



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

RAFAEL QUARESMA GARRIDO

FATORES DE RISCO PARA ENDOCARDITE INFECCIOSA PRECOCE DE
VALVAS PROTÉTICAS: ESTUDO CASO-CONTROLE

RIO DE JANEIRO

2016

RAFAEL QUARESMA GARRIDO

FATORES DE RISCO PARA ENDOCARDITE INFECCIOSA PRECOCE DE
VALVAS PROTÉTICAS: ESTUDO CASO-CONTROLE

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências Cardiovasculares, do Instituto
Nacional de Cardiologia, como
requisito à obtenção do título de Mestre
em Ciências Cardiovasculares

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. CRISTIANE DA CRUZ LAMAS

CO-ORIENTADORA: Dr^a. GIOVANNA IANINI FERRAIUOLI BARBOSA

RIO DE JANEIRO

2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Garrido, Rafael.

Fatores de risco para endocardite infecciosa precoce de valvas protéticas: estudo caso-controle/ Rafael Quaresma Garrido – Rio de Janeiro, 2016.

Dissertação (Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Endocardite infecciosa 2. Próteses valvares 3. Cirurgia cardíaca. 4. Infecção relacionada a assistência à saúde

CDU- 616.005

RAFAEL QUARESMA GARRIDO

**FATORES DE RISCO PARA ENDOCARDITE INFECCIOSA PRECOCE DE
VALVAS PROTÉTICAS: ESTUDO CASO-CONTROLE**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências Cardiovasculares, do Instituto
Nacional de Cardiologia, como
requisito à obtenção do título de mestre
em ciências cardiovasculares

Prof. Dr. Alexandre Siciliano Colafranceschi- Instituto Nacional de Cardiologia
(Presidente)

Prof^a.Dra. Ianick Souto Martins - Universidade Federal Fluminense
(Membro)

Prof. Dr. Daniel Artur Barata Kasal – Instituto Nacional de Cardiologia
(Membro)

Prof^a. Dra. Andrea D'Avila Freitas – Instituto Nacional de Infectologia
(Suplente Externo)

Prof. Dr. Stephan Lachtermacher Pacheco – Instituto Nacional de Cardiologia
(Suplente Interno)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha filha Diana.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Rogéria e Garrido. Por tudo o que sou na vida.

A Pós-graduação e aos professores do Instituto Nacional de Cardiologia pela oportunidade oferecida e todo o conhecimento compartilhado.

As acadêmicas Bruna Pessanha e Natália Andrade que me ajudaram no longo trabalho de revisão de prontuários.

A toda equipe do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, Bruno Zappa, Cláudia Terra, Flávia Cohen, José Emmanuel Félix e Márcia Vasques.

Ao professor Marcelo Goulart por toda a contribuição na análise estatística deste trabalho.

A minha co-orientadora Dr^a Giovanna Ianini, profissional que muito admiro e respeito.

A minha esposa Marianne por todo incentivo, carinho, paciência e inestimável ajuda durante o mestrado. Sua presença tornou tudo mais fácil.

Por fim, a minha orientadora Prof. Dr^a Cristiane Lamas que durante esse período compartilhou comigo sua expertise de forma muito paciente e dedicada. Obrigado por me ajudar nessa etapa da minha vida.

“A ciência é feita de perguntas e não de respostas”

Autor desconhecido

RESUMO

Introdução: A endocardite infecciosa de valvas protéticas (EIVP) precoce é uma doença incomum, mas sua ocorrência está associada a grande morbidade e mortalidade. A incidência estimada é de 1 a 6% e a mortalidade associada é de 15 a 80%. O objetivo deste trabalho foi avaliar quais fatores estão associados à aquisição de EIVP precoce.

Metodologia: este é um estudo caso-controle realizado no Instituto Nacional de Cardiologia de 2006 a 2016. Os casos foram os pacientes que tiveram EIVP definitiva pelos critérios de Duke modificados até 12 meses do implante. Os controles foram pacientes que realizaram cirurgia de troca valvar e que não tiveram EIVP até 12 meses da cirurgia de implante valvar. Casos e controles (1:3) foram pareados pela idade no momento da cirurgia (+/- 10 anos), gênero, data da cirurgia (+/- 1 ano) e tipo de cirurgia realizada. O seguimento mínimo foi de 12 meses. A análise estatística foi feita utilizando o programa R e o odds ratio foi a medida de associação utilizada.

Resultados: foram estudados 26 casos e 78 controles, em 2496 cirurgias de troca valvar. A ocorrência média de EIVP precoce no período foi de 1,04%. Das próteses implantadas, 53,8% eram biológicas e 46,2% eram mecânicas. Eram reumáticos 50,9 % dos pacientes. A mediana para o surgimento da EIVP precoce foi de 33 dias (IQR19,25-118,75). O principal microrganismo identificado foi *Staphylococcus epidermidis* 23,1% (n=6). Os fatores de risco relacionados a EIVP precoce foram identificados entre as variáveis do per e pós-operatório: uso de ≥ 2 unidades de crioprecipitado, OR 5,95 (IC95% 1,31-27,0), infecção da corrente sanguínea, OR 14 (1,49-131,77), pneumonia, OR 4,38 (IC95% 1,21-15,84), qualquer infecção, OR 4,46 (IC95% 1,63-12,21), uso de cateter venoso profundo > 2 semanas OR 5,33 (2,06-13,78), presença de cateter de diálise OR 3,22 (IC95% 1,15-9,03) e nova esternotomia, OR 3,89 (IC95% 1,28-11,78). Nos casos, a mediana do tempo de internação foi 67,5 dias (36,75-85) e nos controles 32 dias (24-44,75), $p < 0,001$. A mortalidade em 12 meses foi respectivamente de 34,6% (n=9) nos casos e 6,41% (n=5) nos controles, com OR para óbito de 7,73 (IC 95% 2,3-26,0) e $p = 0,001$.

Conclusão: pacientes submetidos a troca valvar com pós-operatório complicado por infecções, maior invasão vascular e necessidade de nova cirurgia, tiveram maior chance de ocorrência de EIVP precoce, reforçando a importância dos cuidados de prevenção e controle de infecção. A mortalidade foi maior e o tempo de hospitalização mais longo em pacientes com EIVP precoce.

Palavras-chave: Endocardite infecciosa, Prótese valvar, Cirurgia cardíaca, Infecção hospitalar.

ABSTRACT

Introduction: Early onset prosthetic valves endocarditis (EO-PVE) is an uncommon disease but its occurrence is associated with high morbidity and mortality. Its estimated incidence is 1 to 6% and the associated mortality to EO-PVE is 15 to 80%. The objective of this study was to evaluate which factors are related to the acquisition of EO-PVE.

Methodology: This is a case-control study conducted at the Instituto Nacional de Cardiologia from 2006 to 2016. The cases were patients who had definitive prosthetic endocarditis by the modified Duke criteria up to 12 months of valve implantation. The controls were patients who did not have EO-PVE until 12 months after valve replacement surgery. Cases and controls were matched (1:3) by age at surgery (+/- 10 years), sex, date of surgery (+/- 1 year) and type of surgery performed. Statistical analysis was done using the R program and the odds ratio was the measure of association utilized.

Results: There were 26 cases and 78 controls, in 2496 valve replacement surgeries. The mean incidence of EO-PVE in this period was 1.04%. Bioprosthesis were used in 53.8 % and mechanical ones in 46.2 %. The median time to the onset of EO-PVE was 33 days (IQR19.25-118.75). The most commonly identified microorganism was *Staphylococcus epidermidis*, 23.1% (n = 6). Risk factors related to early EIVP were identified within the per and postoperative variables: use of ≥ 2 cryoprecipitate units, OR 5.95 (95% CI 1.31-27.0), bloodstream infection, OR 14 (1.49-131.77), pneumonia, OR 4.38 (95% CI 1.21-15.84), any infection, OR 4.46 (95% CI 1.63-12.21), presence of ≥ 2 weeks of deep intravenous access, OR 5.33 (2.06-13.78) and presence of dialysis catheter OR 3.22 (95% CI 1.15-9.03) and new open chest surgery, OR 3.89 (95% CI 1.28-11.78). In the cases, the median hospitalization time was 67.5 days (36.75-85) and in the controls 32 days (24-44.75), $p < 0.001$. Mortality at 12 months was respectively 34.6% (n = 9) in the cases and 6.41% (n = 5) in the controls, with an OR for death of 7.73 (2.3-26.06), $p = 0.001$.

Conclusion: Patients submitted to valve replacement surgery with postoperative infectious complications, use of intravenous lines and need for new open chest surgery were more likely to develop EO-PVE, reinforcing the importance of infection control and prevention practices. Mortality was higher and length of hospital stay longer in patients with EO-PVE.

Keywords: infectious endocarditis, prosthetic valve, cardiac surgery, hospital infection

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Modelos de valvas protéticas	17
Figura 2 Etapas do desenvolvimento de um biofilme sobre material protético	23
Figura 3 Colônia de Staphylococcus aureus sobre material vascular protético	24
Gráfico 1 Número de cirurgias e incidência anual de EIVP precoce, INC, 2006 a 2016.....	38
Gráfico 2 Distribuição anual dos microrganismos isolados de 26 casos de EIVP precoce, INC, 2006 a 2016.....	41
Gráfico 3 Curva de sobrevida de 104 pacientes submetidos a cirurgia de troca valvar, INC, 2006 a 2016.	49
Quadro 1 Microrganismos causadores de EIVP por período após cirurgia de troca valvar	19
Quadro 2 Fatores de risco descritos para EIVP precoce na literatura, 1985 a 2013	26
Quadro 3 Variáveis analisadas em pacientes com EIVP precoce e controles, INC 2006 a 2016.....	35
Quadro 4 Medidas do bundle de cateter.....	61
Quadro 5 Medidas do bundle de pneumonia.....	61
Quadro 6 Estudos publicados envolvendo EIVP precoce.....	69
Quadro 7 Dados demográficos, microbiológicos e desfechos individualizados de 26 casos de EIVP precoce, INC, 2006 - 2016	72
Tabela 1 Indicações cirúrgicas em 104 pacientes, INC, 2006 a 2016	39
Tabela 2 Procedimentos cirúrgicos realizados nos 26 casos de EIVP precoce, INC, 2006 a 2016.....	39
Tabela 3 Modelos de próteses valvares implantadas em 104 pacientes submetidos a cirurgia de troca valvar, INC, 2006 a 2016	40
Tabela 4 Microrganismos identificados em 26 casos de EIVP precoce, INC, 2006 a 2016.....	41
Tabela 5 Achados ecocardiográficos em 26 casos de EIVP precoce, INC, 2006 a 2016.....	42
Tabela 6 Complicações em 26 casos de EIVP precoce, INC, 2006 a 2016.	43
Tabela 7 Fatores de risco para EIVP precoce no pré-operatório de 104 pacientes submetidos a cirurgia de troca valvar, INC, 2006 a 2016	43

Tabela 8 Fatores de risco para EIVP precoce relacionados ao ato cirúrgico em 104 submetidos a troca valvar, INC, 2006 a 2016.....	44
Tabela 9 Fatores de risco para EIVP precoce no pós-operatório de 104 pacientes submetidos a cirurgia de troca valvar, INC, 2006 a 2016.....	45
Tabela 10 Indicações para reabertura do esterno no pós-operatório de 104 pacientes submetidos a cirurgia de troca valvar, INC, 2006 a 2016.....	46
Tabela 11 Mortalidade no pós-operatório de 104 pacientes submetidos a cirurgia de troca valvar, INC, 2006 a 2016.....	47
Tabela 12 Causas de óbito no pós-operatório de cirurgia de troca valvar de 104 pacientes, INC, 2006 a 2016.....	48
Tabela 13 Mortalidade relacionada aos microrganismos isolados em 26 casos de EIVP precoce, INC, 2006 a 2016	48
Tabela 14 Número de óbitos relacionados a modalidade de tratamento em 26 casos de EIVP precoce, INC, 2006 a 2016	49
Tabela 15 Incidência acumulada por períodos em 26 casos de EIVP precoce, INC, 2006 a 2016	71
Tabela 16 Tempo para a ocorrência de EIVP em 26 casos, INC, 2006 a 2016	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ANVISA	Agência nacional de vigilância sanitária
ATB	Antibiótico
BGN	Bacilo Gram negativo
CDC	<i>Centers for disease control and prevention</i>
CEC	Circulação extracorpórea
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
Cr	Creatinina
CVC	Cateter venoso central
ECN	estafilococos coagulase negativo
EI	Endocardite infecciosa
EIVP	Endocardite infecciosa de valvas protéticas
Euroscore	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
EUA	Estados Unidos da América
FE	Fração de ejeção
HACEK	<i>Haemophilus spp, Actinobacillus actinomycetemcomitans Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens e Kingella spp.</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ICE	<i>International Collaboration on Endocarditis</i>
ICS	Infecção primária da corrente sanguínea
IMC	Índice de massa corporal
IQR	<i>Interquartile range</i>
IRAS	Infecção relacionada à assistência à saúde
MDR	Multidroga resistente
MRSA	Methicillin resistant <u><i>Staphylococcus aureus</i></u>
MSSA	Methicillin susceptible <u><i>Staphylococcus aureus</i></u>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar

PICC	<i>Peripherally inserted central catheter</i>
SCIH	Serviço de controle de infecção hospitalar
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
RR	risco relativo
SUS	Sistema único de saúde
UTI	Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 PRÓTESES CARDÍACAS.....	16
2.2 TEMPO PARA DEFINIR EIVP PRECOCE	17
2.3 MICROBIOLOGIA	18
2.4 INFECÇÃO NOSOCOMIAL	20
2.5 EPIDEMIOLOGIA	21
2.6 MORTALIDADE E MORBIDADE	22
2.7 PATOGÊNESE.....	22
2.8 FATORES DETERMINANTES.....	25
3. JUSTIFICATIVA	28
4. OBJETIVOS.....	29
4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	29
4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	29
5. METODOLOGIA	30
5.1 DESENHO DO ESTUDO	30
5.2 DICIONÁRIO DE TERMOS	32
5.3 VARIÁVEIS AVALIADAS	34
5.4 ANÁLISE MICROBIOLÓGICA.....	35
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	36
5.5.1 CÁLCULO AMOSTRAL	36
5.5.2 ESTATÍSTICA	36
5.6 ASPECTOS ÉTICOS	37
6. RESULTADOS	38
7. DISCUSSÃO	50
7.1 INCIDÊNCIA	50
7.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS.....	51
7.3 MICROBIOLOGIA	52
7.4 FATORES DE RISCO	54
7.5 TEMPO DE INTERNAÇÃO.....	57
7.6 MORTALIDADE	57
7.7 TRATAMENTO EIVP PRECOCE	58
7.8 COMPLICAÇÕES.....	59
7.10 MEDIDAS PREVENTIVAS.....	60

7.11 LIMITAÇÕES.....	62
8. CONCLUSÃO	63
9. REFERÊNCIAS.....	64
10. MATERIAL SUPLEMENTAR.....	69

1. INTRODUÇÃO

A cirurgia de troca valvar cardíaca foi introduzida na prática médica na década de 1960. Esse advento trouxe uma nova possibilidade de tratamento pacientes portadores de doença valvar. Hoje, cerca de 300.000 próteses são implantadas no mundo anualmente(1).

No Brasil, de 2008 a 2013, foram implantadas cerca de 60.000 próteses pelo Sistema Único de Saúde (SUS), com um custo anual de aproximadamente 61.000.000 dólares americanos(2).

Apesar dos benefícios, existem diversas complicações descritas após o implante de próteses valvares. Algumas delas são: trombose da prótese, embolizações sistêmicas, falência estrutural, regurgitação paravalvar, hemólise e endocardite. A endocardite infecciosa de valva protética (EIVP) pode ser considerada uma das complicações mais graves, pois determina um quadro infeccioso que muitas vezes leva a desestabilização e destruição da prótese valvar. A incidência de EIVP é estimada entre 1 a 6% na maioria das séries (2–5). Apesar de ser uma complicação infrequente, pode ser devastadora, pois determina uma alta morbidade e mortalidade(1,3). A morbidade se reflete em um maior tempo de internação hospitalar, necessidade de nova cirurgia cardíaca e aumento do custo hospitalar(3,4). A mortalidade associada a EIVP é elevada, variando entre 15 a 80%(3,5–8).

A endocardite infecciosa (EI) é definida como a infecção da superfície endocárdica. Normalmente as valvas cardíacas estão afetadas, mas a doença pode ocorrer no endocárdio mural e em defeitos septais. A EI é classificada como aguda ou subaguda, a primeira com apresentação até 4 semanas e a segunda com manifestações clínicas acima deste período(9). Contudo, alguns microrganismos podem se manifestar com ambas as apresentações, como os enterococos. A EI tem uma incidência de 5 a 7 casos por 100.000 pessoas-ano na Europa e Estados Unidos(9). Não há dados nacionais sobre incidência de EI, apenas relatos de séries de casos. Observou-se um aumento na faixa etária afetada, em torno de 30 anos em 1926, 39 anos em 1946 e hoje próximo a 58 anos (9,10) em países desenvolvidos. Entretanto, em países em desenvolvimento, a idade média dos pacientes com EI ainda é menor do que nos países desenvolvidos, variando entre 24 e 49 anos, o que possivelmente está relacionado a maior frequência de valvopatia reumática como

doença de base(11–15). Apesar da redução dos casos de EI relacionados a lesões reumáticas nas últimas décadas, houve aumento dos casos novos de EI em função da maior longevidade da população e dos casos relacionados a assistência à saúde, principalmente em países desenvolvidos(10,16)

A patogênese da EI está relacionada a condições predisponentes como alterações estruturais cardíacas adquiridas, sendo a mais comum as de origem reumática, assim como as má formações cardíacas congênitas (valva aórtica bicúspide, os defeitos septais e a tetralogia de Fallot entre outros) e a degeneração cardíaca senil (calcificações valvares, arterioscleróticas e pós infartos)(9). A presença de próteses valvares é uma condição predisponente importante. Atualmente a EI relacionada a próteses corresponde a cerca de um quinto do total de casos, com a tendência de aumento devido ao maior uso desses dispositivos(3,10).

É importante diferenciar o momento de ocorrência da EIVP. Classicamente, era considerada como precoce a EIVP que ocorria até 2 meses da cirurgia de implante e tardia aquela que ocorria após esse período(17,18). Atualmente, é considerada EIVP precoce aquela que ocorre até os 12 primeiros meses da cirurgia de implante e tardia aquela que ocorre após esse período. Essa modificação ocorreu porque estudos demonstraram que mais importante que o tempo de pós-operatório, era a microbiota envolvida. Nos primeiros 12 meses a microbiota é principalmente relacionada a patógenos hospitalares e após esse período, ela se torna semelhante a que causa endocardite infecciosa em valvas nativas(8,19–21).

Os principais patógenos descritos como relacionados a EIVP precoce são: *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulase negativa (ECN), *Enterococcus spp.*, fungos e bacilos Gram negativos (BGN). A patogênese da EIVP é relacionada a adesão de um microrganismo a estrutura da valva, ao tecido perivalvar ou às linhas de sutura(5,9,10).

Na cirurgia cardíaca estão descritos vários fatores de risco para desenvolvimento de infecções no pós-operatório (mediastinite, infecção do sítio cirúrgico ou endocardite)(22,23). Os mais relevantes relacionados ao paciente são obesidade, tabagismo, hiperglicemia e infecção concomitante(22,23). Os relacionados ao ato cirúrgico são inadequação do antibiótico profilático, falha na assepsia, técnica de tricotomia, controle da glicemia, hipóxia tecidual, uso de hemoderivados, tempo de circulação extracorpórea (CEC), tempo de clampeamento

aórtico, tempo cirúrgico total e experiência do cirurgião(22,23). Esses fatores, contudo, não necessariamente estão relacionados ao desenvolvimento de EIVP precoce.

Nas últimas quatro décadas, alguns autores tentaram definir os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de EIVP precoce. Entretanto, a comparação desses estudos é difícil, devido à variedade metodológica entre eles e também, às mudanças na definição do tempo para EIVP precoce (60 dias ou 12 meses) e nos critérios para o diagnóstico de endocardite(24,25). Alguns fatores de risco aparecem com mais frequência, como: bacteremia associada a dispositivo intravascular no pós operatório, história prévia de endocardite infecciosa e insuficiência cardíaca presente antes do ato operatório(6,9,26,27).

Não há, até o momento, nenhum trabalho brasileiro que tenha investigado fatores determinantes para EIVP precoce. As publicações nacionais que citam essa condição, o fazem em conjunto com casos de EI em valvas nativas e protéticas tardias(11,28–30).

Esse trabalho se propõe a definir quais fatores são determinantes para o desenvolvimento de EIVP precoce em pacientes operados no INC.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 PRÓTESES CARDÍACAS

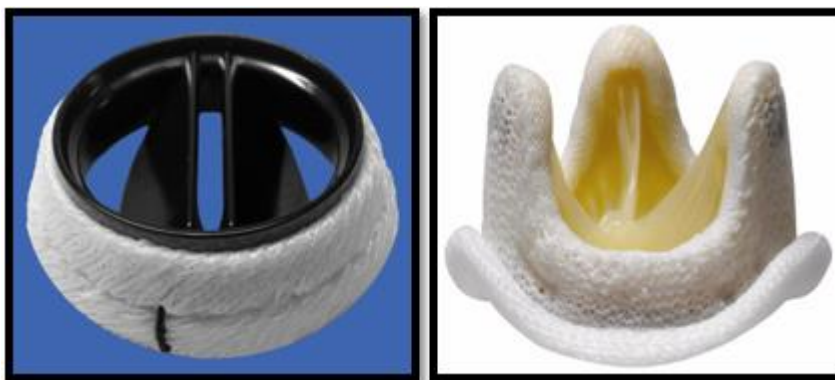
Cerca de 300.000 próteses são implantadas anualmente no mundo. Nos EUA, 90.000 próteses são implantadas por ano(1). No Brasil faltam dados mais precisos, mas um estudo de 2013, mostrou que, de 2008 a 2013, foram implantadas cerca de 60.000 próteses somente pelo SUS, com um custo anual de aproximadamente 61.000.000 dólares americanos(2).

