

Universidade Federal de Minas Gerais

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

PREDITORES DE DESFECHOS ADVERSOS EM LONGO PRAZO NA
ENDOCARDITE INFECCIOSA

Pedro Henrique de Oliveira Murta Pinto

Belo Horizonte

2020

Pedro Henrique de Oliveira Murta Pinto

PREDITORES DE DESFECHOS ADVERSOS EM LONGO PRAZO NA
ENDOCARDITE INFECCIOSA

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de mestre junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria do Carmo Pereira Nunes

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Faculdade de Medicina

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

2020

P659p Pinto, Pedro Henrique de Oliveira Murta.
Preditores de desfechos adversos em longo prazo na endocardite infecciosa [manuscrito]. / Pedro Henrique de Oliveira Murta Pinto. - - Belo Horizonte: 2020.

82f.: il.

Orientador (a): Maria do Carmo Pereira Nunes.

Coorientador (a): Teresa Cristina de Abreu Ferrari.

Área de concentração: Ciências Aplicada à Saúde do Adulto.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Endocardite. 2. Endocardite Bacteriana. 3. Assistência ao Convalescente. 4. Prognóstico. 5. Mortalidade. 6. Dissertação Acadêmica. I. Nunes, Maria do Carmo Pereira. II. Ferrari, Teresa Cristina de Abreu. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WG 285



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

FOLHA DE APROVAÇÃO

PREDITORES DE DESFECHOS ADVERSOS EM LONGO PRAZO NA ENDOCARDITE INFECCIOSA

PEDRO HENRIQUE DE OLIVEIRA MURTA PINTO

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia trinta de outubro de dois mil e vinte, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores doutores:

Maria do Carmo Pereira Nunes - orientadora
UFMG

Teresa Cristina de Abreu Ferrari - coorientadora
UFMG

Vandack Alencar Nobre Júnior
UFMG

Marco Paulo Tomaz Barbosa
HC-UFMG

Belo Horizonte, 30 de outubro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Marco Paulo Tomaz Barbosa, Médico**, em 30/10/2020, às 16:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vandack Alencar Nobre Junior, Professor do Magistério Superior**, em 31/10/2020, às 10:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Teresa Cristina de Abreu Ferrari, Professora do Magistério Superior**, em 02/11/2020, às 09:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria do Carmo Pereira Nunes, Professora do Magistério Superior**, em 12/11/2020, às 18:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0309845** e o código CRC **1D052948**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Prof^ª. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fabio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Prof^ª. Alamanda Kfoury Pereira

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Prof^ª. Valéria Maria Augusto

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof^ª. Eli lola Gurgel Andrade

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto: Prof^ª. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto: Prof^ª. Gilda Aparecida Ferreira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto:

Prof. Eduardo Garcia Vilela

Prof^ª. Gilda Aparecida Ferreira

Prof^ª. Luciana Costa Faria

Prof^ª. Luciana Diniz Silva

Prof^ª. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari

Prof^ª. Suely Meireles Rezende

Prof^ª. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Ana e Salvador, pelo apoio incondicional para que eu sempre atingisse os meus objetivos.

À minha avó Alice, Dindinha, Tia Fátima e às minhas primas, Mariana, Natália e Luciana, por todo amor e carinho.

À Professora Maria do Carmo Pereira Nunes, inspiração na busca incessante pela produção de conhecimento científico, sempre traduzido no aprimoramento da prática médica. À Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari, exemplo de dedicação à medicina e à formação de seus alunos. Agradeço a ambas por toda a disponibilidade durante a orientação, seja nas nossas reuniões presenciais, virtuais, ligações ou nas trocas de e-mails aos fins de semana, e pela prazerosa convivência ao longo desses anos.

À Professora Andréa Teixeira de Carvalho e a todos os membros do Laboratório de Biomarcadores de Diagnóstico e Monitoração da Fundação Oswaldo Cruz, Instituto René-Rachou, por abrirem as suas portas para me receber e por toda a colaboração com o nosso grupo.

Aos membros da banca examinadora, Professor Vandack Alencar Nobre Júnior, Doutor Marco Paulo Tomaz Barbosa e Professora Luísa Campos Caldeira Brant, pela participação neste importante momento e por todas as contribuições para enriquecer este trabalho.

Aos colegas Gustavo e Milton, pela parceria. Aos acadêmicos de iniciação científica, por sempre se desdobrarem para garantir a coleta de dados.

Aos professores dos Programas de Pós-Graduação com quem tive a honra e a oportunidade de aprender. A todos os professores da Faculdade de Medicina da UFMG e a todos os membros do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da UFMG que contribuíram para a minha formação.

A todos os funcionários do HC/UFMG e do Ambulatório Bias Fortes por viabilizarem que este projeto acontecesse.

Aos pacientes, que trazem o verdadeiro sentido para tudo o que fiz até aqui.

RESUMO

Introdução: a endocardite infecciosa (EI) é uma doença rara que mantém elevada taxa de complicações e mortalidade intra-hospitalar. Mesmo após o término do tratamento, persiste o risco de eventos adversos em longo prazo. Os principais descritos são a recorrência da EI, eventos embólicos, neurológicos, insuficiência cardíaca, necessidade de tratamento cirúrgico e morte. Faltam estudos prospectivos que avaliam a taxa dessas complicações, na era atual. O objetivo do presente estudo foi determinar a incidência de eventos adversos, no seguimento em longo prazo, de pacientes sobreviventes de EI prévia, bem como identificar os potenciais preditores desses desfechos.

Métodos: trata-se de uma coorte de 263 pacientes consecutivos com diagnóstico de EI internados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG) de 2004 a 2019. O seguimento após a alta hospitalar foi realizado em atendimento presencial no ambulatório de Cardiologia, por contato telefônico ou revisão de prontuários. Foi definido como desfecho primário o composto de mortalidade por qualquer causa e necessidade de cirurgia cardíaca no seguimento em longo prazo, após a alta hospitalar. Além disso, foi realizada análise de sobrevivência utilizando o modelo de regressão de Cox, buscando identificar preditores independentes para o desfecho primário.

Resultados: a mediana de idade dos pacientes foi 52 anos, 60,5% eram do sexo masculino e 30,2% tinham cardiopatia reumática. Durante a internação 90 pacientes faleceram (34,2%) e 57,5% foram operados. Todos os 173 sobreviventes foram incluídos no seguimento tardio. A mediana do tempo de seguimento foi 3,5 anos (intervalo interquartil 1,29-7,47). O desfecho primário ocorreu em 29,5% dos casos, a mortalidade por qualquer causa foi 20,4% e a mortalidade cardiovascular 7%. Foram submetidos a cirurgia cardíaca 11,2% dos pacientes. Foram identificados como preditores independentes do desfecho primário: idade (HR 1,026, IC 95% 1,006-1,047, $p=0,012$), doença renal crônica (DRC) (HR 4,26, IC 95% 2,03-8,93, $p<0,001$), eventos neurológicos à admissão hospitalar (HR 2,23, IC 95% 1,006-4,97, $p=0,048$) e evolução com insuficiência cardíaca (IC) agravada ou refratária ao longo do tratamento (HR 1,98, IC 95% 1,03-3,79, $p=0,039$).

Conclusão: em uma coorte de 263 pacientes com EI prévia, caracterizada por

pacientes mais jovens, com alta prevalência de valvopatia reumática e com grande porcentagem de indivíduos com dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI), eventos adversos ocorreram em cerca de 30% no seguimento em longo prazo. Foram identificados como preditores independentes idade, DRC, eventos neurológicos à admissão hospitalar e IC agravada ou refratária ao longo do tratamento. Portanto, considerando essa elevada taxa de desfechos desfavoráveis, todos os pacientes com EI prévia devem ser monitorados rigorosamente após a alta hospitalar, independentemente da presença de fatores de risco.

Palavras-chave: endocardite, endocardite bacteriana, assistência ao convalescente, prognóstico, mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: despite advances in the management of patients with infective endocarditis (IE), this disease continues to have severe complications with high in-hospital mortality. Even after hospital discharge patients are at risk for adverse events. The most common complications described at long-term after an initial episode of IE are repeat IE, embolic and neurological events, heart failure (HF), need for cardiac surgery and death. When considering long-term management of IE survivors, there is a lack of evidence on prognosis, specially of prospective studies. Therefore, the aim of this study is to identify predictors of major adverse events on long-term follow up in a large prospective cohort of patients who have been treated for prior IE, in the current era of evidence-based recommendations for treatment.

Methods: this was a cohort that included 263 consecutive patients with IE admitted to the *Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais* from 2004 to 2019. Long-term follow-up data were collected preferably during visits at the institution's outpatient clinic, through phone contacts or through their medical records. The primary outcome was a composite of overall mortality and cardiac surgery. Cox regression models were used to determine the characteristics that were independently associated with the primary outcome.

Results: the median age was 52 years, 60.5% were male and 30.2% had rheumatic heart disease (RHD). During the index hospitalization 90 patients died (34.2%) and 57.5% were operated. All 173 who survived were included in the long-term follow-up. The median follow-up time was 3.5 years (interquartile range 1.29-7.47). The primary outcome was reached in 29.5% of the cases, overall mortality was 20.4% and cardiovascular mortality was 7%. Cardiac surgery was performed in 11.2% of patients. Age (HR 1.026; 95% IC 1.006-1.047; $p=0.012$), chronic kidney disease (CKD) (HR 4.265; 95% CI 2.035-8.938; $p<0.001$), neurological complications at hospital admission (HR 2.237; 95% CI 1.006-4.976; $p=0.048$) and aggravated or refractory HF during treatment (HR 1.982; 95% CI 1.035-3.795; $p=0.039$) were identified as independent predictors of the primary outcome.

Conclusion: in a cohort of 263 patients with prior IE, characterized by younger individuals, with a high prevalence of rheumatic heart disease (RHD) and cardiac implantable electronic devices (CIED), adverse outcomes were found in 30% of the

patients at long-term follow-up. The independent predictors of outcomes were increasing age, previous CKD, neurological complications and aggravated or refractory HF during treatment, after adjustment for other prognostic factors. Therefore, considering this high rate of adverse events, all patients who had IE should be closely monitored after discharge, irrespective of the presence of these risk factors for worse outcome.

Keywords: endocarditis, bacterial endocarditis, aftercare, prognosis, mortality.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Imagens fotografadas de pacientes incluídos no estudo.	17
Figura 2 - Algoritmo da ESC para o diagnóstico de EI	24
Figura 3 - Fluxograma do estudo	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Agente etiológico por região em 2781 pacientes com EI definitiva.	18
Tabela 2 - Definição de EI de acordo com os critérios de Duke modificados.....	20
Tabela 3 - Definição dos termos utilizados nos critérios de Duke modificados propostos para o diagnóstico de EI.....	21
Tabela 4 - Escore de risco simplificado para cálculo da mortalidade em seis meses na EI.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS

¹⁸F-FDG-PET/CT - *¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography*

AIT – ataque isquêmico transitório

AVE – acidente vascular cerebral

AVEh – acidente vascular encefálico hemorrágico

AVEi – acidente vascular encefálico isquêmico

CDI – cardiodesfibrilador implantável

DCEI – dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis

DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica

DRC – doença renal crônica

ECO TE – ecocardiograma transesofágico

ECO TT – ecocardiograma transtorácico

EI – endocardite infecciosa

ESC – *European Society of Cardiology*

FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo

HACEK - *Haemophilus spp., Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens e Kingella sp.*

HAS – hipertensão arterial sistêmica

HIV – human immunodeficiency vírus

HR – *hazard ratio*

IC – insuficiência cardíaca

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

ICE-PCS - *International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study*

IIQ – intervalo interquartil

IL - interleucina

IRA – insuficiência renal aguda

MDCTA – *multidetector computer tomography angiography*

MRSA – *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – *Staphylococcus aureus* resistente à metilina

MSSA – *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus* - *Staphylococcus aureus* sensível à metilina

NT-proBNP – *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*

NYHA – *New York Heart Association*

OR – *odds ratio*

PCR – proteína C reativa

PFGE - *pulsed-field gel electrophoresis-based*

RM – ressonância magnética

SIDA – síndrome da imunodeficiência adquirida

SLG – *strain* longitudinal global

SPECT/CT - *single-photon emission computed tomography*

STS - *Society of Thoracic Surgeons*

TC - tomografia computadorizada

TNF – fator de necrose tumoral

TRC – terapia de ressincronização cardíaca

VHS – velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1	Considerações iniciais	14
1.1	Introdução	15
1.2	Antecedentes científicos	15
1.2.1	Endocardite infecciosa.....	15
1.2.2	Evolução da EI no longo prazo.....	29
1.3	Referências bibliográficas	37
2	Objetivos	42
2.1	Objetivo geral	43
2.2	Objetivos específicos	43
3	Métodos	44
3.1	Desenho do estudo	45
3.1.1	População.....	45
3.1.2	Protocolo do estudo.....	46
3.2	Análise estatística	49
4	Artigo.....	51
5	Considerações finais 70	
	Apêndices.....	73
	Anexos	82

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 INTRODUÇÃO

A endocardite infecciosa (EI) é uma doença rara que mantém elevada morbimortalidade apesar dos avanços nos métodos diagnósticos e no tratamento e que vem evoluindo com aumento significativo da incidência nos últimos anos.¹⁻³ O seu diagnóstico pode ser um grande desafio na prática clínica e, por isso, vários critérios já foram propostos ao longo do tempo. O sucesso do tratamento depende da antibioticoterapia adequada e da indicação cirúrgica precisa, e aproximadamente metade dos pacientes são submetidos à cirurgia durante a internação.⁴

Além das complicações apresentadas já à admissão hospitalar, uma porcentagem significativa dos pacientes apresenta complicações graves ao longo do tratamento, como eventos embólicos, complicações neurológicas, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, choque séptico e insuficiência renal aguda (IRA). A mortalidade intra-hospitalar é elevada e depende de características clínicas e demográficas dos pacientes, complicações ao longo do tratamento e da modalidade de tratamento, clínico ou cirúrgico.⁴⁻⁶

Mesmo após a alta hospitalar persiste o risco de eventos adversos. As principais complicações descritas são eventos embólicos, eventos neurológicos, insuficiência cardíaca e necessidade de tratamento cirúrgico, recorrência da EI e morte.⁷

Alguns estudos prospectivos avaliaram a incidência e os preditores desses eventos no seguimento em curto e médio prazo, em até um ano.⁸ As complicações no seguimento em longo prazo foram avaliadas, em sua maioria, em estudos retrospectivos de base populacional.^{9,10} Além disso, a maioria desses estudos incluiu populações de países desenvolvidos que apresentam condições cardíacas predisponentes diferentes da nossa população, em que ainda há uma grande porcentagem de pacientes com cardiopatia reumática. Portanto, faltam estudos prospectivos que avaliam a taxa de complicações em longo prazo em pacientes com EI tratada, na era atual.

1.2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

1.2.1 Endocardite infecciosa

A incidência da EI varia de 6,3 a 15 por 100000 habitantes^{1,2} de acordo com a

população estudada, uma vez que a prevalência das condições cardíacas predisponentes é diferente.¹¹ Algumas coortes^{3,12} mostram aumento significativo da taxa de incidência entre as décadas de 1990 e 2010, sendo que essa relação pode chegar a 1,92 (intervalo de confiança de 95% [IC 95%] 1,74 – 2,12) quando comparados os períodos de 1994-1996 e 2009-2011.³

A maior parte dos pacientes com EI apresenta mais de 60 anos e é do sexo masculino. Em um registro que incluiu 3116 pacientes de 156 centros em 40 países (ESC-EORP EURO-ENDO registry), a mediana de idade foi 63 anos (intervalo interquartil [IIQ] 46 – 73), sendo 68,9% homens. A maior parte dos casos foi adquirida na comunidade (65,7%) e de valva nativa (56,6% *versus* 30,1% de prótese valvar e 9,9% de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis [DCEI]). As principais comorbidades sistêmicas identificadas foram hipertensão arterial sistêmica (HAS) (48,3%), doença renal crônica (DRC) (17,8%), acidente vascular encefálico (AVE) e ataque isquêmico transitório (AIT) (11,9%), câncer (11,7%), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e asma (10,2%), infecção pelo *human immunodeficiency virus* (HIV) (1%) e uso de drogas endovenosas (6,9%).⁴

Em um outro registro, também multicêntrico, o diabetes foi identificado como a principal comorbidade sistêmica (16%).⁵ As principais condições cardíacas predisponentes, nos países desenvolvidos, são as valvopatias degenerativas, prótese valvar e DCEI . Já nos países em desenvolvimento, a cardiopatia reumática continua sendo a condição de base principal.¹¹

As manifestações clínicas são variadas. Os principais sintomas descritos são febre e sintomas de insuficiência cardíaca (IC),^{4,5} . Os achados ao exame físico são sopro novo e piora de sopro pré-existente. Os sinais periféricos classicamente descritos, como hemorragias de Splinter, lesões de Janeway, nódulos de Osler e manchas de Roth, foram descritos em apenas 8%, 5%, 3% e 2% dos casos, respectivamente.⁵ Aproximadamente 25% dos pacientes apresenta eventos embólicos sintomáticos à admissão⁴ (Figura 1). Os achados laboratoriais são inespecíficos e incluem anemia, leucocitose, elevação de proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS), fator reumatoide e hematúria.



