



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

**LEONARDO PAIVA DE SOUSA**

ENDOCARDITE INFECCIOSA POR BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS NÃO-  
HACEK: ESTUDO MULTICÊNTRICO

Rio de Janeiro

2021

LEONARDO PAIVA DE SOUSA

ENDOCARDITE INFECCIOSA POR BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS NÃO-  
HACEK: ESTUDO MULTICÊNTRICO

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

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Cristiane da Cruz Lamas

Rio de Janeiro

2021

## FICHA CATALOGRÁFICA

S725e Sousa, Leonardo Paiva de.

Endocardite infecciosa por bactérias Gram-negativas não-HACEK: estudo multicêntrico / Leonardo Paiva de Sousa – Rio de Janeiro, 2021.

71 f.

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

1. Endocardite infecciosa, 2. Bacilo Gram-negativo não-HACEK 3. Infecção nosocomial I. Título.

CDU - 658:004

**LEONARDO PAIVA DE SOUSA**

**ENDOCARDITE INFECCIOSA POR BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS NÃO-HACEK: ESTUDO MULTICÊNTRICO**

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

Aprovada em:

Banca Examinadora:

Prof<sup>a</sup> Dra. Aurora Issa  
Membro interno (presidente da banca)  
Instituto Nacional de Cardiologia

---

Dr. Alex Félix  
Membro Interno  
Instituto Nacional de Cardiologia

---

Prof<sup>o</sup> Dr. Estevão Portela Nunes  
Membro externo  
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - FIOCRUZ

---

Dra. Fabíula Schwartz  
Membro interno (suplente)  
Instituto Nacional de Cardiologia

---

Prof<sup>o</sup> Dr. Claudio Querido Fortes  
Membro Externo (suplente)  
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

À família por todo apoio e carinho.

## AGRADECIMENTO

Primeiramente gostaria de agradecer ao Instituto Nacional de Cardiologia pela oportunidade de realizar este trabalho, e de conhecer e conviver com grandes professores durante os dois anos como aluno do curso de pós-graduação.

Agradeço às demais instituições participantes e o empenho dos professores Dr. Rinaldo Focaccia Siciliano, Dr. Paulo Vieira Damasco e Dr. Claudio Querido Fortes com suas colaborações.

À Prof. Dra. Cristiane Lamas, orientadora sempre dedicada e a postos. Meu muito obrigado!

## RESUMO

Endocardite infecciosa (EI) permanece como doença com alta morbimortalidade. Endocardites causadas por bactérias não usuais, como bactérias Gram-negativas não-HACEK (BGNNH), têm aumentado. Estes microrganismos podem estar associados a formas mais graves de EI. Estudos sugerem que infecções relacionadas à assistência à saúde parecem estar associadas à EI causada por BGNNH, inclusive a realização de procedimentos cirúrgicos, como troca valvar cardíaca, a inserção de marca-passo e outros. O objetivo deste estudo é descrever as características clínicas e fatores de risco associados à aquisição de EI por BGNNH. Este estudo prospectivo observacional incluiu pacientes com diagnóstico definitivo de EI através dos critérios modificados de Duke com cultura positiva para BGNNH em 4 hospitais no Brasil entre os anos de 2006 e 2019. Dos 1154 pacientes incluídos, 38 (3,3%) apresentaram EI por BGNNH. A mediana de idade foi de 57 (intervalo interquartilico, 43-69) anos. Eram do sexo masculino 25/38(65,8%) e 32/38(84,2%) apresentou EI aguda. Os agentes etiológicos mais comuns foram *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella* spp. (8 episódios, 21% cada), *Serratia marcescens* (6 episódios, 16%), *Enterobacter* spp. (6 episódios, 16%), *Acinetobacter* spp. e *Burkholderia cepacia* (3 episódios, 10% cada). Piora da função cardíaca foi encontrada em 18/38(47,4%) dos pacientes. Eventos embólicos ocorreram em 18/38(47,4%) sendo a maioria para o sistema nervoso central 7/38(18,4%). Comorbidades foram frequentes, como insuficiência cardíaca prévia 19/38(50%) e doença renal crônica 17/38(44,7%). Regurgitação valvar nova foi encontrada em 5/38(13,2%), vegetações aórticas em 17/38(44,7%) e mitrais em 16/48(42,1%). Valvas protéticas foram afetadas em 19/38(50%) e dispositivos cardíacos em 6/8(15,8%). Exposição a cuidados de saúde recentes foi identificado em 52,6% dos pacientes. Mortalidade foi de 19/38(50%). A maioria das infecções foi causada por agentes susceptíveis a maioria das classes de antimicrobianos 30/38(79%). Fatores relacionados a óbito foram presença de cateter venoso central (OR=5,93, IC=1,29-27,3, p=0,017), ter disfunção renal crônica (p=0,049, IC=1,20-19,1 e OR=4,8) e hemodiálise (OR=16,2 IC=1,78-147, p=0,008). A incidência de EI por BGNNH encontrada foi similar a encontrada em estudos prévios. Infecções nosocomiais envolvendo enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa*, patógenos oportunistas e formadores de biofilme predominaram. Valvas protéticas e demais dispositivos intracardíacos foram mais afetados com alta taxa de mortalidade.

Palavras-chave: Endocardite infecciosa, bacilo Gram-negativo, não-HACEK, infecção nosocomial, cateter venoso central

## ABSTRACT

Infective endocarditis (IE) is still a disease with high morbimortality. The etiology of IE is changing. Endocarditis caused by bacteria not commonly associated with this pathology, like non-HACEK Gram-negative bacilli (GNB), has increased. These microorganisms may be involved in more aggressive forms with multiple IE cardiac lesions. Studies suggest that surgical procedures, including pacemaker insertion and heart valve replacement are implicated in IE due to GNB. The aim of this study is to describe the clinical characteristics and risk factors associated to IE due to GNB in a large multi-national cohort. This prospective observational study included consecutive patients with definitive IE diagnosed by modified Duke criteria with positive culture for GNB in 4 hospitals in Brazil between 2006 and 2019. Of 1154 patients enrolled, 38 (3.3%) had IE due to GNB. The median age of the cohort was 57 (interquartile range, 43-69) years. Majority 25/38(65.8%) were male and 32/38(84.2%) had acute IE. Most common etiologies were *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella* sp. (8 episodes, 21% each), *Serratia marcescens* (6 episodes, 16%), *Enterobacter* sp., (6 episodes, 16%), *Acinetobacter* sp. and *Burkholderia cepacia* (3 episodes, 10% each). Worsening heart failure was found in 18/38(47.4%) of subjects. IE was associated with a higher prevalence of embolic events 17/38(47.4%) mostly to the central nervous system 7/38(18.4%). High rates of comorbidities as heart failure 19/38(50%) and chronic renal disease 18/38(44.7%) were found. Valvular regurgitations were detected in 5/38(13.2%) and vegetations were most localized on aortic valves 17/38(44.7%). Prosthetic valves 19/38(50%) and device-related IE 6/8(15.8%) were more common. Health care exposure was found in 52.6% of patients. Mortality was 19/38(50%). 30/38(79%) of IE due to GNB were caused by microorganisms susceptible to most microbial agents. Risk factors associated to mortality were found in patients indwelling central venous catheter (OR=5,93, CI=1,29-27,3, p=0,017), with chronic kidney disease (p=0,049, CI=1,20-19,1 e OR=4,8) and performed hemodialysis (OR=16,2 CI=1,78-147, p=0,008). IE due to GNB rates were similar to previous studies. *Pseudomonas aeruginosa* is a classical opportunistic pathogen and well-known for its tendency to colonize surfaces in a biofilm. These characteristics might also explain the reason why health care-related infection was more often found. Prosthetic valve and intracardiac devices were more affected characterized by a high mortality rate.

Keywords: Infective endocarditis, Gram-negative bacilli, non-HACEK, health care-associated infection, central venous catheter

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Quadro 1:</b> Diagnóstico de EI pelos critérios modificados de Duke com suas definições .....	23
<b>Quadro 2:</b> Diagnóstico de EI pelos critérios modificados de Duke .....	24
<b>Quadro 3:</b> Critérios Menores de St. Thomas para o diagnóstico de endocardite infecciosa .....	25
<b>Quadro 4:</b> Resumo das Séries de Casos de EI por BGNNH publicadas, anos 2005-2020 .....	28
<b>Quadro 5:</b> Indicações e prioridades de intervenção cirúrgica na EI.....	33
<b>Gráfico 1:</b> Achados clínicos e laboratoriais em 38 pacientes com EI por BGNNH, 2006-2019 .....	41
<b>Gráfico 2:</b> Perfil Microbiológico em 38 pacientes com EI por BGNNH, 2006-2019 .	42
<b>Gráfico 3:</b> Complicações em 38 pacientes com EI por BGNNH, 2006-2019 .....	43

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Características e dados demográficos em 38 pacientes com EI por BGNNH, 2006-2019 .....	38
<b>Tabela 2:</b> Estruturas afetadas em 38 casos de EI causada por BGNNH, 2006-2019. ....	38
<b>Tabela 3:</b> Fatores de Risco para EI por BGNNH em 38 pacientes, 2006-2019. ....	39
<b>Tabela 4:</b> Achados Ecocardiográficos em 38 pacientes com EI por BGNNH, 2006-2019. ....	40
<b>Tabela 5:</b> Procedimentos Invasivos Prévios em 38 pacientes com EI por BGNNH, 2006-2019. ....	40
<b>Tabela 6:</b> Perfil de sensibilidade dos agentes etiológicos de 38 casos de EI por BGNNH, 2006-2019 .....	42
<b>Tabela 7:</b> Estratégias de tratamento antibiótico em 27 pacientes com EI por BGNNH, 2006-2019 .....	43
<b>Tabela 8:</b> Variáveis associadas ao óbito em 38 pacientes com EI por BGNNH, 2006-2019 .....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS	Associado aos Cuidados de Saúde
BGNMR	Bactérias Gram-negativas Multirresistentes
BGNNH	Bactérias Gram-negativas não-HACEK
BMR	Bactérias Multirresistentes
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCEI	Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EI	Endocardite Infeciosa
EUA	Estados Unidos da América
HACEK	<i>Haemophilus sp.</i> , <i>Aggregatibacter sp.</i> , <i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Eikenella corrodens</i> e <i>Kingella sp</i>
HD	Hemodiálise
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
ICE	<i>International Collaboration on Endocarditis</i>
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
INCOR	Instituto do Coração
IRC	Insuficiência Renal Crônica
PCR	Reação de Polimerização em Cadeia
PCR-T	Proteína-C reativa titulada
SNC	Sistema Nervoso Central
UDI	Usuário de Drogas Injetáveis
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
VN	Valva Nativa
VP	Valva Protética