Pacientes portadores de doença valvar cardíaca como estenose ou regurgitação grave, fatalmente terão de realizar algum procedimento para reparar essa valva, seja por valvoplastia ou substituição. No Brasil ainda predominam as cirurgias por indicação reumática, 60% em um centro nacional, enquanto que a indicação por degeneração valvar neste mesmo centro foi de 15%(31). É esperado que com o gradativo envelhecimento populacional, bem estabelecido em países desenvolvidos, e em progressão em países em desenvolvimento como o Brasil, ocorra um aumento dos procedimentos por degeneração valvar(31,32).

Nas últimas décadas vários modelos de próteses cardíacas foram desenvolvidos com o objetivo de melhorar seu desempenho hemodinâmico, durabilidade e reduzir complicações. No entanto, a valva ideal não existe e todas são susceptíveis a complicações. O tipo de valva mecânica mais implantada hoje em dia é a de folheto duplo, e a biológica mais implantada é a de heteroenxerto. A figura 1 mostra estes dois tipos de próteses valvares.

As complicações não infecciosas mais frequentes após o implante valvar são o tromboembolismo, com embolismo sistêmico ou trombose da própria valva, que tem uma incidência de 0,6 a 2,3% por paciente-ano(1). Pode ocorrer a formação de *pannus*, causando obstrução da prótese. A regurgitação paravalvar pode ocorrer devido a deiscência da sutura, por infecção, fibrose ou calcificação do ânulo da valva nativa, levando a um contato inadequado do anel de sutura com o ânulo. A hemólise intravascular pode estar presente entre 50 a 95% dos pacientes com próteses mecânicas(1). Por último, ocorre uma deterioração estrutural das valvas, principalmente nas biológicas, após 7 a 8 anos do implante. Após 15 anos do implante, até 50% das próteses biológicas necessitam de substituição, enquanto as mecânicas tem uma perspectiva de durabilidade maior que 20 anos(1).

Figura 1 Modelos de valvas protéticas



A, Prótese mecânica duplo folheto; **B**, bioprótese heteroenxerto com *stent* (Medtronic Mosaic);

Fonte: Stif Komar, domínio público

A ocorrência de endocardite infecciosa em valvas protéticas (EIVP) após o implante é estimada em 0,3 a 1% por paciente-ano em séries americanas e européias(3). Um estudo internacional multicêntrico de 2007, com centros participantes em todos os continentes, demonstrou que a EIVP precoce e tardia, correspondem a 20,1%(556 de 2670 casos) de todos os casos de EI reportados(3). A EIVP precoce representa 13,8% (73 casos).

2.2 TEMPO PARA DEFINIR EIVP PRECOCE

Na literatura há divergência quanto a definição temporal da EIVP precoce. Alguns trabalhos definem EIVP precoce como aquela que ocorre em até 60 dias do implante da prótese valvar e tardia aquela que ocorre posteriormente (18,26,27,33,34). O uso de 60 dias como ponto de corte para diferenciar precoce e tardia parece ser arbitrário. Os autores que o utilizam não justificam sua escolha. Vários trabalhos mostram que o padrão da microbiota da EIVP muda com o passar do tempo após o implante valvar e que esse fato poderia ser utilizado para melhor definir o tempo entre EIVP precoce e tardia(7,19–21,35).

Em 1985, uma série de 116 casos de EIVP em pacientes nos EUA distribuiu os patógenos isolados de acordo com o tempo de aparecimento após o implante valvar. Foram 04 períodos estudados, < 2 meses, 2 a 6 meses, 6 a 12 meses e > 12 meses. Não houve diferença entre a microbiota isolada nos três primeiros períodos. Predominaram infecções estafilocócicas (57% ECN, e *Staphylococcus aureus* 7%). No período posterior a 12 meses houve o predomínio de estreptococos do grupo

viridans com 27%, ECN com 22% e Gram negativos do grupo HACEK com 15%. Outro dado importante do estudo foi que 81% das infecções estafilocócicas ocorreram em até 12 meses. Além disso, 84% das cepas de ECN que causaram infecção até 12 meses do implante eram resistentes a meticilina, enquanto que nas infecções por ECN após 12 meses houve apenas 30% de resistência. Não houve diferença de resistência a meticilina comparando os períodos de até 6 meses e de 6 a 12 meses após o implante, cuja incidência foi de 83% e 85 % respectivamente. Esse padrão de resistência, a essa época, sugere que as infecções até 12 meses foram de cepas de origem hospitalar(19).

Outra série de 166 casos de EIVP na Alemanha, publicada em 2001, mostra diferenças significativas na microbiota em EIVP até 12 meses e após 12 meses do implante. Foram 34 casos classificados como precoce (menor que 12 meses) e 132 classificados como tardia (após 12 meses). Nos casos precoces houve predomínio de ECN e *Staphylococcus aureus* (29% e 18% respectivamente). Nos casos classificados como tardios houve predomínio de ECN, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* e de estreptococos, predominantemente do grupo *viridans*, em 21%, 19%, 18% e 15% respectivamente(35).

Em 2007, um trabalho espanhol avaliou especificamente o melhor momento para distinguir entre EIVP precoce e tardia. Foram avaliados 172 casos de EIVP de uma coorte de 640 endocardites entre os anos de 1996 e 2004. Desses, 66 ocorreram nos primeiros 12 meses. O resultado foi que não houve diferença no perfil microbiológico das EIVP ocorridas em até 2 meses e entre 2 a 12 meses do implante da prótese. Este estudo também mostrou que o perfil de resistência dos ECN foi de: resistência a meticilina de 28% dos isolamentos até 12 meses e de apenas 5% dos isolamentos após 12 meses do implante da prótese(20).

As diretrizes europeia e americana para tratamento da endocardite infecciosa de 2015, publicadas pela sociedade europeia de cardiologia, *European Society of Cardiology* (ESC) e pela sociedade americana de cardiologia, *American Heart Association* (AHA), definem como EIVP precoce aquela que ocorre até 12 meses do implante valvar(36,37).

2.3 MICROBIOLOGIA

O quadro 1 mostra um resumo da microbiota das EIVP reportadas na literatura de 1985 a 2013. Em todas as séries estudadas há um claro predomínio de bactérias

Quadro 1 Microrganismos causadores de EIVP por período após cirurgia de troca valvar

Até 03 meses	Entre 03 e 12 meses	Após 12 meses
Estafilococos coagulase negativa	Estafilococos coagulase negativa	Estreptococos do grupo <i>viridans</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>
Enterococos		Enterococos
Gram negativos		HACEK
Fungos		

Dados retirados de 12 trabalhos, 3 utilizaram o ponto de corte de 60 dias para definir EIVP precoce(2,17,21), os outros 9 utilizaram o ponto de corte de 12 meses. **a**, estreptococos do grupo *viridans*; **b** BGN= bastonete Gram negativos (*enterobactérias*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*); **c** HACEK= *Haemophilus spp.*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella spp.*

Fonte: (6,7,11–14,22,23,25–28)

Gram positivas independente do momento de ocorrência da EIVP. Dentre elas, o gênero estafilococo é o mais comum. Na EIVP precoce os ECN foram os mais frequentes, seguido por *Staphylococcus aureus*. Além disso, há a presença de enterococos e fungos, e com menor frequência de BGN e estreptococos do grupo *viridans*.

Na EIVP tardia, parece ocorrer uma discreta queda na frequência dos ECN e um aumento na dos estreptococos do grupo *viridans*. Os enterococos e *Staphylococcus aureus* mantém a frequência. Em ambos os períodos a frequência de endocardite hemocultura negativa é alta, variando de 0 até 28%, em média próximo a 10%(7,8,17–20,33,34,37–40). Isso ocorre provavelmente devido ao uso prévio de antibiótico e aos recursos diagnósticos de cada instituição. Estão incluídos na categoria BGN as enterobactérias e as bactérias Gram negativas não fermentadores, *Pseudomonas spp.* e *Acinetobacter spp.* O grupo de bactérias conhecidas como HACEK estão categorizadas a parte e representam uma causa importante de EIVP tardia em algumas séries, sendo pouco frequente como causa de EIVP precoce(9,36). A etiologia fúngica vem em ascensão nas últimas décadas no meio hospitalar em diversos países, sendo as leveduras do gênero *Candida* as

mais isoladas(42). Hoje nos EUA, a candidemia é a quarta causa de infecção da corrente sanguínea e no Brasil corresponde a 4,3% das infecções da corrente sanguínea(ICS) em uma série de casos(42). É preciso destacar que nos casos classificados como EIVP tardia, há 03 estudos que incluem pacientes com EIVP a partir de 2 meses e não só a partir de 12 meses(3,27,33). Assim, as frequências para EIVP tardia provavelmente são diferentes com o ponto de corte em 12 meses. O predomínio provável seria de estreptococos, *Staphylococcus aureus* e enterococos, com uma menor participação dos ECN. O quadro 6 (material suplementar página 69)

2.4 INFECÇÃO RELACIONADA A ASSISTÊNCIA EM SAÚDE

A EIVP precoce é considerada uma infecção relacionada à assistência em saúde (IRAS) (9). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) reconhecem que infecções em próteses valvares ocorridas até 12 meses do seu implante, são infecções cirúrgicas(43,44).

Nos primeiros 12 meses após o implante predominam patógenos relacionados ao meio hospitalar. Esses patógenos são adquiridos no intraoperatório ou no pós-operatório imediato. Bactérias menos virulentas adquiridas no per-operatório podem causar endocardite muitos meses após a cirurgia. O pico de incidência de endocardite por *Staphylococcus epidermidis* ocorre entre 60 a 365 dias após o ato cirúrgico(9,19,45).

A EIVP tardia é mais relacionada a aquisição comunitária do que ao ato cirúrgico ou ao pós-operatório imediato. Após 12 meses da cirurgia, a microbiota tende a ser semelhante a EI em valvas nativas, como por exemplo: estreptococos do grupo *viridans* em EI subaguda e *Staphylococcus aureus* na EI aguda. Entretanto, pela maior sobrevivência desses pacientes e a maior exposição a cuidados de saúde, está ocorrendo um aumento de incidência de infecções por *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. e fungos(4,6).

Uma coorte, prospectiva, multicêntrica internacional, do ICE, de 2007, demonstrou que cerca de 37% das EIVP estão relacionadas a cuidados em saúde, sendo que 70% desses casos são diagnosticados no primeiro ano após o implante valvar(3). Um estudo espanhol de 2007, com 640 casos de EI, sendo 172 EIVP, destes, 66 precoces e 106 tardias, teve como resultado 62% (n=41) da EIVP precoce

relacionadas a cuidados em saúde enquanto que na EIVP tardia esta proporção foi de 24% (n=25)(20).

Em um estudo feito no INC, de 2006 a 2011, com um total de 151 casos de endocardite analisados (em valva nativa e protética), o resultado foi de 35% (n=53) das endocardites admitidas estavam relacionadas a cuidados em saúde. Desses casos, 47% (n=23), foram de EIVP precoce, o que é semelhante aos dados internacionais(29).

2.5 EPIDEMIOLOGIA

A EIVP tem uma incidência entre 1 a 6% dos implantes valvares, (3–5,9). Representa cerca de 10 a 30 % do total de casos de endocardite (3,5,9). Em séries da década de 1970 a EIVP precoce atingia incidências de até 60% de todos os casos de EIVP. Atualmente, representa 20% dos casos de EIVP(9).

No primeiro ano após o implante protético a incidência de endocardite varia entre 0,4% a 5%(4,7,19,33,35,45). Há um pico de infecção nos primeiros quatro meses após a cirurgia de implante(7,18,20,41). Nos últimos anos a incidência de EIVP precoce vem caindo. Um estudo alemão do ano 2000, mostra a incidência em três períodos, antes de 1975, entre 1975 a 1984 e de 1984 a 1992, com os respectivos valores 4,5%, 0,6% e 0,4%(35). Essa queda na incidência é relacionada ao desenvolvimento tecnológico das próteses cardíacas, a evolução na técnica cirúrgica, ao uso adequado de profilaxia antibiótica e à evolução das práticas de prevenção e controle de infecção(9). Todavia, o número absoluto de casos de EIVP precoce não diminuiu, porque houve um aumento no número de pacientes submetidos a cirurgia de trocar valvar. Nos países desenvolvidos, as indicações cirúrgicas por causas degenerativas aumentaram, devido ao envelhecimento da população e pela quase erradicação das lesões valvares por doença reumáticas. Em países em desenvolvimento, como o Brasil, as indicações de troca valvar por lesões reumáticas ainda predominam, apesar do envelhecimento populacional em progressão(31,41,46).

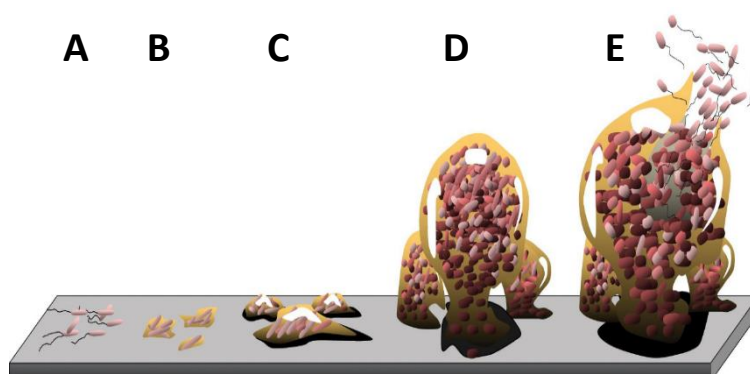
2.6 MORTALIDADE E MORBIDADE

O desenvolvimento tanto de EIVP precoce quanto tardia levam a um aumento da morbidade e da mortalidade dos pacientes submetidos a cirurgia de troca valvar. Contudo a EIVP precoce tem um impacto maior. A mortalidade associada a ela é alta, e em todas as séries supera a mortalidade relacionada a EIVP tardia. O desenvolvimento de EIVP precoce é um preditor independente de morte(5). Uma série espanhola de 2004, com 78 casos de EIVP, sendo 35 precoces e 43 tardias, mostrou: mortalidade de 43% em um ano e 57% em quatro anos para EIVP precoce e de 18% em um ano e 27% em 4 anos para EIVP tardia(39). Uma outra série espanhola de 2009 com 122 casos de EIVP, 24 precoces e 109 tardios, mostrou uma mortalidade de 42% para os casos precoces e de 26% para os tardios. Nesse mesmo estudo, a análise multivariada para fatores de risco de morte intra-hospitalar mostra que o aparecimento de endocardite em até 3 meses da cirurgia de implante valvar, tem um *OR* de 7,0(34). Um estudo japonês de 2013 com 47 casos de EIVP, 26 casos precoces e 21 casos tardios, mostrou uma mortalidade em 10 anos de 60% na precoce e 15% na tardia(21). Todos esses estudos utilizaram 12 meses como ponto de corte para definir EIVP precoce.

A morbidade associada a EIVP é importante. São descritas várias complicações relacionadas a essa doença como: insuficiência cardíaca congestiva, bacteremia persistente, insuficiência renal, arritmias, sangramento gastrointestinal, embolias sistêmicas, abscessos e *leak* paravalvar(21,34,39). Na EIVP precoce algumas complicações são mais frequentes do que na EIVP tardia, como insuficiência cardíaca congestiva grave, insuficiência renal e bacteremia persistente(21,39). O tempo de internação hospitalar e necessidade de tratamento em unidade de terapia intensiva (UTI) são maiores em pacientes que desenvolvem endocardite de prótese. Um estudo mostra que em EIVP precoce o tempo médio de internação foi de 7,7 semanas, com necessidade de 10 dias em média de internação em UTI, os tempos foram semelhantes para EIVP tardia(21). Desse modo, o desenvolvimento de EIVP traz também um aumento do custo hospitalar.

2.7 PATOGÊNESE

Figura 2 Etapas do desenvolvimento de um biofilme sobre material protético



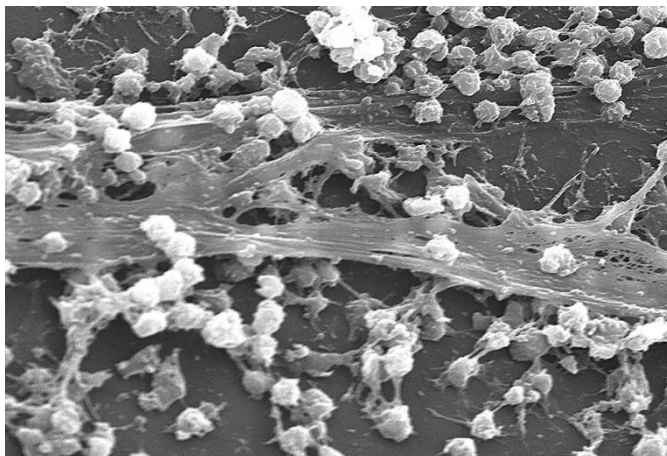
A adesão inicial a material protético ou biológico; **B** adesão irreversível; **C** e **D** maturação da colônia e do biofilme; **E** dispersão para colonização de novas superfícies

Fonte: adaptado de Monroe D PLoS Biology Vol. 5, No. 11, e307, 2007; imagem de domínio público

A patogênese da endocardite em valvas protéticas pode ser relacionada a contaminação da prótese durante a cirurgia ou ao implante de microrganismos na prótese por via hematogênica decorrente de um sítio infeccioso a distância. O endotélio cardíaco e vascular normalmente são resistentes ao implante de microrganismos(16,47). As próteses e o tecido perivalvar se tornam susceptíveis ao implante secundário de microrganismo devido ao trauma local decorrente do ato cirúrgico. Nos primeiros meses após a cirurgia, a prótese, o anulo cardíaco, o anel de sutura e as próprias suturas ainda não estão endotelizadas. Há inflamação endotelial e exposição da matriz extracelular do tecido ao redor da valva, não somente pelo trauma cirúrgico, mas por dano endotelial decorrente do fluxo turbilhonar gerado pela própria prótese(5,9,16,47,48). A exposição de matriz extracelular ou a inflamação endotelial leva a ativação plaquetária e a deposição local de fibronectina. Esses dois fenômenos geram a formação de um trombo asséptico. Esse trombo é um local ideal para implante de microrganismos. Uma vez infectado, esse trombo se torna uma vegetação. A persistência e o crescimento de microrganismos na vegetação levam a um aumento da atividade inflamatória e pró-trombótica local, ocasionando o aumento da mesma. Isso gera invasão e destruição da valva protética e do tecido perivalvar(5,9,16,47,48).

A adesão dos microrganismos é um passo fundamental para o desenvolvimento da EIVP. Nesse processo ocorrem interações entre as moléculas da matriz extracelular do hospedeiro e a superfície microbiana. As proteínas microbianas que podem se ligar a essa matriz extracelular se chamam “componentes da superfície microbiana que reconhecem moléculas da matriz”, a

Figura 3 Colônia de *Staphylococcus aureus* sobre material vascular protético



Aspecto de uma colônia de *Staphylococcus aureus* sobre material vascular protético com formação de biofilme visto por microscopia eletrônica.

Fonte: CDC Public Health Image Library, 2005, domínio público.

sigla em inglês é: MSCRAMMs. As bactérias Gram positivas possuem abundantemente essas proteínas, o que justifica esses agentes como a causa mais comum de endocardite(5,9,16,47,48). Uma vez aderidos, esses microrganismos promovem a formação de um biofilme, que é composto por uma matriz de polímeros. Os microrganismos no seu interior estão na forma sésil, diferente dos que estão circulantes no sangue, que estão na forma planctônica. Forma-se então um ambiente protetor, que é uma barreira para a difusão de antibióticos e de células do sistema imune(49). Figura 2 etapas do desenvolvimento de um biofilme sobre material protético. Dentro do biofilme os microrganismos apresentam diferentes padrões de crescimento, expressão genética e produção de proteínas. Isso decorre de um fenômeno conhecido como *quorum sensing*(47,49). Através dele, um conjunto de bactérias é capaz de funcionar como uma comunidade, e não como células individuais. Isso tem como objetivo coordenar as respostas da colônia a alterações ambientais e ao seu ciclo de vida. Por exemplo, as bactérias presentes na superfície do biofilme estão mais ativas do que as no interior, que ficam em um estado quiescente. Figura 3 Colônia de *Staphylococcus aureus* sobre material vascular protético. O resultado final é uma menor susceptibilidade a antibióticos e uma grande dificuldade para erradicá-las. Além disso, a colônia é capaz de determinar a dispersão bacteriana a partir da degradação programada do biofilme, gerando fenômenos embólicos (5,9,16,47,48).

2.8 FATORES DETERMINANTES

Existem diversos fatores que determinam uma maior frequência de infecção no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Esses fatores podem ser relacionados ao paciente ou ao ato cirúrgico. Os mais relevantes relacionados ao paciente são: obesidade, tabagismo, hiperglicemia e infecção concomitante. Entre fatores relacionados ao preparo para o ato cirúrgico e ao próprio ato cirúrgico estão: tricotomia, inadequação do antibiótico profilático, quebra da técnica asséptica, hiperglicemia, hipóxia tecidual, uso de hemoderivados, tempo de circulação extracorpórea (CEC), tempo de clampeamento aórtico, tempo cirúrgico total e experiência do cirurgião(22,23). Contudo, estes fatores descritos não necessariamente estão relacionados a um maior risco de EIVP(22,23).

A literatura é escassa no que se refere a fatores de risco para o desenvolvimento de EIVP precoce. O quadro 2 resume os principais achados significantes nos trabalhos que investigaram especificamente fatores de risco de EIVP precoce. Outros trabalhos apresentam os fatores de risco de EIVP precoce e tardia sem uma análise diferenciada entre elas.

Em 1984, um estudo nos EUA analisou 1465 cirurgias de troca valvar, em que houve 53 casos de EIVP. Mas o autor não estratifica os fatores de risco pelo momento do diagnóstico (precoce ou tardia). Nesse trabalho, o pico de incidência foi em 5 semanas e os fatores de risco para EIVP com resultado significativo na análise multivariada foram: endocardite prévia (ativa ou não), com RR de 5,3 (IC95% 3,5-7,9), prótese mecânica com RR de 2,9 (IC95% 2,0-4,2), gênero masculino com RR de 2,0 (IC95% 1,4-2,8) e maior tempo de *bypass* cardiopulmonar, com RR de 1,4 (IC95% 1,2-1,7)(45).

