M, Schulman S. Optimal Timing of Resumption of Warfarin After Intracranial Hemorrhage. *Stroke.* 2010 December.