

## Fatores de Risco para Mortalidade Hospitalar na Endocardite Infecçiosa

### Risk Factors for In-Hospital Mortality in Infective Endocarditis

Ana Marques,<sup>1</sup> Inês Cruz,<sup>1</sup> Daniel Caldeira,<sup>1,2,3,4</sup> Sofia Alegria,<sup>1</sup> Ana Catarina Gomes,<sup>1</sup> Ana Luísa Broa,<sup>1</sup> Isabel João,<sup>1</sup> Hélder Pereira<sup>1</sup>

Hospital Garcia de Orta EPE,<sup>1</sup> Almada - Portugal

Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa,<sup>2</sup> Lisbon, Portugal

Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa,<sup>3</sup> Lisbon, Portugal

Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa - CCUL, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa,<sup>4</sup> Lisbon, Portugal

### Resumo

**Fundamento:** A endocardite infecciosa (EI) está associada a complicações graves e alta mortalidade. A avaliação das taxas de mortalidade e preditores de eventos fatais é importante para identificar fatores modificáveis relacionados ao padrão de tratamento, com o objetivo de melhorar os desfechos.

**Objetivos:** Avaliar os desfechos clínicos de pacientes com EI e determinar preditores de mortalidade hospitalar.

**Métodos:** Estudo retrospectivo de centro único, incluindo pacientes com EI admitidos durante um período de 10 anos (2006-2015). Foram avaliados dados de comorbidades, apresentação clínica, microbiologia e desfechos clínicos durante a internação. Foram analisados os fatores de risco de morte hospitalar. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

**Resultados:** Foram incluídos 134 casos (73% do sexo masculino, média de idade de  $61 \pm 16$  anos). Metade dos casos apresentava cardiopatia valvar prévia. A EI associada a cuidados de saúde e hemoculturas negativas ocorreram em 22%, e a EI associada a prótese em 25%. A válvula aórtica foi a mais frequentemente afetada por infecção. *Staphylococcus aureus* foi o microrganismo mais comumente isolado. Quarenta e quatro (32,8%) pacientes foram submetidos à cirurgia cardíaca. A taxa de mortalidade hospitalar foi de 31,3% (42 pacientes). Os fatores de risco identificados para mortalidade hospitalar foram etiologia do *Staphylococcus aureus* (OR 6,47; IC 95%: 1,07-39,01;  $p = 0,042$ ), hemoculturas negativas (OR 9,14; IC 95%: 1,42-58,77;  $p = 0,02$ ), evidência de obstrução valvar na ecocardiografia (OR 8,57; IC 95%: 1,11-66,25;  $p = 0,039$ ), evolução clínica com insuficiência cardíaca (OR 4,98; IC 95%: 1,31-18,92;  $p = 0,018$ ) ou choque séptico (OR 20,26; IC 95%: 4,04-101,74;  $p < 0,001$ ). A cirurgia cardíaca foi um fator protetor de mortalidade (OR 0,14; IC95%: 0,03-0,65;  $p = 0,012$ ).

**Conclusão:** Os fatores de risco para mortalidade hospitalar foram clínicos (insuficiência cardíaca, choque séptico), evidência de obstrução valvar no ecocardiograma, etiologia do *Staphylococcus aureus* ou hemoculturas negativas. O tratamento invasivo por cirurgia diminuiu significativamente o risco de mortalidade. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):1-8)

**Palavras-chave:** Endocardite Infecçiosa/mortalidade; Hospitalização; Comorbidades; Choque Séptico; Insuficiência Cardíaca; Fatores de Risco; Ecocardiografia/métodos; Cirurgia Cardíaca.

### Abstract

**Background:** Infective endocarditis (IE) is associated with severe complications and high mortality. The assessment of mortality rates and predictors for fatal events is important to identify modifiable factors related to the pattern of treatment, in order to improve outcomes.

**Objectives:** We sought to evaluate clinical outcomes of patients with IE and to determine predictors of in-hospital mortality.

**Methods:** Retrospective single-center study including patients with IE admitted during a 10-year period (2006-2015). Data on comorbidities, clinical presentation, microbiology and clinical outcomes during hospitalization were evaluated. Risk factors of in-hospital death were analyzed. A  $p$ -value  $< 0.05$  was considered significant.

**Results:** A total of 134 cases were included (73% males, mean age of  $61 \pm 16$  years-old). Half of them had previous valvular heart disease. Healthcare-associated IE and negative blood-cultures occurred in 22% and prosthetic IE in 25%. The aortic valve was the one most often affected by infection. *Staphylococcus aureus* was the most commonly isolated microorganism. Forty-four (32.8%) patients underwent cardiac surgery. The in-hospital mortality rate was 31.3% (42 patients). The identified risk factors for in-hospital mortality were *Staphylococcus aureus* etiology (OR 6.47; 95% CI: 1.07-39.01;  $p = 0.042$ ), negative blood-cultures (OR 9.14; 95% CI: 1.42-58.77;  $p = 0.02$ ), evidence of valve obstruction in echocardiography (OR 8.57; 95% CI: 1.11-66.25;  $p = 0.039$ ), clinical evolution with heart failure (OR 4.98; 95%CI: 1.31-18.92;  $p = 0.018$ ) or septic shock (OR 20.26; 95% CI: 4.04-101.74;  $p < 0.001$ ). Cardiac surgery was a protective factor of mortality (OR 0.14; 95% CI 0.03-0.65;  $p = 0.012$ ).