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REFERENCIAL TEÓRICO .....	14
2.1. Definição.....	14
2.2. Epidemiologia .....	14
2.3. Patogênese .....	17
2.4. Manifestações Clínicas .....	19
2.5. Fatores de Risco.....	21
2.6. Diagnóstico.....	21
2.7. Microbiologia.....	25
2.7.1. Bactérias Gram-negativas Causadoras de Endocardite Infecçiosa.....	25
2.8. Mecanismo de Resistência de Gram-negativos .....	29
2.9. Complicações.....	30
2.10. Tratamento Clínico.....	31
2.11. Tratamento Cirúrgico .....	32
3. OBJETIVOS.....	33
3.1. Objetivo geral .....	33
3.2. Objetivos específicos .....	33
4. METODOLOGIA.....	34
4.1. Tipo de Estudo .....	34
4.2. Local e Período do Estudo.....	34
4.3. Variáveis do estudo e definições operacionais.....	34
4.4. Critérios de Inclusão .....	36
4.5. Critérios de Exclusão .....	36
4.6. Aspecto Éticos .....	36
4.7. Análise Estatística.....	37
5. RESULTADOS .....	37
6. DISCUSSÃO .....	46
7. CONCLUSÃO .....	49
8. BIBLIOGRAFIA.....	51
9. ANEXOS.....	59

## 1. INTRODUÇÃO

A endocardite infecciosa (EI) é uma infecção grave, de incidência crescente nas últimas décadas, com altas taxas de morbimortalidade, sendo em alguns centros a terceira causa de infecções com maior risco de vida, atrás apenas de quadros de sepse pulmonar e intra-abdominal. Nos últimos anos, infecções por bactérias Gram-negativas tem crescido devido à maior dispersão desses germes em cenários relacionados à assistência em saúde, com altas taxas de mortalidade e altos custos às instituições de saúde (1-4).

A incidência anual de EI em países europeus e nos Estados Unidos da América (EUA) é de 3 a 7 casos por 100 mil habitantes por ano (1). Classicamente, estreptococos do grupo *viridans* são os agentes mais frequentes; sendo considerados critério microbiológico maior, ao lado de estreptococos do grupo *bovis*, bactérias do grupo HACEK (*Haemophilus* sp., *Aggregatibacter* sp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella* sp.), *Staphylococcus aureus* e enterococos adquirido na comunidade na ausência de foco infeccioso primário (2). Estudos recentes têm demonstrado aumento na incidência de infecções causadas por *Staphylococcus aureus*, principalmente no cenário de assistência à saúde (3). HACEK são Gram-negativos de cavidade oral, que, embora clássicos em EI, tem incidência em torno de 2% em séries contemporâneas (5). Em contraposição, EI causada por bactérias Gram-negativas não-HACEK (BGNNH) representam aproximadamente 2 a 6% de todos os casos de EI (1,3,4,5), notando-se incidência crescente desse grupo nos últimos anos.

BGNNH possuem grande importância nas infecções nosocomiais devido a sua prevalência em infecções relacionadas à assistência de saúde, principalmente em pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva, gerando alta morbimortalidade (6, 7). As enterobactérias e as bactérias não-fermentadoras são os principais grupos de BGNNH responsáveis pela maioria dos isolados clínicos de infecções intra-hospitalares (8).

A literatura descreve que as EI por BGNNH na sua grande maioria, consiste em casos ligados a surtos de uso por drogas injetáveis em áreas urbanas (9-12). Contudo, recentes trabalhos mostram que os principais fatores de risco para EI por BGNNH incluem cirrose hepática, próteses valvares cardíacas e bacteremia de origem urinária (13). Hospitalização e realização de procedimentos, como implantes de dispositivos endovasculares e procedimentos do trato urinário, parecem estar fortemente associados ao risco de EI por BGNNH (5, 13).

Pacientes com EI por BGNNH apresentam alta mortalidade intra-hospitalar (1, 5, 13, 14). Dentre as complicações mais comuns, os abscessos intracardíacos podem estar associados à EI por esses patógenos, com mortalidade maior que a vista para os demais microrganismos (5).

A série de EI definitiva pelos critérios modificados de Duke em adultos do Instituto Nacional de Cardiologia (INC) no período de 2006 a 2017 compreendendo 295 casos de EI mostrou uma frequência de 12/295 (6,2%) por BGNNH (15).

O objetivo do nosso trabalho é estudar a EI por BGNNH no contexto brasileiro, incluindo séries contemporâneas de 4 instituições para a caracterização do problema.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1. Definição**

A EI é uma doença multissistêmica resultante de uma infecção, geralmente bacteriana, da superfície do endocárdio do coração (16). É uma entidade patológica reconhecida há séculos (17) normalmente se instalando sobre o endocárdio mural ou valvar, podendo acometer também outras estruturas onde possa haver lesão do endotélio ou próximo a fluxos de alta pressão que gerem turbulência, como orifícios de comunicação interventricular e estenoses arteriais (18, 19).

### **2.2. Epidemiologia**

EI é uma condição que pode ser adquirida da comunidade ou relacionada à assistência de saúde (20). A EI comunitária se refere à infecção que se desenvolveu na ausência ou sem histórico recente de cuidados ou assistência hospitalar. EI associada aos cuidados de saúde é aquela que surge com mais de 48 horas de admissão hospitalar ou em um contexto de cuidados associados à saúde como hemodiálise, instalação de cateteres vesicais ou acessos vasculares, ou ainda introdução de dispositivos como marcapassos, cardiodesfibriladores ou próteses valvares.

No início dos anos 2000, a incidência de EI nos EUA aumentou de 11 casos por 100 mil habitantes/ano para 15 casos por 100 mil habitantes/ano (21, 22). Os números precisos dos casos de EI são difíceis de se quantificar devido a uma série de limitações em relação à definição de casos confirmados entre pesquisadores, autores

do tema e entre suas respectivas instituições (23). Além disso, a incidência de fatores de risco para EI como valvopatia reumática, realização de procedimentos médicos invasivos, hemodiálise ou utilização de drogas injetáveis variam de acordo com o tempo e entre as diversas regiões do mundo, podendo também ser bastante distintas entre países desenvolvidos e subdesenvolvidos (24). Recente estudo mostrando a epidemiologia e desfechos de EI por BGNNH nos EUA descreve como um importante fator de risco de aquisição da morbidade o uso de opioides injetáveis (25).

Exemplificando, a incidência de EI em pacientes admitidos em hospitais norte-americanos na região da Filadélfia entre os anos de 1988 e 1990 foi de aproximadamente 11,6 casos por 100 mil habitantes-ano (26). Em contrapartida, a incidência de EI em Minnesota entre 1970 e 2006 foi de 7,9 casos por 100 mil habitantes-ano (27, 28). Durante esse período, a incidência de EI entre homens se manteve estável (8,6 a 12,7 casos/100.000 habitantes-ano) enquanto entre as mulheres houve aumento de 1,4 para 6,7 casos/100.000 habitantes-ano). Outros estudos mostram que as taxas de incidência para EI encontram-se em torno de 0,6 a 6,0 casos por 100 mil habitantes-ano (23, 29-31).

Um estudo francês populacional observacional de sete regiões diferentes do país com pacientes admitidos no ano de 2008 mostrou que a incidência de EI foi de 3,8 casos por 100 mil habitantes durante 1 ano de observação e que a incidência entre homens com mais de 70 anos sem doenças cardíacas prévias foi maior que entre outras populações com as EI associadas aos cuidados de saúde totalizando 27% dos casos incidentes (32).

Dentre os pacientes com EI e em regime de hemodiálise, a prevalência mostrada entre mulheres adultas em um estudo com mais de 44 mil pacientes do *Nationwide Inpatient Sample* dos Estados Unidos entre 2006 e 2011 foi maior que a de homens e a população acometida apresentava mediana de 50 anos de idade (33).

Na publicação do grupo ICE (*International Collaboration on Endocarditis*) em 2009, os dados da coorte prospectiva de 2781 adultos com EI definitiva admitidos em 58 diferentes hospitais de 25 países entre os anos 2000 e 2005, mostrou que a maioria dos pacientes acometidos possuía endocardite infecciosa de valva nativa (72,1%), quadro agudo da doença (menos de 30 dias de sintomas), mediana de idade de 57,9 anos, com homens sendo os mais afetados. Neste estudo, de modo importante, foi notado que exposição a cuidados de saúde recentes foi visto em 25% dos pacientes e *S. aureus* foi o patógeno mais comum, ocorrendo em quase um terço dessa grande coorte. BGNNH não foram individualizados como causa de EI nesse estudo (34, 35).

Na China, uma análise retrospectiva de 196 casos de EI entre os anos de 2004 e 2012 em um hospital universitário mostrou mediana de idade de 43,5 anos com a maioria dos pacientes possuindo doenças cardíacas prévias sendo os estreptococos do grupo *viridans* o microrganismo mais encontrado (36).