Um estudo de 2006, na Espanha, caso-controle (1:2), avaliou especificamente fatores de risco de EIVP, com um total de 17 casos precoces e 64 tardios. Para o desenvolvimento de EIVP foi significativa na análise multivariada, a classe funcional no pré-operatório NYHA III e IV, OR de 3,01 (IC95% 1,37-6,6), histórico de EI, OR de 2,95 (IC95% 1,07-8,15), febre no pós-operatório, OR de 19,21 (IC95% 5,18-71,21) e sangramento gastrointestinal com OR de 12,28 (IC95% 1,45-103,9). Para o desenvolvimento especificamente de EIVP precoce, na análise multivariada, foi significativo como fator de risco, complicações da ferida operatória (infecção ou

Quadro 2 Fatores de risco descritos para EIVP precoce na literatura, 1985 a 2013

Autor	Tipo Estudo	Fatores de risco
Calderwood 1985	Prospectivo 72 casos	Implante valvar múltiplo, gênero feminino e prótese biológica
Arvey 1988	Prospectivo 11 casos	EI em atividade e posição aórtica
Keys 1993	Retrospectivo 16 casos	Bacteremia originada em infecção da ferida operatória e cateter vascular
Grover 1994	Prospectivo multicêntrico 66 casos	Implante valvar múltiplo, EI em atividade cirurgião residente e insuficiência renal
Gordon 2000	Retrospectivo 77 casos	Homens e idade avançada
Fariñas 2006	Caso – Controle (1:2) 17 casos	Complicações da ferida operatória
Agarwal 2009	Caso – Controle (1:2) 6 casos	EI em atividade, NYHA III-IV, maior tempo de cateter venoso profundo
Nonaka 2013	Retrospectivo 26 casos	Classe funcional IV, choque pré-operatório, posição aórtica e valva biológica

EI: endocardite infecciosa; NYHA: *New York Heart Association*

cicatrização difícil), com OR de 7,6 (IC95% 1,09-∞). Os autores observaram uma maior tendência à infecção em próteses biológicas em casos tardios, mas sem significância estatística. Não houve diferença em relação a posição da válvula(4).

Um estudo de 2009, na Índia, caso-controle (1:2), avaliou 3803 implantes valvares, foram diagnosticados 6 casos de EIVP precoce e 25 casos de EIVP tardia. Os fatores de risco para EIVP que tiveram significância estatística foram: classe funcional NYHA III e IV, toracotomia prévia, história de tabagismo, história prévia de EI, infecção de ferida operatória e febre na UTI. Foi significativa também maior tempo de cateter venoso profundo (média de 7 dias nos casos e 3 dias nos controles, com $p < 0,0001$). Não foi encontrada diferença nas variáveis: presença de diabetes mellitus, tipo de prótese implantada e tempo de CEC e isquemia(27).

Em relação aos estudos citados no quadro 2, tivemos nos últimos trinta anos, uma falta de uniformidade da metodologia, das definições de EIVP precoce e da própria definição de diagnóstico da endocardite infecciosa. Mas é possível perceber alguns fatores de risco descritos com maior frequência. A endocardite infecciosa prévia, principalmente quando em atividade no momento da cirurgia de implante da prótese, tem um risco descrito de 2,95 a 7,0 vezes para o desenvolvimento de EIVP(4,8,9,26). Quanto à presença de insuficiência cardíaca congestiva, principalmente com classes funcionais NYHA entre III e IV, um trabalho estimou um OR de 3,0(4,21,26,27). Outro fator relacionado a infecção precoce da prótese valvar é a ocorrência de infecção da ferida operatória(4,26,27). A substituição valvar múltipla parece ter um maior risco de EIVP precoce(19,26). A ocorrência de infecção da corrente sanguínea (bacteremia ou fungemia) no pós operatório de cirurgia de implante valvar parece bem estabelecido, principalmente quando relacionado a infecção de ferida operatória e a cateteres venosos (33,38).

Nesse período estudou-se bastante se o tipo de prótese (biológica ou mecânica) e a posição do implante valvar teriam relação com o desenvolvimento de EIVP. Não parece que o tipo de prótese (biológica x mecânica) está relacionado com um maior risco de EIVP a longo prazo(7,17,18). A incidência acumulada para EI nos dois tipos de prótese é semelhante nos estudos que tiveram seguimento maior que 10 anos(7,9). O que parece ocorrer, mas ainda sim com resultados divergentes, é que no primeiro ano após o implante a EI em valva mecânica é mais frequente. Posteriormente a incidência em valva biológica seria maior(5,9,18,19,33). Em relação a posição, a frequência parece similar para ambos os sítios de implante, aórtico e mitral(5,9,17–19,26,34).

3. JUSTIFICATIVA

A ocorrência de endocardite infecciosa de valvas protéticas precoce é uma complicação muito grave da cirurgia de troca valvar, com uma elevada morbidade e mortalidade. Vários aspectos do seu desenvolvimento não são bem conhecidos. É importante a redução do número de casos, pois o INC é um hospital de referência no tratamento cirúrgico de doenças valvares. O reconhecimento dos fatores determinantes para EIVP precoce poderá guiar intervenções preventivas para facilitar o controle desta infecção.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

- Analisar quais fatores são determinantes para a aquisição de endocardite infecciosa precoce de valvas protéticas

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Descrever os aspectos clínicos e laboratoriais associados a endocardite infecciosa precoce de valvas protéticas.
- Descrever o desfecho mortalidade intra-hospitalar, em 30 dias e em 12 meses
- Descrever o tempo de internação hospitalar

5. METODOLOGIA

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo caso controle aninhado em uma coorte realizado no Instituto Nacional de Cardiologia, localizado na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. O INC é um hospital terciário de referência para o tratamento cirúrgico de doenças cardíacas, onde são realizadas anualmente cerca de 230 cirurgias de troca valvar, e cerca de 8.000 consultas nos ambulatórios de doença orovalvar.

Os dados foram extraídos de revisão de prontuários, do banco de dados do serviço de controle de infecção hospitalar (SCIH) e das fichas de dados da coorte *International Collaboration on Endocarditis* (ICE), da qual o INC faz parte desde 2006. Não houve mascaramento na coleta de dados.

O SCIH registra prospectivamente informações sobre o pré-operatório, o ato cirúrgico e o pós-operatório de todos os pacientes submetidos a cirurgia cardíaca no INC. As informações são coletadas ativamente pela equipe da SCIH (enfermeiras e médicos) por revisão dos prontuários, fichas cirúrgicas e busca ativa diária dos casos de infecção pós-operatória nas enfermarias e unidades de terapia intensiva. Além disso, é realizada vigilância ativa para casos de infecção pós-operatória em um ambulatório de curativos do INC. Todos os pacientes submetidos a cirurgia cardíaca após a alta são encaminhados para revisão da ferida operatória em no máximo 30 dias.

São incluídos no estudo ICE todos os pacientes com endocardite infecciosa definitiva pelos critérios de Duke (anexo 3, página 76), com 18 anos ou mais internados para tratamento no INC e que tenham assinado o termo de consentimento. São registrados na ficha de coletas de dados (*case report form*) do ICE dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais, de imagem, de cirurgia e de desfecho (alta, transferência ou óbito) intra-hospitalar e em 6 meses. Essa ficha é preenchida prospectivamente por médicos e acadêmicos de medicina sob supervisão, conforme a orientação da coordenação do estudo. Os modelos de ficha (*case report form e follow up form*) ICE estão nos anexos 11 e 12, (página 89).

Os casos e os controles foram identificados na coorte de pacientes que realizaram cirurgia de troca valvar de janeiro de 2006 a setembro de 2016. Esta coorte foi elaborada a partir do banco de dados do SCIH.

⇒ Critérios de inclusão

- Ter realizado cirurgia de implante de prótese valvar no INC no período de janeiro 2006 a março de 2016
- Ter no momento da cirurgia 18 anos ou mais de idade

⇒ Critérios de exclusão

- Ter feito cirurgia de implante de prótese valvar em outra instituição
- Ter realizado o implante protético por via endovascular
- Ter feito apenas plastia valvar
- Ter evoluído a óbito no ato operatório ou em até 48 horas da cirurgia.
- Ter tido indicação de troca valvar por EI com o mesmo agente etiológico que foi identificado na EIVP precoce

⇒ Definição de casos:

- Pacientes que desenvolveram EIVP em até 12 meses do implante protético
- Ter diagnóstico de endocardite definitiva pelos critérios de Duke modificados(24,25)

⇒ Definição dos controles:

- Pacientes que tenham operado na instituição pelo mesmo motivo anatômico e/ou funcional que os casos
- Pacientes que não evoluíram com EIVP em até 12 meses da cirurgia de implante valvar

A proporção foi de 1 caso para 3 controles. Os controles foram pareados por gênero, idade na data da cirurgia de implante da prótese valvar (+/- 10 anos), data da cirurgia de implante (+/- 12 meses) e tipo de procedimento cirúrgico realizado. O pareamento pelo gênero e a idade na cirurgia foram escolhidos para tornar semelhantes os casos e os controles em relação a condições pré-operatórias e

comorbidades, e por serem condições não modificáveis. O pareamento pela data da cirurgia foi utilizado com o objetivo de evitar que ocorressem diferenças expressivas entre a técnica, equipe cirúrgica e os protocolos de controle de infecção entre casos e controles. O procedimento cirúrgico realizado foi escolhido como pareamento para que fosse comparado sempre o mesmo sítio de troca valvar entre casos e controles, e utilização de técnicas semelhantes, pois há diferença na técnica e no tempo cirúrgico dependendo da valva a ser substituída.

O tempo de seguimento mínimo para todas as variáveis analisadas (incluindo óbito e ocorrência de endocardite) foi de 12 meses após a data da cirurgia de implante valvar para os casos e controles, exceto para um caso que operou em dezembro de 2015 e um caso e dois controles que operaram em fevereiro de 2016. Após 12 meses foi acompanhado apenas o desfecho óbito. Foram utilizados os registros no prontuário eletrônico e quando não disponíveis foi feito contato telefônico.

5.2 DICIONÁRIO DE TERMOS

Adequação de antibiótico profilático: para definição de adequado foram usados os seguintes parâmetros: espectro de ação e momento de início. Esses dados foram capturados do banco de dados do SCIH, e a adequação foi determinada de acordo com as rotinas vigentes do SCIH (anexo 4).

Endocardite como motivo da troca valvar: estar em tratamento de endocardite infecciosa no momento da cirurgia de troca valvar. Foi necessário que o agente etiológico fosse diferente para que a EIVP precoce não fosse considerada recaída desta endocardite prévia.

Etilismo e tabagismo: foram considerados tanto prévio como atual conforme registrado no prontuário. Não foram quantificados nem etilismo nem tabagismo.

Escore de Charlson: escore que prediz a mortalidade em 10 anos de pacientes que apresentam uma ou mais condições incluídas nesse modelo. (Anexo 10).

Euroscore I: escore de risco de mortalidade durante o ato cirúrgico. A escolha desse escore foi feita devido a sua disponibilidade nos registros dos pacientes e pelo seu uso cotidiano pela equipe de cardiologia do INC (anexo 8).

Glicemia: foi considerado hiperglicemia valores acima de 140 mg/dl. Foram registrados para análise os dois valores mais elevados de glicemia, um durante o ato cirúrgico e outro entre o fim do ato cirúrgico e ao final das primeiras 24 horas de pós-operatório.

PSAP - medida da pressão sistólica de artéria pulmonar e **FE** - fração de ejeção do ventrículo esquerdo: para inclusão na análise foi admitido o valor registrado no prontuário mais próximo da data da cirurgia de implante valvar.

Infecção recente: presença de qualquer infecção em tratamento ou resolvida nos últimos 30 dias antes da cirurgia.

Uso recente de antibióticos: uso de qualquer antibiótico oral ou intravenoso para tratamento nos últimos 90 dias. Uso de penicilina benzatina para profilaxia de febre reumática, de antibioticoprofilaxia para tratamento dentário ou de antibióticos tópicos não foram considerados.

Descolonização prévia adequada: a descolonização tópica de *Staphylococcus aureus* foi considerada adequada se houve uso de mupirocina por 5 dias e banho com clorexidina previamente a cirurgia, conforme descrito no anexo 5.

Infecção não controlada: casos de endocardite infecciosa onde, apesar da terapia antibiótica adequada, ocorreu persistência da bacteremia por sete dias ou mais e/ou febre.

Infecções no pós-operatório: foram registradas conforme relatadas em prontuário.

- **Infecção da corrente sanguínea (ICS):** foram consideradas apenas as infecções primárias. Foram excluídas da análise aquelas onde o agente da ICS foi o mesmo da EIVP precoce, porque não foi possível determinar se esta já era manifestação da endocardite ainda não diagnosticada. As ICS secundárias foram registradas de acordo com o foco infeccioso principal.

- **Outras infecções:** foram incluídas nesse item todas as infecções, exceto ICS, pneumonia, mediastinite e infecção do trato urinário (ITU).

- **Pneumonia:** foram registrados os casos ocorridos no pós-operatório associadas ou não a ventilação mecânica.

Insuficiência renal: foi definido como aumento de 50% da creatinina em relação ao valor da admissão ou necessidade de uso de terapia substitutiva renal.

Mortalidade intra-hospitalar: morte por qualquer causa na mesma internação da cirurgia de implante da prótese valvar.

Reoperação: foi contabilizado como nova cirurgia torácica, qualquer intervenção cirúrgica no pós-operatório, por qualquer motivo, que necessitou de abertura do esterno.

SOFA: foi registrado o escore SOFA nas primeiras 24 horas de pós-operatório (anexo 9).

Tempo de ventilação mecânica: foi considerado o tempo total de uso de ventilação por respirador no pós-operatório. Em caso de uso intermitente os dias foram somados.

Tempo de uso de acessos venosos profundos: foi considerado o tempo total de uso durante o pós-operatório. Em caso de uso intermitente os dias foram somados. Em caso de uso de múltiplos dispositivos (cateter venoso central de curta permanência e acessos venosos centrais inseridos periféricamente, PICC) apenas um foi contabilizado, considerando o que ficou instalado por maior período. Acessos para hemodiálise e para marcapasso transvenoso foram contabilizados de forma independente.

Uso de hemoderivados: foi registrado para análise o tipo e a quantidade de hemoderivados (hemácias, plaquetas, crioprecipitado e plasma) usados somente durante o ato cirúrgico.

5.3 VARIÁVEIS AVALIADAS

As variáveis analisadas no estudo foram divididas de acordo com o momento em relação a cirurgia e estão relacionadas no quadro 3.

Quadro 3 Variáveis analisadas em pacientes com EIVP precoce e controles, INC 2006 a 2016

Pré-operatório	Peri-operatório	Pós-operatório
Gênero e idade	Modelo da valva implantada	Infecções
Escolaridade	Motivo da cirurgia	SOFA nas 24h iniciais
IMC	Doença reumática de base	Tempo de ventilação mecânica
Etilismo e tabagismo	Adequação do antibiótico profilático	Tempo de uso de acessos venosos centrais, HD e marcapasso transvenoso
NYHA e EUROSCORE I	Descolonização prévia	Glicemia nas 24h iniciais
FE e PSAP	Tempo de cirurgia, CEC e isquemia	Reoperação
Escore de Charlson	Uso de hemoderivados	Tempo total de internação
Tempo para cirurgia valvar	Glicemia no intra-operatório	Óbito
Infecção recente		
Uso recente de antibióticos		
Endocardite como motivo da troca valvar		

IMC: índice de massa corporal; NYHA: *New York Heart Association*; FE: fração de ejeção; PSAP: Pressão sistólica da artéria pulmonar; CEC: circulação extra-corpórea; SOFA: *sequential organ failure assessment*; HD: hemodiálise

5.4 ANÁLISE MICROBIOLÓGICA

As amostras de hemocultura foram coletadas seguindo o protocolo estabelecido no INC para o diagnóstico de EI. Para EI aguda são coletadas 03 amostras de hemocultura em sítios de diferentes, com no mínimo 15 min de intervalo entre elas, cada amostra consiste em 20ml de sangue divididos em dois frascos de 10ml (um para aeróbio e outro para anaeróbio, na terceira amostra é usado dois frascos de anaeróbios). Para a EI de apresentação subaguda a coleta deve ser feita com intervalos de 0, 1 e 3 horas. Os frascos para coleta e o sistema de incubação das hemoculturas são do sistema Bac Alert (Biomérieux, França). Todas as amostras biológicas foram processadas e analisadas no laboratório de microbiologia do INC. No período de janeiro de 2006 a agosto de 2009 a identificação dos microrganismos foi feita de modo automatizado pelo sistema Vitek 1(Biomérieux, França). De setembro de 2009 em diante, o sistema automatizado de identificação foi substituído

pelo sistema Vitek 2 (Biomérieux, França). A classificação de susceptibilidade antibiótica em todo o período do estudo seguiu as orientações do CLSI à época.

Os microrganismos isolados foram classificados quanto a susceptibilidade antibiótica em: **MDR** (*multidrug-resistant*), isolado não susceptível a pelo menos 1 agente em pelo menos 3 classes de antimicrobianos aos quais usualmente é susceptível, **XDR** (*extensively drug-resistant*), isolado susceptível a somente duas ou menos classes de antimicrobianos aos quais usualmente é susceptível e **PDR** (*pandrug-resistant*) isolado não susceptível a todos os agentes em todas as classes de antimicrobianos aos quais usualmente é susceptível(50).

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

5.5.1 CÁLCULO AMOSTRAL

Para o cálculo do tamanho amostral foi utilizada como referência a variável infecção de corrente sanguínea, uma vez que a mesma aparece em literatura como o mais importante fator de risco para EIVP. Um estudo prospectivo multicêntrico, realizado nos EUA, de 1986 a 1989, determinou a frequência de EIVP após a ocorrência de ICS em 11%(38). Outro estudo prospectivo, multicêntrico, realizado em centros na Europa, EUA e América do Sul, de 2009 a 2011, mostrou a ocorrência de EIVP após ICS por *S. aureus* em 33% dos pacientes(51). Diante desses dados estimamos a frequência em aproximadamente 20%. Esse valor foi utilizado como referência para estimar o tamanho amostral, com valor alfa de 0,05 e um valor beta de 0,1 (para um poder de 90%), desta forma chegamos a um número de 23 casos.

5.5.2 ESTATÍSTICA

Os dados foram alimentados em planilhas Excel Microsoft Office. A medida de associação utilizada foi o cálculo do *odds ratio* em análise univariada. As variáveis categóricas foram expressas em frequências (%) e comparados com o teste do χ^2 ou o teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão (SD), se a distribuição era normal, ou como medianas e intervalos interquartílicos (IQR), assumindo uma distribuição não-normal. Os testes t de Student e U de Mann-Whitney foram utilizados para a comparação de variáveis

contínuas, de acordo com a normalidade dos dados. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo para todas as análises. Para comparações de sobrevida foram construídas curvas de Kaplan-Meier ao final do seguimento. O teste de log-rank foi utilizado para comparar as curvas. Todas as análises foram realizadas com o uso de software R (versão 3.1.0) em conjunto com o estatístico do INC. O trabalho foi descrito de acordo com as orientações da iniciativa STROBE(52).

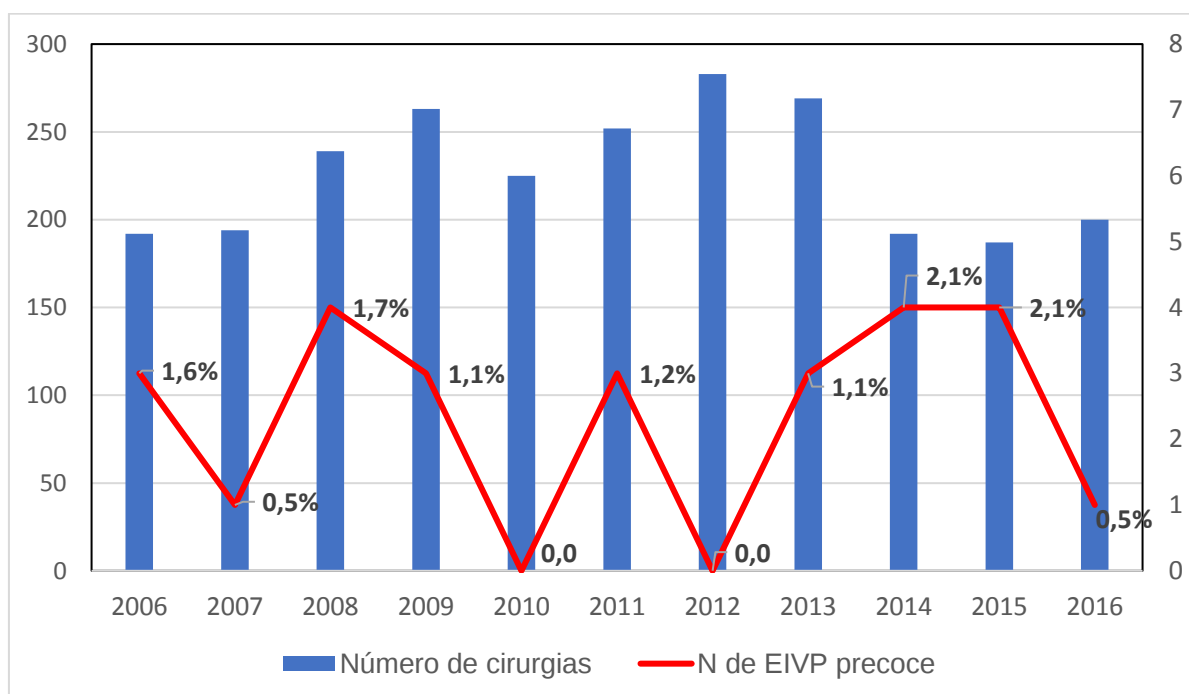
5.6 ASPECTOS ÉTICOS

A participação do Instituto Nacional de Cardiologia para o estudo ICE foi permitida pelo Comitê de Ética e Pesquisa do INC sob o número 085/2005. Este estudo foi aprovado pela Plataforma Brasil, sob o número CAAE: 47445015.9.0000.5272, anexo 1. Esse estudo foi realizado com recursos próprios.