**Conclusion:** The risk factors for in-hospital mortality were clinical (heart failure, septic shock), evidence of valve obstruction in echocardiography, *Staphylococcus aureus* etiology or negative blood cultures. Invasive treatment by surgery significantly decreased the mortality risk. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):1-8)

**Keywords:** Endocarditis, Bacterial/mortality; Hospitalization; Comorbidity; Shock Septic; Heart Failure; Risk Factors; Echocardiography/methods; Cardiac Surgery.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Ana Marques •

Hospital Garcia de Orta EPE - Av Torrado da Silva 2805-267 - Portugal

E-mail: ana.smc.25@gmail.com

Artigo recebido em 01/09/2019; revisado recebido em 21/02/2019; aceito em 10/03/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180194>

## Introdução

A endocardite infecciosa (EI) está associada a complicações graves e alta mortalidade, apesar da melhora em seu tratamento médico e cirúrgico.<sup>1,2</sup>

A natureza diversificada e o perfil epidemiológico evolutivo da EI a mantêm como um desafio diagnóstico.<sup>2</sup> A apresentação e evolução da EI são altamente variáveis, dependendo dos fatores do hospedeiro (como existência de doença cardíaca prévia, válvulas prostéticas ou dispositivo cardíaco implantado, bem como fatores que modulam a resposta imune), o microrganismo envolvido e a adequação do tratamento fornecido (antibióticos, tratamento médico para insuficiência cardíaca, cirurgia).<sup>2</sup>

A interação desses fatores resulta em uma taxa de mortalidade hospitalar de pacientes com EI que varia de 15% a 30%.<sup>3-9</sup>

A avaliação das taxas de mortalidade e de preditores de eventos fatais é importante para identificar fatores modificáveis e o padrão de tratamento, a fim de melhorar ainda mais os desfechos. Essa abordagem identifica os pacientes com maior risco de morte para os quais o nível de cuidados deve ser intensificado.

Portanto, objetivamos avaliar os resultados clínicos de pacientes com EI e determinar os preditores de mortalidade hospitalar.

## Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo de centro único, incluindo todos os pacientes adultos consecutivos durante um período de 10 anos (janeiro de 2006 a dezembro de 2015), em um hospital geral público português, terciário, sem departamento de cirurgia cardíaca no local. O protocolo foi aprovado pelo conselho de ética institucional e pelo comitê de ética local.

A população de interesse foi constituída por todos os casos de EI com diagnóstico definitivo ou possível, de acordo com os critérios de Duke modificados,<sup>10</sup> incluindo aqueles de pacientes que apresentaram mais de um episódio de EI. Para fins de diagnóstico, os critérios consideraram as culturas positivas durante um período estendido de incubação de hemoculturas por até 21 dias, de acordo com o protocolo local de suspeita de EI. Todos os casos foram identificados por códigos de alta hospitalar. Os pacientes foram acompanhados até a alta ou morte (incluindo hospitalização no centro cirúrgico).

Dados sobre características demográficas e clínicas, tipo de endocardite (válvula nativa, prótese ou associada a dispositivo), achados ecocardiográficos e microbiológicos, assim como procedimento cirúrgico e resultados de hospitalização foram obtidos. A amostra foi caracterizada através de medidas estatísticas descritivas básicas.

Os pacientes que faleceram durante a internação foram comparados com os que sobreviveram em relação às suas características demográficas e clínicas, achados microbiológicos e ecocardiográficos e desfechos de hospitalização.

O desfecho primário foi mortalidade hospitalar por todas as causas. Os outros desfechos adversos de interesse foram insuficiência cardíaca (definida como a presença de sintomas

e sinais típicos causados por uma anormalidade cardíaca estrutural e/ou funcional, resultando em débito cardíaco reduzido e/ou pressões intracardíacas elevadas), choque séptico (caracterizado pela presença de uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica a um processo infeccioso, com disfunção orgânica induzida por sepse ou hipoperfusão tecidual e hipotensão arterial persistente, apesar da administração de fluidos intravenosos), evidência de infecção local não controlada ou complicação perianular (destruição ou perfuração da válvula, aumento do tamanho da vegetação, formação de abscesso, pseudoaneurisma, aneurisma valvar e fístula intracardíaca) e eventos embólicos (acidente vascular cerebral isquêmico, acidente vascular cerebral hemorrágico, aneurisma micótico, mielite/meningite, isquemia periférica e infarto ou abscesso esplênico, pulmonar ou hepático, diagnosticados por tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética, realizadas conforme suspeita clínica de embolia).