Figura 1 - Imagens fotografadas de pacientes incluídos no estudo. A e B: necrose de extremidades inferiores secundária a embolização sistêmica. C: hemorragia subungueal. Fonte: arquivo de imagens do grupo de pesquisa.

Entre os agentes etiológicos destacam-se o *Staphylococcus aureus* (31%), *Streptococcus* do grupo viridans (12,4-17%) e *Enterococcus sp* (10-15,8%).^{4,5} Nos países desenvolvidos, tanto nos casos de EI de valva nativa quanto nos de prótese valvar ou associada a DCEI, predomina o *S. aureus*. Nos países europeus, a proporção de *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA) é significativamente maior do que nos países não-europeus.⁴ Em contrapartida, os *Streptococcus* do grupo viridans ainda são o principal agente etiológico nos países em desenvolvimento.^{5,11} (Tabela 1).

Tabela 1 - Agente etiológico por região em 2781 pacientes com EI definitiva^{a,b}.

	Coorte total n=2781	América do Norte n =597	América do Sul n=254	Europa n=1213	Outras regiões n=717	Valor p
<i>S. aureus</i>	869 (31)	256 (43)	43 (17)	329 (28)	231 (32)	<0,001
<i>Staphylococcus</i> coagulase negativo	304 (11)	69 (12)	18 (7)	156 (13)	61 (9)	0,005
<i>Streptococcus</i> grupo viridans	483 (17)	54 (9)	66 (26)	198 (16)	165 (23)	<0,001
<i>Streptococcus</i> <i>gallolyticus</i>	165 (6)	9 (2)	17 (7)	116 (10)	23 (3)	<0,001
Outros <i>Streptococcus</i>	162 (6)	38 (6)	16 (6)	66 (5)	42 (6)	0,86
<i>Enterococcus</i> sp.	283 (10)	78 (13)	21 (8)	111 (9)	73 (10)	0,05
HACEK	44 (2)	2 (0,3)	6 (2)	19 (2)	17 (2)	0,02
Fungos	45 (2)	20 (3)	3 (1)	13 (1)	9 (1)	0,002
Polimicrobiano	29 (1)	8 (1)	1 (0,4)	13 (1)	6 (1)	0,6
Culturas negativas	277 (10)	41 (7)	51 (20)	123 (10)	62 (9)	<0,001

a - Adaptado de Murdoch DR, Corey GR, Hoen B *et al.*, 2009

b - Dados expressos em valores absolutos (e porcentagens)

EI: endocardite infecciosa; HACEK: *Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella sp*

Entre os fungos, são conhecidos como causadores de EI *Candida spp* e *Aspergillus spp.*¹³ A *Coxiella burnetii* foi identificada em menos de 1% dos pacientes.^{4,5}

1.2.1.1 Diagnóstico

Em 1994, foram propostos os critérios de Duke¹⁴ que apresentavam elevada especificidade e valor preditivo negativo (99% e 92%, respectivamente).^{15,16} Entretanto, tais critérios apresentavam algumas limitações. A definição de “EI possível” era muito ampla (pacientes com apenas um critério menor e que não preenchiam critérios para “EI descartada”), o impacto da realização do ecocardiograma transesofágico (ECO TE não havia sido sistematicamente avaliado, era necessário reavaliar a utilidade de alguns critérios menores (achados no ecocardiograma consistentes com EI, mas que não preenchem critério maior) e redefinir alguns critérios como maiores (bacteremia por *S. aureus*; sorologia positiva para *C. burnetii*). Logo, em 2000, foram propostos os critérios de Duke modificados¹⁷ (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2 - Definição de EI de acordo com os critérios de Duke modificados ^a.

EI definitiva

Critérios patológicos:

1. Microrganismos demonstrados em cultura ou exame histológico de vegetação ou espécimen de abscesso intra-cardíaco; ou
2. Lesões patológicas, vegetação ou abscesso intra-cardíaco confirmado por exame histológico mostrando endocardite ativa

Critérios clínicos

1. Dois critérios maiores; ou
2. Um critério maior e três menores; ou
3. Cinco critérios menores

EI possível

1. **Um critério maior e um menor; ou^b**
2. **Três critérios menores^b**

EI descartada

1. Diagnóstico alternativo firmado; ou
2. Resolução da síndrome infecciosa com antibioticoterapia por menos de quatro dias; ou
3. Ausência de evidência patológica de EI em espécimen cirúrgico ou autópsia com antibioticoterapia por menos de quatro dias; ou
4. Não preenche os critérios acima para EI possível.

a - Adaptado de Li JS, Sexton DJ, Mick N *et al.*, 2000

b - Modificações dos critérios de Duke originais destacadas em negrito
EI: endocardite infecciosa.

Tabela 3 - Definição dos termos utilizados nos critérios de Duke modificados propostos para o diagnóstico de EI^a

Critérios maiores

Hemoculturas positivas para EI

1. Microrganismos típicos, consistentes com EI, em duas amostras separadas de hemoculturas:
 - a. *Streptococcus viridans*, *S. gallolyticus*, grupo HACEK, *S. aureus*, *Enterococcus* adquirido na comunidade na ausência de foco primário; ou
2. Microrganismos consistentes com EI em amostras de hemoculturas persistentemente positivas, definido como:
 - a. Pelo menos duas amostras positivas com intervalo de coleta maior que 12 horas; ou
 - b. Três amostras positivas (de quatro ou mais coletadas), sendo a primeira e a última com intervalo de coleta de pelo menos uma hora.
3. **Uma única amostra de hemocultura positiva para *C. burnetii* ou anticorpo IgG anti *C. burnetii* fase I com título > 1:800^b**

Evidência de acometimento endocárdico

1. Ecocardiograma positivo para EI (**ECO TE recomendado para pacientes com prótese valvar considerados como tendo pelo menos EI possível pelos critérios clínicos ou para os que apresentam complicações da EI [abscesso paravalvar]; ECO TT como primeiro exame para os outros pacientes**)^b definido como: vegetação, abscesso ou deiscência parcial nova de prótese valvar;
2. Regurgitação valvar nova (piora ou mudança de sopro pré-existente não é mais considerado critério suficiente)

Critérios menores

1. Condição cardíaca predisponente ou uso de drogas endovenosas
 2. Febre, temperatura > 38°C
 3. Fenômenos vasculares: embolização arterial maior, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intra-craniana, hemorragia conjuntival,
-

lesões de Janeway

4. Fenômenos imunológicos; glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth, fator reumatoide
5. Evidência microbiológica: hemoculturas positivas que não preenchem critério maior ou evidência sorológica de infecção em atividade por organismo consistente com EI (exclui amostra única de hemocultura com crescimento de *Staphylococcus* coagulase negativo ou outro microorganismo não causador de EI)

6. Critério menor ecocardiográfico eliminado^b

a - Adaptado de Li JS, Sexton DJ, Mick N *et al.*, 2000

b - Modificações dos critérios de Duke originais destacadas em negrito

ECO TE: ecocardiograma transesternal; ECO TT: ecocardiograma transtorácico; EI: endocardite infecciosa; HACEK: *Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella sp*

Apesar dessas modificações, a acurácia para o diagnóstico precoce ainda é baixa em pacientes com material protético endocárdico. Nos casos de EI de prótese valvar, o ecocardiograma e os critérios de Duke modificados apresentam sensibilidade e especificidade de 68,1%, 62,5%, 57,1% e 95,8%, respectivamente.¹⁸ Naqueles com infecção de DCEI, o ECO TT apresenta sensibilidade de 43% e o ECO TE de 89% para identificar vegetação aderida ao eletrodo.¹⁹ Diante disso, novos métodos de imagem têm sido utilizados para auxiliar no diagnóstico da EI e suas complicações. Os mais estudados são o *¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography* (18F-FDG-PET/CT), que permite identificar não só captação cardíaca mas também focos adicionais de infecção, e a *multidetector computer tomography angiography* (MDCTA), que fornece informações anatômicas com identificação de vegetação, infecção perivalvar, perfuração de cúspides e deiscência.²⁰

Em uma revisão sistemática que incluiu 31 estudos, com o total de 1318 pacientes com suspeita de EI, avaliou-se em 24 estudos o valor do 18F-FDG-PET/CT e, em três, o da MDCTA. Foi observado que em pacientes com suspeita de EI de valva nativa, a MDCTA teve sensibilidade de 97% e especificidade de 88% para o diagnóstico de EI em comparação com o ECO TE, ao passo que o 18F-FDG-PET/CT teve sensibilidade de apenas 14%. Todavia, o 18F-FDG-PET/CT ajudou a detectar focos infecciosos

adicionais em até 32% dos casos, sendo suficiente para modificar o tratamento em 35% deles. Nos pacientes com EI de prótese valvar, a MDCTA também apresentou boa sensibilidade para o diagnóstico de EI (93%) e de acometimento perivalvar (100%). O ^{18}F -FDG-PET/CT por sua vez, apresentou sensibilidade muito maior nesse grupo de pacientes, variando de 73 a 100%, e especificidade de 71 a 100%. Se adicionado aos critérios de Duke modificados, aumentou a sensibilidade de 52-70% para 91 a 97%. Por fim, na infecção de DCEI, incluindo infecção de loja do gerador, a sensibilidade do ^{18}F -FDG-PET/CT variou de 80 a 89% e sua especificidade de 86 a 100%. Quando analisados apenas os casos de EI de DCEI, entretanto, sua acurácia foi inferior, com sensibilidade de 31% e especificidade de 63%.²⁰

A *European Society of Cardiology* (ESC), em 2015, propôs, então, a adição de três pontos principais aos critérios diagnósticos de EI. A identificação de lesões paravalvares pela MDCTA como critério maior; na suspeita de EI de prótese valvar, a atividade anormal perivalvar detectada pelo ^{18}F -FDG-PET/CT (apenas se a prótese foi implantada há mais de três meses) ou por SPECT/CT com leucócitos marcados deve ser considerada critério maior; a identificação de eventos embólicos ou de aneurismas micóticos por exames de imagem (eventos silenciosos) deve ser considerada critério menor.²¹

A Figura 2 apresenta o algoritmo da ESC 2015 para diagnóstico da EI.

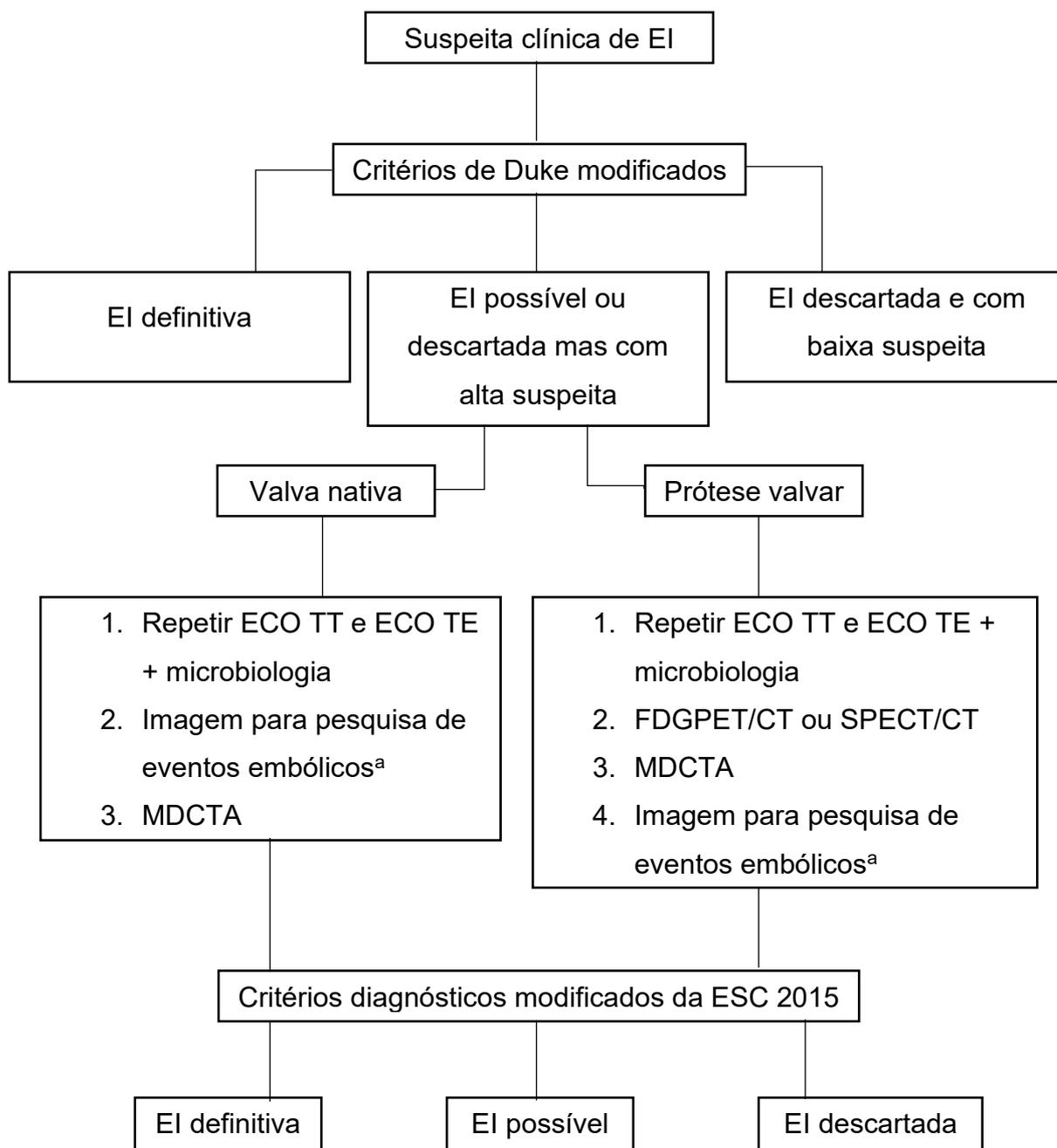


Figura 2 - Algoritmo da ESC para o diagnóstico de EI

Adaptado de Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ *et al.*, 2015

a - pode incluir ressonância magnética (RM) cerebral, tomografia computadorizada (TC) de corpo inteiro e 18-F-FDG-PET/CT.

ECO TE: ecocardiograma transefágico; ECO TT: ecocardiograma transtorácico; EI: endocardite infecciosa; ESC: *European Society of Cardiology*. FDGPET/CT: *¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography*; MDCTA: *multidetector computer tomography angiography*; SPECT/CT: *single-photon emission computed tomography*.

Com a inclusão do 18F-FDG-PET/CT, o algoritmo da ESC 2015 aumentou a sensibilidade para o diagnóstico de EI de prótese valvar de 57,1% para 83,5% em

relação aos critérios de Duke modificados. No entanto, o 18F-FDG-PET/CT apresenta limitações, como a pequena disponibilidade, a baixa reprodutibilidade interobservador ($kappa = 0,63$) e a perda de especificidade de 95,8% para 70,8%.¹⁸

1.2.1.2 Tratamento e prognóstico

O sucesso do tratamento depende da antibioticoterapia adequada. Esquemas com efeito bactericida são mais efetivos, e a escolha do antimicrobiano deve ser guiada pela identificação do agente etiológico sempre que possível. A duração do tratamento deve ser de duas a seis semanas para os casos de EI de valva nativa e mais prolongado (seis semanas, pelo menos) para os de prótese valvar. O tempo de tratamento deve ser contado a partir da data da primeira hemocultura negativa ou da data da cirurgia quando a cultura da valva for positiva.