Em 2019 foi publicado um estudo observacional prospectivo de uma coorte brasileira com pacientes apresentando EI em um hospital terciário do Rio de Janeiro, demonstrando que nos 73 casos avaliados em um período de 8 anos, a mediana de idade foi de 46 anos, com o sexo masculino sendo mais acometido, prevalência de casos de EI nosocomiais de 67,1%, sendo *S. aureus* o microrganismo mais prevalente com 30,1%. Os episódios de EI por BGNNH corresponderam a 8,2% do total de infecções, com taxas de mortalidade de 47,9%. O fator de risco associado à mortalidade foi a idade superior a 60 anos (37).

Outro estudo observacional e prospectivo em um hospital público também da cidade do Rio de Janeiro, mostrou que em 151 casos de EI no período de 2006 a 2011, 35% foram classificados como de origem nosocomial, sendo destes, o sexo feminino mais acometido (51%), com mediana de idade de 47 anos e presença de acesso venoso profundo em 81% dos casos de EI nosocomiais. Dentre os patógenos mais prevalentes foram encontrados respectivamente *Enterococcus faecalis*, *S. aureus* e *Candida* sp., com BGNNH correspondendo a 14% das infecções nosocomiais (38).

Dados de uma série de casos de um hospital da cidade de São Paulo entre 2004 e 2009 mostram maior prevalência no sexo masculino, em pacientes com menos de 60 anos de idade, doença valvar pré-existente, com o patógeno mais frequentemente isolado sendo estreptococo do grupo *viridans*, seguido de enterococos e estreptococos do grupo *bovis* (39). A classificação taxonômica dos microrganismos que compõem este último grupo mudou recentemente sendo os biotipos renomeados para *Streptococcus gallolyticus*, *Streptococcus infantarius* e *Streptococcus pasteurianus* (40-42). BGNNH foram encontrados em menos de 2% dos casos. Metade dos pacientes evoluíram com piora da função renal com mortalidade geral maior que 30% (39).

O estudo EURO-ENDO que avaliou prospectivamente uma coorte de 3116 pacientes de 2016 a 2018, mostrou mediana de idade de 65 anos, prevalência do sexo masculino, com 56,6% dos casos ocorrendo em pacientes com valva nativa (VN), 30,1% de valva protética (VP) e 9,9% em dispositivo cardíaco eletrônico implantável (DCEI). Do total, 65,7% das EI foram de origem comunitária, sendo estafilococos e enterococos os microrganismos mais prevalentes com 44,1% e 15,8%,

respectivamente. A mortalidade foi de 17,1% e os preditores independentes de mortalidade foram creatinina maior que 2mg/dL, insuficiência cardíaca congestiva, presença de vegetação maior que 10mm, complicações em sistema nervoso central (SNC), abscesso cardíaco e falha na realização de cirurgia precoce quando indicado (35).

A heterogeneidade desses resultados apresentados mostra que a EI é uma entidade patológica complexa com múltiplos fatores que podem contribuir para sua aquisição, desafio diagnóstico, desfecho da morbidade e mortalidade. Nota-se que os estudos colaborativos, como o ICE, tem predomínio de casos oriundos de centros europeus e norte-americanos, sendo as publicações de países em desenvolvimento restritas a número menor de casos e de poucos centros.

### **2.3. Patogênese**

O endotélio e as valvas cardíacas são normalmente resistentes a infecções bacterianas e fúngicas. Uma das primeiras etapas que podem estar associadas à aquisição de vegetações cardíacas é a lesão endotelial com consequente adesão plaquetária e de fibrina no endocárdio lesionado. Estes tipos de alterações favorecem que microrganismos produtores de fatores de virulência de adesão como *Staphylococcus aureus*, enterococos, estreptococos e *Pseudomonas aeruginosa* consigam aderir ao endotélio a partir da sua circulação na corrente sanguínea ou por contiguidade através de dispositivos cardíacos contaminados formando biofilme e gerando o foco infeccioso (43-46).

Subsequentemente, o microrganismo aderido inicia seu crescimento local resultando na ativação da via extrínseca da cascata de coagulação com adesão de monócitos, geração de uma série de citocinas e ativação de células endoteliais resultando em mais depósito de fibrina no local da lesão promovendo mais adesão microbiana (47).

A formação da vegetação e seu crescimento acontece a partir da interação entre neutrófilos-plaquetas e patógeno-plaqueta com a formação de camadas e agregados que favorecem a adesão e multiplicação do microrganismo (48, 49).

A formação de biofilme é dependente da produção de glicocálix produzida pela bactéria ou fungo aderidos à superfície, seja de dispositivo invasivo ou superfícies naturais. Forças físicas como cargas elétricas, movimento Browniano e ligações químicas estão envolvidos no processo de adesão e formação de biofilme em superfícies. Muitas bactérias têm a capacidade de produzir polissacarídeos ajudando

na colonização, promovendo mais produção de glicocálix com consequente formação de microcolônias. Estas estruturas funcionam como núcleos de atração para neutrófilos, plaquetas e outras células bacterianas, gerando a matriz do biofilme (50).

Dispositivos protéticos são feitos de materiais sintéticos e são reconhecidos como corpos estranhos. A reação do organismo do paciente após a inserção desses dispositivos é a de produzir uma cobertura catiônica e glicoproteínas como fibrinas, fibronectinas, albumina, laminina e vitronectina que acabam funcionando como receptores para a aderência do microrganismo. *S. aureus* e *Candida* sp. têm grande capacidade de adesão à fibrina e fibronectina. Ambos produzem coagulase e se beneficiam do processo de trombogênese para a formação de biofilme. Os estafilococos coagulase-negativo conseguem se aderir à fibronectina que também contribui para a geração de microcolônias e consequente biofilme. A concentração de nutrientes em superfícies livres dos dispositivos invasivos promove a proliferação bacteriana gerando o foco infeccioso (51-54).

Biomateriais possuem propriedades físico-químicas ativas conseguindo modular molecularmente eventos que ocorrem em sua superfície como a adesão celular e respostas imunológicas e inflamatórias. Dependendo dessas propriedades, o material que forma o dispositivo pode ter maior ou menor risco de adesão de microrganismos (54, 55).

A formação do biofilme é dependente da interação entre o estímulo ambiental e a reciprocidade de eventos sinalizadores produzidos pelos microrganismos. Há diversos sistemas de sinalizações que podem induzir resposta de microrganismos na formação de biofilme com a expressão de uma série de genes (56).

A formação de biofilme em bactérias Gram-positivas é regulada por oligopeptídeos modificados que funcionam como autoindutores. Estes não penetram a célula bacteriana mas são reconhecidos por sensores-quinase que por sua vez ativam genes para a formação de biofilme (57).

Em algumas bactérias Gram-negativas como a *P. aeruginosa*, fatores presentes na membrana celular estão envolvidos na formação de biofilme. Esses fatores geram sinalizações para o periplasma bacteriano ativando a transcrição de genes de formação de biofilme (56, 58).

Outro mecanismo extremamente importante na formação de biofilme dependente dessa interação bactéria-hospedeiro, bactéria-bactéria e estímulo ambiental é o *quorum sensing*. Trata-se de uma resposta multicelular na população que forma o biofilme cuja atividade depende da densidade populacional bacteriana local (59). É um processo de comunicação bacteriano que utiliza substâncias

autoindutoras como sinalização. Em bactérias Gram-negativas, lactonas do tipo homoserinas são liberadas para fora da célula e quando a população bacteriana atinge determinado nível, atuam como indutores de expressão de genes de virulência e formação de biofilme (56).

Cateteres venosos centrais, sondas vesicais, próteses articulares, marca-passo e outros dispositivos intracardíacos são indispensáveis para muitos pacientes não tendo substitutos como alternativa, apresentando alto risco para aquisição e infecções relacionadas à formação de biofilme. Estes dispositivos muitas vezes acabam sendo sítios de infecção para microrganismos oportunistas como estafilococos coagulase-negativos e *P. aeruginosa* (60).

A colonização de cateteres venosos centrais pode acontecer com a formação de biofilme tanto na superfície externa quanto no lúmen dos cateteres por microrganismos como *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Candida* sp., *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae* (61).

Próteses valvares podem sofrer colonização com conseqüente formação de biofilme. Durante o procedimento cirúrgico, lesões geradas podem levar ao acúmulo de fibrina e plaquetas tanto na ferida operatória quanto no dispositivo com risco de infecção, principalmente por *S. aureus*, estreptococos, BGNNH, *Candida* sp. e enterococos (54).

Com a formação de biofilme e conseqüentemente de vegetações, o risco de eventos embólicos aumenta dramaticamente. Segundo a *American Heart Association* e a *European Society of Cardiology* vegetações maiores que 10 mm possuem alto risco de embolização, sendo utilizado como um dos indicadores de cirurgia precoce para evitar esses eventos diminuindo morbimortalidade (19, 62) embora reconhecidamente o risco embólico diminua expressivamente após 2 semanas de uso de antimicrobianos.

#### **2.4. Manifestações Clínicas**

As manifestações clínicas da EI podem ser as mais variadas possíveis. William Osler em 1885 descrevia que poucas doenças apresentam tantas dificuldades para se chegar ao diagnóstico como a endocardite (63). Mais de 100 anos depois, ainda encontramos desafios no diagnóstico devido à gama de manifestações clínicas que o quadro de EI pode apresentar. É uma condição que pode ser considerada em qualquer paciente com quadro infeccioso de origem desconhecida, ou mesmo febre na presença de fatores de risco associados às EI.

As manifestações clínicas em um quadro de sepse podem se apresentar desde mal-estar geral ao choque, influenciado pela virulência do agente etiológico e resposta inflamatória do hospedeiro (47, 64). Pacientes com bacteremia persistente e inexplicada devem ser investigados para EI. Principalmente quando há crescimento em hemoculturas de patógenos fortemente relacionados à condição, como *S. aureus* e enterococos em pacientes oriundos da comunidade sem outro foco infeccioso aparente, de estreptococos do grupo *viridans* ou grupo *bovis*, e de HACEK (65).