A EI associada aos cuidados de saúde foi definida como EI manifestando-se mais de 48 horas após a admissão no hospital ou a EI adquirida em associação com um procedimento invasivo realizado nos 6 meses antes do diagnóstico, durante uma internação e/ou manipulação em ambiente hospitalar.

A insuficiência valvar detectada no ecocardiograma incluiu tanto a regurgitação valvar significativa em casos de EI valvar nativo quanto vazamentos intra e paraprotéticos significativos em casos de EI protético.

## Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e porcentagens e comparadas pelo teste do qui-quadrado. As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão (DP) e comparadas pelo teste *t* de amostras independentes, após verificação da distribuição normal com o teste de Kolmogorov-Smirnov ou valores de assimetria e curtose. As variáveis contínuas com distribuições assimétricas foram apresentadas como medianas e intervalos interquartis (IQR), utilizando-se um método não paramétrico (teste U de Mann-Whitney).

Para identificar preditores de mortalidade hospitalar, variáveis com valor de  $p < 0,1$  na análise univariada foram incluídas em uma regressão logística utilizando o método *Enter Stepwise*. Dois modelos foram executados; um modelo incluiu todas as espécies de estreptococos e o outro o organismo *Streptococcus gallolyticus*, por serem variáveis que não são independentes uma da outra e que apresentaram valor de  $p < 0,1$  na análise univariada. O desempenho preditivo do modelo foi testado avaliando sua discriminação e calibração. A discriminação foi medida com a área sob a curva da Característica de Operação do Receptor (AUROC) e a calibração foi medida utilizando-se o pseudo  $R^2$  (Nagelkerke  $R^2$ ). O modelo final definido foi aquele de maior desempenho preditivo de acordo com a AUROC e o pseudo  $R^2$ .

Todos os valores de  $p$  reportados foram bicaudais, com um valor de  $p < 0,05$  indicando significância estatística. As análises estatísticas foram realizadas no software IBM SPSS Statistics, versão 22.

### Resultados

#### Características da população

Entre janeiro de 2006 e dezembro de 2015, 134 casos de endocardite infecciosa foram hospitalizados em nosso centro: 101 casos apresentavam EI definido e o restante era constituído por possíveis casos de EI, de acordo com os critérios de Duke modificados. Cerca de 73% desses pacientes eram do sexo masculino, com média de idade de  $61 \pm 16$  anos. As principais características clínicas, isto é, comorbidades, apresentação clínica, microbiologia e desfechos clínicos dos casos de EI, estão resumidas na Tabela 1.

Cerca de metade dos pacientes apresentava hipertensão arterial prévia e cardiopatia valvar, e 13,4% eram usuários de drogas intravenosas. Em relação aos 13,4% dos pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), apenas 44% estavam em terapia antirretroviral no momento do diagnóstico de EI; a contagem de células CD4 foi obtida em 13 pacientes, com níveis medianos de  $130 \pm 391$  de células CD4. Cerca de 12% dos casos de EI eram de pacientes com doença renal crônica e 31% deles estavam em tratamento de hemodiálise.

A maioria dos casos foi relacionada a válvulas nativas (71,6%), enquanto os demais foram associados a próteses valvares cardíacas (25,4%) e EI relacionada a dispositivos (3%).

Os casos de endocardite infecciosa associada à assistência médica ocorreram em 22,4% dos pacientes.

Cerca de 22% dos casos apresentaram hemoculturas negativas. A administração de antibióticos antes da coleta de hemocultura foi descrita em 72% desses casos. Em um caso, o diagnóstico de EI foi realizado por autópsia, sem coleta de amostras de sangue.

Os microrganismos mais comumente isolados foram *Staphylococcus aureus* (22,4%) e estreptococos do grupo viridans (12,7%).

Um ecocardiograma transtorácico foi realizado em todos os pacientes, e um estudo transesofágico em 118 (88%) pacientes, com um tempo médio entre a admissão e a realização do exame de  $10 \pm 9,5$  dias (intervalo de 0 a 54 dias). O principal achado ecocardiográfico observado foi a presença de vegetações (79,1%).

A regurgitação valvar foi observada em 69 casos, com 4 pacientes apresentando fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida. Apenas 11 casos relataram a FEVE e a mediana da FEVE foi de 61% (IQR 18%). A pressão arterial pulmonar sistólica (PAPS) foi relatada em 15 casos, com um valor médio de PAPS de 41 mmHg (DP 27 mmHg).

A obstrução valvar foi diagnosticada em 8 casos (5 casos de EI prostético e 3 casos em válvulas nativas), e foi relacionada à degeneração da prótese em 4 pacientes, a grandes vegetações causando obstrução valvar em 3 pacientes, e em 1 caso devido à estenose aórtica valvar grave.

A tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluordesoxiglicose/tomografia computadorizada (PET/TC 18F-FDG) foi realizada em 1 paciente, detectando sinais de atividade anormal no local do implante de prótese valvar (cirurgia realizada há mais de um ano). Nenhum diagnóstico foi realizado por tomografia computadorizada por emissão

de fóton único com leucócitos radiomarcados/Tomografia Computadorizada (SPECT/TC).

O tempo médio de internação hospitalar foi de  $41 \pm 23$  dias (variação de 1-112 dias). Quarenta e quatro (32,8%) pacientes foram submetidos a cirurgia cardíaca. A principal indicação para cirurgia foi insuficiência cardíaca ( $n = 33$ ; 75%), seguida de infecção não controlada ( $n = 11$ ; 27,3%) e prevenção de embolia ( $n = 6$ ; 13,6%). Um paciente foi encaminhado para cirurgia para extração de eletrodo de marca-passo. O tempo médio entre o primeiro dia de internação e a cirurgia foi de  $26 \pm 18$  dias, o tempo médio entre o diagnóstico da EI e a cirurgia foi de  $21 \pm 16$  dias, e o tempo médio entre a indicação da cirurgia e o procedimento cirúrgico foi de  $14 \pm 12$  dias.

#### Desfechos adversos durante a hospitalização

A taxa de mortalidade hospitalar foi de 31,3% (42 pacientes). O choque séptico foi a causa da morte para um terço dos pacientes ( $n = 14$ ), 10 (23,8%) morreram por insuficiência cardíaca, 9 (21,4%) por complicações embólicas e 1 (2,4%) morreu por tamponamento cardíaco. A causa da morte foi incerta em 8 pacientes (19%).

A maioria desses pacientes (73,8%, 31 pacientes) não eram candidatos a cirurgia cardíaca. As causas para a não indicação de cirurgia cardíaca estão descritas na tabela 2.

Onze pacientes (26,2%) foram indicados para cirurgia, mas quatro morreram antes da intervenção (2 pacientes devido a ocorrência de eventos embólicos, 1 por choque séptico e 1 paciente por insuficiência cardíaca); 3 pacientes foram recusados para cirurgia pela equipe cirúrgica (2 devido à presença de acidente vascular cerebral isquêmico com transformação hemorrágica e 1 paciente com HIV com três episódios de EI, previamente submetido a 2 cirurgias cardíacas por EI e com comorbidades associadas significativas); 4 pacientes morreram após a intervenção (2 pacientes por choque séptico, 1 por tamponamento cardíaco e em 1 com causa de morte incerta), resultando em uma mortalidade relacionada à cirurgia de 9%.

Os outros desfechos adversos durante a internação são descritos na tabela 3.

Dos 65 pacientes que evoluíram com insuficiência cardíaca, em 5 pacientes foi observada disfunção sistólica do ventrículo esquerdo no ecocardiograma transtorácico realizado durante a internação hospitalar. Nenhum dos pacientes havia apresentado disfunção sistólica do ventrículo esquerdo anteriormente.

#### Preditores de mortalidade hospitalar

Através da análise univariada, foram significativamente e positivamente associadas à mortalidade hospitalar a insuficiência cardíaca prévia, apirexia, etiologia de *Staphylococcus aureus*, não isolamento de espécies estreptocócicas, evidência de abscesso parivalvar ou obstrução valvar na ecocardiografia, insuficiência cardíaca incidente ou choque séptico e ausência de cirurgia cardíaca (Tabelas 1 e 3).

Na análise multivariada, os fatores de risco significativos de mortalidade hospitalar identificados no modelo final foram etiologia de *Staphylococcus aureus*, endocardite com

**Tabela 1 – Características da população dos casos de endocardite infecciosa (n = 134) e valor de p da análise univariada dos preditores de mortalidade hospitalar**