A antibioticoterapia empírica deve ser iniciada imediatamente após a coleta de três pares de hemoculturas, com intervalos de 30 minutos entre a coleta de cada par, e deverá ser descalorada quando identificado o agente etiológico, geralmente em 48 horas. Nos pacientes com EI adquirida na comunidade, incluindo aqueles com implante de prótese há mais de 12 meses, o esquema empírico deve incluir cobertura contra *Staphylococcus sp.* sensíveis à oxacilina, *Streptococcus sp.*, *Enterococcus sp.*, e gram-negativos. Uma combinação possível seria ampicilina, oxacilina e gentamicina ou, para os alérgicos aos beta-lactâmicos, vancomicina e gentamicina. Já nos casos nosocomiais, incluindo os submetidos a implante de prótese há menos de 12 meses, ou associados a cuidados de saúde, o esquema deve ser ampliado para cobertura contra o *S. aureus* resistente à metilina (MRSA), com vancomicina e gentamicina, sendo a rifampicina associada nos casos de EI de prótese valvar.²¹ Nos pacientes com EI associada a DCEI, o esquema empírico deve conter cobertura contra gram-positivos com vancomicina (ou daptomicina) e gram-negativos com meropenem (ou gentamicina).²²

A gentamicina apresenta efeito sinérgico quando associada aos beta-lactâmicos e glicopeptídeos. Deve ser usada por duas semanas nos casos de EI por *Streptococcus sp.* com resistência intermediária aos beta-lactâmicos e nos casos de EI de prótese valvar por *Staphylococcus sp.* Quando o agente etiológico for *Enterococcus sp.*, entretanto, deve ser mantida por seis semanas. A rifampicina, por sua vez, deve ser iniciada três a cinco dias após a oxacilina (ou vancomicina) e a gentamicina, nos casos

de EI de prótese valvar por *Staphylococcus sp.*, e deverá ser mantida até o final do tratamento.²¹

As recomendações acima se baseiam em opiniões de especialistas. Uma revisão sistemática que incluiu seis ensaios clínicos randomizados, com 632 pacientes preenchendo os critérios de inclusão, mostrou que a diferença entre os regimes antimicrobianos, em termos de cura ou outros desfechos clínicos relevantes, é incerta. Todavia, os estudos incluídos apresentavam alto risco de viés e a evidência foi considerada de qualidade muito baixa a baixa, não sendo suficiente para suportar ou rejeitar qualquer regime proposto.²³

A partir da segunda semana de tratamento, pacientes que se encontram clinicamente estáveis, sem complicações ecocardiográficas, alterações neurológicas ou disfunção renal, são candidatos ao tratamento ambulatorial com antibioticoterapia parenteral. Para isso, é necessário que o paciente seja bem orientado, tenha acesso a avaliação diária com a equipe de enfermagem e avaliação semanal com a equipe médica.²¹ A antibioticoterapia oral em regime ambulatorial, após período de 10 dias de tratamento com antibiótico endovenoso em regime intra-hospitalar, se mostrou não inferior ao tratamento completo em regime intra-hospitalar para o desfecho composto de mortalidade por qualquer causa, cirurgia cardíaca não planejada, eventos embólicos ou recorrência da bacteremia em seis meses. Foram considerados elegíveis a esse regime alternativo pacientes com EI de câmaras esquerdas causada por *Streptococcus*, *E. faecalis*, *S. aureus* ou *Staphylococcus* coagulase-negativo.²⁴

Mesmo após o início do tratamento clínico, durante a internação, permanece o risco de complicações. A principal delas é a embolização, que pode acontecer em até 20,6% dos casos. O risco é maior nos pacientes com EI de valva nativa (23% *versus* 19% naqueles com prótese valvar e 13,3% com DCEI, $p < 0,001$). Os principais sítios são o encéfalo (59,4%), pulmão (26,7%) e baço (21,7%) e são preditores independentes a EI de valva tricúspide e pulmonar, presença de vegetação e infecção por MSSA ou MRSA. Além disso, 14,1% dos pacientes podem apresentar insuficiência cardíaca, 6,7% choque cardiogênico, 2,5% AVE hemorrágico (AVEh), 17,7% IRA, 9,3% choque séptico, 13,4% hemoculturas persistentemente positivas após 48 horas de tratamento e 6,2% abscesso novo.⁴

Até 69,3% têm alguma indicação para o tratamento cirúrgico, que é de fato realizado

em 51,2% dos casos.⁴ A cirurgia pode ser realizada em caráter de emergência, em até 24 horas, nos pacientes com edema pulmonar ou choque cardiogênico refratários; urgência, em até sete dias, naqueles com insuficiência cardíaca classe funcional *New York Heart Association* (NYHA) III ou IV e disfunção valvar importante, infecção não controlada (abscesso, pseudoaneurisma, fístula, aumento do tamanho da vegetação, hemoculturas persistentemente positivas), ou com alto risco de embolização (vegetação maior que 10mm associada a evento embólico ou a disfunção valvar importante, ou vegetação maior que 15 a 30mm isoladamente); eletivamente, após duas semanas de antibioticoterapia, nos que apresentam disfunção valvar importante, com indicação de tratamento cirúrgico, mas que não preenchem critérios para cirurgia precoce (pacientes em classe funcional NYHA I ou II, sem complicações paravalvares, com infecção controlada, sem ocorrência de evento embólico e com vegetação menor que 15mm).²¹ Em uma metanálise que incluiu 16 coortes, com total de 8.141 pacientes com EI definitiva, avaliou-se o impacto da cirurgia precoce, definida como procedimento realizado na internação índice antes do término da antibioticoterapia, na mortalidade intra-hospitalar e a longo prazo (seguimento de mais de seis meses). Foi observado que, nos pacientes com EI de valva nativa submetidos a cirurgia precoce, tanto a mortalidade intra-hospitalar quanto a longo prazo foram menores. Não foi observada diferença significativa na mortalidade intra-hospitalar, entretanto, entre aqueles com EI de prótese valvar submetidos a cirurgia precoce *versus* tardia, e em apenas um estudo foi reportado dados de mortalidade a longo prazo para esse subgrupo de pacientes.²⁵ Em outra metanálise, comparou-se o tratamento cirúrgico realizado nos primeiros sete dias e entre oito e 20 dias com o tratamento convencional (tratamento clínico isolado ou cirurgia com mais de 20 dias). A mortalidade por qualquer causa foi menor no grupo submetido a cirurgia nos primeiros sete dias (OR 0,30, IC 95% 0,016 – 0,54, $p < 0,001$) do que no submetido entre oito e 20 dias (OR 0,51, IC 95% 0,35 – 0,72, $p < 0,001$). No entanto, como há sobreposição do intervalo de confiança dos dois grupos, o tempo ótimo para realização da cirurgia precoce permanece em discussão.²⁶

Sempre que tecnicamente possível e, desde que realizado em centros com grande experiência cirúrgica, o reparo valvar deve ser preferido à troca valvar, sobretudo nos casos de EI de valva mitral ou tricúspide.²¹ Nos casos de EI de valva mitral, o reparo valvar mostrou menores taxas de mortalidade em cinco anos, necessidade de nova

cirurgia e recorrência de EI, sem diferença significativa entre as taxas de AVE.²⁷ Na EI de valva aórtica, as taxas de sucesso no reparo valvar são menores, sendo a maior série de casos publicada até então, de apenas 33 pacientes.²⁸ Nesse grupo, a sobrevida em cinco anos foi significativamente maior do que nos submetidos à troca valvar, mas a evidência ainda é muito fraca para recomendar tal procedimento rotineiramente, devendo ser indicado apenas em casos selecionados. A mortalidade cirúrgica é muito heterogênea, podendo variar entre 8,2% e 24,3%^{29,30} em diferentes populações. O *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II* (EuroSCORE II) pode subestimar a mortalidade em 5 a 10% quando a prevista for maior que 10%.³¹ A *Society of Thoracic Surgeons* (STS) derivou um escore específico para pacientes submetidos a cirurgia cardíaca devido a EI, com estatística C de 0,7578. Os fatores de risco associados a mortalidade, identificados no pré-operatório, foram cirurgia de emergência ou urgência, cirurgia cardíaca prévia, arritmia, diabetes, hemodiálise, creatinina maior que 2,0mg/dL, HAS, doença pulmonar crônica, uso de balão intra-aórtico, EI em atividade *versus* tratada e acometimento de múltiplas valvas.²⁹ Quando comparado a outros escores, também específicos para a cirurgia na EI, o escore da STS foi o que apresentou maior valor prognóstico.³²

A mortalidade intra-hospitalar varia entre 17 e 32%⁴⁻⁶ e alguns parâmetros como características basais dos pacientes, achados ecocardiográficos, marcadores de atividade inflamatória e de dano miocárdico, bem como complicações ao longo do tratamento, foram identificados como preditores independentes. Entre as características basais dos pacientes estão a idade mais elevada,^{5,6} índice de comorbidades de Charlson,⁴ insuficiência cardíaca,⁴ e creatinina maior que 2mg/dL.⁴ Entre os achados ecocardiográficos, são significativos o tamanho da vegetação em milímetros⁶ ou, de forma dicotômica, a vegetação maior que 10mm,⁴ a presença de abscesso⁴ ou outras complicações paravalvares.⁵ Entre os marcadores inflamatórios e de dano miocárdico, constam a PCR,⁶ a troponina³³ e o *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide* (NT-proBNP).³⁴ Apresentam também maior risco de morte aqueles pacientes com complicações cerebrais⁴ e que intercorrem com eventos embólicos ao longo do tratamento.⁶ Em alguns registros, a infecção por *S. aureus* foi associada a maior risco de morte⁵ já em outros, este não se manteve na análise multivariada.^{4,6}

Além dos fatores citados acima, têm sido estudados novos marcadores prognósticos. As citocinas estão envolvidas na fisiopatologia da EI e, portanto, podem desempenhar

importante papel na estratificação precoce de risco. Foi observado que os pacientes com EI apresentam níveis mais elevados de interleucina (IL)-1 β , fator de necrose tumoral (TNF)- α e IL-12 em comparação com controles com outras doenças infecciosas (pneumonia, pielonefrite, infecção de corrente sanguínea associada a cateter e dengue). Entre os pacientes com EI confirmada, aqueles que têm o *S. aureus* como agente etiológico têm níveis mais elevados de TNF- α e IL-12 quando comparados a outros subgrupos; e aqueles que morreram apresentavam níveis mais elevados de IL-8 do que os sobreviventes.³⁵ As micropartículas derivadas de células são vesículas de membrana liberadas pelas células em resposta a ativação celular, estresse, citocinas pró-inflamatórias e apoptose. Na EI, parecem também ter papel na estratificação de risco, uma vez que as micropartículas derivadas de plaquetas, leucócitos, neutrófilos, monócitos e linfócitos são significativamente mais elevadas do que em outras infecções, e os níveis de micropartículas de neutrófilos estão associadas a maior mortalidade.³⁶

1.2.2 Evolução da EI em longo prazo

A EI apresenta, além da alta morbimortalidade intra-hospitalar, elevadas taxas de complicações no seguimento em longo prazo. Em uma metanálise de 25 estudos observacionais que incluíram adultos com EI definitiva de acordo com os critérios de Duke modificados, dados sobre mortalidade após a alta hospitalar e com pelo menos 30 dias de seguimento foram obtidos de 10.256 pacientes. A taxa de mortalidade por qualquer causa observada foi de 37%. Dados sobre outras complicações, incluindo complicações cardíacas, eventos embólicos e complicações renais, foram obtidos de 13.637 pacientes. Destes, 76,9% apresentaram pelo menos uma complicação, 39% apresentaram complicações cardíacas, 25% eventos embólicos e 19% complicações renais.⁷

1.2.2.1 Recorrência da EI

A recorrência da EI pode ser classificada como recidiva ou reinfecção. Em pacientes que apresentam recorrência pelo mesmo agente etiológico, o melhor método para fazer essa diferenciação seria a realização de testes moleculares (como o *pulsed-field gel electrophoresis-based* – PFGE). Como esses testes são pouco disponíveis na prática clínica, o critério de tempo pode ser utilizado com ponto de corte de seis meses, com uma concordância de 77% com o PFGE. Dessa forma, um segundo

episódio causado pelo mesmo agente etiológico em menos de seis meses é definido como recidiva. Já um segundo episódio causado por outro agente etiológico, ou pelo mesmo agente mas com mais de seis meses de intervalo, é definido como reinfecção.³⁷

São considerados fatores de risco para recidiva, a antibioticoterapia inadequada (escolha do antibiótico, dose ou duração), infecção por microrganismos resistentes, infecção polimicrobiana em usuários de drogas endovenosas, antibioticoterapia empírica em pacientes com hemoculturas negativas, complicações paravalvares, EI associada a prótese valvar, infecção metastática persistente e DRC em hemodiálise. Quando o motivo da recidiva for a escolha do antibiótico ou o tempo de tratamento inadequados, novo tratamento deverá ser realizado por quatro a seis semanas. Já no caso da reinfecção, é importante identificar os pacientes sob maior risco para tomar medidas de profilaxia mais rigorosas.²¹

O maior registro multicêntrico, contemporâneo, que avaliou as taxas de recorrência, seus preditores e complicações foi o *International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study* (ICE-PCS). Foram incluídos pacientes que preencheram critério de EI definitiva nos dois episódios, seja de valva nativa ou de prótese valvar, com seguimento de um ano. O intervalo de tempo foi definido a partir da data da internação ou, nos pacientes que já estavam internados, da data do início da febre, e foram incluídos os casos de recidiva que tiveram início pelo menos 10 semanas depois do episódio índice. No total de 1.874 pacientes, 91 (4,8%) tiveram recorrência documentada. Destes, 81% foram classificados como reinfecção e 19% como recidiva. A maioria dos pacientes com recorrência da EI tinham valva nativa (82%) e infecção por *S. aureus* (41%, $p=0,003$). As principais comorbidades identificadas foram DRC em hemodiálise (13%), diabetes (23%), infecção pelo vírus HIV (6,6%), uso de drogas endovenosas (25%) e cardiopatia congênita (8,7%). O tempo médio até a recidiva foi 104 dias (± 36 dias) e até a reinfecção foi de 337 dias (± 248 dias). Em comparação com os pacientes com reinfecção, os que apresentaram recidiva tinham mais EI de valva nativa no episódio inicial ($p=0,03$), infecção por *S. aureus* ($p<0,001$) e infecção associada a cuidados de saúde (nosocomial e não nosocomial, $p=0,01$). Na análise multivariada, foram identificados como preditores independentes de recorrência a DRC em hemodiálise, uso de drogas endovenosas e história de EI previamente à inclusão no registro. A sobrevida em um ano foi significativamente

menor nos pacientes que apresentaram recorrência da EI (80% *versus* 91%, $p=0,0034$) sendo a DRC em hemodiálise um preditor independente de morte entre esses pacientes (OR 5,1, IC 95% 1,0-24).³⁸

1.2.2.2 Complicações neurológicas

O risco de acidente vascular isquêmico (AVEi) ou de AVEh persiste mesmo após concluído o tratamento da EI. Após a alta hospitalar, até 6,7% dos pacientes podem intercorrer com AVEi e 2,7% com AVEh. Alguns dos preditores identificados são semelhantes àqueles na população geral, como idade, sexo masculino, HAS, doença cerebrovascular prévia, fibrilação atrial (FA), uso de varfarina, sendo a recorrência da EI o único fator de risco específico – e este, por sua vez, está associada apenas ao AVEh. Apesar disso, a taxa de eventos é significativamente maior em pacientes com EI prévia do que na população geral (controles pareados por escore de propensão), com HR 1,59 (IC 95% 1,40-1,80, $p<0,001$) para AVEi e 2,37 (IC 95% 1,9-2,96, $p>0,001$) para AVEh.⁹ O risco parece ser maior nos primeiros cinco meses após o diagnóstico da EI mas pode persistir por períodos até maiores que dois anos.^{9,39}

Quando comparados com pacientes com EI que não apresentaram complicações neurológicas durante a internação índice, os que apresentaram AVE, seja isquêmico ou hemorrágico, têm maior chance de recorrência no primeiro ano após a alta hospitalar (HR 3,21, IC 95% 1,66-6,20), bem como maior mortalidade. Essa associação não foi observada no seguimento de um a cinco anos, entretanto.⁴⁰

1.2.2.3 Morte e necessidade de tratamento cirúrgico

A mortalidade no seguimento em longo prazo varia de 24 a 45,6% dependendo da população estudada e do tempo de seguimento.^{8,10} Com o objetivo de identificar os pacientes sob maior risco, foi derivado e validado um modelo preditor para mortalidade em seis meses por EI. O modelo foi derivado na coorte ICE-PCS, com 4.049 pacientes com EI definitiva – excluídos os pacientes com EI associada a DCEI –, e validado na coorte ICE-PLUS, com 1.197 pacientes. A mortalidade em seis meses foi 24% e 28,6%, respectivamente. Foram identificados como preditores independentes do desfecho nas duas coortes: idade, história prévia de hemodiálise, EI nosocomial, infecção por *S. aureus*, vegetação em valva aórtica, insuficiência cardíaca com classe funcional *New York Heart Association* (NYHA) III ou IV, AVE e bacteremia persistente.