O exame físico pode mostrar sinais clínicos e sintomas diversos. A febre é o achado clínico mais comum, podendo estar presente em até 90% dos casos. Outros achados como astenia, anorexia e/ou perda de peso também podem ser encontrados. Sintomas comuns no quadro clínico da doença são mialgia, cefaléia, artralgia, sudorese noturna e dispnéia. Esplenomegalia também pode ser encontrada em 10 a 25% das séries de casos (19, 62, 66, 67).

Petéquias podem ser observadas em mais de 2% dos pacientes com EI, geralmente em extremidades, podendo também ser encontradas em membranas mucosas, assim como hemorragias subungueais. Devido à presença de lesões valvares ou em outros locais do endocárdio, sopros cardíacos de regurgitação valvar nova podem ser auscultados ao exame físico inicial em mais de 40% destes pacientes (34, 67, 68).

Diferentemente das hemorragias subungueais que podem ser encontradas em outras condições clínicas, há manifestações com surgimento de lesões fortemente sugestivas de EI, considerados sinais oslerianos ou clássicos de EI. Dentre elas, encontramos as lesões de Janeway, caracterizadas por lesões maculares eritematosas hemorrágicas encontradas nas palmas das mãos e dos pés dos pacientes com EI, os nódulos de Osler que são lesões nodulares dolorosas em polpas digitais e lesões retinianas denominadas manchas de Roth (69). Embora clássicas, essas manifestações são infrequentes, tendo menos de 10% de frequência em séries recentes (34, 35).

Resultados de exames de rotina laboratorial também são inespecíficos. Parâmetros inflamatórios como proteína-C reativa titulada (PCR-T) e velocidade de hemossedimentação (VHS) podem ter valores aumentados. Valores hematimétricos também podem se mostrar alterados. Fator reumatóide pode se encontrar positivo em muitos casos de EI. À urinálise, não é incomum encontrarmos hematúria microscópica e por vezes piúria. Ao exame eletrocardiográfico, distúrbios e alterações de condução elétricas como bloqueios atrioventriculares e intraventriculares podem ser visualizadas, principalmente em pacientes com próteses valvares (70-72).

## 2.5. Fatores de Risco

O sexo masculino é predominantemente o mais afetado pela EI. A maioria dos casos de EI em séries relatadas na Europa e nos Estados Unidos ocorreu em pacientes com mais de 60 anos (31, 73-77).

Usuários de drogas injetáveis parecem ser uma população susceptível devido à possibilidade de carreamento da microbiota da pele, de materiais e de drogas contaminadas para a corrente sanguínea (78).

Dentre um dos principais fatores de risco para EI, encontramos as doenças cardíacas estruturais, podendo ser observadas em alguns estudos em mais de 70% dos casos de EI (27, 79). Doenças valvares como o prolapso mitral, doenças aórticas e valvopatia reumática também são condições comuns encontradas em pacientes com EI (79, 80). Doenças cardíacas congênitas como estenose aórtica, valva aórtica bicúspide e defeitos do septo ventricular podem aumentar o risco de EI (81).

A presença de valvas protéticas é vista em até 20% dos casos de EI, representando um importante fator de risco para a condição (82). Dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI) como marca-passo e desfibriladores também podem levar ao quadro de EI (83).

Infecções dentárias e higiene oral precária estão associados a um risco maior de EI por bactérias que compõem a microbiota bacteriana bucal (84).

O risco de EI em pacientes com implante percutâneo de valva aórtica parece ser similar com o de pacientes com valva protética (85). BGNNH não são encontrados com frequência nessas condições, sendo poucos os relatos de casos encontrados na literatura (86).

Dispositivos intravasculares como acessos venosos centrais para hemodiálise ou administração de medicações estão fortemente associados ao risco de EI devido à possibilidade de bacteremia a partir do dispositivo, tanto no âmbito hospitalar como em locais extra-hospitalares de assistência à saúde (33, 87).

## 2.6. Diagnóstico

O diagnóstico de EI por vezes pode ser um processo desafiador e o seu atraso está associado a maior morbidade e mortalidade (87). Pode ser estabelecido a partir das manifestações clínicas apresentadas pelo paciente, hemoculturas e pelo exame ecocardiográfico (66). Apesar da presença de bacteremia e da importância da hemocultura para o diagnóstico de EI, quadros da doença com hemoculturas

negativas podem ser encontradas em até 69,7% (88) em algumas séries de casos devido principalmente ao uso prévio de antimicrobianos, e em menor proporção, por ser o agente etiológico da EI um patógeno de difícil cultivo (como *Bartonella* sp. e *Coxiella burnetii*) sendo a realização de exames sorológicos específicos e de reação em cadeia da polimerase (PCR) das valvas, nos pacientes que são operados, uma importante ferramenta na identificação do agente etiológico da EI (89).

Crítérios diagnósticos são ferramentas importantes podendo ser utilizados no diagnóstico de diversas doenças. Para a EI, os critérios modificados de Duke (2) tem papel fundamental no seu diagnóstico a partir da suspeição clínica, dividindo os pacientes em casos definitivos, prováveis ou rejeitados (Quadros 1 e 2).

Outros exames também são importantes para maior avaliação de manifestações embólicas à distância, como tomografias computadorizadas ou angiotomografia computadorizada de tórax (em EI de lado direito), tomografias de abdome e sistema nervoso central na EI de lado esquerdo do coração, mesmo sem manifestação clínica correspondente, além de eletrocardiograma para avaliação de alterações de condução cardíaca elétrica (62).

Devido à sensibilidade maior que a tomografia para a detecção de alterações em sistema nervoso central, a ressonância magnética nuclear de crânio pode ser utilizada para a avaliação de complicações neurológicas e principalmente na contribuição diagnóstica para casos de EI que não apresentam definição pelos critérios modificados de Duke ou sem sintomatologia neurológica (62).

Com o surgimento de métodos de imagem híbridos que envolvem a radiologia convencional com medicina nuclear, exames como a tomografia com emissão de pósitrons e cintilografia, tem sido utilizados como métodos complementares para o diagnóstico de EI de difícil diagnóstico (90, 91).

**Quadro 1:** Diagnóstico de EI pelos critérios modificados de Duke com suas definições

<p><b>Crítérios Maiores</b></p>	<p><b>1. Hemoculturas Positivas para EI (1 dos seguintes):</b>          Microrganismos típicos consistentes com EI em 2 amostras separadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>- Estreptococos do grupo <i>viridans</i>, incluindo os novos gêneros <i>Granulicatella</i> sp. e <i>Abiotrophia defectiva</i></li> <li>- Estreptococos do grupo <i>bovis</i></li> <li>- Grupo HACEK</li> <li>- Enterococos adquiridos na comunidade na ausência de foco primário,</li> </ul> <p><b>OU</b></p> <p>Hemocultura persistentemente positiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Para microrganismos que são típicos de EI – Pelo menos em 2 amostras de hemoculturas coletadas com mais de 12 horas de diferença</li> <li>- Todas as 3 amostras, ou a maioria de mais que 4 hemoculturas coletadas (com a 1ª e última amostra com pelo menos 1 hora de intervalo entre elas)</li> </ul> <p>Uma amostra de hemocultura positiva para <i>Coxiella burnetii</i> ou títulos de anticorpo IgG fase 1 &gt; 1:800</p> <p><b>2. Evidência de Envolvimento Endocárdico (1 dos seguintes):</b>          Ecocardiograma positivo para EI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vegetação (massa intracárdica oscilante em valva ou em estruturas de suporte, no trajeto de regurgitações, ou em material implantado) na ausência de possíveis alterações anatômicas explicáveis, <b>OU</b></li> <li>- Abscesso, <b>OU</b></li> <li>- Nova deiscência de prótese valvar</li> </ul> <p>Nova regurgitação valvar</p>
<p><b>Crítérios Menores</b></p>	<p>Pré-disposição: Uso de drogas intravenosas ou presença de condição predisponente (prótese valvar, ou uma lesão valvar associada ao aumento de regurgitação ou turbilhonamento)</p> <p>Febre – Temperatura maior ou igual a 38 graus</p> <p>Fenômenos vasculares – Glomerulonefrites, nódulos de Osler, Manchas de Roth, ou fator reumatóide</p> <p>Evidência microbiológica – Cultura positiva que não confere critério maior, <b>OU</b> evidência sorológica de infecção ativa microrganismo consistente com EI</p>
<p>Fonte: Adaptado de Li <i>et al</i> 2000</p>	

**Quadro 2:** Diagnóstico de EI pelos critérios modificados de Duke

<b>El definitiva é estabelecida na presença de um dos seguintes critérios:</b>
<b>Critério Patológico</b>
Lesões patológicas – Vegetação ou abscesso intracardíaco com sinais de EI ativa em estudo histológico
Microbiológico – Demonstrado por cultura ou estudo histopatológico de lesões cardíacas
<b>Critério Clínico</b>
Utilizando os critérios citados no quadro 1:
2 critérios maiores <b>OU</b>
1 critério maior e 3 critérios menores <b>OU</b>
5 critérios menores
<b>El possível</b>
Presença de 1 critério maior e 1 menor <b>OU</b> 3 critérios menores
<b>El rejeitada</b>
Outro diagnóstico confirmado para o quadro <b>OU</b>
Resolução do quadro clínico ocorre antes ou igual a 4 dias do início da antibioticoterapia <b>OU</b>
Sem evidências de EI em autópsias ou cirurgias
Fonte: Adaptado de Li <i>et al</i> 2000

Embora os critérios modificados de Duke sejam amplamente aceitos, eles têm a sensibilidade de 80%. Modificações foram propostas, como os critérios menores de St. Thomas, que aumentam a sensibilidade para cerca de 91% (92). Estes são apresentados no quadro 3.