Variável	Sobreviventes da EI (n = 92)	Não sobreviventes da EI (n = 42)	Total de casos de EI (n = 134)	Valor de p
Sexo masculino – n° (%)	70 (76,1%)	28 (66,7)	98 (73,1%)	0,254
<b>Idade – anos</b>				
média ± DP	60 ± 17	64 ± 14	61 ± 16	0,177
mín – máx	22 - 89	31 - 88	22 - 89	
> 75 anos – n° (%)	25 (27,2)	9 (21,4)	34 (25,4)	0,478
<b>Comorbidades – n° (%)</b>				
Hipertensão arterial	47 (51,1)	21 (50)	68 (50,7)	0,907
Doença cardiovascular	42 (45,7)	24 (57,1)	66 (49,3)	0,217
Insuficiência cardíaca	18 (19,6)	16 (38,1)	38 (25,4)	0,022*
Doença hepática	24 (26,1)	8 (19)	35 (23,9)	0,413
Diabetes	14 (15,2)	8 (19)	22 (15,8)	0,579
Doença pulmonar	15 (16,3)	6 (14,3)	21 (15,7)	0,766
Doença arterial coronariana	12 (13)	7 (16,7)	19 (14,2)	0,577
Usuários de drogas intravenosas	13 (14,1)	5 (11,9)	18 (13,4)	0,763
HIV	12 (13)	6 (14,3)	18 (13,4)	0,804
Doença Renal Crônica	9 (9,8)	7 (16,7)	16 (11,9)	0,254
Dispositivo intracardiaco	7 (7,6)	3(7,1)	10 (7,5)	1,000
<b>Apresentação clínica – n° (%)</b>				
Febre	71 (77,2)	24 (57,1)	95 (70,9)	0,018*
Sintomas sistêmicos (perda de peso, anorexia, cansaço)	52 (56,5)	28 (66,7)	80 (59,7)	0,165
Sopro cardíaco	57 (62)	23 (54,8)	80 (59,7)	0,431
Anemia	35 (38)	17 (40,5)	52 (38,8)	0,789
Sintomas de embolização	17 (18,5)	12 (28,6)	29 (21,6)	0,188
<b>Número de episódios de EI – n° (%)</b>				
1	84 (91,3)	38 (90,5)	122 (91)	
2	6 (6,5)	1 (2,4)	7 (5,2)	0,816
3	2 (2,2)	3 (7,1)	5 (3,7)	
<b>Tipo de EI – n° (%)</b>				
Válvula nativa	67 (72,8)	29 (69)	96 (71,6)	0,653
Válvula protética	21 (22,8)	13 (31)	34 (25,4)	0,316
<1 ano após cirurgia cardíaca	8 (8,7)	2 (4,8)	10 (7,5)	0,251
Endocardite infecciosa relacionada ao dispositivo	4 (4,3)	0 (0)	4 (3)	0,309
<b>Válvulas afetadas - n° (%)</b>				
1 válvula	70 (76,1)	32 (76,2)	111 (82,8)	
2 válvulas	12 (13)	6 (14,3)	18 (13,4)	
3 válvulas	1 (1)	0 (0)	1 (0,7)	
Válvula aórtica	53 (57,6)	24 (57,1)	77 (57,5)	0,960
Válvula mitral	30 (32,6)	17 (40,5)	47 (35,1)	0,376
Válvulas do lado direito	16 (17,4)	3 (7,1)	19 (14,2)	0,115
<b>Tipo de infecção – n° (%)</b>				
Endocardite adquirida na comunidade	72 (78,2)	32 (76,2)	104 (77,6)	
EI associada cuidados de saúde	20 (21,7)	10 (23,8)	30 (22,4)	0,790

## Continuação

Microbiologia – n° (%)				
Endocardite infecciosa com hemocultura negativa	16 (17,4)	13 (31)	29 (21,6)	0,077
Espécie estafilocócica	25 (27,2)	17 (40,5)	42 (31,3)	0,124
<i>Staphylococcus aureus</i>	15 (16,3)	15 (35,4)	30 (22,4)	0,012*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5 (5,4)	1 (2,4)	6 (4,5)	0,665
Outros estafilococos coagulase-negativos	4 (4,3)	1 (2,4)	5 (3,7)	1,000
Espécie Estreptocócica	34 (37)	7 (16,7)	41 (30,6)	0,018*
Estreptococos do grupo Viridans	14 (15,2)	3 (7,1)	17 (12,7)	0,193
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	12 (13)	1 (2,4)	13 (9,7)	0,063
<i>Streptococcus milleri</i>	2 (2,2)	1 (2,4)	3(2,2)	1,000
Espécies Enterocócicas	12 (13)	4 (9,5)	16 (11,9)	0,560
Bactérias Gram-negativas	2 (2,2)	3 (7,1)	5 (3,7)	0,177
Fungos	2 (2,2)	1 (2,4)	3 (2,2)	1,000
Grupo HACEK	1 (1)	0 (0)	1 (0,7)	1,000
Achados ecocardiográficos – n° (%)				
Vegetação	74 (80,4)	32 (76,2)	106 (79,1)	0,776
Regurgitação da válvula	50 (54,3)	19 (45,2)	69 (51,5)	0,539
Destruição da válvula	19 (20,7)	7 (16,7)	26 (19,4)	0,722
Obstrução da válvula	3 (3,3)	5 (11,9)	8 (6)	0,05*
Abscesso	8 (8,7)	10 (23,8)	18 (13,4)	0,009*
Pseudoaneurisma	5 (5,4)	0 (0)	5 (3,7)	0,320
Aneurisma da válvula	3 (3,3)	0 (0)	3 (2,2)	0,554
Fístula Intracardiaca	4 (4,3)	2 (4,8)	6 (4,5)	1,000
Tratamento – n°, (%)				
Apenas tratamento médico	52 (56,5)	38 (90,5)	90 (67,2)	
Cirurgia cardíaca	40 (43,5)	4 (9,5)	44 (32,8)	< 0,001*

\* Variável estatisticamente significante. EI: endocardite infecciosa; DP: desvio padrão.

hemocultura negativa, evidência de obstrução valvar na ecocardiografia e evolução clínica com insuficiência cardíaca ou choque séptico. A cirurgia cardíaca foi um fator protetor da mortalidade hospitalar (Quadro 4).