O tratamento cirúrgico durante a internação índice, entretanto, teve relação inversa com a mortalidade prevista (OR 0,66, IC 95% 0,60-0,74, $p < 0,0001$). A partir desses dados, foi criado um escore de risco simplificado (Tabela 4) no qual uma pontuação maior ou igual a oito tem sensibilidade de 86,7%, especificidade de 50,8%, valor preditivo negativo 86% e valor preditivo positivo 39% para prever mortalidade por qualquer causa em seis meses.⁸

Tabela 4 - Escore de risco simplificado para cálculo da mortalidade em seis meses na EI^{a,b}

Variável prognóstica	Peso
Constante	4
Idade ≤ 45 anos	0
Idade 45-60 anos	2
Idade 61-70 anos	3
Idade > 70 anos	4
História prévia de hemodiálise	3
EI nosocomial	2
EI de prótese valvar	1
Sintomas com duração maior que um mês antes da admissão	- 1
Infecção por <i>S. aureus</i>	1
<i>Streptococcus</i> do grupo viridans	- 2
Vegetação na valva aórtica	1
Vegetação na valva mitral	1
Classe funcional NYHA III ou IV	3
Acidente vascular encefálico	2
Complicação paravalvar	2
Bacteremia persistente	2
Tratamento cirúrgico	- 2

a - Adaptado de Park LP, Chu VH, Peterson G *et al.*, 2016

b - Probabilidade de morte em seis meses = $2,416 \times \text{escore} + 0,109 \times \text{escore}^2 - 4,849$
 EI: endocardite infecciosa; NYHA: *New York Heart Association*

A acurácia do modelo foi moderada e sua estatística C foi 0,715 na coorte de derivação e 0,682 na coorte de validação.⁸

Quando ampliado o período de seguimento, observa-se que a mortalidade continua alta ao longo do tempo. Em estudo de base populacional nacional em Taiwan, que incluiu 8.494 pacientes com EI possível ou definitiva, foi observada mortalidade por qualquer causa de 40% ao longo do seguimento médio de 4,1 anos (desvio padrão [DP] 3,1 anos). Os pacientes com EI foram pareados por escore de propensão com um grupo controle, na razão 1:1, e a mortalidade na “coorte EI” foi significativamente superior à da “coorte controle”, com HR 2,27 (IC 95% 2,14-2,4, $p < 0,001$). Essa associação se manteve consistente quando excluídos os pacientes com menos de dois anos de seguimento.⁹

A relação inversa do tratamento cirúrgico com a mortalidade também se mantém quando analisado período mais longo. Outro estudo, também de base populacional nacional, na Dinamarca, identificou 5.576 pacientes que sobreviveram a uma primeira internação por EI de 1996 a 2014. A mortalidade por qualquer causa ao longo do seguimento foi de 45,6%, sendo significativamente inferior nos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico durante a internação índice (31,1%) quando comparados aos pacientes submetidos a tratamento clínico isolado (50,3%). A mediana do tempo de seguimento foi 5,3 anos (IIQ 1 – 7 anos) para o grupo “cirurgia” e 3,1 anos (IIQ 1 – 7 anos) para o grupo “tratamento clínico”. A diferença nas taxas de mortalidade por qualquer causa entre os dois grupos se manteve durante todo o período de seguimento. As principais causas de morte foram cardiovasculares e neoplasias. Quando analisados como desfechos individuais, o risco de morrer por insuficiência cardíaca foi menor no grupo “cirurgia” (HR 6,67, IC 95% 0,47-0,95) e não houve diferença entre a mortalidade por recorrência da EI. O risco de morte por AVE, por sua vez, foi maior no grupo “tratamento clínico” nos primeiros cinco anos (HR 0,59, IC 95% 0,37-0,96), mas passa a ser maior no grupo “cirurgia” entre cinco e 10 anos de seguimento (HR 2,05, IC 95% 1,13-3,71). Vale ressaltar que a mortalidade dos dois grupos foi superior à de controles pareados por sexo, idade e comorbidades (cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular, DPOC e neoplasia), ao longo de um, cinco e 10 anos de seguimento.¹⁰

A diferença de mortalidade entre os pacientes que são operados e os que são

submetidos ao tratamento clínico isolado é consistente com achados em outras populações.^{41,42} Todavia, deve-se considerar que os do grupo “tratamento clínico isolado” são mais velhos e apresentam mais comorbidades. Além disso, nesse grupo estão incluídos aqueles que tinham indicação cirúrgica, mas que tiveram o procedimento contraindicado por alguma condição clínica. Logo, essa diferença pode ser por características basais dos pacientes e pela gravidade da EI e não necessariamente pelo tratamento cirúrgico em si.¹⁰

Em pacientes com EI associada a DCEI, além da idade (HR 1,056, IC 95% 1,030-1,082) e insuficiência renal (HR 3,099, IC 95% 1,865-5,150), são preditores independentes de menor sobrevida, no seguimento em longo prazo, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida (HR 0,687, IC 95% 0,545-0,866 – valores para aumento da FEVE), vegetação remanescente após a extração transvenosa dos eletrodos (HR 1,384, IC 95% 1,089-1,760) e vegetação maiores que dois centímetros.⁴³

Além dos preditores independentes descritos acima, vários parâmetros clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos foram estudados e associados a menor sobrevida em longo prazo em pacientes com EI prévia. O índice de comorbidades de Charlson ajustado para a idade, com valor maior que três, apresenta HR 3,0 (IC 95% 1,5-6,0, $p < 0,002$) para mortalidade por qualquer causa (intra-hospitalar e em longo prazo).⁴⁴ Entre seus componentes individuais, os principais preditores independentes foram insuficiência cardíaca prévia, diabetes com complicações e doença metastática.⁴⁴ Na EI de valva mitral nativa, aqueles com apresentação clínica inicial mais grave, com complicações como AVE, insuficiência cardíaca e bacteremia persistente, também parecem ter pior prognóstico, sendo que os que apresentam duas ou mais dessas complicações têm HR 4,07 (IC 95% 1,56-10,6) para morte no seguimento tardio – mesmo sendo submetidos ao tratamento cirúrgico.⁴⁵ Já nos pacientes em estado crítico, admitidos em unidade de terapia intensiva e submetidos a cirurgia de troca valvar, o escore *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA) calculado no dia da cirurgia foi o único preditor independente associado a mortalidade em longo prazo, com HR variando de 1,59 a 11,58 de acordo com a pontuação.⁴⁶

Entre os parâmetros laboratoriais, merecem destaque: a relação neutrófilos/plaquetas na admissão hospitalar, cujo logaritmo apresenta HR 2,22 (IC 95% 1,22-4,06,

p=0,009) para mortalidade no seguimento tardio – com tempo médio de 28,8 meses;⁴⁷ a bilirrubina direta elevada, que foi associada a maior taxa cumulativa de morte em longo prazo (*log-rank* = 21.47, $p < 0.001$)⁴⁸ o NT-proBNP, cujo valor maior que 2.260 pg/dL está associado a pior prognóstico (*log-rank* test 18,84, $p < 0,001$) e cujo logaritmo tem HR 3,11 (IC 95 1,65-5,87, $p < 0,001$) para mortalidade em um ano.³⁴

Nos casos de EI de valva nativa por *S. aureus*, perfuração valvar e abscesso intracardiaco foram os únicos parâmetros ecocardiográficos capazes de predizer de forma independente a mortalidade em um ano após a alta (HR 2,16, IC 95% 1,21-3,68, $p=0,006$ e HR 2,25, IC 95% 1,26-3,78, $p=0,004$, respectivamente). Já a FEVE menor que 40%, inicialmente associada ao desfecho na análise bivariada, não se manteve como preditor na análise multivariada.⁴⁹ O *strain* longitudinal global (SLG) no ecocardiograma bidimensional, por sua vez, se mostrou superior a FEVE na discriminação de pacientes com EI de câmaras esquerdas sob maior risco de morte, também em um ano. Com HR de 3,95 (IC 95% 1,93-8,10, $p < 0,001$) para valores de SLG maiores que -15,4, esse parâmetro foi responsável por um aumento intermediário na acurácia de um modelo composto por variáveis clínicas para predição do desfecho (*net reclassification improvement* – NRI – 0,457, $p < 0,001$ versus NRI 0,079, $p=0,926$ para FEVE menor que 45%).⁵⁰

Até 10,4% dos pacientes submetidos a tratamento clínico inicial são submetidos ao tratamento cirúrgico durante o seguimento. Já entre os que foram operados durante a internação índice, até 6,1% precisam ser reoperados. Na maioria das vezes, a cirurgia é realizada no primeiro ano de seguimento e a mortalidade por qualquer causa pode chegar a 17% em cinco anos, sendo que em até 78,6% se dá por causas cardiovasculares.¹⁰

As diretrizes atuais recomendam acompanhamento próximo dos pacientes sobreviventes por um ano,²¹ uma vez que esse é o período com maior risco de recorrência da EI. Entretanto, levando-se em consideração os resultados dos estudos acima, que mostram elevada morbimortalidade mesmo após esse período inicial, deve-se considerar manter vigilância por período mais longo.

1.3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sunder S, Grammatico-Guillon L, Lemaigen A, Lacasse M, Gaborit C, Boutoille D, et al. Incidence, characteristics, and mortality of infective endocarditis in France in 2011. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223857.
2. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(19):2070-6.
3. Erichsen P, Gislason GH, Bruun NE. The increasing incidence of infective endocarditis in Denmark, 1994-2011. *Eur J Intern Med*. 2016;35:95-9.
4. Habib G, Erba PA, Lung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40(39):3222-32.
5. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):463-73.
6. Nunes MCP, Guimarães-Júnior MH, Murta Pinto PHO, Coelho RMP, Souza Barros TL, Faleiro Maia NPA, et al. Outcomes of infective endocarditis in the current era: Early predictors of a poor prognosis. *Int J Infect Dis*. 2018;68:102-7.
7. Abegaz TM, Bhagavathula AS, Gebreyohannes EA, Mekonnen AB, Abebe TB. Short- and long-term outcomes in infective endocarditis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):291.
8. Park LP, Chu VH, Peterson G, Skoutelis A, Lejko-Zupa T, Bouza E, et al. Validated Risk Score for Predicting 6-Month Mortality in Infective Endocarditis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(4):e003016.
9. Shih CJ, Chu H, Chao PW, Lee YJ, Kuo SC, Li SY, et al. Long-term clinical outcome of major adverse cardiac events in survivors of infective endocarditis: a nationwide population-based study. *Circulation*. 2014;130(19):1684-91.
10. Østergaard L, Oestergaard LB, Lauridsen TK, Dahl A, Chaudry M, Gislason G, et al. Long-term causes of death in patients with infective endocarditis who undergo medical therapy only or surgical treatment: a nationwide population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;54(5):860-6.
11. Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Téllez A, Pericàs J, Falces C, Tolosana JM, et al. The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19(5):21.
12. Heredia-Rodríguez M, Hernández A, Bustamante-Munguira J, Álvarez FJ, Eiros JM, Castrodeza J, et al. Evolution of the Incidence, Mortality, and Cost of Infective Endocarditis in Spain Between 1997 and 2014. *J Gen Intern Med*. 2018;33(10):1610-3.

13. 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(1):50-62.
14. 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(3):200-9.
15. Hoen B, Béguinot I, Rabaud C, Jaussaud R, Selton-Suty C, May T, et al. The Duke criteria for diagnosing infective endocarditis are specific: analysis of 100 patients with acute fever or fever of unknown origin. *Clin Infect Dis*. 1996;23(2):298-302.
16. 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(5):403-7.
17. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30(4):633-8.
18. Philip M, Tessonier L, Mancini J, Mainardi JL, Fernandez-Gerlinger MP, Lussato D, et al. Comparison Between ESC and Duke Criteria for the Diagnosis of Prosthetic Valve Infective Endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020.
19. Massoure PL, Reuter S, Lafitte S, Laborderie J, Bordachard P, Clementy J, et al. Pacemaker endocarditis: clinical features and management of 60 consecutive cases. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30(1):12-9.
20. Gomes A, Glaudemans AWJM, Touw DJ, van Melle JP, Willems TP, Maass AH, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(1):e1-e14.
21. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni 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). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128.
22. Sandoe JA, Barlow G, Chambers JB, Gammage M, Guleri A, Howard P, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(2):325-59.
23. Martí-Carvajal AJ, Dayer M, Conterno LO, Gonzalez Garay AG, Martí-Amarista CE. A comparison of different antibiotic regimens for the treatment of infective endocarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5:CD009880.
24. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380(5):415-24.

25. Liang F, Song B, Liu R, Yang L, Tang H, Li Y. Optimal timing for early surgery in infective endocarditis: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;22(3):336-45.
26. Anantha Narayanan M, Mahfood Haddad T, Kalil AC, Kanmanthareddy A, Suri RM, Mansour G, et al. Early versus late surgical intervention or medical management for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2016;102(12):950-7.
27. Harky A, Hof A, Garner M, Froghi S, Bashir M. Mitral valve repair or replacement in native valve endocarditis? Systematic review and meta-analysis. *J Card Surg.* 2018;33(7):364-71.
28. Mayer K, Aicher D, Feldner S, Kuniyama T, Schäfers HJ. Repair versus replacement of the aortic valve in active infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42(1):122-7.
29. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, O'Brien S, Rankin JS, Brennan JM, et al. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(1):98-106.e1-2.
30. Martínez-Sellés M, Muñoz P, Arnáiz A, Moreno M, Gálvez J, Rodríguez-Roda J, et al. Valve surgery in active infective endocarditis: a simple score to predict in-hospital prognosis. *Int J Cardiol.* 2014;175(1):133-7.
31. Patrat-Delon S, Rouxel A, Gacouin A, Revest M, Flécher E, Fouquet O, et al. EuroSCORE II underestimates mortality after cardiac surgery for infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(3):944-51.
32. Varela L, López-Menéndez J, Redondo A, Fajardo ER, Miguelena J, Centella T, et al. Mortality risk prediction in infective endocarditis surgery: reliability analysis of specific scores. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(5):1049-54.
33. Lorson W, Veve MP, Heidel E, Shorman MA. Elevated troponin level as a predictor of inpatient mortality in patients with infective endocarditis in the Southeast United States. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):24.
34. Wei XB, Liu YH, He PC, Yu DQ, Zhou YL, Tan N, et al. Prognostic value of N-terminal prohormone brain natriuretic peptide for in-hospital and long-term outcomes in patients with infective endocarditis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(7):676-84.
35. Araújo IR, Ferrari TC, Teixeira-Carvalho A, Campi-Azevedo AC, Rodrigues LV, Guimarães Júnior MH, et al. Cytokine Signature in Infective Endocarditis. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133631.
36. Guimarães Júnior MH, Ferrari TCA, Teixeira-Carvalho A, Moreira ML, de Souza Santos LJ, Costa-Silva MF, et al. Cell-derived microvesicles in infective endocarditis: Role in diagnosis and potential for risk stratification at hospital admission. *J Infect.* 2019;79(2):101-7.
37. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh RK, et al. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis.* 2005;41(3):406-9.