6. RESULTADOS

Entre os anos de 2006 e 2016, ocorreram 26 casos de EIVP precoce em 2496 cirurgias valvares. Foram incluídos no estudo 78 controles, um total de 104 pacientes. A incidência anual variou entre 0,0% a 2,14% do total das cirurgias, com uma mediana no período de 1,1%. O gráfico 1 mostra o resultado por ano do estudo. Os resultados de 2015 e 2016 são parciais, pois ainda podem ser incluídos no cálculo casos novos que ocorram até 12 meses data da cirurgia de implante da prótese.

Gráfico 1 Número de cirurgias (n=2496) e incidência anual de EIVP precoce (n=26), INC, 2006 a 2016



Eixo Y: número absoluto de cirurgias; **Eixo secundário:** número absoluto de casos de EIVP precoce; %: porcentagem de casos de EIVP precoce em relação ao total de cirurgias valvares

Em relação às próteses acometidas, de um total de 26, 14 (53,8%) eram biológicas e 12 (46,2%) eram mecânicas. Houve um total de 6 (23,1%) cirurgias de troca de múltiplas valvas nos casos. Em relação a posição de implante das próteses nos casos, foi aórtico em 10 (38,5%), mitral em 10 (38,5%), mitro-aórtico em 5 (19,2%) e mitro-tricúspide em 1 (3,8%). Quatorze (53,8%) casos ocorreram em homens. Havia doença reumática de base em 15 (57,7%) dos casos e 39 (56%) dos controles. A situação valvar antes da cirurgia era presença de valva nativa em 23 (88,5%) dos casos e 63 (80,8%) dos controles.

Tabela 1 Indicações cirúrgicas em 104 pacientes, INC, 2006 a 2016

Motivo da cirurgia valvar	Nativa		p	Prótese		p
	Caso n (%)	Controle n (%)		Caso n (%)	Controle n (%)	
Estenose	5 (19,2)	24 (30,8)	0,200	0	0	-
Insuficiência	7 (26,9)	19 (24,3)	0,999	0	0	-
Dupla lesão	5 (19,2)	12 (15,4)	0,760	0	0	-
Disfunção	-	-	-	2(3,8)	10(12,8)	0,999
Endocardite	6 (23,2)	7 (9,0)	0,090	0	3(3,8)	0,999
Trombose	0	0	-	1(7,7)	1(1,3)	0,330
Outros	0	2 (2,6)	0,999	0	0	-
Total	23	64		3	14	

Nota: Estão apresentadas as alterações predominantes descritas em prontuário. Disfunção valvar: alteração valvar não especificada

Tabela 2 Procedimentos cirúrgicos realizados nos 26 casos de EIVP precoce, INC, 2006 a 2016

Procedimento	n	Tipo de prótese
TVAO	7	Biológica 71,4% (n=5) Mecânica 28,6% (n=2)
TVAO + RVM	2	Biológica 50% (n=1) Mecânica 50% (n=1)
TUBO AÓRTICO VALVADO	1	Biológico 100% (n=1)
TVM + TUBO AÓRTICO VALVADO	1	Mecânico 100% (n=1)
TVAO + TVM + PT	1	Mecânica 100% (n=1)
TVAO + TVM	3	Biológica 25% (n=1) Mecânica 75% (n=2)
TVM	5	Biológica 60% (n=3) Mecânica 40% (n=2)
TVM + PT	5	Biológica 40% (n=2) Mecânica 60% (n=3)
TVM + TVT	1	Biológica 100% (n=1)
TOTAL	26	

TVAO – troca valvar aórtica; **RVM** – revascularização miocárdica; **TVM** – troca valvar mitral; **TVT** – troca valvar tricúspide; **PT** – plastia tricúspide.

As indicações para a realização da cirurgia de troca valvar estão na tabela 1. Não houve diferença significativa entre as indicações em casos e controles, tanto em valvas nativas e protética. Os procedimentos realizados nos casos estão relacionados na tabela 2.

Os modelos de próteses utilizados estão na tabela 3. A prótese mecânica mais utilizada foi a do modelo Saint Jude e a biológica foi a do modelo Labcor, tanto nos casos como nos controles. Não houve diferença significativa em relação ao modelo da prótese e a incidência de EIVP precoce.

Tabela 3 Modelos de próteses valvares implantadas em 104 pacientes submetidos a cirurgia de troca valvar, INC, 2006 a 2016

Modelo	Mecânica			Biológica		
	Caso	Controle	p	Caso	Controle	p
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
St. Jude	10 (31,3)	35 (36,5)	0,990	-	-	-
ATS	4 (12,5)	11 (11,45)	0,728	-	-	-
Carbomedics	-	4 (4,2)	0,567	-	-	-
Labcor	-	-	-	9 (28,1)	24 (25)	0,990
Braile	-	-	-	7 (21,8)	16 (16,6)	0,773
Carpentier	-	-	-	0	2 (2,1)	0,99
ND	1 (3,1)	2 (2,1)	0,538	1 (3,1)	2 (2,1)	0,990
Total	15 (46,9)	52 (54,2)	-	17 (53,1)	44 (45,8)	-

Nota: Saint Jude, ATS e Carbomedics são próteses mecânicas. Labcor, Braile e Carpentier são próteses biológicas. ND: informação não disponível no prontuário. O total foi de 128 próteses em 104 pacientes, pois alguns implantaram mais de uma prótese.

A mediana de tempo do momento da cirurgia de implante até o diagnóstico da endocardite precoce de prótese foi de 33 dias (IQR 19,25 – 118,75), sendo que 18 (69,3%) casos ocorreram até 3 meses e 22 (84,6%) casos ocorreram até 6 meses. As incidências acumuladas para outros períodos estão no material suplementar tabela 15.

Os microrganismos identificados estão apresentados na tabela 4. Predominaram *Staphylococcus epidermidis* 23,1% (n=6), *Enterococcus faecalis* 15,4% (n=4), bacilos Gram negativos 15,4% (n=4), fungos do gênero *Candida* 11,5% (n=3) e estreptococos do grupo *viridans* 7,7% (n=2). Não houve EIVP precoce por *Staphylococcus aureus* no período do estudo. As endocardites hemocultura negativa

Tabela 4 Microrganismos identificados em 26 casos de EIVP precoce, INC, 2006 a 2016

Microrganismo	%	n
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	23,1	6
Hemocultura negativa	19,2	5
<i>Enterococcus faecalis</i>	15,4	4
BGN	15,4	4
<i>Candida</i> spp.	11,5	3
Estreptococos do grupo <i>viridans</i>	7,7	2
Outros	7,7	2
Total	100,0	26

BGN – Bastonete Gram negativo, *Enterobacter cloacae* (1), *Klebsiella pneumoniae* (1), *Pseudomonas aeruginosa* (1) e *Serratia marcescens* (1); *Candida albicans* (2) e *Candida tropicalis* (1); Outros – *Corynebacterium diphtheriae* (1) e *Granulicatella elegans* (1).

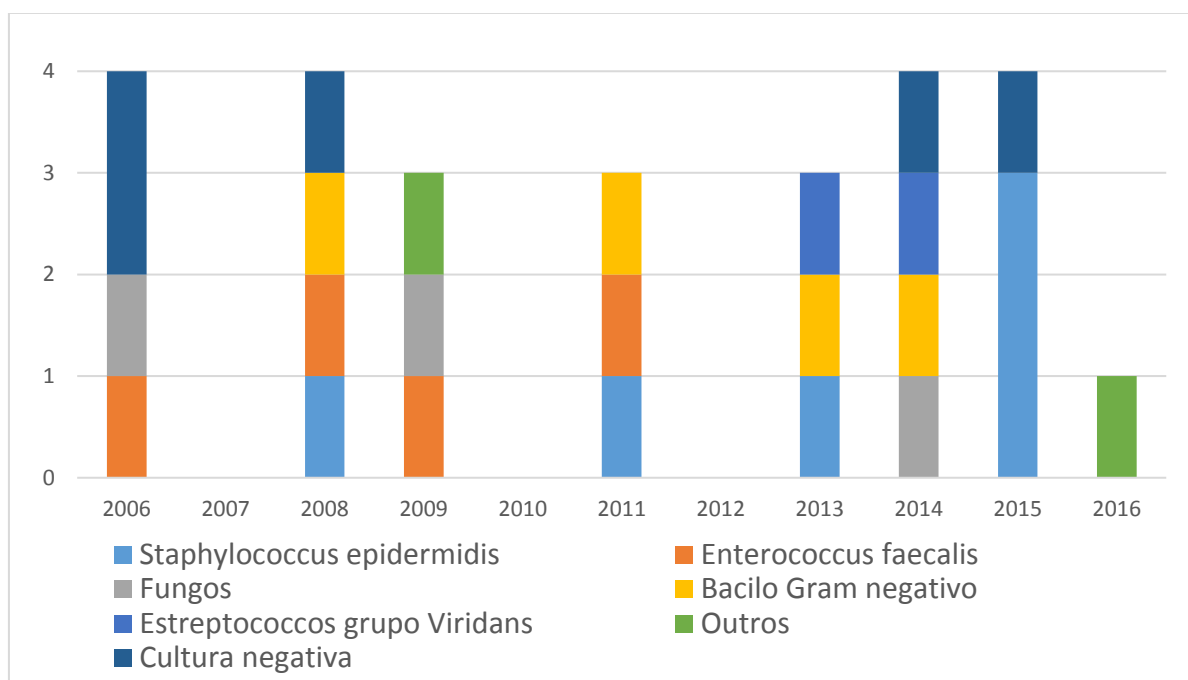
corresponderam a 19,2% (n=5). A distribuição dos microrganismos isolados por ano está no gráfico 2.

Todas as amostras de *S. epidermidis* foram resistentes a oxacilina, mas sensíveis à vancomicina. Dois dos BGN foram MDR, *Serratia marcescens* (resistente a cefalosporinas de 3ª geração) e *Pseudomonas aeruginosa* (resistente a carbapenênicos). O restante dos microrganismos isolados foi multisensível. A mudança do sistema de identificação do Vitek 1 para o Vitek 2 (Biomérieux) não alterou a sensibilidade e a especificidade para o diagnóstico dos microrganismos, segundo o fabricante.

A mediana de tempo para desenvolvimento de EIVP por *S. epidermidis* foi de 110,5 dias (IQR 88 - 130), para enterococos foi 35 dias (IQR 11 - 66,25), para BGN foi de 17,5 dias (IQR 10,75 - 35,5), para estreptococos do grupo *viridans* 21,5 dias (IQR 21,5 - 21,75) e 31 dias (IQR 24 - 45,5) para candidas.

Os principais achados ecocardiográficos nos 26 casos de EIVP precoce estão na tabela 5. Em 46,2% (n=12) houve a presença de vegetação, seguido de nova regurgitação valvar em 34,6% (n= 9) e abscesso cardíaco em 19,3% (n= 5). Dos 5 pacientes com abscessos detectados, apenas 3 realizaram nova cirurgia cardíaca, com a confirmação visual pelo cirurgião de abscesso em 2. O ecocardiograma não detectou outros 5 abscessos descritos no ato cirúrgico, considerando esses casos teríamos 4,6% (n=9) dos pacientes com abscesso. O ecocardiograma transesofágico

Gráfico 2 Distribuição anual dos microrganismos isolados de 26 casos de EIVP precoce, INC, 2006 a 2016



Candidas (duas da espécie *albicans* e uma *tropicalis*), BGN – bacilo Gram negativo (*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter cloacae*), Outros – um *Corynebacterium diptheriae* e uma *Granulicatella elegans*.

foi realizado em 88,5% (n=23) dos casos

Tabela 5 Achados ecocardiográficos em 26 casos de EIVP precoce, INC, 2006 a 2016

Achado ecocardiográfico	n	%
Vegetação	12	46,2
Regurgitação valvar nova	9	34,6
Abscesso cardíaco	5	19,3
Regurgitação paraavalvar nova	4	15,4
Deiscência valvar	3	11,5
Fístula	1	3,8
Sem achados	2	7,7

As principais complicações após o diagnóstico de EIVP precoce estão na tabela 6. Essas complicações foram detectadas em 19 (73,1%) dos casos. As duas mais comuns foram: embolia para o baço e insuficiência renal aguda; ambas ocorreram em 38,5% (n=10) dos pacientes

Tabela 6 Complicações em 26 casos de EIVP precoce, INC, 2006 a 2016.

ICC	Infecção não controlada	Abscesso Cardíaco	IRA	Embolismo			
				Baço	Rim	SNC	Periférico
6 (23,1%)	2 (7,7%)	9 (34,6%)	10 (38,5%)	10 (38,5%)	5 (19,3%)	3 (11,5%)	2 (7,7%)

ICC: Insuficiência cardíaca congestiva; **IRA:** insuficiência renal aguda; **SNC:** sistema nervoso central

Os fatores de risco pré-operatórios estão relacionados na tabela 7. A idade foi usada como uma das variáveis de pareamento, portanto não se observou diferença entre os grupos. Podemos notar que a mediana dos escores utilizados para estratificar os pacientes (NYHA, EuroSCORE e Charlson) e os parâmetros ecocardiográficos fração de ejeção e PSAP não foram estatisticamente diferentes. Tampouco houve diferença entre os grupos quanto a frequência de etilismo, tabagismo, doença reumática prévia, infecção recente ou uso recente de antibióticos.

Tabela 7 Fatores de risco para EIVP precoce no pré-operatório de 104 pacientes submetidos a cirurgia de troca valvar, INC, 2006 a 2016

Variáveis	Casos n= 26	Controles n= 78	OR (IC 95%)	p
Idade [#]	46,5 (DP± 16,5)	46,9 (DP± 15,9)	-	0,902
Escolaridade [#]	8,6 (DP± 3,1)	8,4 (DP± 3,9)	-	0,558
NYHA*	3 (2-3)	3 (2-3)	-	0,673
EuroSCORE I %*	3,7 (2,8-10)	4,7 (2,5-10)	-	0,665
Charlson*	2 (1-3)	2 (1-3)	-	0,833
PSAP mmHg*	56,0 (45,0-68,0)	55,5 (35,7-70)	-	0,519
FE %*	60 (55,5-70,5)	63 (56,2-72)	-	0,876
IMC	23,7 (DP± 5,66)	24,3 (DP± 4,38)	-	0,624
Tabagismo	10 (41,7%)	23 (30,3%)	1,65 (0,64-4,25)	0,327
Etilismo	13 (50,0%)	23 (30,3%)	1,2 (0,52-2,75)	0,987
Reumático ^a	15 (57,7%)	39 (56%)	1,05 (0,42-2,65)	0,999
Infecção recente	8 (30,8%)	15 (19,2%)	1,87 (0,68-5,10)	0,276
Uso prévio de ATB	7 (26,9%)	16 (20,5%)	1,43 (0,5-4,0)	0,145
Endocardite prévia ^b	6 (23,1%)	10 (12,8%)	2,04 (0,66 - 6,30)	0,221

Valores apresentados como valor absoluto e porcentagens, a não ser se indicado de forma diferente; [#] Valor em média (±DP); * Valor em mediana (IQR); **OR:** odds ratio; **IC:** intervalo de confiança; **NYHA:** New York Heart Association; **FE:** fração de ejeção do ventrículo esquerdo; **PSAP:** pressão sistólica na artéria pulmonar; **IMC** índice de massa corporal; **ATB:** antibiótico; **a** Reumático: doença de base reumática, **b** endocardite em atividade e motivo da cirurgia de implante da prótese.

Tabela 8 Fatores de risco para EIVP precoce relacionados ao ato cirúrgico em 104 submetidos a troca valvar, INC, 2006 a 2016

Variáveis	Casos n= 26	Controles n= 78	OR (IC 95%)	p
Duração total (min)*	297,5 (252,5-376,2)	268,5 (220-321)	-	0,189
Tempo CEC (min)*	130 (97-189,2)	116 (98,5-158,7)	-	0,455
Tempo Clamp (min)*	108 (77,5-156,7)	98 (82,2-141)	-	0,545
Glicemia cirúrgica	203,8 (DP± 56,7)	214,9 (DP± 62,4)	-	0,453
Adequação mupirocina ^a	14 (56,0%)	45 (58,4%)	0,86 (0,35 - 2,13)	0,817
Adequação antibiótica ^a	18 (81,8%)	51 (68,9%)	1,94 (0,59 - 6,40)	0,615
Transfusão	14 (53,8%)	29 (37,2%)	1,97 (0,80 - 4,84)	0,169
Hemácias [#]	Não utilizou 14 (53,8%) ≥ 2 unidades 10 (38,5%)	Não utilizou 53 (67,9%) ≥ 2 unidades 20 (25,6%)	1,89 (0,72 - 4,95)	0,189
Plaquetas [#]	Não utilizou 17 (65,4%) ≥ 2 unidades 9 (34,6%)	Não utilizou 63 (80,8%) ≥ 2 unidades 15 (19,2%)	2,22 (0,83 - 5,95)	0,106
Plasma [#]	Não utilizou 16 (61,5%) ≥ 2 unidades 9 (34,6%)	Não utilizou 63 (80,8%) ≥ 2 unidades 13 (16,7%)	2,73 (1,0 - 7,50)	0,047
Crioprecipitado [#]	Não utilizou 21 (80,8%) ≥ 2 unidades 5 (19,2%)	Não utilizou 75 (96,2%) ≥ 2 unidades 3 (3,8%)	5,95 (1,31 - 27,0)	0,022

Valores apresentados como valor absoluto e porcentagens, a não ser se indicado de forma diferente; * valor em mediana (IQR); # dados não somam 100% pois alguns fizeram menos de 2 unidades de hemocomponentes; OR: *odds ratio*; IC intervalo de confiança; **CEC**: circulação extra-corpórea; **Clamp**: tempo de clampeamento da aorta; **a**, uso correto de mupirocina e antibiótico profilaxia cirúrgica conforme protocolo da CCIH;

A presença de endocardite em atividade no momento do implante da valva foi de 23,1% (n=6) nos casos e 12,8% (n=10) nos controles, (OR= 2,51; IC 95% 0,84 a 7,46, p 0,221). Não houve nenhum caso de recaída da EI, uma vez que os agentes etiológicos não se repetiram no mesmo paciente.

Os fatores de risco relacionados ao ato cirúrgico estão apresentados na tabela 8. A mediana dos tempos cirúrgicos (duração total, tempo de CEC e clampeamento aórtico) não foram estatisticamente diferentes. Ocorreu transfusão de qualquer hemocomponente durante o ato cirúrgico em 53,8% (n=14) dos casos e 37,2% (n=29) dos controles, (OR= 1,97; IC 95% 0,80 a 4,84, p 0,169). Analisando separadamente a quantidade de cada hemocomponente, houve uma maior utilização de unidades de plasma e crioprecipitado pelos casos, com um OR para plasma de 2,73 (IC 95% 1,0 a 7,5) e um OR de 5,95 (IC 95% 1,31 a 27) para

crioprecipitado.

Os fatores de risco relacionados ao pós-operatório estão apresentados na tabela 9. Houve diferença estatisticamente significativa em relação a ocorrência de ICS, que foi 15,4% (n=4) nos casos e 1,3% (n=1) nos controles, (*OR*= 14, IC 95% 1,49 a 131,77). O total de ICS nos casos foi de 12, mas para o cálculo do *OR* foram considerados apenas episódios de ICS nos quais os microrganismos foram diferentes do microrganismo causador da endocardite. Optou-se por este cálculo porque não foi possível determinar se as ICS eram decorrentes de endocardite em atividade ou não.

Tabela 9 Fatores de risco relacionados a EIVP precoce no pós-operatório de 104 pacientes submetidos a cirurgia de troca valvar, INC, 2006 a 2016

Variáveis	Casos n= 26	Controles n= 78	OR (IC 95%)	p
ICS	4 (15,4%)	1 (1,3%)	14 (1,49-131,77)	0,013
Pneumonia	6 (23,1%)	5 (6,4%)	4,38 (1,21-15,84)	0,027
Mediastinite	3 (11,5%)	2 (2,6%)	4,96 (0,78-31,49)	0,098
ITU	2 (7,7%)	2 (2,6%)	3,30 (0,44-24,78)	0,260
Outras infecções ^a	3 (11,5%)	7 (9%)	1,32 (0,32-5,54)	0,708
Qualquer Infecção^b	11 (42,3%)	11 (14,1%)	4,46 (1,63-12,21)	0,005
Glicemia pós-operatória [#]	163,3 (DP±59,0)	158,9 (DP±30,6)	-	0,902
SOFA*	4 (1-4)	3 (1-5)	-	0,928
Tempo de cateter venoso profundo	≤ 2 semanas 10 (38,5%)	≤ 2 semanas 60 (76,9%)	5,33 (2,06-13,78)	< 0,001
	> 2 semanas 16 (61,5%)	> 2 semanas 18 (23,1%)		
Cateter de hemodiálise	9 (34,6%)	11 (14,1%)	3,22 (1,15-9,03)	0,0215
Tempo de cateter de hemodiálise	≤ 2 semanas 2 (22,2%)	≤ 2 semanas 6 (54,5%)	4,20 (0,59-30,0)	0,196
	> 2 semanas 7 (77,8%)	> 2 semanas 5 (45,5%)		
Tempo de Ventilação	4,0 (1-13,25)	1,0 (1,0-1,0)	-	< 0,001
Reoperação^c	8 (30,8%)	8 (10,3%)	3,89 (1,28-11,78)	0,024

Valores apresentados como valor absoluto e porcentagens, a não ser se indicado de forma diferente; * valor em mediana (IQR); # Valor em média (±DP); **OR**: odds ratio; **IC** intervalo de confiança; **ICS**= infecção da corrente sanguínea, **ITU**= infecção do trato urinário; **SOFA**: sequential organ failure assessment nas primeiras 24h de pós-operatório; **a**, Outras infecções: colite pseudomembranosa, sinusite, colecistite e traqueobronquite; **b**, ter infecção no pós operatório; **c** reabertura de esterno por qualquer motivo.