O modelo 2, que incluiu o organismo *Streptococcus gallolyticus*, apresentou desempenho preditivo numericamente mais baixo, como descrito na tabela 5.

## Discussão

Os fatores associados ao aumento do risco de mortalidade hospitalar em nossa coorte foram: desenvolvimento de insuficiência cardíaca ou choque séptico, obstrução valvar no ecocardiograma, etiologia do *Staphylococcus aureus*, endocardite negativa para hemocultura e ausência de tratamento cirúrgico.

A taxa de mortalidade hospitalar observada foi de 31,2%, valor ligeiramente superior ao relatado na literatura (15-30%).<sup>3-9</sup>

Reconhece-se que um dos principais fatores protetores da mortalidade é a cirurgia cardíaca, e isso foi significativo em nossa coorte.<sup>3,7,11-13</sup> Diferentemente de outros estudos em que 40 a

50% dos pacientes são submetidos a cirurgia cardíaca,<sup>4,6,8,11,13,14</sup> em nosso centro apenas 32,8% foram submetidos à cirurgia. Isso pode ser parcialmente justificado pela ausência de um Departamento de Cirurgia Cardíaca em nosso centro, o que pode dificultar e atrasar a discussão apropriada com os cirurgiões cardíacos e, posteriormente, pode influenciar negativamente as taxas de mortalidade hospitalar.

A associação da mortalidade com outros fatores como choque séptico e insuficiência cardíaca encontrados em nossa coorte é bem conhecida e esperada.<sup>3,5,8,13</sup>

Os fatores microbiológicos que aumentaram o risco de mortalidade hospitalar foram: endocardite relacionada ao *Staphylococcus aureus*, como previsto,<sup>8,15</sup> e hemocultura negativa para endocardite<sup>14</sup> (possivelmente devido à dificuldade no diagnóstico e administração de terapia oportuna e direcionada no último grupo de pacientes).

A obstrução valvar foi associada a maior mortalidade, e em metade dos pacientes foi relacionada à degeneração da prótese, seguida pela presença de grandes vegetações. Nas duas etiologias, a obstrução valvar pode contribuir para o agravamento da condição clínica do paciente, isto

Tabela 2 – Causas da não indicação de cirurgia cardíaca (31 pacientes)

Causa	Pacientes (n)
Comorbidades significativas:	21
Demência e comprometimento cognitivo com dependência nas atividades da vida diária	5
AVC isquêmico c/ sequelas pós-AVC significativas em pacientes com idade avançada ou comorbidades múltiplas	5
Idade avançada com comorbidades substanciais associadas	4
Pacientes com HIV não aderentes e com más condições clínicas gerais	4
Usuário de drogas intravenosas ativo com más condições clínicas gerais	1
Tumor maligno com prognóstico ruim	1
Alcoolismo grave com danos significativos nos órgãos	1
AVC hemorrágico (1º mês após o evento)	3
Bacteremia ativa em associação com foco infeccioso extracardíaco ativo	3
Morte quase após o diagnóstico (os médicos não tiveram chance de encaminhamento cirúrgico)	3
Diagnóstico pós-autópsia	1

AVC: acidente vascular cerebral.

Tabela 3 – Desfechos adversos durante a hospitalização e valor de P da análise univariada dos preditores de mortalidade hospitalar

Variável	Sobreviventes da EI (n = 92)	Não sobreviventes da EI (n = 42)	Total de casos de EI (n = 134)	Valor de p
<b>Mortalidade hospitalar – n° (%)</b>			<b>42 (31,3)</b>	
<b>Desfechos adversos durante a hospitalização – n° (%)</b>				
Insuficiência cardíaca	38 (41,3)	27 (64,3)	65 (48,5)	0,014*
Infecção não controlada localmente/complicação perianular	39(42,4)	16 (38,1)	55 (41)	0,639
Eventos embólicos	30 (32,6)	21 (50)	51 (38,1)	0,054
Choque séptico	8 (8,7)	19 (45,2)	27 (20,1)	< 0,001*

\* Variável estatisticamente significativa. EI: endocardite infecciosa.