38. Alagna L, Park LP, Nicholson BP, Keiger AJ, Strahilevitz J, Morris A, et al. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis - Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(6):566-75.
39. Merkler AE, Chu SY, Lerario MP, Navi BB, Kamel H. Temporal relationship between infective endocarditis and stroke. *Neurology*. 2015;85(6):512-6.
40. Østergaard L, Andersson NW, Kristensen SL, Dahl A, Bundgaard H, Iversen K, et al. Risk of stroke subsequent to infective endocarditis: A nationwide study. *Am Heart J*. 2019;212:144-51.
41. Pericart L, Fauchier L, Bourguignon T, Bernard L, Angoulvant D, Delahaye F, et al. Long-Term Outcome and Valve Surgery for Infective Endocarditis in the Systematic Analysis of a Community Study. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(2):496-504.
42. Chu VH, Park LP, Athan E, Delahaye F, Freiburger T, Lamas C, et al. Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. *Circulation*. 2015;131(2):131-40.
43. Polewczyk A, Jacheć W, Tomaszewski A, Brzozowski W, Czajkowski M, Opolski G, et al. Lead-related infective endocarditis: Factors influencing early and long-term survival in patients undergoing transvenous lead extraction. *Heart Rhythm*. 2017;14(1):43-9.
44. Lu KJ, Kearney LG, Ord M, Jones E, Burrell LM, Srivastava PM. Age adjusted Charlson Co-morbidity Index is an independent predictor of mortality over long-term follow-up in infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2013;168(6):5243-8.
45. Ragnarsson S, Sjögren J, Stagmo M, Wierup P, Nozohoor S. Clinical Presentation of Native Mitral Valve Infective Endocarditis Determines Long-Term Outcome after Surgery. *J Card Surg*. 2015;30(9):669-76.
46. Mirabel M, Sonnevile R, Hajage D, Novy E, Tubach F, Vignon P, et al. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2014;35(18):1195-204.
47. Wei XB, Liu YH, He PC, Yu DQ, Tan N, Zhou YL, et al. The impact of admission neutrophil-to-platelet ratio on in-hospital and long-term mortality in patients with infective endocarditis. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(6):899-906.
48. Wei XB, Wang Y, Liu YH, Huang JL, Yu DQ, Chen JY. Effect of conjugated bilirubin on clinical outcomes in infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(12):2259-66.
49. Lauridsen TK, Park L, Tong SY, Selton-Suty C, Peterson G, Cecchi E, et al. Echocardiographic Findings Predict In-Hospital and 1-Year Mortality in Left-Sided Native Valve Staphylococcus aureus Endocarditis: Analysis From the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Echo Cohort Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(7):e003397.
50. Lauridsen TK, Alhede C, Crowley AL, Kisslo J, Sørensen LL, Hansen TF, et al. Two-dimensional global longitudinal strain is superior to left ventricular ejection fraction

in prediction of outcome in patients with left-sided infective endocarditis. *Int J Cardiol.* 2018;260:118-23.

2.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a incidência de eventos adversos, no seguimento em longo prazo, de pacientes sobreviventes de EI.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever a incidência de morte geral e cardiovascular, necessidade de tratamento cirúrgico, AVE e novo episódio de EI, no seguimento em longo prazo;

Avaliar a possível associação entre condições clínicas, dados laboratoriais e achados ecocardiográficos, identificados na admissão hospitalar e ao longo da internação pelo episódio índice de EI, com o desfecho primário composto de mortalidade por qualquer causa e necessidade de tratamento cirúrgico

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo observacional, longitudinal, prospectivo, que incluiu 263 pacientes consecutivos com diagnóstico de EI definitiva ou possível internados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG) de 2004 a 2019. O seguimento após a alta hospitalar foi realizado em atendimento presencial no ambulatório de Cardiologia do HC/UFMG, por contato telefônico ou revisão de prontuários da instituição. Os pacientes foram convidados a participar do estudo como voluntários. Termo de consentimento livre esclarecido foi obtido de todos os pacientes ou responsáveis, conforme termo no Apêndice A. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG sob o parecer número ETIC 412/06 (Anexo I).

3.1.1 População

Durante a internação hospitalar, foram incluídos pacientes do sexo masculino ou feminino, com idade a partir de 18 anos, internados no HC/UFMG com diagnóstico de EI, definitiva ou possível. Para garantir a inclusão de todos os pacientes internados consecutivamente, foi realizada busca ativa diária no setor de ecocardiograma pelos membros do grupo de pesquisa. Além disso, todos os ^{18}F -FDG-PET/CT realizados para diagnóstico de EI foram organizados pelo grupo e havia membros envolvidos no cuidado de pacientes nas Unidades de Terapia Intensiva, enfermaria de Cardiologia e de Clínica Médica.

Os pacientes com EI de valva nativa ou prótese valvar tiveram o diagnóstico estabelecido de acordo com os critérios de Duke modificados até 2015 e de acordo com os critérios da ESC modificados a partir desse ano. Os pacientes com EI associada a DCEI foram incluídos quando confirmada a infecção da porção transvenosa dos eletrodos endocárdicos, ou de estruturas endocárdicas contíguas (exemplo: valva tricúspide), por meio de exames de imagem ou evidência microbiológica (cultura dos eletrodos). Os casos de infecção de cateteres intravasculares foram incluídos como EI se identificada vegetação aderida à ponta do cateter ou a estrutura endovascular ou endocárdica adjacente (exemplo: vegetação em veia cava inferior ou em valva tricúspide). Não foram incluídos os pacientes com infecção isolada da loja subcutânea ou de eletrodos epicárdicos do DCEI.

Todos os 173 pacientes que sobreviveram o período da internação foram selecionados para o seguimento tardio, houve perda de seguimento de 31 pacientes e 142 foram incluídos na análise de sobrevivência (Figura 3).

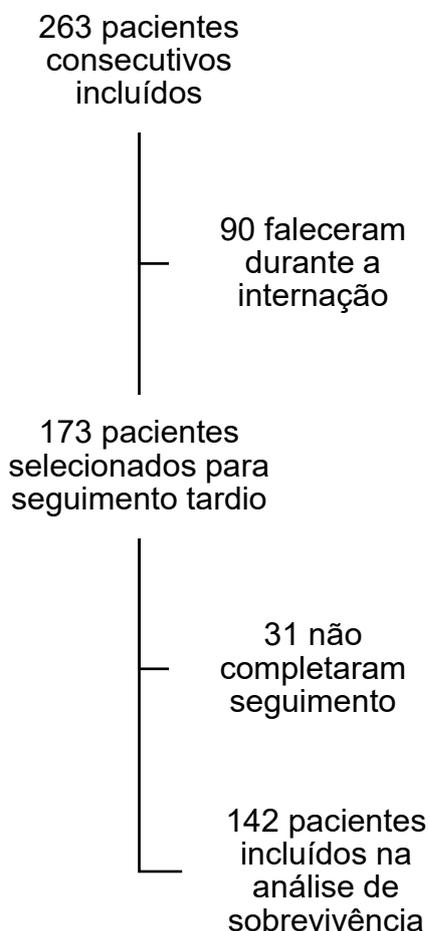


Figura 3 - Fluxograma do estudo

3.1.2 Protocolo do estudo

Para cada paciente incluído foi preenchido o “Protocolo do estudo sobre endocardite infecciosa”, apresentado no Apêndice B, o qual contém dados demográficos, clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos.

Os dados clínicos coletados na internação hospitalar e utilizados nas análises foram: condições cardíacas predisponentes previamente conhecidas ou diagnosticadas na internação, como valvopatia reumática, prolapso mitral, valvopatia degenerativa, cardiopatia congênita, prótese valvar, presença de DCEI (marcapasso, cardiodesfibrilador implantável [CDI] ou terapia de ressincronização cardíaca [TRC])

e episódio prévio de EI; doenças sistêmicas predisponentes, como síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), uso de drogas injetáveis, diabetes (pacientes com diagnóstico prévio, dependentes ou não de terapia com insulina), DRC (definida como taxa de filtração glomerular menor que $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, conforme os critérios de *Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO*¹), insuficiência hepática e uso prévio de drogas imunossupressoras (corticoterapia em doses imunossupressoras $\geq 1 \text{ mg/Kg/dia}$ de prednisona ou equivalente, uso de imunossupressores após transplante de órgãos sólidos ou transplante de medula óssea e uso crônico de outras drogas imunossupressoras para tratamento de condições autoimunes); complicações da EI apresentadas à admissão ou após o início do tratamento, como eventos neurológicos (AIT, AVEi, AVEh, abscesso intracerebral e meningite) e embolização sistêmica (pulmonar, esplênica, renal ou para extremidades), documentados em métodos de imagens (tomografia computadorizada, ultrassonografia e doppler arterial), além de evolução com insuficiência cardíaca agravada (evolução para classe funcional NYHA III ou IV após o início do quadro infeccioso) ou refratária (manutenção da descompensação apesar da otimização do tratamento clínico, com necessidade de tratamento com diurético venoso, inotrópico e vasodilatadores parenterais).

Os parâmetros laboratoriais da admissão hospitalar ou, quando não disponíveis na admissão, os primeiros exames coletados até o sétimo dia após o início da antibioticoterapia, foram computados. Foram analisados os valores de hemoglobina, global de leucócitos e de PCR. Para definir anemia foi utilizado ponto de corte de hemoglobina menor que 13 g/dL para homens e 12 g/dL para mulheres; para definir leucocitose foi utilizado valor maior que $11 \times 10^3/\mu\text{L}$ para ambos os sexos (valores de referência informados pelo laboratório da instituição). Foram também coletados resultados de todos os exames microbiológicos realizados durante a internação, seja hemocultura, cultura de tecidos (exemplo: fragmento de valva nativa ou de material protético em pacientes submetidos a cirurgia de troca valvar) e cultura de eletrodos de dispositivos, sendo o agente etiológico definido com base nesses exames.

Todos os pacientes foram submetidos ao ecocardiograma. A indicação da modalidade do exame, transtorácico ou transesofágico, coube à equipe assistente. Foram

¹ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150.

documentados presença de vegetação, suas dimensões e localização, além de complicações como fístulas, abscesso da fibrosa intervalvar mitro-aórtica, perfuração de folheto valvar, ruptura de cordoalhas tendíneas e *leak* paravalvar.

A escolha do esquema antimicrobiano, sua duração e a indicação de tratamento cirúrgico foi a critério da equipe clínica assistente. Apenas os casos de EI valvar submetidos a cirurgia de reparo ou troca valvar foram considerados na variável “cirurgia na internação”, sendo excluídos os casos de EI associada a DCEI submetidos a explante do dispositivo, uma vez que esse procedimento faz parte do tratamento padrão.

Durante a internação faleceram 90 pacientes. Todos os sobreviventes foram incluídos no seguimento tardio; no entanto, 31 destes não completaram o seguimento. Os dados do seguimento foram obtidos, preferencialmente, em consulta no ambulatório de cardiologia do HC/UFMG. Aqueles pacientes que não puderam comparecer à consulta tiveram as informações coletadas por contato telefônico e nos casos em que não foi possível fazer contato, foi realizada revisão dos prontuários.

Foram considerados como eventos adversos no seguimento em longo prazo: mortalidade cardiovascular, sendo consideradas como causas a insuficiência cardíaca, arritmias, tamponamento cardíaco, infarto agudo do miocárdio, embolia cerebral, embolia pulmonar, embolia periférica, pós-operatório de cirurgia cardíaca e outras causas cardiovasculares; mortalidade não cardiovascular, como neoplasia, sepse, falência de múltiplos órgãos, pós-operatório de cirurgia não cardíaca e outras causas não cardiovasculares; morte por causa desconhecida (quando a informação não constava em prontuário da instituição, não houve acesso à declaração de óbito ou quando os familiares não souberam informar a causa); cirurgia cardíaca para troca valvar devido a lesão residual ou retroca valvar; AVEi definido como déficit focal novo definitivo ou achado de área nova de isquemia em exames de imagem (tomografia computadorizada [TC] ou ressonância magnética [RM] de encéfalo) e internação por novo episódio de EI. Foi definido como desfecho primário o composto de mortalidade por qualquer causa e necessidade de cirurgia cardíaca valvar.

Inicialmente, foi construído um banco de dados com os dados demográficos, clínicos, laboratoriais, ecocardiográficos e com os desfechos da internação e do seguimento em longo prazo. Foi realizada análise descritiva das características basais de todos

os pacientes. Posteriormente, os pacientes foram dicotomizados de acordo com o seu status vital ao fim da internação e, então, foi realizada a análise descritiva dos eventos maiores no seguimento em longo prazo dos sobreviventes. Em um segundo momento, foi realizada a análise univariada buscando possíveis associações entre as características basais dos pacientes, além das complicações ao longo da internação, com o desfecho composto por mortalidade por qualquer causa e cirurgia. Para isso, foram dicotomizadas as seguintes variáveis: “presença de DCEI” que apresentava quatro categorias (marcapasso, CDI, TRC e nenhum) e foi dicotomizada em presença e ausência do DCEI; a variável “agente etiológico” foi dicotomizada em infecção por *S. aureus* e por outros agentes etiológicos; a variável “complicações identificadas ao ecocardiograma” que apresentava seis categorias (fístulas, abscesso da fibrosa intervalvar mitro-aórtica, perfuração de folheto valvar, ruptura de cordoalhas tendíneas, *leak* paravalvar e nenhuma) foi dicotomizada em presença e ausência de complicações. Por fim, por meio de da análise multivariada, foram identificados os preditores independentes do desfecho composto.

3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi utilizado o *software IBM SPSS Statistics for Windows*, versão 26.0 (Armonk, NY: IBM Corp).

Na análise descritiva, as variáveis categóricas (sexo, valvopatia reumática, prolapso mitral, valvopatia degenerativa, cardiopatia congênita, prótese valvar, presença de DCEI, insuficiência cardíaca prévia, EI prévia, SIDA, uso de drogas ilícitas, diabetes mellitus, DRC, insuficiência hepática, uso de imunossupressor, eventos neurológicos à admissão, evento embólico à admissão, anemia, leucocitose, infecção por *S. aureus*, IC agravada e refratária, complicações identificadas ao ecocardiograma, necessidade de tratamento cirúrgico, eventos neurológicos e embólicas durante a evolução, morte intra-hospitalar, morte cardiovascular, não cardiovascular, por causa desconhecida, cirurgia, AVEi e nova EI no seguimento tardio) foram apresentadas em valores absolutos e porcentagens.

Já as variáveis quantitativas (idade, PCR e dimensão da vegetação), como não apresentavam distribuição normal de acordo com o teste de Shapiro-Wilk, foram apresentadas em mediana e IIQ.

Na análise de sobrevivência, por meio do modelo de regressão de Cox, foram utilizados o tempo de seguimento em anos e o desfecho composto de mortalidade por qualquer causa e necessidade de cirurgia cardíaca. Primeiramente, foi realizada a análise univariada. As variáveis que apresentavam valor de $p < 0,25$ foram incluídas na análise multivariada para obtenção do modelo final. A variável “eventos neurológicos à admissão”, apesar de não apresentar valor de $p < 0,25$ na análise univariada, foi incluída no modelo final devido à sua relevância clínica. Os resultados foram apresentados como HR com IC 95%, com nível de significância de 5%. Curvas de Kaplan-Meier foram construídas para as variáveis categóricas que permaneceram no modelo final.

Predictors of Long-Term Outcome in Infective Endocarditis

Pedro Henrique Oliveira Murta Pinto, MD¹; Gustavo Brandão de Oliveira, MD¹; Mauricio Vitor Machado Oliveira²; Luan Salvador Machado Barbalho²; André de Oliveira Parreiras²; Fernanda Alves Gelape³; Renato Bráulio, MD, PhD^{4,5}; Cláudio Léo Gelape, MD, PhD^{4,5}; Andréa Teixeira de Carvalho, PhD⁶; Jose Luiz Padilha da Silva, PhD⁷; Teresa Cristina Abreu Ferrari, MD, PhD^{1,2}; Maria Carmo Pereira Nunes, MD, PhD^{1,2,5}

Institutions

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

² Department of Internal Medicine, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

³ Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

⁴ Department of Surgery, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

⁵ Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

⁶ Fundação Oswaldo Cruz, Instituto René-Rachou - FIOCRUZ Minas, Laboratório de Biomarcadores de Diagnóstico e Monitoração, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

⁷ Department of Statistics, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil.

Address for correspondence: Prof. Maria do Carmo P. Nunes

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais. Avenida Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, 30130-100, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

Phone: +55 31 34099746 Fax: +55 31 34099437

Email: mcarmo@waymail.com.br

INTRODUCTION

Infective endocarditis (IE) is a rare disease with an estimated incidence of 6.3 to 15 cases per 100,000 population,^{1,2} which is increasing over the last years.^{3,4} Despite advances in its diagnostic methods, medical treatment and surgical procedures, IE mortality remains high, with overall in-hospital mortality ranging from 17 to 32%.⁵⁻⁷ Early surgical procedures have been increasingly indicated to prevent IE complications with favorable impact on in-hospital outcomes.^{8,9}

However, when considering long-term follow-up of IE survivors, there is a lack of evidence on its prognosis. Some studies showed that patients were still susceptible to unfavorable outcomes after the initial IE episode.¹⁰⁻¹⁵ Repeat IE may occur in 4.8% of cases, 81% of those were considered reinfection and 19%, relapses.^{10,11} Ischemic and hemorrhagic strokes have been reported in 6.7% and 2.7% of patients, respectively.¹² The stroke rates seem to be higher throughout the first year of follow-up¹³ and in patients with repeated IE¹² or those who have suffered stroke during the index hospitalization.¹³ Among patients for whom medical treatment was the initial strategy, surgery may be needed in 10.4% of the cases, whereas in 6.1% of those who underwent surgical treatment during hospitalization, a long-term procedure has been indicated.¹⁴ Mortality rates at six months has been observed in 24%¹⁵ and up to 45.6% on the long-term follow-up.¹⁴

While the predictors of in-hospital complications are relatively well-defined, the factors that determine long-term outcomes in patients who had IE are not well established. Therefore, the aim of this study is to identify predictors of major adverse events on long-term follow-up in a large population of patients who have been treated for prior IE.