**Quadro 3:** Critérios Menores de St. Thomas para o diagnóstico de endocardite infecciosa

Diagnóstico de esplenomegalia de início recente
Diagnóstico de baqueteamento digital de início recente
Hemorragias subungueais
Petéquias
VHS elevado*
PCR-T elevado**
Hematúria microscópica***
Acesso Venoso Central ou Periférico
VHS – Velocidade de Hemossedimentação, PCR-T – Proteína C-reativa titulada * Considerado elevado quando maior que 1 vez e meia o limite superior da normalidade. VHS > 30 mm/h para pacientes < 60 anos; VHS > 50 mm/h para pacientes > 60 anos;** Considerado elevada se maior que 10 mg/dL;*** Desconsiderada em pacientes com urinocultura positiva, mulheres durante período menstrual, doença renal crônica avançada e uso de sonda vesical Fonte: Adaptado de Lamas e Eykyn, 1997

## 2.7. Microbiologia

A microbiologia encontrada nas EI é extremamente variada nas diferentes populações analisadas, na presença de distintos fatores de risco e faixa etária.

Em muitos estudos, os principais agentes etiológicos encontrados são *S. aureus*, estreptococos do grupo *viridans*, enterococos, estafilococos coagulase-negativos, estreptococos do grupo *bovis*, outros estreptococos, BGNNH, bactérias do grupo HACEK e por último fungos (34, 93). No entanto, estudos realizados em países subdesenvolvidos, mostram que estreptococos do grupo *viridans* é o principal agente etiológico das EI possivelmente devido à grande prevalência de doença reumática nesses países (4).

### 2.7.1. Bactérias Gram-negativas Causadoras de Endocardite Infecciosa

O grupo de bactérias Gram-negativas HACEK é formado por germes de crescimento lento, com características bastante heterogêneas entre si e que frequentemente colonizam a cavidade orofaríngea, sendo ao longo das últimas décadas um grupo bastante conhecido como causador de EI (68). Devido as suas características microbiológicas de crescimento, pode ocorrer atraso no crescimento e

identificação com consequente diagnóstico tardio (94, 95). Sua incidência é extremamente baixa com números decrescentes ao longo dos anos com menos de 5% dos casos totais de EI (23, 28, 32, 34, 35, 96)

O patógeno do grupo HACEK mais comum nos relatos da literatura é o *Haemophilus* spp. (97), acometendo mais adultos de meia idade com relato de procedimentos dentários e doenças cardíacas prévias (68, 98).

Por outro lado, infecções gerais causadas por BGNNH tem aumentado devido à dispersão facilitada desses agentes, aumento da utilização de dispositivos invasivos, principalmente acessos vasculares, envelhecimento populacional e internações hospitalares prolongadas, gerando alta mortalidade e elevados custos aos sistemas de saúde (13).

O principal grupo de BGNNH relatado na literatura como causador de EI é o de bactérias não fermentadoras que incluem as espécies *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Burkholderia cepacia* e *Stenotrophomonas maltophilia*. Em recente estudo epidemiológico nos Estados Unidos, este grupo correspondeu a 70% das EI por BGNNH sendo *Pseudomonas aeruginosa* (68%) o principal agente (25). Dentre o grupo de BGNNH fermentadoras causadoras de EI, a família *Enterobacteriaceae* é uma das mais relevantes sendo *Klebsiella* spp. e *Enterobacter cloacae* os agentes mais comuns (25, 99). Um estudo do grupo ICE, e mais recentemente uma série de casos argentina e uma coorte italiana mostraram que o principal agente de EI por BGNNH foi *Escherichia coli* provavelmente relacionado a altos índices de bacteremias de origem urinária e de altas taxas de utilização de cateteres vesicais (1, 13, 100). A incidência de casos de EI por BGNNH varia na literatura, podendo ir de 2% a 6% em algumas séries de casos, com os estudos mais recentes mostrando maiores incidências. Estes crescentes números provavelmente estão relacionados à presença de dispositivos cardíacos, vasculares, procedimentos médicos invasivos, hospitalização recorrente e alto grau de imunossupressão dos pacientes (1, 3-5, 98). São poucas as descrições de série de casos de EI por BGNNH encontrados na literatura, com a maioria dos estudos encontrados sendo de relatos de caso. O quadro 4 resume os principais achados das séries de casos de EI por BGNNH.

Mecanismos de resistência antimicrobiana associada às BGNNH tem aumentado vertiginosamente em todo o planeta gerando um grande desafio no tratamento clínico das EI causadas por esses patógenos (101). Até o momento não há diretrizes clínicas e diagnósticas de EI causada por BGNNH, além do mais, não se

sabe em que momento podemos recomendar a cobertura antimicrobiana empírica para EI causada por BGNNH.

**Quadro 4:** Resumo das Séries de Casos de EI por BGNNH publicadas, anos 2005-2020

Autor, Ano	Período do Estudo	Localização do Estudo	N (pacientes com EI por BGNNH)	Aquisição Nosocomial/ACS	Idade em mediana (IIQ)	Sexo - Homens	Microrganismos Mais Comumente isolados	Estruturas Afetadas	Tratamento Cirúrgico	Mortalidade
Morpeth <i>et al.</i> , 2007	2000 a 2005	Multicêntrico Internacional	49/2761 (1.8%)	18/46 (39%)/8/46 (17%)	63 (50-71)	29/49 (59%)	<i>E. coli</i> 14/49 (28%) e <i>P. aeruginosa</i> 11/49 (22%)	VN 20/49 (41%), VP 29/49 (59%), DCEI ND	25/49 (51%)	12/49 (24%)
Ertugrul <i>et al.</i> , 2019	2007 a 2016	Multicêntrico, Turquia	26	16/26 (61%)	53 (28-84)	11/26 (42%)	<i>P. aeruginosa</i> 7/26 (27%) e <i>E. coli</i> 7/26 (27%)	VN 21/26 (81%), VP 5/26 (19%), DCEI 1/26 (4%)	10/26 (38%)	6/26 (23%)
Burgos <i>et al.</i> , 2018	1998 a 2016	Unicêntrico, Argentina	24/355 (6.7%)	ND	72 (ND)	17/24 (71%)	<i>E. coli</i> 6/24 (25%) e <i>P. aeruginosa</i> 5/24 (21%)	VN 6/24 (25%), VP 11/24 (45.8%), DCEI 7/24 (29%)	9/24 (37%)	5/24 (21%)
Falcone <i>et al.</i> , 2018	2004 a 2011	Multicêntrico, Itália	58/1722 (3.3%)	24/58 (41%)/2/58 (3%)	69.5 (57.75-77)	39/58 (67%)	<i>E. coli</i> 18/58 (31%) e <i>Pseudomonas</i> sp. 11/58 (19%)	VN 34/58 (59%), VP 16/58 (28%), DCEI 8/58 (13%)	25/58 (43%)	8/58 (14%)
Veve <i>et al.</i> , 2020	2011 a 2019	Unicêntrico, EUA	43	ND	40 (31-50)	22/43 (51%)	<i>P. aeruginosa</i> 30/43 (68%) e <i>S. marcescens</i> 9/43 (20%)	VN 30/43 (70%), VP 13/43 (30%), DCEI 2/43 (1%)	10/43 (23%)	20/43 (47%)
Trifunovic <i>et al.</i> , 2018	2008 a 2015	Unicêntrico, Sérvia	9/246 (3.7%)	ND	ND	ND	<i>P. aeruginosa</i> 4/9 (44%) e <i>K. pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter</i> sp., <i>E. coli</i> , <i>Achromobacter denitrificans</i> , <i>Citrobacter</i> sp., ambas com 1/9 (11%)	ND	ND	ND
Loubet <i>et al.</i> , 2015	2009 a 2014	Unicêntrico, França	12/300 (4%)	2/12 (17%)/2/12 (17%)	51 (44-74)	8/12 (66%)	<i>E. coli</i> 4/12 (33%) e <i>P. aeruginosa</i> 3/12 (25%)	VP 8/12 (67%), VN e DCEI 0/12 (0%)	7/12 (58%)	1/12 (8%)

BGNNH – Bacilo Gram-negativo Não-HACEK, ACS – Associado aos Cuidados de Saúde, VN – Válva Nativa, VP – Válva Protética, DCEI – Dispositivo Cardíaco Eletrônico Implantável, ND – Não Divulgado

## 2.8. Mecanismo de Resistência de Gram-negativos

Infecções causadas por bactérias multirresistentes (BMR) são um desafio da medicina moderna com muitos casos apresentando pouca ou nenhuma opção antimicrobiana para o tratamento adequado (102) devido principalmente à escassez de antibióticos desenvolvidos nas últimas décadas como novos arsenais terapêuticos contra BMR (103). Quadros infecciosos causados por bactérias Gram-negativas multirresistentes (BGNMR) por vezes são intratáveis devido à grande apresentação de mecanismos de resistente evidenciados por esse grupo de microrganismos.

De acordo com agências internacionais de saúde, aproximadamente 2/3 das mortes causadas por BMR na Europa são causadas por bactérias Gram-negativas (104). São também o principal grupo causador de infecções relacionadas à assistência em saúde como pneumonias associadas à ventilação mecânica, infecções primárias de corrente sanguínea relacionadas à cateter venoso central, infecções de trato urinário relacionadas à presença de cateter vesical e infecções de sítio cirúrgico (105). BGNMR como *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli* e *B. cepacia* possuem elevados níveis de resistência antimicrobiana (106, 107).

No Brasil, estudos mostram que os principais patógenos isolados em infecções relacionadas à assistência de saúde são *K. pneumoniae* seguida de *P. aeruginosa*, *A. baumannii* e *S. aureus*, sendo a infecção primária de corrente sanguínea associada a cateter venoso central e de trato urinário na presença de sonda vesical as principais infecções encontradas dentro dos hospitais brasileiros (108, 109).