Tabela 4 – Modelo multivariável de regressão logística de preditores de mortalidade hospitalar – Modelo final (incluindo todas as espécies estreptocócicas)

Variável	Odds ratio (OR)	IC95%	p	Nagelkerke R <sup>2</sup>
Insuficiência cardíaca prévia	3,88	0,90-16,70	0,069	
Febre	0,41	0,17-1,45	0,167	
<i>Staphylococcus aureus</i>	6,47	1,07-39,09	0,042*	
Espécie Estreptocócica	2,96	0,40-21,72	0,286	
Hemoculturas negativas	9,14	1,42-58,77	0,02*	
Obstrução valvar na ecocardiografia	8,57	1,11-66,25	0,039*	
Abscesso em ecocardiografia	4,14	0,89-19,21	0,07	0,622
Insuficiência cardíaca	4,98	1,31-18,92	0,018*	
Choque séptico	20,26	4,04-102,74	< 0,001*	
Eventos embólicos	1,98	0,53-7,36	0,309	
Cirurgia cardíaca	0,14	0,03-0,65	0,012*	
AUROC	< 0,001	0,88-0,97	0,926	

\* Variável estatisticamente significativa. IC: intervalo de confiança.



**Tabela 5 – Modelo multivariável de regressão logística dos preditores de mortalidade hospitalar - Modelo 2 (incluindo o organismo *Streptococcus gallolyticus*)**

Variable	OR	IC95%	p	Nagelkerke R <sup>2</sup>
Insuficiência cardíaca anterior	3,48	0,80-15,13	0,097	
Febre	0,46	0,13-1,56	0,211	
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,05	0,87-19,00	0,076	
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	0,94	0,05-17,76	0,965	
Hemoculturas negativas	5,32	1,14-24,92	0,034*	
Obstrução valvar na ecocardiografia	11,97	1,27-112,91	0,030*	0,614
Abscesso em ecocardiografia	3,73	0,84-16,62	0,085	
Insuficiência cardíaca	4,80	1,27-18,23	0,021*	
Choque séptico	16,03	3,59-71,53	< 0,001*	
Eventos embólicos	1,90	0,51-7,05	0,340	
Cirurgia cardíaca	0,17	0,04-0,72	0,017*	
AUROC	< 0,001	0,88-0,97	0,923	

\* Variável estatisticamente significativa. IC: intervalo de confiança.

é, com insuficiência cardíaca, com sintomas congestivos ou baixo débito cardíaco, os quais podem levar à disfunção de múltiplos órgãos e à morte.

A valva aórtica foi a mais afetada (57,5%), diferentemente de outras séries em que a mais afetada foi a valva mitral.<sup>9</sup> A EI do lado direito foi observada em 14,2%, valor superior aos 5 a 10% relatados.<sup>11,16</sup> Isso pode ter ocorrido devido à maior incidência de consumidores de drogas ilícitas (13,4%) em comparação com outras séries,<sup>3,7-9,17</sup> o que pode ser justificado pelas características culturais e sociais de nossa população, o que também pode contribuir para a maior taxa de mortalidade observada.

A endocardite valvar protética ocorreu em 25%, na faixa descrita na literatura (10 a 30%).<sup>3,7,8,13,14</sup>

A EI associada à assistência médica representa até 30% dos casos de EI,<sup>8,13</sup> e neste estudo ocorreu em 22,4%. Os agentes das espécies estafilocócica e estreptocócica foram os microrganismos mais isolados (cerca de 30%), conforme esperado.<sup>3,7,8,15</sup> A hemocultura negativa para EI ocorreu em 21,6%, proporção que se sobrepõe aos dados encontrados na literatura (2,1- 35%)<sup>8,14,18</sup>

O ecocardiograma transesofágico (ETE) foi realizado em 88% dos pacientes. Os demais pacientes não tinham condições clínicas para realizar um ETE ou morreram antes da realização do exame. Os dois principais achados ecocardiográficos foram vegetações (79,1%) e regurgitação valvar (51,5%).

Devido à falta de PET/TC 18F-FDG e disponibilidade de SPECT/TC com leucócitos radiomarcados em nosso centro, apenas 1 paciente realizou PET/TC 18F-FDG (em outro centro), e nenhum realizou SPECT/TC com leucócitos radiomarcados.

Conforme esperado, a insuficiência cardíaca foi o principal evento adverso observado durante a internação (48,5%).<sup>3,8</sup>

Complicações, tempo de internação e mortalidade permanecem altas na EI,<sup>1</sup> e nossos dados destacam esses fatos.

Este estudo identificou os aspectos de alto risco em pacientes com endocardite em nossa coorte. A identificação precoce desses pacientes pode ser útil na melhora dos desfechos, através do manejo mais próximo e com a realização mais rápida de cirurgia cardíaca, quando indicada.

Esses resultados são importantes não apenas para os médicos, já que destacam os fatores de risco de morte, mas também para os cirurgiões cardíacos, pois demonstraram o bom impacto no prognóstico da cirurgia cardíaca.

É importante continuar com investigações adicionais para identificar outros fatores que possam minimizar os níveis de mortalidade da EI, além de utilizar os tratamentos mais conhecidos.