A frequência de pneumonia no pós-operatório foi maior nos casos 23,1% (n=6) em relação aos controles 6,4% (n=5), (OR= 4,38; IC 95% 1,12 a 15,84).

Não houve diferença entre outras variáveis relacionadas a infecção.

Considerando a ocorrência de qualquer infecção no pós-operatório (no máximo um episódio por paciente), ocorreram 42,3% (n=11) nos casos e 14,1% (n=11) nos controles, (OR= 4,46; IC 95 % 1,63 a 12,21). Não houve diferença para o escore de SOFA para casos e controles. Contudo não houve registro da variável SOFA em 16,34% (n= 17) dos pacientes, sendo 5 casos e 12 controles.

O tempo de uso dos cateteres venosos profundos foi maior nos casos: 61,5% (n= 16) utilizaram por mais de duas semanas, enquanto que 23,1% (n=18) dos controles utilizaram pelo mesmo período (OR= 5,33; IC95% 2,06 a 13,78, p <0,001). O uso de cateteres de hemodiálise foi associado a um maior risco de EIVP precoce, 34,6% (n= 9) casos e 14,1% (n=11) controles, (OR= 3,22; IC 95% 1,15 a 9,03). O tempo de permanência dos cateteres de hemodiálise entre casos e controles não foi estatisticamente diferente.

Tabela 10 Indicações para reabertura do esterno no pós-operatório de 104 pacientes submetidos a cirurgia de troca valvar, INC, 2006 a 2016

Reoperação	Caso n (%)	Controle n (%)	p
Sangramento	4 (50%)	4 (50%)	0,999
Infecção [#]	2 (25%)	1 (12,5%)	0,999
Derrame cavitário	1 (12,5%)	1 (12,5%)	0,999
Ressíntese esterno*	-	1 (12,5%)	0,999
Disfunção protética	1 (12,5%)	1 (12,5%)	0,999
Total	8	8	

mediastinite; * Ressíntese de esterno por motivo mecânico.

O tempo de ventilação mecânica foi significativamente maior nos casos, 4 dias (IQR 1 – 13,35) versus 1 dia (IQR 1 – 1) nos controles.

A necessidade de uma nova cirurgia com reabertura de esterno foi maior nos casos, 30,8% (n= 8) do que nos controles 10,3% (n= 8), (OR= 3,89; IC 95% 1,28 a 11,78). Os motivos para realizar uma nova cirurgia estão listados na tabela 10. A

principal indicação de nova cirurgia tanto nos casos como nos controles foi sangramento. A indicação por infecção foi semelhante em ambos os grupos.

O tempo total de internação para os casos teve uma mediana de 67,5 dias (IQR 36,7-85) e para os controles 32 dias (IQR 24-44,7), $p < 0,001$. A mediana de tempo do momento da admissão até a realização da cirurgia de troca valvar foi de 13,5 dias (IQR 7,5-21,2) e 15 dias (IQR 7,5-23) respectivamente nos casos e nos controles, com $p = 0,721$.

A mortalidade no pós-operatório está apresentada na tabela 11. A mortalidade foi de 3,84% ($n=1$) em 30 dias e 34,6% ($n=9$) em 12 meses nos casos. Nos controles

Tabela 11 Mortalidade no pós-operatório de 104 pacientes submetidos a cirurgia de troca valvar, INC, 2006 a 2016

Mortalidade	Casos	%	Controles	%	OR (IC 95%)	p
30 dias	1	3,8	4	5,13	-	0,999
12 meses	9	34,6	5	6,41	7,73 (2,3-26,02)	0,001
> 12 meses*	10	38,5	5	6,41	-	< 0,001
Intra-hospitalar [#]	3	11,53	4	5,13	-	0,362

* Até setembro de 2016; # morte na mesma internação que realizou a cirurgia de troca valvar;

foi de 5,13% ($n=4$) em 30 dias e de 6,41% ($n=5$) em 12 meses. O OR de óbito em 12 meses associado a ocorrência de EIVP precoce foi de 7,73 (IC 95% 2,3 – 26,02). As causas de óbito estão relacionadas na tabela 12. Em todos os casos, a morte foi atribuída a EIVP precoce, exceto um paciente que faleceu de causa ignorada após transferência para outra instituição. A mortalidade relacionada a cada microrganismo está na tabela 13.

A mediana de seguimento de todos os pacientes foi de 1125 dias (IQR 396 – 2605,75). Todos foram seguidos por mais de 12 meses exceto 4 pacientes que operaram entre dezembro de 2015 e fevereiro de 2016. Houve perda de seguimento após os 12 meses em 2 casos e 4 controles.

Tabela 12 Causas de óbito no pós-operatório de cirurgia de troca valvar de 104 pacientes, INC, 2006 a 2016

Motivo	Caso		Controle	
	n	%	n	%
Endocardite infecciosa	9	90	1	20
Sepse pulmonar	-	-	2	40
Arritmia	-	-	1	20
Hemoptise	-	-	1	20
Ignorada	1	10	-	-
Total	10	100	5	100

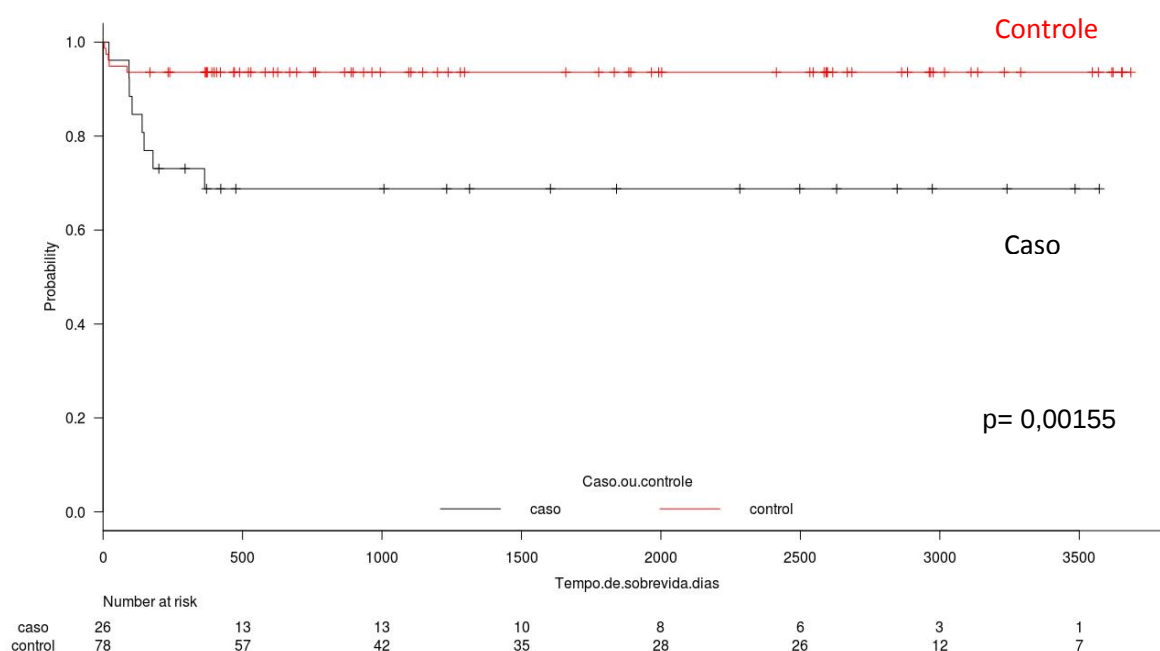
Tabela 13 Mortalidade relacionada aos microrganismos isolados em 26 casos de EIVP precoce, INC, 2006 a 2016

Microrganismo	n= 26	Óbito n=10	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	3	50,0 %
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	-	-
BGN	4	3	75,0 %
Candidas	3	2	66,6 %
Outros	4	1	25,0 %
HCT negativa	5	1	20,0 %

BGN – Bastonete Gram negativo, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Serratia marcescens*; *Candida albicans* (2) e *Candida tropicalis* (1); Outros – *Corynebacterium diphtheriae* (1) e *Granulicatella elegans* (1).

A mediana de tempo para morte por qualquer motivo a partir da cirurgia de implante valvar foi de 143,5 dias (IQR 96,5-17,75) nos casos e 19 dias (IQR 10-22) nos controles, $p= 0,005$. A mediana de sobrevida dos casos foi de 741,5 dias (IQR 184,25 – 2444,25) e dos controles 1172,5 (IQR 475,75 – 2611,25), $p= 0,144$. A curva de sobrevida está apresentada no gráfico 3.

Gráfico 3 Curva de sobrevida de 104 pacientes submetidos a cirurgia de troca valvar, INC, 2006 a 2016.



O risco relativo relacionado a EIVP precoce foi RR 6,0 (IC95% 2,25 a 15,94, $p = 0,001$).

A modalidade de tratamento dos casos (clínico ou cirúrgico) não teve mortalidade estatisticamente diferente; os dados estão apresentados na tabela 14.

Tabela 14 Número de óbitos relacionados a modalidade de tratamento em 26 casos de EIVP precoce, INC, 2006 a 2016

Tratamento	Óbito		Total	%	p
	Sim	Não			
Clínico	4 (28,6%)	10 (71,4%)	14	53,8	0,421
Cirúrgico	6 (50%)	6 (50%)	12	46,2	
Total	10	16	26	100	-

7. DISCUSSÃO

Esse estudo é o primeiro a descrever fatores de riscos para endocardite infecciosa de valvas protéticas precoce no Brasil, de acordo com nosso levantamento de literatura.

Atualmente a endocardite infecciosa, seja de valva nativa ou protética, vem mudando seu perfil epidemiológico. Nos últimos anos, está deixando de ser uma doença relacionada a condição de saúde oral para ser uma doença relacionada aos cuidados em saúde, principalmente em países desenvolvidos(6,9). Considerando a forma de aquisição da EIVP precoce, que é a contaminação da prótese durante a cirurgia ou no pós-operatório imediato, esta é diretamente relacionada aos cuidados hospitalares.

7.1 INCIDÊNCIA

A endocardite infecciosa em próteses é uma complicação temida da cirurgia de troca valvar devido a morbidade e mortalidade dela decorrentes. Nas primeiras décadas da cirurgia cardíaca de troca valvar, sua incidência chegou a 10%(4,27). O risco de ocorrência de EIVP é maior nos primeiros três meses após o implante. Após o sexto mês o risco diminui gradativamente e após 12 meses o risco fica próximo a 0,4% por ano(41).

Nesse estudo a incidência de EIVP precoce foi de 1,04% no período de 2006 a 2016. Existem poucos trabalhos publicados após o ano 2000 que forneçam a informação sobre incidência de EIVP precoce. Um estudo feito nos EUA publicado em 2000, mostrou uma incidência de 1,09% (77 casos em 7043 cirurgias), com uma tendência a redução de casos quando houve estratificação por períodos de 1992 a 1994, 1,5% de incidência, e de 1995 a 1997, 0,7%(7). Um estudo japonês publicado em 2013 teve uma incidência de 2,2% (26 casos em 1185 cirurgias) (21). Um estudo indiano de 2009 teve incidência de 0,2% (6 casos em 2956 cirurgias), mas utilizou 60 dias como ponto de corte para EIVP precoce, o que pode ter diminuído o número de casos(27). Portanto, a incidência no INC é semelhante a coortes internacionais publicadas. Nota-se que a incidência de EIVP no INC em alguns anos é de 0%, contudo, é importante ressaltar que foram excluídos da análise os casos de EIVP

prováveis, sendo incluídos apenas casos definitivos pelos critérios modificados de Duke.

7.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS

As alterações valvares reumáticas foram a principal doença de base, tanto nos casos, quanto nos controles (57,7% e 56,5% respectivamente). Esse resultado é semelhante a outra coorte nacional, publicada em 2012, onde 60,3% dos pacientes foram operados por valvopatia reumática cardíaca e apenas 15,3% por degenerações valvares senis(31). Também é similar a outras coortes internacionais de países em desenvolvimento, 46,9% na Índia, 45% na Tunísia, 33% no Laos e 23% no Paquistão(12–15). Contudo, o resultado é diferente das coortes de países desenvolvidos, onde a doença reumática está associada aproximadamente a 5% dos casos de endocardite. Nesses países há a predominância de alterações degenerativas senis(47).

A idade média de casos e controles foi de 46,5 e 46,9 anos, respectivamente. Essa faixa etária é menor em relação a países desenvolvidos, que tem médias próximas de 60 anos. No Japão 68,2 anos (DP±11), 64,6 anos em uma série de casos nos EUA e 59 anos na Espanha(7,20,21). Um trabalho brasileiro recente mostrou em pacientes com EI uma média de idade de 49,8 (DP±2,4)(11). Essa faixa etária mais jovem pode estar associada a um maior número de pacientes reumáticos operados em nossa coorte. A faixa etária em outros países em desenvolvimento é ainda menor, 27,6 anos (DP±12,7) na Índia, 32,4 anos (DP±16,8) na Tunísia, 24 anos no Laos e 25 anos (IQR 18-42) no Paquistão(12–15).

Em relação ao gênero houve discreto predomínio de casos em homens 53,8% (n=14). A maior série de casos de EIVP precoce publicada (com 77 casos) mostra um predomínio de homens, 73%, nos EUA(7). Considerando a maioria dos estudos publicados, não parece haver um claro predomínio da incidência em homens. Outro trabalho recente com 66 casos, mostra uma relação de 1:1 entre homens e mulheres, na Espanha(20).

A mediana de escolaridade na nossa coorte não foi diferente entre casos e controles, respectivamente 8,6 e 8,4 anos de estudo, o que corresponde a ter completado o ensino fundamental. Apenas 25% da coorte completou o ensino médio e/ou o superior. Esse dado demonstra que a maior parte dos pacientes atendidos no

nosso centro são provenientes de uma parcela populacional com um nível socioeconômico menor. Este dado provavelmente relaciona-se com a grande prevalência de doença reumática na nossa coorte. Nenhum outro trabalho publicado até o momento informa o nível educacional em pacientes com EIVP precoce.

A distribuição dos casos de EIVP foi de praticamente 50% em sítio aórtico e 50% em sítio mitral. Em relação ao tipo de prótese, não houve diferença significativa da incidência de EIVP, 53,8% em valvas biológicas e 46,2% em valvas mecânicas respectivamente. Não há consenso quanto que tipo de prótese tem maior risco de EIVP precoce. Possivelmente as valvas mecânicas têm um maior risco de endocardite no primeiro ano após o implante, principalmente nos três primeiros meses(9,17,48). Esse modelo de valva, inicialmente, não está endotelizado, o que pode favorecer o implante de microrganismos. As próteses biológicas têm um maior risco após o primeiro ano de implante. Contudo, o risco cumulativo é semelhante para os dois tipos de próteses(9,17,48).

7.3 MICROBIOLOGIA

Os microrganismos causadores de EIVP precoce nesse estudo são similares aos descritos em outros trabalhos(3,7,20,21,27,40,41). Em todas as séries se destaca a presença de bactérias do gênero estafilococo, com um predomínio ou de *Staphylococcus aureus* como principal agente isolado, ou os estafilococos coagulase negativa. O principal microrganismo isolado em nossos casos foi *S. epidermidis* (23,1%), seguido de *Enterococcus faecalis* e bacilos Gram negativos com 15,4% cada e fungos do gênero *Candida*, com 11,5%. Esse perfil sugere uma aquisição nosocomial dos patógenos. Corrobora esse dado o fato de que todos os isolados de *S. epidermidis* foram resistentes a metilicina(48). Os enterococos e as candidas foram todos multi-sensíveis e 50% dos bacilos Gram negativos foram considerados MDR. Houve 19,2% de casos de culturas negativas, todos tiveram uso prévio de antibióticos anterior à coleta das culturas; essa frequência é semelhante a outros estudos(20,21,41).

É interessante notar a ausência de *Staphylococcus aureus* como causador de EIVP precoce em nosso estudo. O uso rotineiro no INC da descolonização de estafilococos com mupirocina e banho de clorexidina prévios a todas as cirurgias pode ter contribuído para este achado. Uma recente meta-análise concluiu que a

descolonização pré-cirúrgica preveniu infecções por bactérias Gram positivas em pós-operatório de cirurgias cardíacas e ortopédicas(53). Essa rotina foi adotada a partir de 2003 no INC, mas passou a ser registrada em prontuário apenas a partir de 2009, o que justifica a baixa adequação relatada tanto em casos e controles nesse estudo, 56 e 58,4% respectivamente.

A adequação da profilaxia antibiótica cirúrgica foi de 81,8%, com 57,7% dos pacientes utilizando esquema de vancomicina associada a beta lactâmico ou quinolona. O uso de vancomicina passou a ser recomendado a partir de 2012, o que não reduziu a ocorrência de EIVP precoce por *Staphylococcus epidermidis*, mesmo sendo adequado para o perfil de resistência desse patógeno. Contudo, parece ter reduzido a incidência de enterococos, pois desde 2011 não houve mais casos por esse microrganismo. O esquema anterior contendo apenas cefalosporinas não tem efeito sobre bactérias desse gênero, como tem a vancomicina. Essa mesma data coincide com a mudança da empresa que realiza hemodiálise em nosso centro, quando houve revisão das rotinas para esse procedimento. Portanto, o maior cuidado com cateteres de hemodiálise, usualmente inseridos em região femoral, também podem ter afetado a incidência de enterococos.

O tempo transcorrido entre a cirurgia índice e o desenvolvimento da EIVP teve uma mediana de 33 dias, menor que o descrito em outras publicações, que variaram entre 120 e 240 dias(7,20,21). Isso pode ser parcialmente explicado pela grande incidência de outros agentes além dos ECN, como BGN, candidas e enterococos. Esses três agentes em conjunto representaram 42,3% dos casos enquanto que os ECN representaram 23,1%. Esses últimos, são sabidamente patógenos causadores de infecções de caráter indolente(9). Em nosso trabalho a mediana de tempo para ocorrência de EIVP precoce por ECN foi de 110,5 dias. Apenas um outro trabalho reporta o tempo para ocorrência de EIVP precoce de acordo com o microrganismo. Esse autor encontrou a mediana de 210 dias para ECN(41). Em relação aos outros agentes, tivemos tempos menores para a ocorrência de EIVP para os enterococos e candidas (35 e 33 dias respectivamente), enquanto que os BGN tiveram um tempo de 17,5 dias. Esses tempos menores sugerem uma maior virulência desses agentes e a aquisição nosocomial.

7.4 FATORES DE RISCO

No pré-operatório, não houve diferença quanto a gravidade dos casos e controles. Ambos os grupos foram semelhantes na classe funcional pelo NYHA, nas comorbidades (escore de Charlson) e no risco cirúrgico pelo Euroscore. Não houve diferença também nas medidas ecocardiográficas FE e PSAP. Alguns trabalhos acharam como fator de risco para EIVP precoce a classe funcional pelo NYHA, um com *OR* de 12,3 para classe funcional III-IV e outro classe funcional de IV (4,21). Entretanto, outros autores não demonstraram essa diferença(26,45). Em nosso trabalho a mediana da classe funcional para os dois grupos foi de III, evidenciando pacientes com disfunção cardíaca mais avançada.

Um fator de risco frequentemente descrito é a presença de endocardite infecciosa no momento da cirurgia de implante valvar. Não houve diferença entre casos e controles em nosso estudo, o que pode estar relacionado ao tamanho pequeno da amostra. Em nenhum de nossos casos houve coincidência do microrganismo causador da EI que motivou a troca valvar com o microrganismo causador da EIVP precoce. Nenhum estudo após o ano de 2000 conseguiu demonstrar essa variável como fator de risco(4,20,21). Apenas um estudo de 1994 mostra um *OR* de 6,8 para EI em atividade no momento da troca valvar como risco para EIVP precoce (26).

Quanto as variáveis relacionadas ao ato cirúrgico, os tempos cirúrgicos (duração total do procedimento, tempo de CEC e de clampeamento aórtico) foram superiores nos casos, mas sem significância estatística. Houve uma diferença de cerca de 30 minutos no tempo cirúrgico total entre casos e controles. O tempo cirúrgico prolongado é reconhecido como uma fator de risco para infecções em cirurgias(23,43).

A glicemia operatória não teve diferença estatística entre os dois grupos, mas é interessante notar que em ambos ela foi elevada (com média ≥ 200 mg/ml). Esse é outro fator de risco associado a infecção de sítio cirúrgico, mas não parece estar relacionado ao desenvolvimento de EIVP precoce(22,23).

A adequação do antibiótico cirúrgico profilático foi abaixo da meta estabelecida pela CCIH do INC (meta de 90%) para ambos os grupos. Todavia, não pareceu impactar na incidência de EIVP precoce, pois foi maior nos casos.

Considerando apenas a variável transfusão, não foi possível verificar maior

risco associado a esse procedimento. Analisando individualmente a quantidade de cada hemoderivado administrado, houve uma diferença significativa com o maior uso de crioprecipitado nos casos e uma tendência a maior uso de plasma. Isso pode indicar cirurgias mais complicadas tecnicamente com maior sangramento entre esses pacientes, aumentando o risco de infecção no pós-operatório. Um trabalho realizado de 1998 a 2006, nos EUA, em 15,592 cirurgias cardíacas (9,965 cirurgias valvares) mostrou que o maior uso de hemácias, plaquetas e plasma foi relacionado a mais septicemia e ICS. Para infecção profunda do sítio cirúrgico achou associação com uso de hemácias e plaquetas(54). Um trabalho observacional realizado em 2010 em 10 centros dos EUA e Canadá, em 5,158 pacientes adultos, que realizaram cirurgia cardíaca(1547 trocas valvares), mostrou que o maior uso de hemácias foi relacionado a maior frequência de ICS e pneumonias (55). Um trabalho brasileiro observacional realizado de 1996 a 2009, analisou risco de infecção e uso de hemácias em 4028 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, teve como resultado maior frequência de infecções (mediastinite, pneumonia e sepse) no grupo hemotransfundido(56). O mecanismo relacionado a transfusão de hemocomponentes e infecção seria uma imunomodulação com supressão parcial da resposta inflamatória(54).