O tratamento dessas infecções tem se tornado extremamente difícil uma vez que os agentes etiológicos apresentam mecanismos de resistência amplos aos principais antimicrobianos. No caso de *K. pneumoniae* e de bactérias da família *Enterobacteriaceae* a aquisição de múltiplas enzimas do grupo das  $\beta$ -lactamases incluindo as carbapenemases tem conferido resistência a penicilinas, monobactâmicos, cefalosporinas e carbapenêmicos. Este último grupo, por vezes, é um dos últimos recursos para o tratamento de infecções por BGNMR, e quando há resistência a essas drogas, restam apenas polimixinas e outros poucos grupos de antimicrobianos como opção terapêutica. Em alguns países, a resistência a carbapenêmicos ultrapassa 50% de todos os isolados de *K. pneumoniae* (110).

*P. aeruginosa* e *B. cepacia* podem ser intrinsecamente resistentes a uma série de antibióticos principalmente por alterações de permeabilidade de membrana e grande repertório de bombas de efluxo presentes na membrana externa desses isolados (111). Somado a esses mecanismos, *P. aeruginosa* também possui grande

material genético podendo adquirir facilmente genes de outras bactérias tornando-as capazes de sobreviver na maioria dos ambientes e resistentes à maioria dos agentes antimicrobianos disponíveis (112).

Essa plasticidade das BGNMR pode ser intrínseca, adaptativa ou adquirida. A resistência intrínseca se refere a propriedades inerentes ao microrganismo que limita a ação de antimicrobianos como a permeabilidade de membrana e a expressão constitutiva de bombas de efluxo. Resistência adaptativa é a capacidade do patógeno em se adaptar e resistir a condições de estresse através de alterações genéticas. Estas adaptações podem ajudar o microrganismo a sobreviver quando possui limitação de nutrientes, por exemplo. Resistência adquirida é quando um organismo antes sensível a um antimicrobiano se torna resistente a essa droga a partir da aquisição de genes ou de mutações do seu genoma (102). Um exemplo de resistência adquirida é a dispersão de plasmídeos que codificam genes produtores de enzimas  $\beta$ -lactamases gerando resistência aos  $\beta$ -lactâmicos (113).

O impacto das infecções causadas por BGNMR, incluindo as EI, não pode ser subestimado. Maior mortalidade a despeito de esquemas antimicrobianos amplos tem sido relatada no tratamento das EI por BMR. (13).

Monitorização contínua de aquisição e circulação de BMR deve ser realizada, assim como a implementação de boas práticas e vigilância de processos de dispositivos invasivos nas unidades hospitalares na tentativa de diminuir o surgimento, dispersão e infecção por esses patógenos.

## **2.9. Complicações**

As complicações das EI podem ser diversas, desde alterações cardíacas, renais, neurológicas, musculoesqueléticas, pulmonares, podendo se apresentar de forma única ou simultânea. Essas complicações podem ser diretas ou relacionadas ao quadro sistêmico da EI (formação de êmbolos ou processos imune-inflamatórios).

A insuficiência cardíaca é a principal complicação e causa de morte nas EI, estando presente em 32 a 71% dos quadros (34, 78). Em diversos estudos, *S. aureus* é o agente mais correlacionado à complicação. Nas EI causadas por BGNMH, podemos encontrar insuficiência cardíaca como complicação em até 30% dos casos (13).

A destruição de folhetos, formação de abscesso e outras alterações na valva cardíaca levando à grave regurgitação e consequente insuficiência cardíaca (114).

Os resultados de estudos anteriores mostram que nas EI causadas por BGNNH o tamanho das vegetações encontradas nos exames ecocardiográficos foi maior que nas EI de outras etiologias, podendo ser um fator de risco de embolizações para o próprio coração ou à distância (1, 13, 14, 25, 34, 99).

Abscessos perivalvares podem ser encontrados e alterações eletrocardiográficas podem ser um sinal dessa complicação (115). Esta complicação também parece ser mais prevalente em EI causadas por BGNNH que nas demais etiologias, podendo gerar bacteremia persistente e falha ao tratamento clínico com antimicrobianos, necessitando de intervenção cirúrgica (25, 99).

Embolização à distância é outra complicação bastante encontrada nas EI podendo gerar sequelas em até 44% dos pacientes (23, 34, 35, 116). Evidências de embolização a distância tem sido mostrada com maior incidência nas EI por BGNNH (13, 76, 99).

## **2.10. Tratamento Clínico**

O tratamento antimicrobiano das EI tem como objetivo a erradicação da infecção. Por vezes, o tratamento cirúrgico ou retirada de dispositivos invasivos como cateteres intravasculares e cabos de marca passo são necessários, por proporcionarem a remoção de materiais e focos infectados. Regimes antimicrobianos bactericidas se mostram mais eficazes que aqueles com drogas bacteriostáticas (44, 117, 118). Associação de aminoglicosídeos que atuam sobre a síntese protéica, com antibióticos que inibem a formação de parede celular para a ampliação de atividade bactericida, tem sido utilizada amplamente durante o tratamento das EI para redução do tempo total de tratamento.

Um dos principais desafios do tratamento antimicrobiano é a possibilidade de surgimento de cepas resistentes com risco de falha terapêutica. Locais com dificuldade de penetração da droga como vegetações e abscessos podem contribuir para a persistência de focos infecciosos com a possibilidade de surgimento de resistência microbiana aos antibióticos utilizados, favorecendo a propagação e continuidade da infecção (119-121).

Em linhas gerais, o tratamento da EI dura de 2 a 6 semanas, podendo se estender por mais de 6 semanas quando há presença de próteses valvares. Tanto em infecções de valvas quanto próteses, a duração do tempo de tratamento é baseada no primeiro dia de negatificação das hemoculturas. Novo curso de tratamento deve ser iniciado se as culturas de valvas vierem positivas com base na identificação e teste

de sensibilidade do agente etiológico ou a análise histopatológica mostre presença de infecção em atividade (19, 62, 122).

O tratamento empírico de um quadro de EI deve ser individualizado. Para os pacientes com instabilidade hemodinâmica e quadro fortemente sugestivo de EI, recomenda-se o início de antibioticoterapia empírica imediatamente após a coleta de hemoculturas.

A cobertura antimicrobiana nesses casos deve contemplar ação sobre estafilococos, estreptococos e enterococos, tanto em EI de valvas nativas quanto protéticas (19, 62).

Nas EI por BGNNH, devido ao perfil variado dos agentes etiológicos possíveis e a possibilidade de presença de mecanismo de resistência aos principais grupos de antimicrobianos, há dificuldades em se estabelecer protocolos de tratamento empírico. O grupo de colaboradores do ICE recomenda que o tratamento a ser realizado deva ser clínico e cirúrgico, não devendo durar menos que 6 semanas e com esquema antimicrobiano combinado de  $\beta$ -lactâmicos e aminoglicosídeos podendo ou não se associar quinolona (1).

## **2.11. Tratamento Cirúrgico**

Após o diagnóstico de EI, todos os pacientes precisam ser avaliados por uma equipe composta por infectologistas, cardiologistas, ecocardiografistas, radiologistas, neurologistas e cirurgiões cardíacos com experiência nessa condição.

O tratamento cirúrgico pode ser indicado em até 50% dos casos de EI devido a complicações do quadro. O objetivo na realização de cirurgia de forma precoce na fase aguda da doença é a diminuição do risco de progressão para insuficiência cardíaca, do surgimento de alterações estruturais cardíacas irreversíveis e sequelas por complicações de embolizações sistêmicas (19, 62, 123-125).

As indicações de intervenção cirúrgica estão resumidas no quadro 5.

**Quadro 5:** Indicações e prioridades de intervenção cirúrgica na EI

<b>Indicações de Cirurgia</b>	<b>Prioridade</b>
<b>Insuficiência Cardíaca</b>	
Regurgitação aguda grave de VN ou VP aórtica ou mitral, obstrução ou fístula gerando edema pulmonar refratário ou choque cardiogênico	Emergencial
Regurgitação grave de VN ou VP aórtica ou mitral causando insuficiência cardíaca ou ecocardiograma com sinais de pouca tolerância hemodinâmica	Urgente
<b>Infecção Incontrolável</b>	
Infecção local incontrolável (abscesso, pseudoaneurisma, vegetação)	Urgente
Infecção fúngica ou por microrganismo multirresistente	Urgente/Eletivo
Bacteremia persistente em uso apropriado de antimicrobianos e adequado controle de focos metastáticos	Urgente
<b>Prevenção de Eventos Embólicos</b>	
VP com EI causada por estafilococos ou BGNNH	Urgente/Eletivo
VN ou VP aórtica ou mitral com vegetações maiores que 10 mm após 1 ou mais fenômenos embólicos mesmo com tratamento antimicrobiano adequado	Urgente
VN ou VP aórtica ou mitral com vegetações maiores que 10 mm, associado com estenose valvar grave ou regurgitação	Urgente
VN ou VP com vegetações maiores que 15 mm	Urgente
VN – Valva Nativa, VP – Valva Protética, BGNNH – Bacilo Gram-negativo Não-HACEK	
Fonte: Adaptado de Habib <i>et al.</i> , 2015	

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo geral

O objetivo geral deste estudo é avaliar retrospectivamente as características de uma coorte prospectiva de casos de EI causadas por BGN não-HACEK diagnosticados no período de 2006 a 2019 no Instituto Nacional de Cardiologia do Rio de Janeiro, no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, no Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro e no Instituto do Coração da Universidade de São Paulo.