METHODS

Study population

A total of 263 consecutive patients with IE admitted to a tertiary care center between 2004 and 2019 were prospectively included. Patients were classified as having either definite or possible IE, according to the modified Duke criteria until 2015, and according to the European Society of Cardiology (ESC) modified criteria from 2015 on.¹⁶⁻¹⁸ Native valve IE (NVIE), prosthetic valve IE (PVIE), and cardiovascular implantable electronic

devices (CIED)-IE patients aged 18 years or older were considered eligible for the study. Patients with isolated generator pocket infection without involvement of the transvenous portion of the leads or without tricuspid valve involvement were not included. The study was approved by the Ethics Committee of the *Universidade Federal de Minas Gerais*, Brazil (ETIC 412/06), and all patients signed the written informed consent form.

Study design

This was a cohort study with data collected prospectively. Clinical characteristics, laboratory tests and echocardiographic results at hospital admission were recorded, including predisposing cardiac conditions, systemic illnesses, main signs and symptoms related to IE.

During treatment, complications such as embolic events, stroke and heart failure (HF), need for cardiac surgery or death were assessed, as well as laboratory exams, including C-reactive protein (CRP) and cultures of blood, tissue (valve), or extracted leads. All patients underwent either transthoracic or transesophageal echocardiography (TTE and TEE, respectively), as medically indicated, to define presence, size and location of vegetations, and paravalvular complications. Lead extraction in CIED-IE was not considered cardiac surgery since it is the mainstay of the treatment.

All patients who were discharged from the hospital were included in the present study (Figure 1). The data were collected preferably during visits at the institution's outpatient clinic that were carried out by their respective physicians. Patients who did not show up had their data collected through phone contacts or through their medical records.

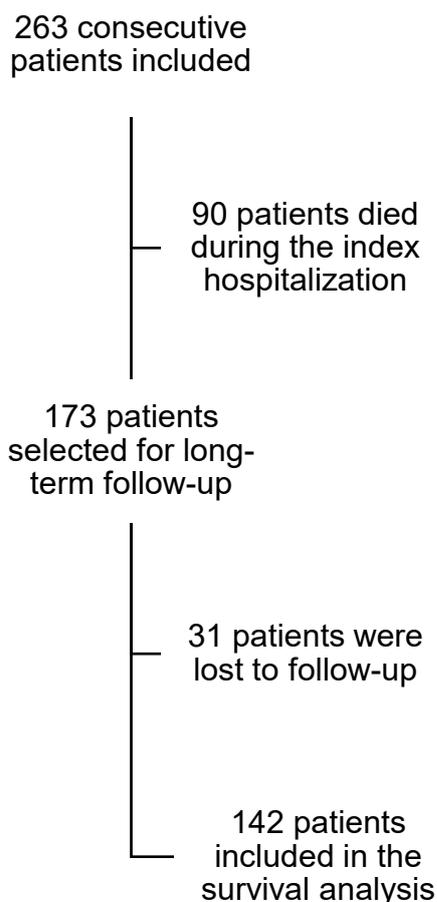


Figure 1 - Study flow chart

Long-term endpoint definitions

The primary outcome during follow-up was a composite of overall mortality and heart valve surgery. Secondary outcomes were cardiovascular mortality, non-cardiovascular mortality, cardiac surgery, stroke, and repeated IE. Patients who died after cardiac surgery had only “death” considered in the primary outcome analysis.

Statistical analysis

Baseline characteristics were summarized as absolute numbers and frequencies for categorical variables and as the median value and interquartile range for the continuous ones, as appropriate.

Cox regression models were used to determine the characteristics that were independently associated with the composite outcome. We compared the rates of death and cardiac surgery between patients with and without the independent

predictors identified in the multivariate analysis using Kaplan-Meier survival curves. Analysis was performed using the software IBM SPSS Statistics for Windows, version 26.0 (Armonk, NY: IBM Corp). Statistical significance was assumed at p value <0.05.

RESULTS

Baseline characteristics

Patients' baseline characteristics at hospital admission are shown in Table 1. Most patients had NVIE (35.6%), with rheumatic heart disease (RHD) as the most frequent cardiac predisposing condition (30.2%). Other conditions identified were: mitral valve prolapse (MVP) in 11.4%, degenerative valve disease in 11.6%, congenital heart disease in 9%, and 8.5% of the patients had experienced a previous episode of IE. The main comorbidities were diabetes mellitus (14.2%) and chronic kidney disease (CKD) (12.9%). Human immunodeficiency virus (HIV) infection was observed in only 0.9% of the cases and intravenous (IV) drug abuse in 1.2%.

Table 1 – IE patients' characteristics at hospital admission

Characteristics	
Age (years)	52 [36-64]
Male sex	159 (60.5)
Predisposing condition	
Previous IE	22 (8.5)
Rheumatic heart disease	79 (30.2)
Prosthetic valve	68 (26.1)
CIED	77 (29.3)
Diabetes mellitus	37 (14.2)
Chronic kidney disease	34 (12.9)
Laboratory findings	
Hemoglobin (g/dl)	10.1 [8.7-11.7]
Leukocytes (cells x10 ³ /μL)	11.1 [7.7-15.8]
CRP (mg/L)	73 [32.6-177]
Main causative microorganisms	
<i>Staphylococcus aureus</i>	54 (20.5)
Coagulase-negative staphylococci	38 (14.4)
Streptococci	37 (14.1)
<i>Enterococcus</i> sp.	20 (7.6)
Gram-negative bacteria	13 (4.9)
Negative culture	89 (33.8)
Ecocardiographic findings	
Vegetation size	11 [8-15]
Paravalvular leak, leaflet perforations, chordae tendinae rupture, mitral-aortic intervalvular fibrosa abscess	71 (27)

Data are expressed as median [interquartile range], or absolute numbers (percentage). IE: infective endocarditis; CIED: cardiovascular implantable electronic devices; CRP: C reactive protein.

At hospital admission, 18.1% of the patients were diagnosed with a neurological event (transient ischemic attack [TIA], ischemic stroke, hemorrhagic stroke, intracerebral

abscess, meningitis), 13.1% with systemic embolic event, and 27% with paravalvular complications. *Staphylococcus aureus* was the most common causative microorganism, followed by coagulase-negative staphylococci, *Streptococcus sp.*, *Enterococcus sp.* and non-HACEK (*Haemophilus spp.*, *Actinobacillus spp.*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella spp.* and *Kingella spp.*) gram-negative bacteria. IE due to HACEK was diagnosed in only one patient (0.4%) and nine (3.4%), had fungal IE.

After initiation of antibiotic treatment, the most common complication was worsening (NYHA III or IV) or refractory HF. Heart valve surgery was performed in 57.5% of the patients, surgical mortality was 31.8% and overall in-hospital mortality was 34.2% (Table 2).

Table 2 - In-hospital adverse events during treatment (n=263)

Event	N (%)
Non-neurological embolic events	31 (11.6)
Neurological events	33 (12.4)
Heart failure ^a	153 (58.0)
Cardiac surgery	107 (57.5)
Surgical mortality	34 (31.8)
In-hospital death	90 (34.2)

a – developed after the diagnosis of infective endocarditis, during treatment. New York Heart Association (NYHA) III or IV and cases refractory to treatment.

Long-term outcomes

Among the 173 survivors that were discharged from hospital, 31 were lost to follow-up (17.9%). Hence, information about major adverse events of the remained 142 patients was available. The mean follow-up time was 4.8 years (range, 2 months to 16.8 years) and the median was 3.5 years (interquartile range 1.29-7.47). During this time frame, 42 patients (29.5%) had a primary outcome event and the overall mortality rate was 20.4%. Causes of death were cardiovascular (including death after cardiovascular surgery) in 34.5 % of the cases. Subsequent cardiac surgery for valve replacement was performed in 16 (11.2%) patients, 37.5% of whom had already been operated on during the index hospitalization. Other complications such as a new IE episode

(including relapse and reinfection) and ischemic stroke were uncommon (Table 3). The overall incidence of all adverse events was 6.14 events per 100 patient-years.

Table 3 - Major adverse events during follow-up (n=142)

Event	N (%)
Overall mortality	29 (20.4)
Cardiovascular mortality	10 (7.0)
Cardiac surgery	16 (11.2)
Ischemic stroke	5 (3.5)
Repeated IE ^a	5 (3.5)
Primary outcome (overall mortality and surgery)	42 (29.5)

IE: infective endocarditis.

a – all were reinfection

Predictors of long-term outcome

Table 4 shows the factors associated with the primary outcome in univariate and multivariate analysis. According to the multivariate analysis, age, CKD at baseline, neurological events at hospital admission and worsening or refractory HF developed during treatment were predictors of long-term adverse outcomes. Other variables that express disease severity at admission, including CRP levels, *S. aureus* as the causative microorganism, and large dimensions of vegetation were not associated with long-term outcomes.

Table 4 - Cox Regression Model for the primary endpoint of death and cardiac surgery in patients with previous IE

Characteristics	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Age (years)	1.024 (1.005-1.043)	0.014	1.026 (1.006-1.047)	0.012
Male gender	1.65 (0.90-3.00)	0.102		
Rheumatic heart disease	1.03 (0.50-2.00)	0.924		
Degenerative valve disease	1.51 (0.60-3.43)	0.316		
Mitral valve prolapse	1.34 (0.56-3.20)	0.510		
Prosthetic valve	1.03 (0.51-2.07)	0.925		
Congenital heart disease	0.04 (0.001-3.31)	0.154		
CIED	1.02 (0.53-1.96)	0.934		
Previous IE	1.01 (0.31-3.28)	0.982		
Diabetes mellitus	2.04 (0.77-5.35)	0.146		
Chronic kidney disease	2.95 (1.46-5.92)	0.002	4.265 (2.035-8.938)	<0.001
C-reactive protein	1.00 (0.99-1.00)	0.327		
<i>S. aureus</i> infection	1.30 (0.60-2.82)	0.505		
Vegetation size	0.99 (0.92-1.05)	0.749		
Paravalvular complications	1.04 (0.52-2.07)	0.910		
Neurological events ^a	1.50 (0.69-3.26)	0.297	2.237 (1.006-4.976)	0.048
Embolic events	1.60 (0.56-4.52)	0.370		
Heart failure ^b	1.95 (1.04-3.64)	0.036	1.982 (1.035-3.795)	0.039
Cardiac surgery	0.84 (0.44-1.59)	0.603		

a – at hospital admission. Transient ischemic attack (TIA), ischemic stroke, hemorrhagic stroke, intracerebral abscess, meningitis.

b - developed after the diagnosis of IE, during treatment. NYHA III or IV and cases refractory to treatment.

CI: confidence interval; CIED: cardiovascular implantable electronic device; CRP: C-reactive protein; IE: infective endocarditis; HR: hazard ratio.

Kaplan-Meier curves show significant differences in the survival free of the primary outcome according to CKD at baseline, neurological events at admission and HF during the treatment (Figures 2-4).

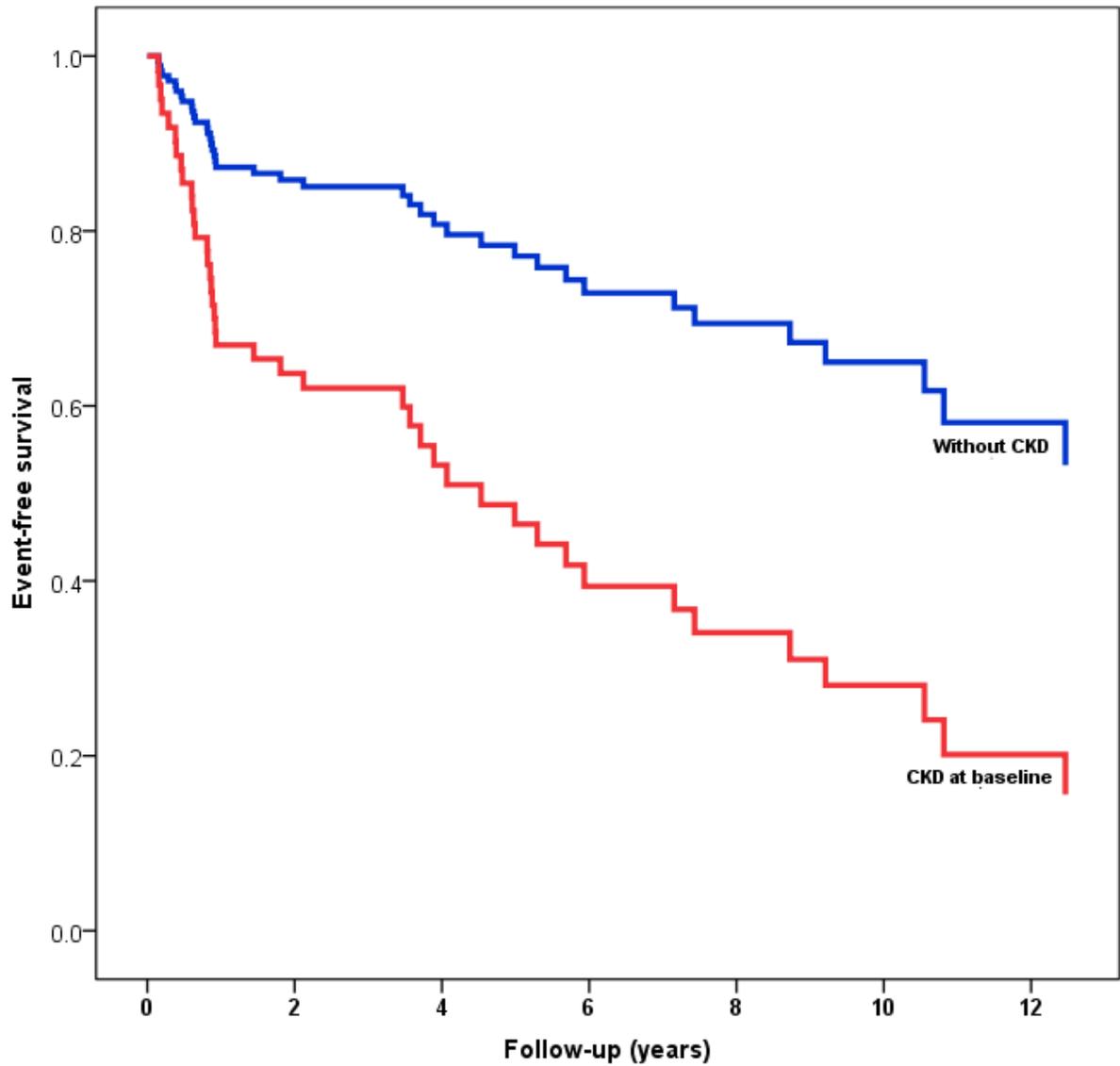


Figure 2 – Kaplan-Meier estimates of survival without a primary outcome event (overall mortality and cardiac surgery) in patients according to chronic kidney disease (CKD) at baseline.