#### Limitações

Este estudo teve um desenho retrospectivo e as informações foram limitadas a prontuários médicos. A ausência de dados sistematicamente coletados (como medidas ecocardiográficas), derivada do desenho do estudo, impossibilitou estimar com maior profundidade o impacto da EI em outras importantes variáveis da saúde.

Este estudo também foi realizado em um único centro sem cirurgia cardíaca no local, e a variação regional no diagnóstico, tratamento e microbiologia local da EI podem ter influenciado os resultados impedindo a robustez das conclusões. É improvável que o poder do tamanho amostral tenha sido adequado para avaliar a mortalidade hospitalar e os fatores de risco. O viés de referência, particularmente em pacientes não aceitos para cirurgia cardíaca, precisa ser reconhecido como uma limitação.

#### Conclusões

De acordo com nossos dados, os fatores de risco para mortalidade hospitalar foram: desenvolvimento de insuficiência cardíaca ou choque séptico, evidência de obstrução valvar no ecocardiograma, etiologia do *Staphylococcus aureus* ou hemocultura negativa para endocardite. O tratamento invasivo

por cirurgia diminuiu significativamente o risco de mortalidade. Esses resultados são importantes para todos os interessados, e enfatizam a importância de uma equipe multidisciplinar para o tratamento da endocardite (com especialistas em Medicina Interna, Cardiologia, Microbiologia, Doenças Infecciosas, Cirurgia Cardíaca), a fim de abordar todas as características associadas ao aumento da mortalidade.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Cruz I, Broa AL; Obtenção de dados: Marques A, Cruz I, Alegria S, Gomes AC, Broa AL; Análise e interpretação dos dados: Marques A, Cruz I, Gomes AC, Broa AL; Análise estatística: Marques A, Caldeira D, Broa AL; Redação do manuscrito: Marques A, Caldeira D, Alegria S; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Caldeira D, João I, Pereira H.

## Referências

1. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012; 379(9819):965–75.
2. Habib G, Lancellotti P, Antunes Manuel J, Bongjorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis (ESC). *Eur Heart J*. 2015. 36(44):3075–123.
3. Krajinovic V, Ivancic S, Gezman P, Barsic B. Association Between Cardiac Surgery and Mortality Among Patients with Infective Endocarditis Complicated by Sepsis and Septic Shock. *Shock*. 2018;49(5):536–42.
4. Leone S, Ravasio V, Durante-Mangoni E, Crapis M, Carosi G, Scotton PG, et al. Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis. *Infection*. 2012; 40(5):527–35.
5. Olmos C, Vilacosta I, Fernandez C, Lopez J, Sarria C, Ferrera C, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *European Heart Journal*. 2013; 34(26):1999–2006.
6. Garcia-Cabrera E, Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A, et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013; 127(23):2272–84.
7. Ferreira JP, Gomes F, Rodrigues P, Abreu MA, Maia JM, Bettencourt P, et al. Left-sided infective endocarditis: Analysis of in-hospital and medium-term outcome and predictors of mortality. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(10):777–84.
8. Cresti A, Chiavarelli M, Scalse M, Nencioni C, Valentini S, Guerrini F, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(1):27–35.
9. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, 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.
10. 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.
11. Mihos CG, Capoulade R, Yucel E, Picard MH, Santana O. Surgical Versus Medical Therapy for Prosthetic Valve Endocarditis: A Meta-Analysis of 32 Studies. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(3):991–1004.
12. Anantha Narayanan M, Mahfood Haddad T, Kalil AC, Kanmanthareddy A, 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.
13. Lalani T, Chu VH, Park LP, Cecchi E, Corey GR, Durante-Mangoni E, et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med*. 2013;173(16):1495–504.
14. Díez-Villanueva P, Muñoz P, Marín M, Bermejo J, de Alarcón González A, Fariñas MC, et al. Infective endocarditis: Absence of microbiological diagnosis is an independent predictor of in-hospital mortality. *Int J Cardiol*. 2016 Oct 1;220:162–5.
15. Asgeirsson H, Thalme A, Weiland O. Staphylococcus aureus bacteraemia and endocarditis - epidemiology and outcome: a review. *Infect Dis (Lond)*. 2017;50(3); 1–18.
16. Wilson LE, Thomas DL, Astemborski J, Freedman TL, Vlahov D. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users. *J Infect Dis*. 2002;185(12):1761–6.
17. Wurcel AG, Anderson JE, Chui KK, Skinner S, Knox TA, Snyderman DR, et al. Increasing infectious endocarditis admissions among young people who inject drugs. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(3)ofw157.
18. Lamas CC, Fournier PE, Zappa M, Brandao TJ, Januario-da-Silva CA, Correia MG. Diagnosis of blood culture-negative endocarditis and clinical comparison between blood culture-negative and blood culture-positive cases. *Infection*. 2016;44(4):459–66.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Garcia Orta sob o número de protocolo 31/2017. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