A presença de infecção no pós-operatório foi associada a um maior risco de EIVP precoce. A mais relacionada foi a infecção primária da corrente sanguínea. A ICS é considerada como um fator causal da EIVP, junto com a contaminação direta da prótese que ocorre durante o ato cirúrgico(6,9,38,16,47,48). Como em nosso trabalho não foi possível determinar se as ICS foram decorrentes de endocardites em estágio inicial (não detectadas por ecocardiograma) ou não, consideramos apenas as que o microrganismo foi diferente do causador da EIVP precoce, e ainda assim ICS foi fator associado com resultado estatisticamente significativo.

A pneumonia no pós-operatório também foi relacionada a um maior risco de EIVP precoce, enquanto que mediastinite, infecção urinária e outras infecções, apesar de mais frequentes nos casos, não tiveram significância estatística. Outros autores acharam como fator de risco a presença de infecção da ferida cirúrgica e febre no pós-operatório(4,26,27). Esse último, contudo, é um fator bastante inespecífico, pois é comum a febre como resposta fisiológica ao trauma cirúrgico.

O uso prolongado de cateteres vasculares profundos foi consistentemente maior nos casos. A presença de cateter de hemodiálise independente do tempo de

permanência também foi relacionada a maior ocorrência de EIVP precoce. Esses cateteres funcionam como uma porta de entrada para microrganismos, levando a uma contaminação das próteses. A presença de múltiplos dispositivos vasculares invasivos por um tempo longo pode determinar um maior risco de ICS e consequentemente de EIVP(6,27,38,16,47). Um autor também tentou relacionar tempo de uso de cateteres venosos centrais com risco de EIVP precoce, e em seu trabalho, que comparou casos e controles de EIVP, houve uma tendência a um maior tempo de uso dos cateteres nos casos, mas sem significância estatística. Esse resultado provavelmente foi devido a um número pequeno de casos naquele estudo(4).

Em nosso trabalho o tempo de ventilação mecânica foi maior nos casos do que nos controles, sendo relacionado a aumento do risco de EIVP precoce, similar ao resultado de outro estudo que mostrou risco de EIVP precoce atribuído a um tempo de ventilação superior a 48 horas(26). O tempo de ventilação mecânica mais prolongado pode estar relacionado a maior incidência de pneumonia nos casos.

A necessidade de nova cirurgia com reabertura do esterno foi maior em casos do que nos controles. Em ambos os grupos o principal motivo da reoperação foi por sangramento. Essa informação se correlaciona com o achado neste trabalho de maior uso de plasma e crioprecipitado durante a cirurgia índice, e pode indicar que os casos tiveram cirurgias mais complicadas e com mais propensão a sangramento.

Apesar de não haver diferença entre os casos e controles no escore SOFA nas primeiras 24 horas do pós-operatório, ou seja, ambos os grupos chegaram com as mesmas condições fisiológicas na terapia intensiva, podemos perceber que os casos tiveram mais infecções, invasão vascular, ventilação mecânica e reintervenções cirúrgicas. Dado o desenho do estudo não é possível fazer uma inferência causal desses fatores com EIVP precoce. Essas variáveis podem não ser independentes, mas apenas mostrarem um perfil de risco. Os dados sugerem que os casos evoluem com mais complicações e intervenções durante o pós-operatório, favorecendo a ocorrência de ICS e outras infecções, consequentemente, aumentando o risco de contaminação das próteses recém implantadas.

7.5 TEMPO DE INTERNAÇÃO

Em decorrência do tratamento da EIVP precoce e suas complicações, o tempo de internação dos casos foi mais que o dobro do que os dos controles. Esse fato tem relação com aumento dos custos hospitalares e risco de aquisição de outras infecções nosocomiais, aumentando ainda mais a morbidade desses pacientes. Nossa mediana de internação hospitalar total foi de 67,5 dias (IQR 36,7-85). Apenas um outro autor cita tempo de internação em casos de EIVP precoce, relatando 10,9 dias ($DP \pm 12,8$) de internação em UTI e um tempo total de internação hospitalar de 53,9 dias ($DP \pm 3,5$)(21). O maior tempo de internação em nossa coorte está relacionado ao tempo prolongado de pré-operatório e as complicações e ao próprio tratamento da EIVP no pós-operatório.

Uma informação importante em nosso estudo foi que o tempo entre a admissão hospitalar e a cirurgia índice, tanto nos casos, quanto nos controles, foi de aproximadamente duas semanas. Longo tempo de internação pré-operatória pode estar associada a incidência maior de infecção de sítio cirúrgico(43); também pode modificar a microbiota dos pacientes, o que pode estar relacionado a infecções por microrganismos multirresistente a antibióticos. No INC pacientes com mais de 7 dias de internação fazem antibioticoprofilaxia estendida com vancomicina associada a cefuroxime, em função desta variável ter sido correlacionada a maior risco de mediastinite por ECN resistente a oxacilina em estudo anterior (Barbosa, GIF, 2012, dados não publicados).

7.6 MORTALIDADE

A mortalidade pós-operatória relacionada aos casos EIVP precoce, conforme o esperado, foi significativamente superior à dos controles. Predominou entre os casos a morte atribuída a própria EIVP precoce. Já os controles morreram por motivos diversos, mas com predomínio de causas infecciosas (60%). Nos primeiros 30 dias de pós-operatório o óbito é maior nos controles, devido a complicações diretas da cirurgia. O óbito nos casos somente supera os dos controles a partir do terceiro mês de pós-operatório. Essa diferença provavelmente é associada ao tempo de incubação da EIVP. Para a maioria dos microrganismos o tempo mediano para diagnóstico foi próximo a 30 dias, exceto para o *Staphylococcus epidermidis*, em que

se aproximou de 3 meses. Cerca de 70% dos óbitos nos casos ocorrem até 6 meses de pós-operatório.

Em quase 10 anos de observação a mortalidade nos casos foi de 38,5%. Esse dado está de acordo com outras publicações internacionais. Três séries com seguimento de 15, 11 e 8 anos tiveram mortalidade de 40,3%, 47% e 38% respectivamente(20,21,26). Há pouca informação disponível sobre mortalidade de EIVP precoce em coortes nacionais, uma série de casos publicada em 2000 teve uma mortalidade de 66,6%, 2 óbitos em apenas 3 casos relatados(28). Em nosso estudo os pacientes com EIVP precoce tiveram um *OR* para morte de cerca de 7,7 vezes o dos controles; este dado foi similar a outro trabalho, onde em pacientes com EIVP até três meses do implante, o *OR* para morte também foi de 7,0 (IC95% 1,02-47, p 0,047)(34).

7.7 TRATAMENTO EIVP PRECOCE

Em nosso trabalho, apesar do número pequeno de casos e do estudo não ter sido desenhado para este objetivo, não observamos diferença significativa de acordo com a estratégia de tratamento da EIVP precoce. Este dado é similar ao encontrado por outro trabalho, com 32% de mortalidade no tratamento clínico e 45% no cirúrgico(20). Um segundo autor encontrou mortalidades diferentes, com 60% de óbitos no clínico e 26% no cirúrgico, mas o próprio autor informa que em sua coorte os pacientes mais graves não foram operados por seu alto risco cirúrgico, o que pode ter modificado os resultados(7).

A melhor estratégia de tratamento da EIVP ainda é debatida. Classicamente, a EIVP precoce é uma indicação de tratamento cirúrgico dado a maior gravidade dos casos e dos patógenos envolvidos(5). A decisão deve ser individualizada, levando em consideração a condição clínica, a função valvar e o patógeno envolvido(5,36,37). Contudo, trabalhos recentes não mostram um claro benefício da cirurgia precoce em termos de redução de mortalidade, mesmo quando há patógenos de difícil tratamento(5,36,47). Um estudo que utilizou escores de propensão em uma coorte multicêntrica para avaliar os benefícios da estratégia cirúrgica em pacientes com endocardite protética por *S. aureus*, não conseguiu demonstrar melhor sobrevida nos pacientes operados precocemente após 1 ano de seguimento(57).

Em relação a antibioticoterapia, preconizamos no INC, a cobertura empírica ampla até o segundo mês do pós-operatório, contemplando ECN, *Staphylococcus aureus* (MSSA e MRSA), enterococos, bacilos Gram negativos e candidas. O esquema empírico sugerido é: vancomicina + meropenem + gentamicina + rifampicina + equinocandina. Após o segundo mês a cobertura se restringe aos ECN, com o uso empírico de: vancomicina + gentamicina + rifampicina. Todos os casos são discutidos com a SCIH e ajustes na antibioticoterapia são feitos de acordo com fatores de risco específicos, quando o microrganismo não é isolado. Os nossos achados microbiológicos neste estudo corroboram essa conduta.

7.8 COMPLICAÇÕES

A principal complicação decorrente da EIVP precoce foi embolia sistêmica em 17 casos (65,4%). Os principais sítios envolvidos foram baço (38,5%) e rim (19,3%). Comparando com a coorte ICE, onde os eventos embólicos ocorreram em 14,9% dos casos de EIVP, nossa frequência foi superior. Os dados do ICE não separam as frequências por EIVP precoce ou tardia. Essa maior incidência pode ser explicada pelos microrganismos envolvidos na EIVP precoce, que são mais virulentos. Na EI esquerda os sítios mais comumente afetados são o baço e o cérebro(36). Até 50% das embolias podem ser silenciosas e não é mandatório a realização de exames de imagem na avaliação de casos de endocardite(36). No INC é rotina a realização de tomografias de crânio e abdômen para triagem de embolizações, o que pode ter aumentado o diagnóstico das embolias assintomáticas(58).

A insuficiência renal aguda foi a segunda complicação mais frequente. Três outros trabalhos mostram incidência semelhante a nossa, 39,4%, 38,5% e 37,5%(20,21,34). Pacientes submetidos a troca valvar tem um maior risco de desenvolver disfunção renal devido ao ato cirúrgico e ao uso de antimicrobianos nefrotóxicos, além da disfunção cardíaca subjacente e a disfunção orgânica relacionada a sepse. No nosso centro cerca de 33% dos pacientes que realizaram troca valvar evoluem com IRA no pós-operatório, e desses 10% necessitaram de hemodiálise(59).

Foi detectado abscesso cardíaco ao ecocardiograma e durante a cirurgia de tratamento da EI em 9 (34,6%) dos casos; esta frequência é superior a de outros estudos publicados(41), mas semelhante à coorte ICE(3). Abscesso intracardíaco é

complicação muito grave e indicação para cirurgia de urgência(36). Um trabalho relaciona a presença de abscesso perianular ao ecocardiograma a uma maior chance de morte, com *OR* de 3,2 (IC95% 1,3-7,8; $p = 0,01$)(34).

A insuficiência cardíaca congestiva é descrita pela maioria dos autores como a complicação mais frequente de EIVP; no estudo ICE a incidência é de 32,9%, mas em outras séries chega a até 54% dos pacientes(3,20,21,34,39). Um trabalho identificou como preditor de morte a presença de ICC, com um *RR* de 9,7 e $p < 0,00001$ (34). Geralmente a insuficiência cardíaca causada pela disfunção protética é o motivo de reintervenção cirúrgica de urgência. Diferente do encontrado por outros autores, a ICC foi a quarta complicação mais frequente em nossa coorte.

7.10 MEDIDAS PREVENTIVAS

A endocardite infecciosa associada a cuidados em saúde é uma entidade de incidência crescente no mundo. É decorrente do maior acesso a saúde e em alguns países, deve-se ao envelhecimento da população. A EI associadas a cuidados em saúde inclui casos adquiridos no hospital (nosocomial) e aqueles com extenso contato com cuidados em saúde (clínicas de hemodiálise, asilos, *home-care* e hospitais-dia)(6,60).

Estratégias preventivas devem ser adotadas para evitar sua ocorrência. As principais estratégias incluem minimizar o risco de ICS decorrente a acessos vasculares e reduzir a contaminação da prótese durante a cirurgia de implante.

A ICS é o principal fator predisponente da EIVP precoce(6,9,48,60). A fonte mais comum de ICS são os cateteres vasculares, cerca de 40 a 50% dos episódios estão relacionados a eles(6). Para o controle de infecções relacionadas a cateteres venosos centrais (CVC) o uso de ações preventivas na forma de *bundle* podem ser utilizadas(61,62). As principais medidas do *bundle* de cateter estão no quadro 4.

A adesão rigorosa à higiene de mãos e a inserção de modo asséptico do cateter são as medidas mais importantes para prevenção de infecção. Durante a inserção todos os profissionais envolvidos devem utilizar: máscaras, gorro, capote e luvas estéreis.

Quadro 4 Medidas do *bundle* de cateter

AÇÃO	
1- Higiene das mãos;	2- Subclávia como sítio preferencial;
3- Uso de barreira estéril máxima;	4- Antissepsia com clorexidina;
5- Troca de operador após 3 tentativas de punção	6- Reavaliação diária da necessidade do cateter venoso central.

Além disso, o paciente deve estar totalmente coberto por campo estéril. A escolha do melhor sítio de inserção não é tão clara, e trabalhos recentes sugerem que não há diferença de incidência entre eles (femoral, subclávia ou jugular)(6). Entretanto, pode haver diferença quando as condições do estabelecimento de saúde não forem as ideais, e o sítio de inserção femoral pode ter, de fato, maior risco de infecção.

Para cateteres periféricos a avaliação diária do sítio de inserção é recomendada e o mesmo deve ser removido caso haja sinais de flebite, infecção ou mau funcionamento. Alguns autores orientam a troca rotineira a cada 72 - 96h. Para CVC não é recomendada troca de rotina(6,61). Para os dois tipos de cateter, a manipulação das vias de acesso deve ser após fricção com antisséptico (álcool ou clorexidina) e a conexão deve ser feita apenas a dispositivos estéreis(61).

Em nosso trabalho pneumonia e tempo de ventilação mecânica prolongada foram relacionadas a um maior risco de EIVP precoce. A pneumonia associada ou não a ventilação mecânica pode ser fonte de ICS. A adoção de estratégias para reduzi-la é estimulada no INC da mesma forma que nas infecções de cateter. O bundle de pneumonia e suas principais ações estão no quadro 5(63).

Quadro 5 Medidas do *bundle* de pneumonia

AÇÃO	
1- Decúbito elevado (30° a 45°)	2- Interrupção diária da sedação
3- Aspiração subglótica	4- Higiene oral com clorexidina

A adoção e adesão às medidas desses bundles são um desafio dentro dos estabelecimentos de saúde. Para seu sucesso requerem uma cultura institucional

estabelecida de segurança do paciente, mas ainda assim são dependentes de ações individuais. No INC estimulamos a realização e análise das medidas desses *bundles* nas unidades de terapia intensiva.

Apesar de nosso trabalho não conseguir demonstrar fatores de risco intra-operatórios, exceto o maior uso de hemoderivados, existem várias recomendações para prevenir infecções do sítio cirúrgico. É fundamental a adequada esterilização de todo o instrumental cirúrgico, desinfecção da sala cirúrgica e cumprimento rígido das técnicas de escovação e preparação da pele do paciente(43). Não foi observada diferença significativa entre casos e controles nas taxas de adequação da antibioticoprofilaxia no INC. Ambas foram consistentemente abaixo das metas estabelecidas. A manutenção da antibioticoprofilaxia por mais de 24 horas na cirurgia cardíaca não parece ter impacto sobre a infecções de sítio cirúrgico(6). O INC, por ser um hospital de referência e de ensino, tende a ter cirurgias mais longas devido a curva de aprendizagem dos cirurgiões residentes, além de cirurgias mais complexas tecnicamente. O tempo cirúrgico é um fator de risco importante para infecção operatória em geral, e deve ser minimizado o quanto possível, mas sem sacrifício da técnica operatória e asséptica(43).

Outro dado do nosso trabalho que não foi diferente entre casos e controles foi a glicemia intra-operatória, elevada em ambos os grupos (mediana acima de 200 mg/dl). Sua manutenção abaixo de 180 mg/dl é o ideal(6,22,23).

7.11 LIMITAÇÕES

Esse estudo tem várias limitações, primeiro por ser de caráter observacional e retrospectivo. Dado a baixa incidência da EIVP precoce, o longo período de latência entre a cirurgia e a endocardite e a coexistência de exposição a múltiplos fatores de risco, o desenho do estudo como caso-controle foi considerado o mais eficiente para a avaliação desses riscos. Apesar do período longo de observação, o número de pacientes incluídos foi pequeno, o que dificultou a análise estatística. Por esse motivo não foi possível realizar a análise multivariada. Além disso, o estudo foi limitado a um único centro. Os resultados obtidos não são definitivos e podem não ser extrapoláveis para outras instituições.

8. CONCLUSÃO

Nesse estudo a endocardite infecciosa valvar protética precoce foi um evento incomum ao longo de 10 anos de observação, mas com um desfecho desastroso no pós-operatório de cirurgia de troca valvar. Nossos principais achados foram:

- Houve predomínio de pacientes reumáticos, jovens e de escolaridade baixa em casos e controles;
- A notável ausência de *Staphylococcus aureus* como agente etiológico da EIVP precoce, provavelmente relacionado a medidas preventivas adequadas;
- Durante o ato operatório o fator de risco encontrado foi o uso de crioprecipitado nos casos;
- No pós-operatório a ocorrência de infecções, associadas a invasões por tempo prolongado foram os fatores de risco mais relevantes nos casos;
- A necessidade de reintervenção cirúrgica aberta também foi um fator de risco;
- Houve uma alta incidência de complicações devido a EIVP precoce, como: abscesso cardíaco, embolias, IRA e ICC;
- Houve aumento significativo do tempo de internação hospitalar nos casos.
- A mortalidade dos casos em 12 meses foi cerca de 8 vezes superior à dos controles;

O melhor entendimento das características dessa doença em nossa realidade poderá contribuir para o planejamento de estratégias para seu controle.

9. REFERÊNCIAS

1. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 2009 Feb 24;119(7):1034–48.
2. Freire K do ES, Carvalho MA de, Brito TA, Menezes MS. Valve surgery: results of the brazilian public health system. *Brazilian Journal of Medicine and Human Health*. 2014 Aug 1;2(2).
3. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG, Olaison L, Paré C, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA*. 2007 Mar 28;297(12):1354–61.
4. Fariñas MC, Pérez-Vázquez A, Fariñas-Alvarez C, García-Palomo JD, Bernal JM, Revuelta JM, et al. Risk factors of prosthetic valve endocarditis: a case-control study. *Ann Thorac Surg*. 2006 Apr;81(4):1284–90.
5. Habib G, Thuny F, Avierinos J-F. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008 Feb;50(4):274–81.
6. Benito N, Pericas JM, Gurguí M, Mestres CA, Marco F, Moreno A, et al. Health Care-Associated Infective Endocarditis: a Growing Entity that Can Be Prevented. *Curr Infect Dis Rep*. 2014 Nov;16(11):439.
7. Gordon SM, Serkey JM, Longworth DL, Lytle BW, Cosgrove DM 3rd. Early onset prosthetic valve endocarditis: the Cleveland Clinic experience. *Ann Thorac Surg*. 2000 May;69(5):1388–92.
8. Arvay A, Lengyel M. Incidence and risk factors of prosthetic valve endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1988;2(5):340–6.
9. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Canadá: Elsevier; 2015.
10. 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-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 9;169(5):463–73.
11. Damasco PV, Ramos JN, Correal JCD, Potsch MV, Vieira VV, Camello TCF, et al. Infective endocarditis in Rio de Janeiro, Brazil: a 5-year experience at two teaching hospitals. *Infection*. 2014 Oct;42(5):835–42.
12. Tariq M, Alam M, Munir G, Khan MA, Smego RA. Infective endocarditis: a five-year experience at a tertiary care hospital in Pakistan. *Int J Infect Dis*. 2004 May;8(3):163–70.
13. Garg N, Kandpal B, Garg N, Tewari S, Kapoor A, Goel P, et al. Characteristics of infective endocarditis in a developing country-clinical profile and outcome in 192 Indian patients, 1992-2001. *Int J Cardiol*. 2005 Feb 15;98(2):253–60.
14. Letaief A, Boughzala E, Kaabia N, Ernez S, Abid F, Ben Chaabane T, et al. Epidemiology of infective endocarditis in Tunisia: a 10-year multicenter retrospective study. *Int J Infect Dis*. 2007 Sep;11(5):430–3.

15. Mirabel M, Rattanaovong S, Frichitthavong K, Chu V, Kesone P, Thongsith P, et al. Infective endocarditis in the Lao PDR: clinical characteristics and outcomes in a developing country. *Int J Cardiol*. 2015 Feb 1;180:270–3.
16. Que Y-A, Moreillon P. Infective endocarditis. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Jun;8(6):322–36.
17. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000 Oct;36(4):1152–8.
18. Rutledge R, Kim BJ, Applebaum RE. Actuarial analysis of the risk of prosthetic valve endocarditis in 1,598 patients with mechanical and bioprosthetic valves. *Arch Surg*. 1985 Apr;120(4):469–72.
19. Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, Karchmer AW, Buckley MJ. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation*. 1985 Jul;72(1):31–7.
20. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, Gonzalez-Juanatey C, Gomez I, et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J*. 2007 Mar;28(6):760–5.
21. Nonaka M, Kusuhaara T, An K, Nakatsuka D, Sekine Y, Iwakura A, et al. Comparison between early and late prosthetic valve endocarditis: clinical characteristics and outcomes. *J Heart Valve Dis*. 2013 Jul;22(4):567–74.
22. Anderson DJ, Podgorny K, Berríos-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L, et al. Strategies to Prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Jun;35(6):605–27.
23. WHO | Global guidelines on the prevention of surgical site infection [Internet]. WHO. [cited 2016 Nov 4]. Available from: <http://www.who.int/gpsc/ssi-prevention-guidelines/en/>
24. 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 Mar;96(3):200–9.
25. 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 Apr;30(4):633–8.
26. Grover FL, Cohen DJ, Oprian C, Henderson WG, Sethi G, Hammermeister KE. Determinants of the occurrence of and survival from prosthetic valve endocarditis. Experience of the Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994 Aug;108(2):207–14.
27. Saket Agarwal, Sanjong Rawtani, Muhammad Abid Geelani, Manoj Moharana, Harpreet Singh, Amit Banerjee. Risk factors for prosthetic valve endocarditis-A case control study. *Indian Journal thoracic cardiovascular surgery*. 2009;25:102–6.
28. Ruiz Jr E, Schirmbeck T, Figueiredo LTM. A study of infectious endocarditis in Ribeirão Preto, SP - Brazil. Analysis of cases occurring between 1992 and 1997. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2000 Mar;74(3):225–31.