#### 3.2. Objetivos específicos

Objetivos específicos são descrever:

- As espécies de Gram negativos implicadas
- Os fatores de risco associados à aquisição de EI por Gram negativos
- A predisposição valvar e extracardíaca à EI
- Dados ecocardiográficos e laboratoriais
- Complicações e mortalidade associadas
- Perfil de sensibilidade dos Gram-negativos implicados
- Esquema antimicrobiano utilizado no tratamento
- Fatores associados a óbito na EI por Gram negativos não HACEK
- Tratamento cirúrgico

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. Tipo de Estudo**

Este é um estudo de coorte multicêntrico de pacientes adultos incluídos prospectivamente com diagnóstico definitivo de endocardite infecciosa pelos critérios modificados de Duke com avaliação retrospectiva dos casos de EI por BGN não HACEK.

### **4.2. Local e Período do Estudo**

As instituições participantes do estudo foram o Instituto Nacional de Cardiologia do Rio de Janeiro, o Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, o Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro e o Instituto do Coração da Universidade de São Paulo.

Foram avaliados retrospectivamente as características dos casos de EI causadas por BGNNH no período de 2006 a 2019 nas diferentes instituições participantes.

### **4.3. Variáveis do estudo e definições operacionais**

No período de internação hospitalar todos os pacientes foram submetidos à anamnese para levantamento de dados clínicos, submetidos ao exame físico, coleta de sangue para exames laboratoriais e culturas, exame ecocardiográfico (transtorácico ou transesofágico) e avaliação por equipes compostas por infectologistas, cardiologistas e cirurgiões cardíacos quando necessário. Foi utilizada

a ficha padronizada de coleta de dados (*case report form*) do *International Collaboration on Endocarditis* na obtenção dos dados (anexo A), que foram inseridos em planilha própria além de dados sobre procedimentos invasivos anteriores à EI e perfil de sensibilidade dos Gram-negativos.

Dados demográficos, comorbidades, fatores de risco associados à EI (Doença Valvar Prévia, Valvopatia Reumática, presença de cateter venoso central nos últimos 30 dias, realização de cirurgia cardíaca em 1 ano ou procedimento invasivo nos últimos 60 dias, presença de DCEI, de valvas protéticas, imunossupressão, EI prévia, UDI, cardiopatia congênita) foram coletados.

EI foi classificada como endocardite de valva nativa (VN), valva protética (VP) ou relacionada a DCEI de acordo com os achados ecocardiográficos típicos (presença de vegetação, abscesso perivalvar e/ou nova regurgitação paraprotética).

Em relação à forma de aquisição, as EI foram classificadas como comunitárias, nosocomiais ou associadas aos cuidados de saúde. As EI nosocomiais foram definidas como aquelas cujo início dos sinais e sintomas após 48 horas da admissão hospitalar do paciente. As EI associadas aos cuidados de saúde tiveram como definição os quadros que surgiram dentro das 48 horas da internação hospitalar com relato de realização de procedimentos relacionados à assistência de saúde (medicação intravenosa, cuidados com curativos, cuidados de saúde domiciliares, casas de repouso, atendimento em clínicas de hemodiálise) nos últimos 30 dias e/ou internações hospitalares nos últimos 90 dias. As EI comunitárias foram classificadas como aquelas com surgimento de sinais e sintomas dentro das 48 horas de admissão hospitalar na ausência de todos os demais critérios assinalados acima (126).

As EI agudas foram consideradas com o tempo de doença de 4 semanas e os quadros subagudos com mais de 4 semanas (19).

Dados sobre achados e complicações ecocardiográficas foram documentados. Demais complicações clínicas e laboratoriais como eventos embólicos, piora da função cardíaca, disfunção renal e bacteremia persistente também foram coletados. Informações sobre tratamento clínico e cirúrgico, e o desfecho do paciente foram registrados.

Dados microbiológicos foram obtidos a partir da identificação e susceptibilidade aos antimicrobianos por métodos convencionais com o sistema de identificação com o VITEK®2 (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France). Os dados incluem gênero, espécie e teste de sensibilidade de acordo com a interpretação os pontos de corte do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Os microrganismos foram considerados ESBL (produtores de beta-lactamase de espectro ampliado) quando resistentes a

cefalosporinas de 3<sup>a</sup> e ou 4<sup>a</sup> geração e MDR (multidroga resistentes) quando resistentes a pelo menos uma droga em três ou mais classes de antimicrobianos (127, 128).

Também foi utilizada a reação de polimerização em cadeia (PCR) para a identificação etiológica das EI por BGNNH a partir de tecidos valvares cirurgicamente removidos (129, 130).

A mortalidade foi atribuída ao quadro de EI caso as hemoculturas se mantivessem persistentemente positivas no momento do óbito do paciente com o mesmo patógeno atribuído inicialmente ao quadro, e/ou a morte tenha ocorrido sem a resolução do quadro clínico de EI, e/ou após o diagnóstico de EI sem outra causa explicável, e/ou a morte tenha ocorrido por complicações pela EI documentadas, e/ou achados de autópsia para EI.

#### **4.4. Critérios de Inclusão**

A inclusão dos pacientes foi realizada a partir da avaliação retrospectiva, pelos investigadores em suas instituições, de pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de EI definitiva por BGNNH realizado a partir dos critérios de Duke modificados e de hemocultura positiva para os patógenos em questão.

#### **4.5. Critérios de Exclusão**

Foram excluídos do estudo todos os participantes menores de 18 anos, sem dados microbiológicos, de imagem ou clínicos condizentes com o quadro de EI, e/ou presença de culturas polimicrobianas.

#### **4.6. Aspecto Éticos**

Todos os participantes incluídos concordaram com sua participação do estudo a partir da assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local. O INC e as demais instituições são participantes de uma coorte internacional (ICE), sendo o estudo aprovado pelo CEP sob o número 080/2005 no INC. O presente projeto desta dissertação foi submetido e aprovado pelo CEP em 28 de maio de 2019 com o número de parecer 3.352.185.

#### 4.7. Análise Estatística

Os dados foram analisados por estatística descritiva e apresentados como frequências. Variáveis quantitativas foram expressas como média e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartil dependendo da sua distribuição normal ou não normal. Testes de proporção (chi-quadrado e correção de Fisher) foram aplicados para a análise de fatores associados a óbito. Os dados estatísticos foram analisados utilizando pacotes de softwares disponíveis comercialmente (R, versão 3.5.3 e Jamovi, versão 1.1.6.0).

### 5. RESULTADOS

Foram identificadas 38 EI definitivas pelos critérios modificados de Duke com hemoculturas positivas causadas por BGNNH durante o período de 2006 a 2019 nas 4 instituições participantes do estudo. A frequência de EI por BGNNH foi de 16/371(4,3%) no INC, de 10/528(1,9%) no INCOR, de 6/109(5,5%) no HUPE, e de 6/146(4,1%) na HUCFF, sendo de 38/1154 (3,3%) dentre todos os pacientes envolvidos. Houve predomínio do sexo masculino, com 25/38(65,8%) e a mediana de idade foi de 57(IIQ 43-69).

A tabela 1 apresenta características demográficas e doenças associadas. Dentre as doenças cardíacas prévias, encontramos em metade dos pacientes insuficiência cardíaca prévia (ICC), seguida de 10 pacientes (26,3%) com doença arterial coronariana (DAC), seis (15,8%) apresentando doença reumática progressiva; nenhum dos pacientes analisados possuía relato de doença congênita cardíaca. Além de ICC, outras comorbidades importantes em frequência foram a insuficiência renal crônica (IRC) identificada em dezessete (44,7%) dos pacientes, estando 10 (26,3%) em hemodiálise, e o diabetes *mellitus* (DM) identificado em 7 (18,4%).

**Tabela 1:** Características e dados demográficos em 38 pacientes com EI por BGNNH, 2006-2019

Variável, <i>n</i> (%) ou mediana (IIQ)	<i>n</i> = 38
Características	
Idade em anos	57 (43-69)
Sexo, masculino	25 (65,8%)
ICC	19 (50%)
DAC	10 (26,3%)
Valvopatia Reumática	6 (15,8%)
Cardiopatía Congênita	0 (0%)
IRC	17 (44,7%)
Hemodiálise	10 (26,3%)
Tabagismo	6 (15,8%)
DPOC	2 (5,3%)
DM	7 (18,4%)
Doença Autoimune	1 (2,6%)
HIV-1	0 (0%)
Malignidade	1 (2,6%)
UDI	0 (0%)

ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva, DAC – Doença Arterial Coronariana, IRC – Insuficiência Renal Crônica, DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, DM – Diabetes *mellitus*, HIV – Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, UDI – Usuário de droga injetável

As estruturas mais frequentemente afetadas na EI causada por BGNNH estão apresentadas na Tabela 2.

**Tabela 2:** Estruturas afetadas em 38 casos de EI causada por BGNNH, 2006-2019.

Variável, <i>n</i> (%)	<i>n</i> = 38
EI VN	12 (31,6%)
EI VP	18 (47,3%)
EI por dispositivo	4 (10,5%)
EI VN + VP	2 (5,3%)
EI VN + dispositivo	2 (5,3%)

EI – Endocardite Infecciosa, VN – Valva nativa, VP – valva protética

Quanto à temporalidade de início de sintomas, trinta e dois (84,2%) casos iniciaram o quadro de forma aguda e 6 (15,8%) pacientes com quadro subagudo. Dentre o local de aquisição da infecção, vinte (52,6%) das EI por BGNH foram adquiridas dentro de hospitais, dez (26,3%) associadas aos cuidados de saúde extra-hospitalares e 8 (21,1%) casos adquiridos na comunidade.

Possíveis fatores de risco associados à EI por BGNNH são apresentados na Tabela 3. Doença valvar prévia foi encontrada em quase 2/3 dos pacientes, e desses, em um quarto (6/24) havia valvopatia reumática. A presença de cateteres vasculares centrais foi vista em mais de um terço dos pacientes, enquanto DCEI foram identificados cerca de um quinto das EI por BGNNH.