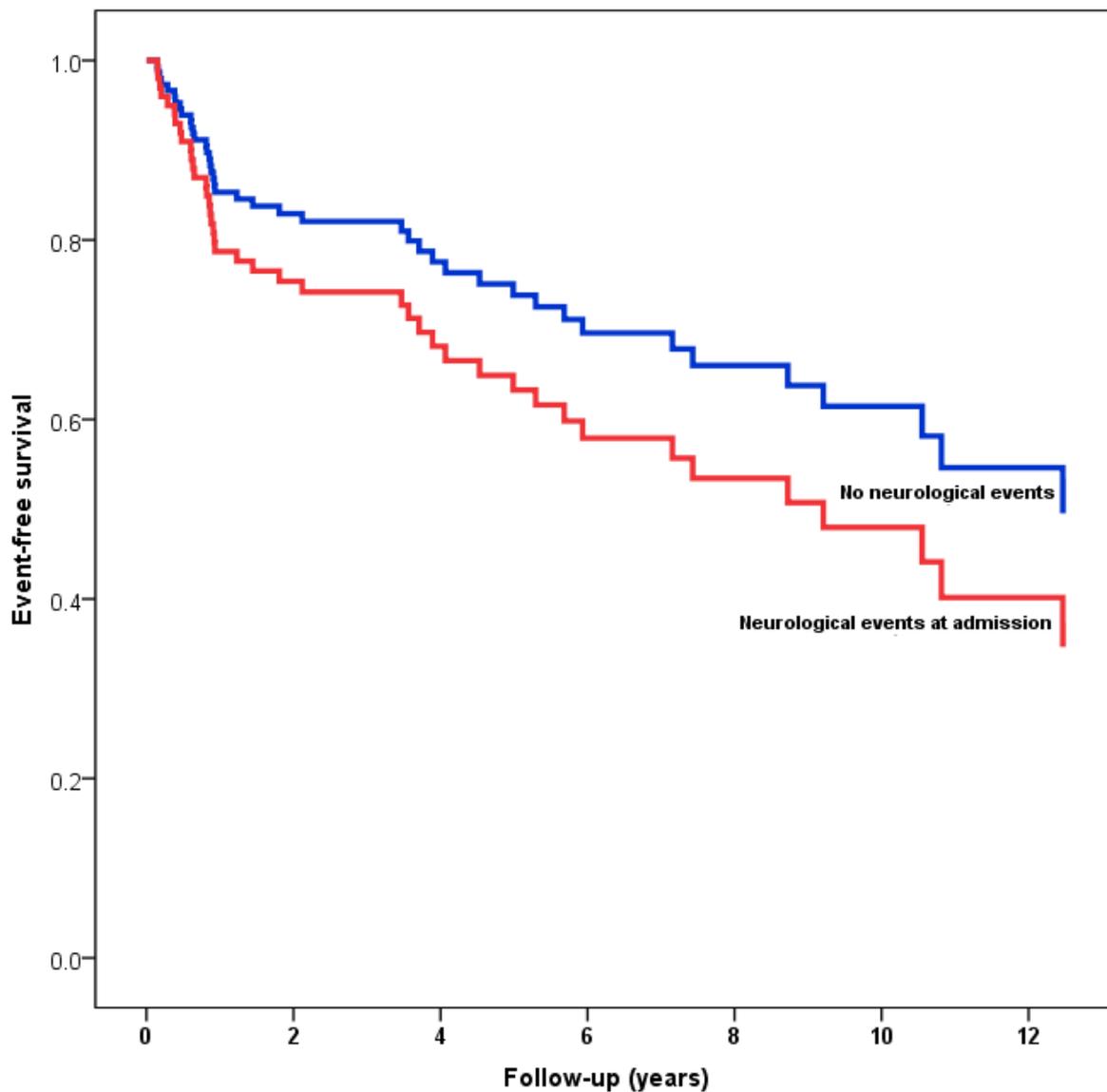


Figure 3 - Kaplan-Meier estimates of survival without a primary outcome event (overall mortality and cardiac surgery) in patients according to neurological events at hospital admission.

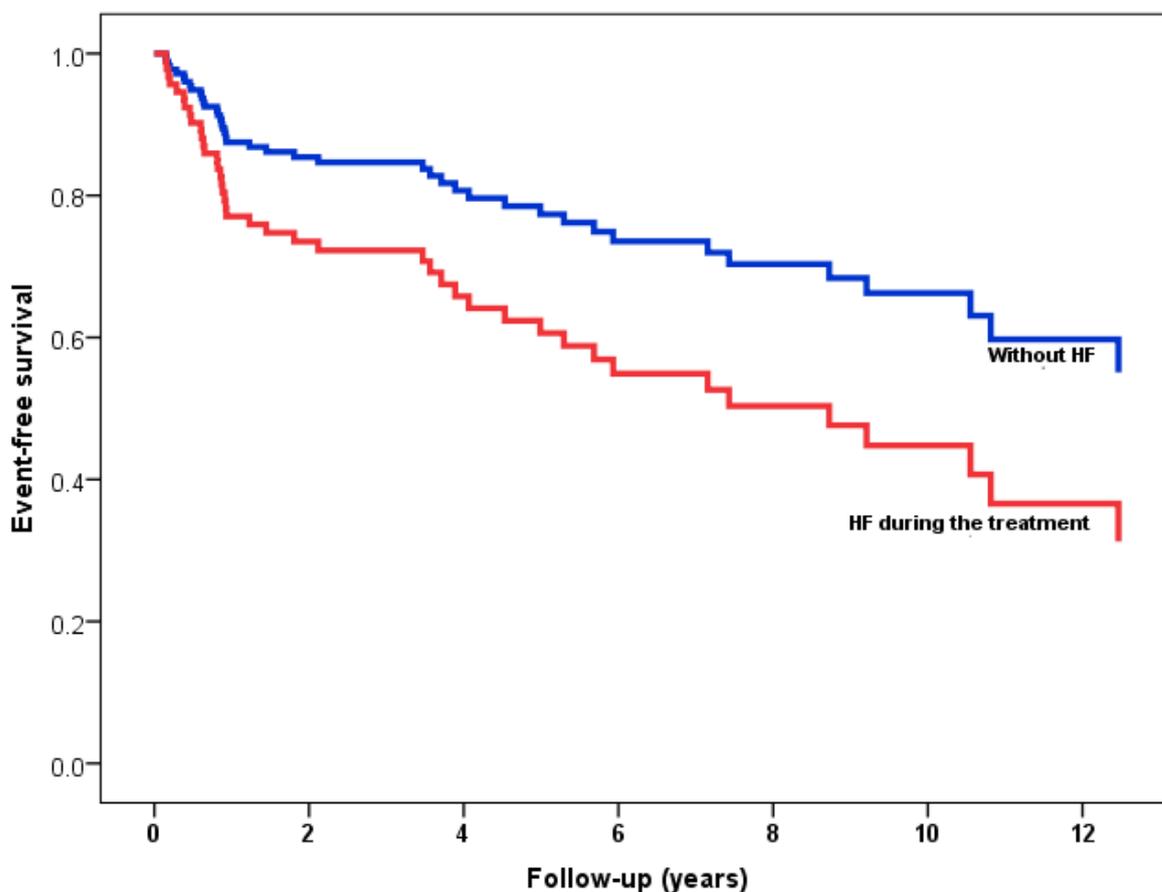


Figure 4 - Kaplan-Meier estimates of survival without a primary outcome event (overall mortality and cardiac surgery) in patients according to heart failure (HF) during treatment.

DISCUSSION

IE is a severe condition with high morbidity and mortality, and its predictors of in-hospital adverse outcomes were well described in previous studies.^{5-7,19} Moreover, the risk of death and other cardiovascular events remain higher than in the general population even after completion of treatment and hospital discharge.¹² In this study, we evaluated the incidence of adverse events, and their predictors, in patients who survived an index IE episode for the median follow-up period of 3.5 years. The primary outcome of overall mortality and need for cardiac surgery occurred in 42 patients (29.5%). Higher age, CKD at baseline, neurological events at hospital admission and worsening or refractory HF during treatment were identified as its independent predictors.

Mortality may be as high as 45.6% and cardiac surgery might be needed in up to 10.4% of cases in the long-term follow-up.¹⁴ Age, hemodialysis, nosocomial IE, *S. aureus*

infection, aortic valve vegetation, NYHA class III or IV HF, stroke and persistent bacteremia have been reported as independent predictors of mortality.¹⁵ Specifically in patients with CIED-IE, reduced left ventricular ejection fraction (LVEF), remnant vegetation after lead extraction and large vegetations were also independently associated with increased risk of death.²⁰ Surgical treatment, on the other hand, has shown an inverse relationship with this outcome.^{14,15,21,22} Other parameters less well studied but also associated with death after a treated IE episode include age adjusted Charlson comorbidity index,²³ sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score,²⁴ neutrophil-to-platelet ratio at hospital admission,²⁵ conjugated bilirubin levels,²⁶ N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP),²⁷ and global longitudinal strain (GLS) on two-dimensional echocardiogram.²⁸ In our cohort, the long-term mortality rate was substantially lower. Age, CKD at baseline, neurological events at hospital admission and worsening or refractory HF during treatment were identified as independent predictors of the primary outcome, which is consistent with previous studies.^{15,20} However, other known predictors, such as *S. aureus* infection, were not independently associated, nor was cardiac surgery during the index hospitalization associated with a lower risk of death after hospital discharge.

According to the study by Shih et al., ischemic stroke was detected in 6.7% of patients during the follow-up period and the rate of this event was significantly higher in patients with previous IE than in controls randomly selected from a national database and matched by propensity score.¹² The risk seems to be higher during the first five months after IE diagnosis but might persist high for even more than two years.^{12,29} Additionally, patients who experienced neurological complications during the index hospitalization have a higher risk of a new neurological event and death during the first year after hospital discharge.¹³ In the present study, 3.5% of survivors suffered symptomatic ischemic stroke during follow-up. None of the patients suffered hemorrhagic stroke during the study period.

The rate of IE relapse or reinfection is reported to range from 4.8% to 11.7%;^{11,12} the majority of cases consist of reinfection (81%)¹¹ and occur within the first year of follow-up.¹² Male sex,¹² hemodialysis,¹¹ IV drug use,¹¹ history of previous IE¹¹ and PVIE¹² are factors independently associated with the risk of recurrence of IE. Furthermore, one-year survival is lower in patients who experience a second IE episode.¹¹ In our study the incidence of repeated IE was 3.5%. One reason that could explain why this rate

was lower than the previously described is the fact that the prevalence of IV drug abuse in our population was only 1.2%.

Study strengths and limitations

Our study has several strengths. First, it was a cohort of consecutive patients admitted to a tertiary care referral center, in a low-to-middle-income country (LMIC), in the current era. This is very representative since our population showed different characteristics than the ones of the studies previously described. The median age of our patients was lower and this is probably due to the higher prevalence of RHD, which was the most common predisposing condition, as opposed to degenerative valve disease in high-income countries. Another difference concerns the substantially higher proportion of patients with CIED-related IE in our population. This is in agreement with a recent study that showed a significant increase in CIED-IE from 1998 to 2013.³⁰ This may also be explained by the fact that our institution is the referral center for device implantation in the public health system in a large area of our state, with a high volume of procedures per year. The main causative microorganism identified, however, was not *Streptococcus sp.* as it would be expected from an LMIC according to previous studies.³¹ This may represent a change in epidemiology to a pattern closer to the one in high-income countries in the current era. The median follow-up time was 3.5 years with a maximum time of 16.8 years, which represents a great advantage considering that in most published prospective studies, the patients were followed for six months to one year, and studies that have a longer follow-up time were mostly retrospective.

The study has some limitations. Patients with possible IE were included and this was due to the high percentage of culture negative IE. The population was heterogenous, including NVIE, PVIE and CIED-IE. There was a 17.9% loss to follow-up, which might underestimate the primary outcome rate during follow-up. This may be a reason why our mortality rate was lower than that in previous studies. Additionally, some patients had their data collected from medical records review. We did not compare patients with previous IE to controls. Therefore, we cannot infer that the association between age and CKD with the primary outcome is stronger in patients with previous IE than in the general population. Furthermore, we did not take into account asymptomatic neurological embolic events accidentally found on brain magnetic resonance imaging

or on computed tomography, which might have underestimated the rate of this event.

This study reinforces the importance of regular follow-up visits after hospital discharge, with a specialized “IE Team”, for longer than the one-year period recommended by the current guidelines.¹⁸ Further studies should address if an approach with serial echocardiograms to identify early predictors of asymptomatic left ventricle dysfunction or brain and abdominal imaging to identify asymptomatic embolic events could also reduce the rate of long-term complications. Likewise, early identification and a more aggressive treatment of patients who develop HF could be one way to prevent adverse events.

CONCLUSION

In a large cohort of patients with prior IE, adverse outcomes were found in approximately 30% of the patients at long-term follow-up. The independent predictors of overall mortality and need for cardiac surgery were increasing age, CKD at baseline, neurological events at hospital admission and worsening or refractory HF during treatment. However, considering this high rate of adverse events, all patients who had IE should be closely monitored after discharge, irrespective of the presence of these risk factors for worse outcome.

References

1. Sunder S, Grammatico-Guillon L, Lemaigen A, Lacasse M, Gaborit C, Boutoille D, et al. Incidence, characteristics, and mortality of infective endocarditis in France in 2011. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223857.
2. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(19):2070-6.
3. Erichsen P, Gislason GH, Bruun NE. The increasing incidence of infective endocarditis in Denmark, 1994-2011. *Eur J Intern Med*. 2016;35:95-9.
4. Heredia-Rodríguez M, Hernández A, Bustamante-Munguira J, Álvarez FJ, Eiros JM, Castrodeza J, et al. Evolution of the Incidence, Mortality, and Cost of Infective Endocarditis in Spain Between 1997 and 2014. *J Gen Intern Med*. 2018;33(10):1610-3.
5. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40(39):3222-32.
6. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):463-73.
7. Nunes MCP, Guimarães-Júnior MH, Murta Pinto PHO, Coelho RMP, Souza Barros TL, Faleiro Maia NPA, et al. Outcomes of infective endocarditis in the current era: Early predictors of a poor prognosis. *Int J Infect Dis*. 2018;68:102-7.
8. Liang F, Song B, Liu R, Yang L, Tang H, Li Y. Optimal timing for early surgery in infective endocarditis: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;22(3):336-45.
9. Anantha Narayanan M, Mahfood Haddad T, Kalil AC, Kanmanthareddy A, Suri RM, Mansour G, et al. Early versus late surgical intervention or medical management for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2016;102(12):950-7.
10. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh RK, et al. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis*. 2005;41(3):406-9.
11. Alagna L, Park LP, Nicholson BP, Keiger AJ, Strahilevitz J, Morris A, et al. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis - Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(6):566-75.
12. Shih CJ, Chu H, Chao PW, Lee YJ, Kuo SC, Li SY, et al. Long-term clinical outcome of major adverse cardiac events in survivors of infective endocarditis: a nationwide population-based study. *Circulation*. 2014;130(19):1684-91.

13. Østergaard L, Andersson NW, Kristensen SL, Dahl A, Bundgaard H, Iversen K, et al. Risk of stroke subsequent to infective endocarditis: A nationwide study. *Am Heart J.* 2019;212:144-51.
14. Østergaard L, Oestergaard LB, Lauridsen TK, Dahl A, Chaudry M, Gislason G, et al. Long-term causes of death in patients with infective endocarditis who undergo medical therapy only or surgical treatment: a nationwide population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;54(5):860-6.
15. Park LP, Chu VH, Peterson G, Skoutelis A, Lejko-Zupa T, Bouza E, et al. Validated Risk Score for Predicting 6-Month Mortality in Infective Endocarditis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(4):e003016.
16. 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(3):200-9.
17. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30(4):633-8.
18. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni 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). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075-128.
19. Martínez-Sellés M, Muñoz P, Arnáiz A, Moreno M, Gálvez J, Rodríguez-Roda J, et al. Valve surgery in active infective endocarditis: a simple score to predict in-hospital prognosis. *Int J Cardiol.* 2014;175(1):133-7.
20. Polewczyk A, Jacheć W, Tomaszewski A, Brzozowski W, Czajkowski M, Opolski G, et al. Lead-related infective endocarditis: Factors influencing early and long-term survival in patients undergoing transvenous lead extraction. *Heart Rhythm.* 2017;14(1):43-9.
21. Pericart L, Fauchier L, Bourguignon T, Bernard L, Angoulvant D, Delahaye F, et al. Long-Term Outcome and Valve Surgery for Infective Endocarditis in the Systematic Analysis of a Community Study. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(2):496-504.
22. Chu VH, Park LP, Athan E, Delahaye F, Freiburger T, Lamas C, et al. Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. *Circulation.* 2015;131(2):131-40.
23. Lu KJ, Kearney LG, Ord M, Jones E, Burrell LM, Srivastava PM. Age adjusted Charlson Co-morbidity Index is an independent predictor of mortality over long-term follow-up in infective endocarditis. *Int J Cardiol.* 2013;168(6):5243-8.
24. Mirabel M, Sonnevile R, Hajage D, Novy E, Tubach F, Vignon P, et al. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2014;35(18):1195-204.