29. Francischetto O, Silva LAP da, Senna KMSE, Vasques MR, Barbosa GF, Weksler C, et al. Healthcare-Associated Infective Endocarditis: a Case Series in a Referral Hospital from 2006 to 2011. *Arq Bras Cardiol.* 2014 Aug 29;0.
30. Mansur AJ, Grinberg M, Gallucci SD, Bellotti G, Jatene A, Pileggi F. [Infective endocarditis: analysis of 300 episodes]. *Arq Bras Cardiol.* 1990 Jan;54(1):13–21.
31. Ribeiro GS, Tartof SY, Oliveira DWS, Guedes ACS, Reis MG, Riley LW, et al. Surgery for valvular heart disease: a population-based study in a Brazilian urban center. *PLoS ONE.* 2012;7(5):e37855.
32. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 Sep;22(9):975-1014-1084.
33. Keys TF. Early-onset prosthetic valve endocarditis. *Cleve Clin J Med.* 1993 Dec;60(6):455–9.
34. Alonso-Valle H, Fariñas-Alvarez C, García-Palomo JD, Bernal JM, Martín-Durán R, Gutiérrez Díez JF, et al. Clinical course and predictors of death in prosthetic valve endocarditis over a 20-year period. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Apr;139(4):887–93.
35. Piper C, Körfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart.* 2001 May;85(5):590–3.
36. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, 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 Nov 21;36(44):3075–128.
37. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2015 Oct 13;132(15):1435–86.
38. Fang G, Keys TF, Gentry LO, Harris AA, Rivera N, Getz K, et al. Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteremia. A prospective, multicenter study. *Ann Intern Med.* 1993 Oct 1;119(7 Pt 1):560–7.
39. Castillo JC, Anguita MP, Torres F, Mesa D, Franco M, González E, et al. Long-term prognosis of early and late prosthetic valve endocarditis. *Am J Cardiol.* 2004 May 1;93(9):1185–7.
40. Hill EE, Herregods M-C, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Management of prosthetic valve infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 2008 Apr 15;101(8):1174–8.

41. Lee JH, Burner KD, Fealey ME, Edwards WD, Tazelaar HD, Orszulak TA, et al. Prosthetic valve endocarditis: clinicopathological correlates in 122 surgical specimens from 116 patients (1985-2004). *Cardiovasc Pathol*. 2011 Feb;20(1):26–35.
42. Colombo AL, Guimarães T. [Epidemiology of hematogenous infections due to *Candida* spp]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003 Oct;36(5):599–607.
43. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999 Apr;20(4):250-278-280.
44. Junior, AB, Levy, CE, Lima, CP, Grinbaum, RS. Critérios Nacionais de Infecções relacionadas à assistência à saúde. ANVISA; 2009.
45. Ivert TS, Dismukes WE, Cobbs CG, Blackstone EH, Kirklin JW, Bergdahl LA. Prosthetic valve endocarditis. *Circulation*. 1984 Feb;69(2):223–32.
46. Casalino R, Tarasoutchi F, Spina G, Katz M, Bacelar A, Sampaio R, et al. EuroSCORE models in a cohort of patients with valvular heart disease and a high prevalence of rheumatic fever submitted to surgical procedures. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0118357.
47. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16059.
48. Giamarellou H. Nosocomial cardiac infections. *J Hosp Infect*. 2002 Feb;50(2).
49. Lewis K. Riddle of biofilm resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Apr;45(4):999–1007.
50. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Mar;18(3):268–81.
51. Le Moing V, Alla F, Doco-Lecompte T, Delahaye F, Piroth L, Chirouze C, et al. *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection and Endocarditis--A Prospective Cohort Study. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0127385.
52. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014 Dec;12(12):1495–9.
53. Schweizer M, Perencevich E, McDanel J, Carson J, Formanek M, Hafner J, et al. Effectiveness of a bundled intervention of decolonization and prophylaxis to decrease Gram positive surgical site infections after cardiac or orthopedic surgery: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jun 13;346:f2743.
54. Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, Lytle BW, Blackstone EH. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. *J Am Coll Surg*. 2006 Jan;202(1):131–8.
55. Horvath KA, Acker MA, Chang H, Bagiella E, Smith PK, Iribarne A, et al. Blood transfusion and infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013 Jun;95(6):2194–201.

56. Dorneles C de C, Bodanese LC, Guaragna JCV da C, Macagnan FE, Coelho JC, Borges AP, et al. The impact of blood transfusion on morbidity and mortality after cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011 Jun;26(2):222–9.
57. Chirouze C, Alla F, Fowler VG, Sexton DJ, Corey GR, Chu VH, et al. Impact of early valve surgery on outcome of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis: analysis in the International Collaboration of Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2015 Mar 1;60(5):741–9.
58. Monteiro TS. Fatores associados a fenômenos embólicos na endocardite infecciosa [Mestrado]. [Rio de Janeiro]: Instituto Nacional de Cardiologia; 2014.
59. Brandão TJD, Januario-da-Silva CA, Correia MG, Zappa M, Abrantes JA, Dantas AMR, et al. Histopathology of valves in infective endocarditis, diagnostic criteria and treatment considerations. *Infection*. 2016 Oct 22;
60. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, Ivanova R, Gálvez J, Ruiz J, et al. Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Nov;16(11):1683–90.
61. Miller DL, O'Grady NP, Society of Interventional Radiology. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections: recommendations relevant to interventional radiology for venous catheter placement and maintenance. *J Vasc Interv Radiol*. 2012 Aug;23(8):997–1007.
62. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006 Dec 28;355(26):2725–32.
63. Souza A, Marra A. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à assistência à Saúde. ANVISA; 2013.

10. MATERIAL SUPLEMENTAR

Quadro 6 Estudos publicados envolvendo EIVP precoce

Autor	Local	Tempo	n	Microbiota	
				Precoce %	Tardia %
Calderwood 1975 - 1982	EUA	Precoce ≤12 meses	Precoce 72	ECN ----- 57 S.aureus ----- 7 Enterococos ----- 2,7 Estreptococos ----1,4 HCT neg ----- 8,3 BGN ----- 4,2 HACEK ----- 1,4 Fungos ----- 5,5	ECN ----- 22,7 S.aureus ----- 11,4 Enterococos ----- 09 Estreptococos -- 1,4 HCT neg ----- 4,5 BGN ----- 2,3 HACEK ----- 16 Fungos ----- 2,3
		Tardio >12meses	Tardia 44		
Rutledge 1956 - 1981	EUA	Precoce ≤12 meses	Precoce 12	ECN ----- 50 S.aureus ----- 25 Enterococos ----- 8,3 Estreptococos ---- 0 HCT neg ----- 0 BGN ----- 8,3	ECN ----- 25,8 S.aureus ----- 29 Enterococos --- 3,2 Estreptococos 16,1 HCT neg ----- 6,4 BGN ----- 8,3
		Tardio >12meses	Tardia 31		
Arvay 1981 - 1985	Hungria	Precoce ≤12 meses	Precoce 11	S.aureus ----- 45,5	ECN ----- 50
		Tardio >12meses	Tardia 16	Fungos ----- 18,9	BGN ----- 18,7
Keys 1986 - 1990	EUA	Precoce ≤ 60 dias	Precoce 16	ECN ----- 0 S.aureus ----- 37,5 Enterococos ----- 25 Estreptococos ----- 0 HCT neg ----- 0 BGN ----- 6,2 Fungos ----- 18,7	Não reportou
		Tardio > 60 dias			
Gordon 1992 - 1997	EUA	Precoce ≤12 meses	Precoce 77	ECN ----- 52 S.aureus ----- 12 Enterococos ----- 08 Estreptococos -- 5,2 BGN ----- 5 Fungos -----14 HCT neg ----- 2,5	Não reportou
		Tardio >12meses			
Piper 1975 - 1992	Alemanha	Precoce ≤12 meses	Precoce 34	ECN ----- 29 S.aureus ----- 18 Enterococos ----- 3,8 Estreptococos ---- 6 HCT neg ----- 3 BGN ----- 0 HACEK -----18 Fungos ----- 9	ECN ----- 21 S.aureus ----- 19 Enterococos ---- 18 Estreptococos -- 15 HCT neg ----- 4 BGN ----- 0 HACEK ----- 8 Fungos ----- 5
		Tardio >12meses	Tardia 132		
Castillo 1987 - 2002	Espanha	Precoce ≤12 meses	Precoce 35	ECN ----- 30 S.aureus ----- 17 Enterococos ---- 11 Estreptococos -- 6 HCT neg ----- 14	ECN ----- 7 S.aureus ----- 19 Enterococos ----12 Estreptococos - 33 HCT neg ----- 28
		Tardio >12meses	Tardia 43		

Agarwal	Índia	Precoce ≤ 60 dias	Precoce 6	S.aureus ----- 60	Estreptococos
2003 - 2007		Tardio > 60 dias	Tardia 19		+ 63
					Enterococos
				ECN ----- 16,9	ECN ----- 19,9
				S.aureus ----- 23	S.aureus ----- 18,0
				Enterococos -- 12,8	Enterococos --- 12,7
				Estreptococos 17,7	Estreptococos --19,4
				HCT neg ----- 11,2	HCT neg ----- 12,4
				BGN ----- 2,2	BGN ----- 2,2
				HACEK ----- 0	HACEK -----2,1
				Fungos ----- 4,1	Fungos ----- 3,3
Hill	Bélgica	Precoce ≤12 meses	Precoce 47	ECN ----- 19	ECN ----- 17
2000 - 2006		Tardio >12meses	Tardia 109	S.aureus ----- 52	S.aureus ----- 20
				Enterococos --- 24	Enterococos --- 17
				Estreptococos --- 0	Estreptococos - 25
				ECN ----- 37	
				S.aureus ----- 24	
				Enterococos --- 6	
				Estreptococos --- 0	
				HCT neg -----16	
				BGN ----- 7	
					Não reportou
				ECN ----- 61,5	ECN ----- 23,8
				S.aureus ----- 19,2	S.aureus ----- 9,5
				Enterococos --- 3,8	Enterococos --- 4,8
				Estreptococos --- 0	Estreptococos 23,8
				HCT neg ----- 7,7	HCT neg ----- 7,7
				BGN ----- 0	BGN ----- 4,8
				Fungos ----- 7,7	Fungos ----- 7,7

Nota: Microbiota descrita em 12 estudos de 1985 a 2013, que avaliaram EIVP precoce e/ou tardia. Autor e momento de coleta dos dados, local geográfico, definição temporal da EIVP e número de participantes em cada estudo.

Tabela 15 Incidência acumulada por períodos em 26 casos de EIVP precoce, INC, 2006 a 2016

Período	n	%
≤ 30 dias	10	38,46
≤ 60 dias	15	57,69
≤ 90 dias	18	69,23
≤ 120 dias	19	73,08
≤ 180 dias	22	84,62
180 a 365 dias	26	100,00

Tabela 16 Tempo para a ocorrência de EIVP em 26 casos, INC, 2006 a 2016

Média em dias	96 (DP± 103,6)
Mediana em dias	33 (IQR 19,2 - 118,2)

Nota: Mediana e média do tempo em dias transcorrido a partir da cirurgia de troca valvar até o diagnóstico de endocardite.

Quadro 7 Dados demográficos, microbiológicos e desfechos individualizados de 26 casos de EIVP precoce, INC, 2006 - 2016

Ano	Paciente	Gênero	Idade	Prótese afetada	Apresentação	Microrganismo	Cirurgia (p/ essa EI)	Desfecho
2006	EJJ	M	47	M mecânica	Aguda	<i>Enterococcus faecalis</i>	Não	Alta
2006	LCSO	M	52	M mecânica	Subaguda	<i>Candida Albicans</i>	Não	Alta
2006	AMR	M	27	A/M biológica	Subaguda	Hemocultura Negativa	Não	Alta
2007	SMD	F	21	M biológica	Aguda	Hemocultura Negativa	Sim	Alta
2007	CRFB	F	35	A/M mecânica	Aguda	<i>Enterobacter cloacae</i>	Não	Alta
2008	VB	M	53	A mecânica	Aguda	<i>Enterococcus faecalis</i>	Não	Alta
2008	NBS	F	23	A biológica	Aguda	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Sim	Alta
2008	VAC	F	25	A biológica	Aguda	Hemocultura negativa	Não	Alta
2009	VOR	F	27	M biológica	Aguda	<i>Enterococcus faecalis</i>	Não	Alta
2009	MFM	F	69	M biológica	Aguda	<i>Candida tropicalis</i>	Sim	Óbito
2010	LA	M	26	A/M biológica	Aguda	<i>Corynebacterium diphteriae</i>	Sim	Óbito
2011	ACAC	M	59	M biológica	Aguda	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sim	Óbito
2011	NMSD	F	58	M mecânica	Aguda	<i>Enterococcus faecalis</i>	Não	Alta
2012	RNS	M	58	M mecânica	Aguda	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Sim	Alta
2013	CRCO	F	55	M mecânica	Aguda	<i>Streptococos grupo viridans</i>	Não	Alta
2014	JAR	M	61	A biológica	Aguda	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Sim	Óbito
2014	LVA	M	69	A biológica	Aguda	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Sim	Óbito
2014	RCG	F	31	M biológica	Aguda	<i>Estreptococos grupo viridans</i>	Não	Alta
2014	NC	M	63	A mecânica	Aguda	<i>Serratia marcescens</i>	Sim	Óbito
2014	SPS	F	34	A/M biológica	Aguda	<i>Candida albicans</i>	Sim	Óbito
2014	CBL	M	44	M/Tube A mec	Subaguda	Hemocultura negativa	Sim	Óbito
2015	WPM	M	60	A biológica	Agudo	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Não	Óbito
2015	PVBA	M	28	A mecânica	Aguda	Hemocultura negativa	Sim	Alta

2015	JRS	F	51	A/M biológica	Subagudo	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Não	Óbito
2015	MFA	M	69	A biológica	Agudo	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Sim	Alta
2016	INS	F	64	M mecânica	Agudo	<i>Granulicatella elegans</i>	Não	Alta

Anexo 1 Strobe *check list* para reportar estudos observacionais

Item		Recomendação	
Título e Resumo	1	(a) Indique, no título e no resumo, o desenho do estudo com um termo habitualmente usado	Descrito
		(b) disponibilize no resumo uma sinopse informativa e equilibrada do que foi feito e do que foi encontrado	Descrito
Introdução			
Contexto e fundamentos	2	Explique as razões e os fundamentos científicos para a realização da investigação	Descrito
Objetivos	3	Indique os objectivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-estabelecidas	Descrito
Métodos			
Desenho do estudo	4	Apresente no princípio do documento os elementos chave do desenho do estudo	Descrito
Contexto	5	Descreva o contexto, os lugares e as datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento e colheita de dados	Descrito
Participantes	6	(a) Estudos caso-controle: Apresente os critérios de elegibilidade assim como as fontes e o processo de diagnóstico dos casos e os métodos de selecção dos controles. Disponibilize as razões para a selecção dos casos e dos controles.	Descrito
		(b) Estudos caso-controle: nos estudos emparelhados, disponibilize os critérios para o emparelhamento e o número de controles por cada caso	Descrito
Variáveis	7	Defina claramente todas as variáveis: de resposta, exposições, preditivas, de confusão e modificadoras do efeito. Se aplicável, apresente os critérios de diagnóstico.	Descrito
Fontes de dados/medidas	8*	Para cada variável de interesse, forneça as fontes de dados e os detalhes dos métodos de avaliação (medida). Se existir mais que um grupo, especifique a comparabilidade dos processos de medida.	Descrito
Viéses	9	Especifique todas as medidas adotadas para contrariar potenciais fontes de viés	Descrito
Tamanho amostral	10	Explique como se determinou o tamanho amostral	Descrito
Variáveis quantitativas	11	Explique como se trataram as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável, explique que grupos se definiram e porquê.	Descrito
Métodos estatísticos	12	(a) Especifique todos os métodos estatísticos incluindo os usados para controlar fatores de confundimento	Descrito
		(b) Especifique todos os métodos utilizados para analisar subgrupos e interações	Descrito
		(c) Explique o tratamento dos dados ausentes (missing data)	
		(d) Estudo de casos-controles: se aplicável, explique como se emparelharam os casos e os controles	Descrito
		(e) Descreva as análises de sensibilidade	Descrito

Resultados			
Participantes	13*	(a) Descreva o número de participantes em cada fase do estudo; por exemplo números dos participantes potencialmente elegíveis, os analisados para serem incluídos, os confirmados elegíveis, os incluídos no estudo, os que tiveram um acompanhamento completo e efectivamente analisados	Descrito
		(b) Descreva as razões da perda de participantes em cada fase	Descrito
		(c) Considere o uso de um diagrama de fluxo	-----
Dados descritivos	14*	(a) Descreva as características dos participantes no estudo (por exº demográficas, clínicas, sociais) e a informação sobre as exposições e os possíveis fatores de confusão.	Descrito
		(b) Indique o número de participantes com dados ausentes em cada variável de interesse	Descrito
Dados das variáveis	15*	Estudos caso-controle: descreva o número de participantes em cada categoria de exposição, ou disponibilize medidas-resumo de exposição	Descrito
Resultados principais	16	(a) Disponibilize estimativas não ajustadas e, se aplicável, ajustadas por fatores de confusão, assim como a sua precisão (por exº intervalos de confiança de 95%). Especifique os fatores de confusão pelos quais se ajusta e as razões para incluí-los	Descrito
		(b) Se categoriza variáveis contínuas, descreva os pontos de corte	Descrito
		(c) Se for pertinente, pondere acompanhar as estimativas de risco relativo com estimativas de risco absoluto para um período de tempo relevante	-----
Outras análises	17	Descreva outras análises efetuadas (de subgrupos, interações ou análises de sensibilidade)	Descrito
Discussão			
Resultados chave	18	Resuma os resultados principais dos objectivos do estudo	Descrito
Limitações	19	Discuta as limitações do estudo, tendo em conta possíveis fontes de viés ou imprecisão. Discuta tanto sobre a direcção como sobre a magnitude de qualquer possível viés.	Descrito
Interpretação	20	Apresente uma interpretação global prudente dos resultados considerando os objectivos, as limitações, a multiplicidade de análise, os resultados de estudos similares e outras provas empíricas relevantes	Descrito
Generalização	21	Discuta a possibilidade de generalizar os resultados (validade externa)	Descrito
Outra informação			
Financiamento	22	Especifique o financiamento e o papel dos patrocinadores do estudo e, se aplicável, do estudo prévio em que se baseia o presente estudo.	Descrito

* Forneça a informação separadamente para casos e controles

Anexo 2 APROVAÇÃO DO ESTUDO PELA PLATAFORMA BRASIL

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores de Risco Associados a Endocardite Infecciosa Precoce de Valvas Protéticas

Pesquisador: Rafael Quaresma

Garrido **Área Temática:**

Versão: 2

CAAE: 47445015.9.0000.5272

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Cardiologia - INC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO

PARECER Número

do parecer: 1.297.807

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo caso-controle realizado no Instituto Nacional de Cardiologia com pacientes que apresentaram endocardite infecciosa precoce, definida como até 12 meses após a troca valvar, comparados com pacientes submetidos a mesma cirurgia sem endocardite. Os dados serão extraídos de revisão de prontuários, análise do banco de dados do serviço de controle de infecção hospitalar e das fichas de dados da coorte International Collaboration on of Endocarditis (ICE), da qual o INC faz parte

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Determinar quais fatores de risco estão associados a aquisição nosocomial precoce de endocardite infecciosa em valvas protéticas.

Objetivo Secundário:

- Comparar o desfecho mortalidade intra-hospitalar e em 12 meses; - Comparar o tempo de internação e

Página 01 de

Continuação do Parecer: 1.297.807

custo hospitalar de EIVP; - Comparar a necessidade de nova cirurgia ; - Descrever os aspectos clínicos e laboratoriais associados a endocardite infecciosa precoce de valvas protéticas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo é sem dúvida de grande valor científico, uma vez que deverá permitir uma melhor compreensão dos fatores de risco desta temida complicação e propõe-se a modificar protocolos, no sentido de evitar tal complicação.

Os riscos são desprezíveis uma vez que será baseado em revisão de prontuário e banco de dados do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é de grande relevância, tendo sido definido o tamanho aproximado da amostra.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O autor apresentou documentação com autorização do uso do banco de dados.

Recomendações:

O autor apresentou calculo amostral recomendado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme Resolução CNS/MS 466/12 Capítulo XI Item 2.d cabe ao pesquisador responsável elaborar e apresentar os relatórios parciais e final ao Comitê de Ética em que foi submetido o projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_467743.pdf	31/08/2015 15:12:47		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Avaliacao_de_Fatores_de_Risco_Associados_a_Endocardite_Infecciosa_Precoc e_de_Valvas_Proteticas.docx	31/08/2015 15:12:01	Rafael Quaresma Garrido	Aceito

Página 02 de

Continuação do Parecer: 1.297.807

Outros	Respostas_pendencias_emitidas_pelo_CEP.docx	31/08/2015 15:01:55	Rafael Quaresma Garrido	Aceito
Outros	Autorização para uso de banco de dados.JPG	13/08/2015 16:29:36		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_467743.pdf	21/07/2015 14:20:54		Aceito
Outros	Termo de Confidencialidade.jpg	21/07/2015 14:15:37		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto Projeto Rafael Garrido.JPG	21/07/2015 11:49:04		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 27 de Outubro de 2015

Assinado por:
monica moura de
vasconcellos
(Coordenador)

Anexo 3 Critérios de Duke modificados

Quadro 1. Diagnóstico de endocardite infecciosa, critérios de DUKE modificado

Critérios maiores
Hemoculturas positivas:
→ Organismos típicos cultivados em 2 hemoculturas diferentes: <i>Streptococcus</i> do grupo viridans, <i>S. aureus</i> , HACEK (<i>Haemophilus</i> , <i>Actinobacillus</i> , <i>Cardiobacterium</i> , <i>Eikenella</i> , ou <i>Kingella</i>), ou <i>Streptococcus bovis</i> ; <i>Enterococcus</i> adquiridos em comunidade na ausência de uma fonte primária de infecção;
→ Hemoculturas persistentemente positivas com outros organismos: 2 hemoculturas positivas com mais de 12 horas de intervalo entre elas; ou positividade em todas de 3 ou a maioria de 4, com intervalo entre a primeira e última coleta maior que 1 hora; ou
→ Cultura, teste de biologia molecular ou sorologia IgG fase 1 > 1:800 para <i>Coxiella burnetii</i> .
Evidência de envolvimento endocárdico:
→ Ecocardiograma demonstrando massa intracardiaca oscilante sem outra explicação ou abscesso, ou nova deiscência parcial de uma valva protética, ou nova regurgitação valvar.
Critérios menores
Predisposição à EI:
→ EI prévia, uso de droga injetável, valva cardíaca protética, ou lesão cardíaca causando fluxo sanguíneo turbulento.
Febre acima de 38°C.
Fenômeno vascular:
→ Embolismo arterial, infarto pulmonar, aneurisma micótico, hemorragia intracraniana ou conjuntival, ou lesões de Janeway.
Fenômeno imunológico:
→ Glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth, fator reumatoide positivo.
Achados microbiológicos que não preenchem os critérios maiores.
OBS: O DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DE EI REQUER 2 CRITÉRIOS MAIORES, OU 1 MAIOR E 3 MENORES. EI PROVÁVEL REQUER 1 CRITÉRIO MAIOR E 1 CRITÉRIO MENOR OU 3 CRITÉRIOS MENORES.

Fonte: Adaptado de Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000;30:633-638.

Anexo 4 Protocolo de antibiótico profilaxia cirúrgica INC, 2106

ANTIBIOTICOPROFILAXIA CIRURGICA - ADULTO

Procedimento	Escolha	1ª Dose	Doses adicionais na cirurgia	Doses adicionais após a cirurgia	Duração da profilaxia
Marcapasso definitivo ou provisório	Cefazolina*	2g	-----	-----	Apenas uma dose
Angioplastia Transluminal Percutânea (ptca): - colocação de prótese - utilização de sítio de punção já cateterizado recentemente - imunodeprimidos	Cefazolina	2g	-----	-----	Apenas uma dose
Revascularização do miocárdio, valvar e endoprótese/ Endarterectomia	Cefazolina	2g	1g EV cada 4h e/ou após CEC	2g EV cada 8h	24 horas
Cirurgia cardíaca em pacientes com algum dos critérios abaixo: - Tempo de internação > 7 dias - IMC > 30 - Colonizado por MRSA	Vancomicina e Ceftriaxone	15mg/Kg 2g	Não é necessário Não é necessário	15mg/Kg cada 12h 1 EV após 12h	
Cirurgia cardíaca em pacientes com algum dos critérios abaixo: - Uso de antibiótico por > 7 dias nos últimos 30 dias - ATB em uso há > 7 dias - Reoperação precoce - Alergia a penicilina	Vancomicina e Ciprofloxacina	15mg/Kg 400mg	Não é necessário	15mg/Kg EV cada 12h 400mg EV cada 8h	
Cirurgia cardíaca em pacientes: - Colonizado por ESBL - Acinetobacter ou Pseudomonas multirresistente com sensibilidade a carbapenêmico	Vancomicina e Meropenem	15mg/Kg 1g	Não é necessário 1g EV cada 3h e/ou após CEC	15mg/Kg cada 12h 1g EV cada 8h	
Implante de ECMO ou coração artificial Usar os critérios relativos a cirurgia cardíaca para alterar o ATB para gram negativo	Vancomicina e Ceftriaxone e Fluconazol	15mg/Kg 2g 400mg	Não é necessário Não é necessário Não é necessário	15mg/Kg cada 12h 1g EV cada 12h 400mg	48h 48h 48h

A dose inicial do antibiótico deve ser repetida em caso de grandes sangramentos (superior a 1.200 ml).

Administrar o antimicrobiano 0 a 60 min antes da incisão cirúrgica:

- Cefazolina ou Cefuroxima - em *bolus*
- Vancomicina e ciprofloxacino – infundir em 1 hora

Em caso de uso de antimicrobiano no momento da cirurgia fazer coincidir a dose do antibiótico com o horário da incisão cirúrgica. Recomendamos fortemente discutir previamente o caso com a CCIH.

Anexo 5 Medidas de prevenção de infecção do sítio cirúrgico INC, 2016

1- Pré-operatório

- Realizar a descolonização nasal com Mupirocina a 2%, três doses ao dia por cinco dias nos pacientes que serão submetidos à cirurgia cardíaca. Na impossibilidade de completar todas as doses, aplicar no mínimo três doses e completar as demais no pós-operatório.
- Realizar higiene corporal incluindo lavagem do couro cabeludo, com solução de clorexidina degermante a 2% ou 4%, seis a oito horas antes da cirurgia. Proteger olhos e ouvidos. Os pacientes que serão encaminhados para a cirurgia no período da manhã devem tomar banho a noite. Os pacientes que serão encaminhados para cirurgia a tarde devem realizar o banho pela manhã. Não há recomendação de realizar dois banhos no intervalo de 24h.
- Indicar a tonsura de pelos quando indispensável. No caso de pacientes do gênero masculino, a tonsura deverá ser realizada no centro cirúrgico com tesoura ou tricotomizador elétrico. Nunca utilizar lâminas de barbear

2- Intraoperatório

Preparo da pele (adulto, Rn > de 1500g e/ou maior que 32 semanas)

- Degermar a pele do paciente com solução de clorexidina degermante a 2% ou 4%
- Essa etapa deverá ser realizada pela enfermeira de sala
- Na região torácica aplicar em movimentos unidirecionais sempre do ponto proximal ao distal da área a ser incisada
- Nos membros inferiores aplicar em movimentos unidirecionais do calcâneo até a região perineal
- Preservar a região perineal como última área a ser preparada
- Aplicar compressa umedecida em soro fisiológico 0,9% com a mesma técnica descrita acima para o enxágue da solução degermante
- Aplicar a solução alcoólica a 0,5% conforme técnica descrita para degermação
 - O antisséptico deverá ficar em contato com a pele por 2 minutos antes da incisão
 - Essa etapa deverá ser realizada pela instrumentadora ou cirurgião

Preparo da pele (Rn < 1500g e idade gestacional menor que 32 semanas)

Aplicar a clorexidina aquosa a 1%. Não há necessidade de degermar a pele antes do procedimento. Na presença de sujidade limpar suavemente

a pele com soro fisiológico ou água destilada estéril antes da aplicação da solução aquosa a 1%. A degermação não está validada em neonatos < 32 semanas.

- Essa etapa deverá ser realizada pela instrumentadora ou cirurgião
- Na região torácica aplicar em movimentos unidirecionais sempre do ponto proximal ao distal da área a ser incisada
- Preservar a região perineal como última área a ser preparada
- O antisséptico deverá ficar em contato com a pele por 2 minutos antes da incisão
-

Antibioticoprofilaxia cirúrgica (adulto e pediátrico)

- ⇒ Consultar rotina de antibiótico profilaxia

Preparo da Equipe Cirúrgica

▪ Degermação

- ⇒ Retirar relógio, anel, aliança e demais adornos, pois impedem a eficácia da higiene das mãos. As unhas deverão estar limpas e aparadas;
- ⇒ Ensaboar as mãos com clorexidina degermante a 2% ou 4%;
- ⇒ Escovar unhas e friccionar as faces das mãos, espaços interdigitais, dedos e antebraços utilizando esponjas descartáveis em sentido unidirecional. O tempo mínimo de degermação é de 3 minutos;
- ⇒ Após a degermação, enxaguar separadamente cada membro com água corrente, no sentido das mãos para o cotovelo;
- ⇒ Manter os braços fletidos e voltados para cima, secando-os a seguir, no sentido das mãos para o cotovelo, com compressas secas esterilizadas.

▪ Paramentação

- ⇒ Vestir capote descartável estéril com auxílio a fim de respeitar a técnica asséptica;
- ⇒ Calçar luvas descartáveis estéreis com técnica asséptica, tocando apenas na face interna dos punhos das luvas quando estiver com as mãos degermadas;
- ⇒ Manter as mãos enluvadas sempre na altura do peito enquanto aguarda para entrar no campo cirúrgico;
- ⇒ Toda a equipe (médica, enfermagem e de anestesia) deve respeitar o uso correto da touca (cobrindo todo o cabelo) e máscara (cobrindo nariz e boca);
- ⇒ Trocar a máscara sempre que estiver úmida;
- ⇒ Utilizar sapatos fechados e impermeáveis. Não há recomendação para uso de propés;
- ⇒ Os capotes deverão ser abertos apenas no momento do uso, evitando desta forma, o risco de contaminação destes.

▪ **Comportamento durante o ato cirúrgico**

- ⇒ Não utilizar bisturi elétrico para incisão da pele;
- ⇒ Trocar as luvas após a abertura do esterno e antes do fechamento da pele e subcutâneo com o auxílio da instrumentadora;
- ⇒ Trocar as luvas ao trocar de sítio cirúrgico (ex.: após safenectomia e antes de manipular o tórax);
- ⇒ Evitar movimentos bruscos que causem turbilhonamento do ar, tanto de pessoal quanto de material;
- ⇒ Manter uso de máscara após a abertura dos artigos estéreis e/ou a entrada do paciente;
- ⇒ Manter a porta da sala cirúrgica fechada;
- ⇒ Restringir o número de pessoas na sala cirúrgica e evitar conversas desnecessárias;
- ⇒ Padronizar a técnica de retirada da safena com incisões intercaladas e poupando dobras;
- ⇒ Nunca apoiar material estéril diretamente sobre a pele do paciente. Todo material estéril deve apenas ter contato com superfícies igualmente estéreis;
- ⇒ Controlar glicemia de acordo com protocolo estabelecido na instituição;
- ⇒ Realizar desinfecção com álcool a 70% dos conectores valvulados, cânulas e demais acessórios das linhas antes da administração das soluções intravenosas. Desinfetar também as ampolas antes da aspiração dos medicamentos.

▪ **Preparo da Mesa Operatória**

- ⇒ Montar a mesa cirúrgica após degermação das mãos e paramentação
 - A mesa deverá ser preparada imediatamente antes da cirurgia, e sempre mantida sob vigilância da instrumentadora que não deverá se afastar;
 - Nunca cobrir o instrumental após preparo da mesa;
 - O circulante de sala deverá higienizar as mãos com álcool a 70%, antes da abertura dos artigos estéreis, mantendo técnica asséptica;
 - Utilizar somente instrumental cirúrgico esterilizado na central de esterilização do INC. O material eventualmente fornecido pela equipe cirúrgica de fora do hospital deve ser encaminhado com antecedência para esterilização no INC.

3 - Biossegurança

- ⇒ Desprezar as agulhas e as lâminas de bisturi em cuba rim localizada na mesa da instrumentadora;
- ⇒ Ao final da cirurgia, descartar o material perfuro-cortante em local apropriado (recipiente rígido);
- ⇒ Controle de uso das compressas cirúrgicas durante o procedimento (contagem antes e ao término da cirurgia);
- ⇒ Os artigos médico-cirúrgicos utilizados durante o ato operatório devem ser encaminhados à CME em recipientes rígidos com tampa para reprocessamento;
- ⇒ Transportar material perfuro-cortante sempre em recipiente rígido.

4 - Preparo do Ambiente Cirúrgico

- ⇒ Realizar limpeza diária, entre procedimentos e semanal, de acordo com a rotina estabelecida pela CCIH para a equipe de higiene hospitalar. Todos os equipamentos e mobiliários das salas cirúrgicas deverão ser limpos e desinfetados entre procedimentos. Inclusive o material utilizado pela equipe de perfusionistas (máquina de perfusão, de cardioplegia, caixa térmica, balde e pegador de gelo);
- ⇒ O processo de limpeza e desinfecção deve ser executado pelo funcionário de higiene hospitalar utilizando equipamento de proteção individual (EPI);

- ⇒ Manter o centro cirúrgico refrigerado, com controle de temperatura entre 18°C e 21°C. A manutenção e a limpeza do sistema de refrigeração de acordo com o fabricante e engenharia clínica;
- ⇒ Descartar os resíduos de acordo com as recomendações da Comissão de Gerenciamento de Resíduos;
- ⇒ Não reutilizar qualquer tipo de artigo ou equipamento sem a correta desinfecção/esterilização entre pacientes.

Outros Procedimentos Invasivos

- **Perfusão**

- ⇒ Higienizar as mãos antes do preparo das soluções intravenosas
- ⇒ Preparar as soluções intravenosas sob a bancada previamente limpa e desinfetada com Incidin® o mais próximo do horário da cirurgia
- ⇒ Conferir se a bomba de perfusão encontra-se limpa e com tanques vazios
- ⇒ Higienizar as mãos com álcool gel a 70% antes de abrir o material estéril e após tocar qualquer superfície durante o procedimento
- ⇒ Desinfetar com álcool a 70% as conexões do circuito antes de coletar sangue ou administrar qualquer medicamento
- ⇒ Conferir a desinfecção dos materiais antes de serem utilizados durante o procedimento (balde e pegador de gelo inoxidável, caixa térmica e maleta de materiais e medicamentos)

- **Cateterismo Venoso e Arterial (adulto e Rn > 1500g e/ou maior que 32 semanas)**

- ⇒ Degermar as mãos
- ⇒ Usar barreira estéril máxima: gorro, máscara cirúrgica, capote de mangas longas estéreis, luvas estéreis, campo fenestrado estéril longo para as punções venosas
- ⇒ Cobrir toda a área ao redor da punção
- ⇒ Degermar a pele do sítio de punção com clorexidina degermante a 2% ou 4% (PVPI 10% como opção) em movimentos unidirecionais
- ⇒ Limpar com gaze embebida em solução fisiológica 0,9%

- ⇒ Aplicar a clorexidina alcoólica a 0,5% (PVP-I alcoólico como opção) em movimentos unidirecionais. Aguardar 2 minutos antes da punção
 - ⇒ Escolher preferencialmente a artéria radial para punção. A artéria femoral e a dissecção devem ser evitadas sempre que possível
- **Cateterismo Venoso e Arterial (Rn < 1500g e idade gestacional menor que 32 semanas)**
 - ⇒ Degermar as mãos
 - ⇒ Usar barreira estéril máxima: gorro, máscara cirúrgica, capote de mangas longas estéreis, luvas estéreis, campo fenestrado estéril longo para as punções venosas.
 - ⇒ Cobrir toda a área ao redor da punção
 - ⇒ Aplicar a clorexidina aquosa a 1%. Não há necessidade de degermar a pele antes do procedimento. Na presença de sujidade limpar suavemente com soro fisiológico 0,9% ou água destilada estéril antes da aplicação da solução aquosa a 1%. **A degermação não está validada em neonatos < 32 semanas.** O antisséptico deverá ficar em contato com a pele por 2 minutos antes da incisão

Anexo 7 Classe funcional New York *Heart Association*

Classificação funcional New York Heart Association	
Classe	Sintomas do paciente
Classe I Leve	Nenhuma limitação da atividade física. A atividade física comum não causa fadiga, palpitação, dispnéia (falta de ar).
Classe II Leve a moderada	Ligeira limitação da atividade física. Confortável em repouso. A atividade física normal resulta em fadiga, palpitação, dispneia (falta de ar).
Classe III Moderada	Limitação marcada da atividade física. Confortável em repouso. Menos do que a atividade normal provoca fadiga, palpitação ou dispneia.
Classe IV Severa	Incapaz de realizar qualquer atividade física sem desconforto. Sintomas de insuficiência cardíaca em repouso. Se qualquer atividade física é realizada, o desconforto aumenta

Adaptado de: The Criteria Committee of the New York Heart Association. (1994). Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. (9th ed.). Boston: Little, Brown & Co. pp. 253–256.

Anexo 8 EuroSCORE 1

Coeficientes Beta para o modelo de regressão logística do EuroSCORE no estudo piloto de 1995

<i>Fatores relacionados ao paciente</i>		<i>Beta</i>
Idade	Continua	0.0666354
Sexo	Feminina	0.3304052
DPOC	Uso prolongado de broncodilatadores ou esteroides para doença pulmonar	0.4931341
Arteriopatia extra-cardíaca	Qualquer um ou mais dos seguintes: claudicação, oclusão carotídea ou > 50% estenose, intervenção prévia ou planejada sobre a aorta abdominal, artérias dos membros ou carótidas	0.6558917
Disfunção neurológica	Afetando severamente a deambulação ou o funcionamento do dia-a-dia	0.841626
Cirurgia cardíaca prévia	Requerendo a abertura do pericárdio	1.002.625
Creatinina sérica	>200m micromol/L pré-operatória	0.6521653
Endocardite em atividade	Paciente ainda sob tratamento antibiótico para endocardite no momento da cirurgia	1.101.265
Estado crítico pré operatório	Qualquer um ou mais dos seguintes: taquicardia ventricular ou fibrilação ou morte súbita abortada, massagem cardíaca pré-operatória, ventilação pré-operatória antes da chegada ao anestésico, suporte inotrópico pré-operatório, contrapulsção intra-aórtica ou insuficiência renal aguda pré-operatória (anúria ou oligúria <10 ml / hora)	0.9058132
<i>Cardiac-related factors</i>		<i>Beta</i>
Angina instável	Angina de repouso que necessita de nitratos iv até a chegada ao quarto do anestésico	0.5677075

Disfunção de VE	moderada ou FE 30-50%	0.4191643
	ruim ou or FE <30%	1.094.443
Infarto miocárdico recente	(<90 dias)	0.5460218
Hipertensão pulmonar	PA sistólica >60 mmHg	0.7676924

Fatores relacionados a cirurgia	Beta
--	-------------

Emergência	Efetuada no momento da referência antes do início do próximo dia útil	0.7127953
------------	---	-----------

Outra cirurgia cardíaca além de <i>bypass</i> coronário	Procedimento cardíaco principal diferente ou em adição ao <i>bypass</i>	0.5420364
---	---	-----------

Cirurgia na aorta torácica	Para doença de aorta ascendente, de arco ou descendente	1.159.787
----------------------------	---	-----------

Ruptura septal pós infarto

Mortalidade prevista = $e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)} / 1 + e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)}$

Onde

E é o logaritmo natural = 2,718281828 ...

Bo é a constante da equação de regressão logística = -4.789594

Bi é o coeficiente da variável Xi na equação de regressão logística apresentada na tabela abaixo.

Xi = 1 se um fator de risco categórico estiver presente e 0 se estiver ausente

Para idade, Xi = 1 se a idade do paciente <60; Xi aumentam um ponto por ano depois;

Portanto para idade de 59 ou menos Xi = 1, idade 60 Xi = 2, idade 61 Xi = 3, e assim por diante.

Adaptado de: Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. *The logistic EuroSCORE*. Eur Heart J. 2003 May;24(9):882-3

Anexo 9 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

SOFA score	1	2	3	4
P/F (mmHg) ou SaO₂	< 400 221-301	< 300 142-220	< 220 67-141	< 100
Plaquetas x 10³ mm³	< 150	< 100	< 50	< 20
Bilirrubina (micromol/L)	20-32	33-101	102-204	> 204
Hipotensão	PAM < 70	dopamina ≤ 5 ou uso de dobutamina	dopamina ≥ 5 ou noradrenalina ≤ 0,1	dopamina ≥ 15 ou noradrenalina > 0,1
Escala de Glasgow	13-14	10-12	6-9	< 6
Creatinina (micromol/L) ou diurese (mL/dia)	110 -170	171 - 299	300 - 400 < 500	> 400 <200

O Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) é uma ferramenta de estimativa de gravidade, morbidade e mortalidade desenvolvido a partir de uma grande amostra de pacientes de UTI em todo o mundo. Ao contrário de outros sistemas de pontuação, tais como os sistemas de SAPS II e APACHE II, o SOFA foi desenhado para se concentrar em disfunção orgânica e morbidade, com menos ênfase na predição de mortalidade. Os autores projetaram o sistema com ênfase na aplicabilidade e simplicidade usando variáveis amplamente disponíveis.

Pontuação	Mortalidade
0 a 6	< 10%
7 a 9	15 - 20%
10 a 12	40 - 50%
13 a 14	50 - 60%
15	> 80%
15 a 24	> 90%

Mortalidade de acordo com a pontuação obtida

Adaptado de: Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 1996 Jul;22(7):707-1

Anexo 10 Escore de Charlson variáveis incluídas

Índice de comorbidades de Charlson	
Escore	Condição
1	Infarto do miocárdio (história, não apenas alterações do ECG)
	Insuficiência cardíaca congestiva
	Doença periférica (inclui aneurisma aórtico >= 6 cm
	Doença cerebrovascular: CVA com leve ou nenhum residua ou TIA
	Demência
	Doença pulmonar crônica
	Doença do tecido conjuntivo
	Úlcera péptica
	Doença hepática leve (sem hipertensão portal, inclui hepatite crônica)
	Diabetes sem lesão de órgãos alvo (exclui dieta controlada sozinho)
	Hemiplegia
2	Doença renal moderada ou grave
	Diabetes com lesão de órgãos finais (retinopatia, neuropatia, nefropatia ou diabetes leve)
	Tumor sem metástase (excluir se > 5 anos após o diagnóstico)
	Leucemia (aguda ou crônica)
3	linfoma
	Doença hepática severa ou moderada
6	Tumor sólido metastático AIDS (não apenas HIV positivo)

O índice de comorbidade de Charlson prevê a mortalidade em um ano para um paciente que pode ter uma série de condições comórbidas, como doenças cardíacas, AIDS ou câncer (um total de 22 condições). Para condição é atribuída uma pontuação de 1, 2, 3 ou 6, dependendo do risco de morrer associado a cada um. As pontuações são somadas para fornecer uma pontuação total para prever a mortalidade.

Adaptado de: Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373–83.