25. Wei XB, Liu YH, He PC, Yu DQ, Tan N, Zhou YL, et al. The impact of admission neutrophil-to-platelet ratio on in-hospital and long-term mortality in patients with infective endocarditis. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(6):899-906.
26. Wei XB, Wang Y, Liu YH, Huang JL, Yu DQ, Chen JY. Effect of conjugated bilirubin on clinical outcomes in infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(12):2259-66.
27. Wei XB, Liu YH, He PC, Yu DQ, Zhou YL, Tan N, et al. Prognostic value of N-terminal prohormone brain natriuretic peptide for in-hospital and long-term outcomes in patients with infective endocarditis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(7):676-84.
28. Lauridsen TK, Alhede C, Crowley AL, Kisslo J, Sørensen LL, Hansen TF, et al. Two-dimensional global longitudinal strain is superior to left ventricular ejection fraction in prediction of outcome in patients with left-sided infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2018;260:118-23.
29. Merkler AE, Chu SY, Lerario MP, Navi BB, Kamel H. Temporal relationship between infective endocarditis and stroke. *Neurology*. 2015;85(6):512-6.
30. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijns AC, Adams DH, Egorova NN. Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. *JAMA*. 2017;317(16):1652-60.
31. Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Téllez A, Pericàs J, Falces C, Tolosana JM, et al. The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19(5):21.

O presente estudo tem como diferenciais uma amostra grande de pacientes com uma doença rara e de difícil diagnóstico, em um centro terciário de referência de cardiologia e cirurgia cardiovascular no sistema único de saúde (SUS), que atende a uma parcela representativa da população do nosso estado. Além disso, trata-se de estudo prospectivo e que teve longo período de seguimento após a alta hospitalar. Isso contribui para o melhor entendimento da evolução da EI e de suas complicações em longo prazo, o que é extremamente relevante sendo a EI uma entidade clínica com manifestações tão heterogêneas e elevada morbimortalidade.

A elevada taxa de complicações no seguimento reforça a necessidade de manter o cuidado estruturado dos pacientes egressos de uma internação por EI dentro do serviço, com consultas ambulatoriais regulares e ecocardiogramas periódicos. A identificação de preditores de desfecho em longo prazo permite separar os pacientes sob maior risco, que precisam de maior vigilância com retornos mais próximos, daqueles que podem ser seguidos em intervalos maiores, ajudando no direcionamento de recursos humanos e materiais. A organização de um ambulatório específico para este tipo de atendimento permitiria a linha de cuidado dentro de um “time de EI”, conforme orientado pelas diretrizes internacionais mais atuais. Além disso, futuramente, será possível analisar a evolução do cuidado a esses pacientes na nossa instituição, comparando a evolução das taxas de desfechos cardiovasculares ao longo do tempo.

A linha de pesquisa continua ativa com coleta de dados de pacientes consecutivos internados e com o seguimento dos egressos. A inclusão de novas variáveis no banco de dados, com novos marcadores laboratoriais, informações sobre a evolução dos pacientes durante a internação e sua condição de alta, ajudará a identificar posteriormente novos preditores de desfechos em longo prazo. Além disso, o grupo viabilizou a realização de ^{18}F -FDG-PET/CT para casos selecionados em que persiste a dúvida diagnóstica após a realização de exames iniciais.

Como projetos futuros, a linha de pesquisa tem o interesse de ampliar o estudo dos pacientes sobreviventes com coleta de amostras de sangue para análises de biomarcadores, permitindo comparação com amostras já coletadas durante a internação, bem como a realização de ecocardiograma de controle por examinador específico experiente. Existe ainda a perspectiva de trabalho em cooperação com o

grupo ESC-EORP EURO-ENDO (*European infective endocarditis*) no estudo da EI associada a DCEI. Todos esses avanços no âmbito científico sempre têm como objetivo final a melhoria na qualidade de assistência ao paciente.

APÊNDICES

Apêndice A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você, _____, paciente do Hospital das Clínicas da UFMG, está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa e tem o direito de saber sobre sua participação.

O objetivo desta pesquisa é estudar alguns aspectos da evolução de pacientes que, como você, foram acometidos por endocardite infecciosa (doença que acontece quando há uma infecção dentro do coração) ou infecção de dispositivo cardíaco (marcapasso, cardiodesfibrilador implantável ou ressinchronizador cardíaco). A pesquisa contribuirá para um melhor conhecimento dessa doença no nosso meio.

Para que este trabalho possa ser realizado, serão revisados os prontuários e analisados os dados clínicos e laboratoriais de pacientes acometidos por endocardite infecciosa tratados no Hospital das Clínicas da UFMG no período de 1995 - 2004 e a partir de 2005.

Todos estarão livres para decidir participar ou não desta pesquisa. Não haverá qualquer ônus nem compensação financeira para aqueles que concordarem em participar. Caberá aos participantes permitir a revisão do prontuário e a utilização de seus dados clínicos e laboratoriais na pesquisa, bem como e concordar com a coleta de uma amostra de 5 mL de sangue para a realização de dosagem de substâncias envolvidas no processo inflamatório.

Será utilizado material estéril e descartável para a coleta de sangue, que será feita por profissional experiente. A coleta de sangue causa apenas um pequeno desconforto pela picada da agulha, associando-se a risco mínimo de infecção.

Todos os indivíduos têm o direito de se recusar a participar da pesquisa, bem como de desistir da participação, caso tenham concordado inicialmente. Não haverá qualquer comprometimento da sua assistência no caso de recusa ou desistência.

Os pesquisadores assumem o compromisso de utilizar os dados coletados somente para esta pesquisa. Os resultados da pesquisa serão divulgados na forma de comunicação científica, não permitindo a identificação individual dos participantes.

Você poderá fazer contato com as pesquisadoras _____, pelo telefone _____ e _____, pelo telefone _____, sempre que julgar necessário.

Caso aceite participar, é necessário que você assine o termo de consentimento abaixo:

Eu, _____,
registro número _____ no Hospital das Clínicas da UFMG, após ter sido esclarecido(a) sobre a pesquisa, aceito em participar voluntariamente do estudo, concordando com o uso, na pesquisa, das minhas informações clínicas e laboratoriais.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho a garantia de acesso ao tratamento e ao acompanhamento médico e hospitalar quando necessário, independente da minha participação ou não nessa pesquisa.

Assinatura do voluntário ou de seu representante legal

Data

Assinatura da testemunha

Data

Assinatura do médico

Data

Apêndice B - PROTOCOLO DO ESTUDO SOBRE ENDOCARDITE INFECCIOSA

IDENTIFICAÇÃO DO ACADÊMICO:

Coletas:

T0: ____ / ____ / ____

T 1/2: ____ / ____ / ____

TF: ____ / ____ / ____

Nome:		Número:	
Data Nascimento:	Idade: anos	Sexo: 1- M 2- F 	
Instituição:	Prontuário:		
Logradouro:			
Cidade:	CEP:		
Naturalidade:			
Telefone FIXO:	Contato:		
Data da Internação:	Data do diagnóstico:	Data da Alta/Óbito:	
Óbito: 1- S 2- N : Mecanismo do óbito:			

HISTÓRIA CLÍNICA:

Condição Predisponente						
1 - Doença Reumática	2 - Prótese	3 - Dispositivos	4 - Doenças sistêmicas	5 - Não identificada	<input type="checkbox"/>	
Fatores Predisponentes Cardiovasculares						
Doença Reumática	1- Sim		2- Não		<input type="checkbox"/>	
	1- Mitral	2- Aórtica	3- Mitro- Aórtica	4- Outras	5- Ignorado	<input type="checkbox"/>

Prolapso de Valva Mitral	1- Sim	2- Não			<input type="checkbox"/>
	1- Sem Regurgitação	2- Reg Leve	3- Moderado / Grave		<input type="checkbox"/>
Doença Valvar Degenerativa	1- Sim	2- Não			<input type="checkbox"/>
	1- Aórtica	2- Mitral			<input type="checkbox"/>
Prótese Valvar	1- Sim	2- Não			<input type="checkbox"/>
	1- Biológica	2- Mecânica			<input type="checkbox"/>
	1- Mitral	2- Aórtica	3- Mitro-Aórtica	4- Tricúspide	<input type="checkbox"/>
Motivo de implante da prótese	1 – Valvopatia Reumática	2 – Doença valvar degenerativa	3 – Prolapso de valva mitral	4 – Doença aórtica bicúspide	<input type="checkbox"/>
Tempo de implante da prótese	1 – Início < 2 meses	2 – Entre 2 e 12 meses	3 - > 12 meses		<input type="checkbox"/>
Tempo de implante da prótese (meses)	meses				<input type="checkbox"/>
IM isquêmica	1 - Sim		2 - Não		<input type="checkbox"/>
Dispositivos	1- Marcapasso	2- CDI	3 - Nenhum	4- CRT	<input type="checkbox"/>
Cardiopatía Congênita	1- Sim	2- Não			<input type="checkbox"/>

Fatores Predisponentes Sistêmicos / Comorbidades

Endocardite prévia	1- Sim	2- Não	Data:	<input type="checkbox"/>
HIV	1- Sim	2- Não		<input type="checkbox"/>
Uso de Droga	1- Sim	2- Não		<input type="checkbox"/>
Diabetes Mellitus	1- Sim	2- Não		<input type="checkbox"/>

Uso de Imunossupressores	1- Sim	2- Não		<input type="checkbox"/>
IRC	1- Sim	2- Não		<input type="checkbox"/>
Uso de Cateter Venoso Central	1- Sim	2- Não		<input type="checkbox"/>
Insuficiência Hepática	1- Sim	2- Não		<input type="checkbox"/>

Fonte de Bacteremia:	1- Identificada	2- Não Identificada		<input type="checkbox"/>
Manipulação do TGI		1- Sim	2- Não	<input type="checkbox"/>
Cavidade Oral		1- Sim	2- Não	<input type="checkbox"/>
Pele		1- Sim	2- Não	<input type="checkbox"/>
Ferida Operatória		1- Sim	2- Não	<input type="checkbox"/>
Manipulação Genito-urinária		1- Sim	2- Não	<input type="checkbox"/>
Outras Infecções. Qual? _____		1- Sim	2- Não	<input type="checkbox"/>

Manifestações Clínicas				
Febre	1- Sim	2- Não		<input type="checkbox"/>
	Duração da Febre Prévia (Semanas):			
	Intensidade:			
Anorexia/Hiporexia	1- Sim	2- Não		<input type="checkbox"/>
	Duração: 1 mês			<input type="checkbox"/>
Emagrecimento	1- Sim	2- Não		<input type="checkbox"/>
	Quantidade de Massa Perdida em Kg:			<input type="checkbox"/>
	Em Quanto Tempo:			<input type="checkbox"/>
Sudorese	1- Sim	2- Não		<input type="checkbox"/>
Evento Neurológico	1- Sim	2- Não		<input type="checkbox"/>

	1- Isquêmico	2- Hemorrágico	3- Outra manifestação	<input type="checkbox"/>	
Evento Embólico	1- Sim	2- Não		<input type="checkbox"/>	
	1- Baço	2- Rim	3- Extremidade	4- Outros	<input type="checkbox"/>
Manif. Músculo-Esqueléticas	1- Sim		2- Não	<input type="checkbox"/>	
Manifestações Oculares	1- Sim		2- Não	<input type="checkbox"/>	
Sopro	1- Sim		2- Não	<input type="checkbox"/>	
Sinais Periféricos de Endocardite Infecciosa:					
Hemorragia Ungueal	1- Sim		2- Não	<input type="checkbox"/>	
Petéquias conjuntiva/mucosas	1- Sim		2- Não	<input type="checkbox"/>	
Nódulos de Osler	1- Sim		2- Não	<input type="checkbox"/>	
Lesões de Janeway	1- Sim		2- Não	<input type="checkbox"/>	
Esplenomegalia	1- Sim		2- Não	<input type="checkbox"/>	
Insuficiência Cardíaca	1- Sim		2- Não	<input type="checkbox"/>	
Início	Prévio	1- Sim	2- Não	<input type="checkbox"/>	
	Durante	1- Sim	2- Não	<input type="checkbox"/>	
Evolução	1- Estável	2- Agravado	3- Refratário	<input type="checkbox"/>	
Manifestação Clínica Inicial	1- Sim		2- Não	<input type="checkbox"/>	
Qual? (Escrever uma das acima)					
Tempo Entre a Manifestação Clínica Inicial e o Diagnóstico:			<u> </u> dias		
Crítérios de Duke:	1- 2 maiores	2- 1 maior e 3 menores	3- 5 menores	4- EI possível (1> e 1< ou 3<)	<input type="checkbox"/>
Endocardite por marcapasso	1 – Sim		2 - Não	<input type="checkbox"/>	

Exames Laboratoriais ao diagnóstico e durante evolução semanal							
Anemia	1- Sim		2- Não				<input type="checkbox"/>
Anemia (data e valor)							
Leucocitose	1- Sim		2- Não				<input type="checkbox"/>
Leucocitose global (data e valor)							
PCR (valor)							
VHS (valor)							
Fator Reumatóide	1- Positivo		2- Negativo				<input type="checkbox"/>
Urina Rotina Alterada	1- Sim		2- Não				<input type="checkbox"/>
Hematúria	1- Sim		2- Não				<input type="checkbox"/>
Proteinúria	1- Sim		2- Não				<input type="checkbox"/>
Creatinina:							
Uréia							
K⁺							
Na⁺							
Outros exames alterados:							
Hemocultura	1- Positiva		2- Negativa				<input type="checkbox"/>
Uso Prévio de Antibiótico	1- Sim		2- Não				<input type="checkbox"/>
Quando?	1 - No Último Mês		2 – Nas Duas Últimas Semanas				<input type="checkbox"/>
Agente Etiológico	1 - Streptococcus _____ 2 - Staphylococcus aureus 3 - Staphylococcus - Coagulase Negativo 4 - Enterococcus _____ 5 - BGN				7 - HACEK 8 - Difteróides 9 - Polimicrobiano 10- Não Identificado 11- Ignorado		<input type="checkbox"/>

	6 – Fungos		

Tratamento					
Antibioticoterapia	1- Sim		2- Não		_
	_____				_
Cirurgia	1- Sim		2- Não		Data: _
Crítérios de Indicação	1- IC	2- Infecção não controlada	3- Embolia de Repetição	4- Retirada de MP	5- Outras: _____ _
Complicações na cirurgia	1- Morte		2 - Infecção	3 - AVC	4- Outras: _
Evolução durante internação	Escrever:				
Exame Anátomo-patológico:	Escrever:				

Evolução Clínica / Complicações Após o Início do Tratamento					
Cardíacas	1- Sim		2- Não		_
Neurológicas	1- Sim		2- Não		_
Êmbolos Sistêmicos	1- Sim		2- Não		_
Febre Prolongada (>10 dias)	1- Sim		2- Não		_
Defervescência	Quantos Dias?				
Complicações intra-hospitalares:					

ECOCARDIOGRAMA	DATA:	Modalidade: 1 - ETT 2 - ETE	_ _
-----------------------	--------------	------------------------------------	----------

Vegetação	1- Presente	2- Ausente	3- Questionável			
Extensão	1-Única	2-Múltipla em 1 folheto	3- Múltiplos Folhetos	4-Estrutura Extra-Valvar		
Mobilidade	1-Fixa	2- Base Fixa	3- Pedunculada	4- Prolapsante		
Localização (1)	1-Mitral	2-Aórtica	3- Tricúspide	4- Outras: escrever		
Localização (2)	1- Prótese Mitral	2- Prótese Aórtica	3- MP	4- CDI	5- Cateter	
Tamanho	Valor (mm): _____ milímetros					
Tamanho	1- <5 mm	2- 5-10 mm	3- >10 mm	4- Sem descrição		
Densidade	1- Calcificada	2- Parcialmente Calcificada	3- Mais Densa que o Miocárdio	4- Igual ao Miocárdio		
Complicações	1- Ruptura Cordoalha	2- Perfuração de Folheto	3- Disfunção Protética ("Leak")	4- Fístulas	5- Abscesso	6- Outras
Evolução do Eco	Escrever os detalhes do novo Eco					

Seguimento do paciente: 6 meses – 1 ano pós-alta.

Contato:	Data:		Tempo pós-alta (meses):			
Eventos	0- Nenhum	1 – AVE	2- IC	3 – Troca valvar	4 - Óbito	5 – Recorrência de EI
Óbito	Data:		Mecanismo:			
Cirurgia	1-Sim. Qual?		2-Não			
Evolução ecocardiográfica						

ANEXOS

Anexo I – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

75/06

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 412/06

Interessada: Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina-UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou *ad referendum*, no dia 14 de janeiro de 2007, depois de atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Perfil clínico da endocardite infecciosa no Hospital das Clínicas da UFMG**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II - 2º Andar – Sala 2005 - Cep 31270-901 – Belo Horizonte-MG
Telefone: (031)3499-4592 - FAX: (031) 2499-4516 coep@ppsq.ufmg.br