**Tabela 3:** Fatores de Risco para EI por BGNNH em 38 pacientes, 2006-2019.

Variável, % (n) ou mediana	n = 38
Doença Valvar Prévia	63,2% (24)
Valvopatia Reumática	15,8% (6)
Cateter Venoso Central	34,2% (13)
DCEI	21,1% (8)
Imunossupressão	5,3% (2)
EI prévia	7,9% (3)
UDI	0% (0)
Cardiopatía Congênita	0% (0)

DCEI – Dispositivo Cardíaco Eletrônico Implantável, EI – Endocardite Prévia, UDI – Usuário de Droga Injetável

Todos os 38 pacientes foram submetidos a exames ecocardiográficos cujos resultados estão apresentados na tabela 4.

**Tabela 4:** Achados Ecocardiográficos em 38 pacientes com EI por BGNNH, 2006-2019.

Variável, <i>n</i> (%)	<i>n</i> = 38
Vegetação em valva aórtica	17 (44,7%)
Vegetação em valva mitral	16 (42,1%)
Vegetação em valva tricúspide	4 (10,5%)
Vegetação em cabo de DCEI	8 (21,1%)
Nova Regurgitação	5 (13,2%)
Abscesso perivalvar	1 (2,6%)
Deiscência de prótese	1 (2,6%)
Perfuração de Valva	1 (2,6%)
Pseudoaneurisma/Fístula	2 (5,2%)
Tamanho em mediana (amplitude) da vegetação em milímetros	11 (5-21)

DCEI – Dispositivo Cardíaco Eletrônico Implantável

Dentre os procedimentos invasivos identificados previamente nas EI por BGNNH, a maior parte, 22 (57,9%) dos pacientes foram submetidos à cirurgia cardíaca e mais de um terço apresentava cateter venoso central. A tabela 5 mostra os procedimentos invasivos prévios.

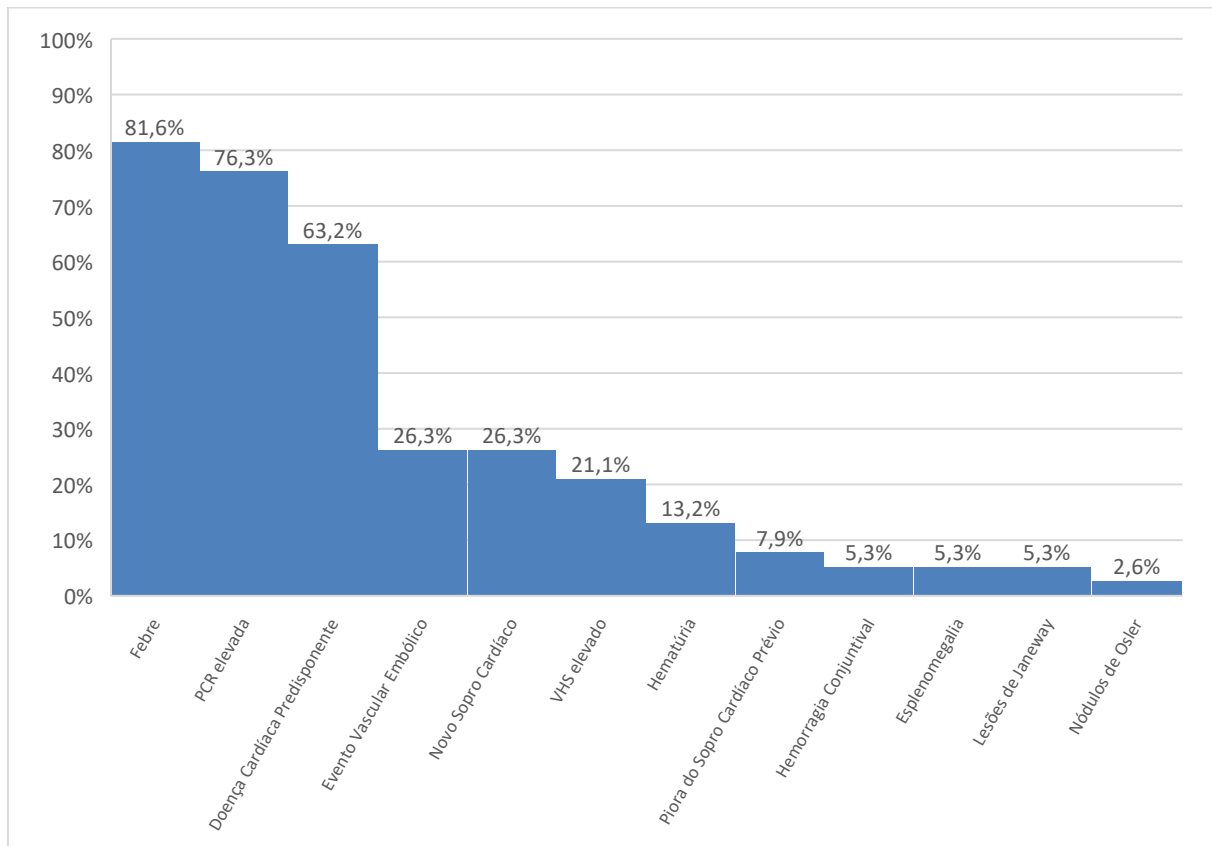
**Tabela 5:** Procedimentos Invasivos Prévios em 38 pacientes com EI por BGNNH, 2006-2019.

Variável, <i>n</i> (%)	<i>n</i> = 38
Cirurgia Cardíaca	22 (57,9%)
Presença de Cateter Venoso Central	13 (34,2%)
Outras Cirurgias ou Procedimentos invasivos*	12 (31,57%)

\*Colonoscopia, endoscopia digestiva alta, procedimento urológico

O principal achado clínico foi a febre com 31/38 (81,58%) dos casos e dentre os achados laboratoriais a proteína-C reativa com 29/38 (76,31%) das EI por BGNNH. Os resultados estão exibidos no gráfico 1.

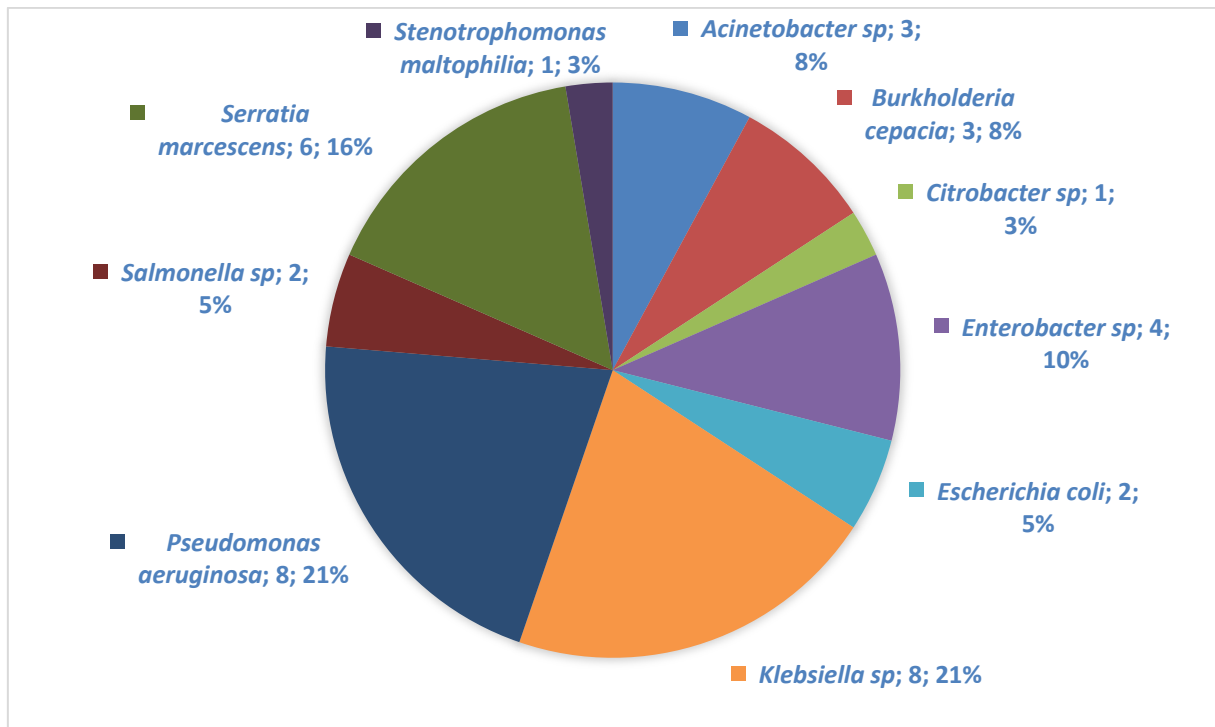
**Gráfico 1:** Achados clínicos e laboratoriais em 38 pacientes com EI por BGNNH, 2006-2019.



PCR-T=proteína-C reativa titulada; VHS=velocidade de hemossedimentação

O diagnóstico microbiológico dos 38 casos foi realizado por hemoculturas. A mediana do número de hemoculturas positivas foi de 3 com IIQ de 2,25-4,75. Houve também crescimento microbiano em 4 (10,5%) culturas de cabos de DCEI, duas (5,3%) culturas de valvas e em uma (2,6%) válvula houve positividade por metodologia molecular por reação em cadeia da polimerase (PCR).

O gráfico 2 apresenta os agentes etiológicos nos 38 pacientes com EI por BGNNH. Dentre os grandes grupos bacterianos, encontramos as enterobactérias com 23/38 (60,52%) dos casos e o grupo de bactérias não-fermentadoras com 15/38 (39,47%). Os agentes etiológicos por gênero e espécie mais encontrados nas EI por BGNNH foram *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella* sp com 8 (21%) cada, seguido da *Serratia marcescens* com 6 (16%). Os dois casos de EI por *Salmonella* foram de origem comunitária, enquanto para as demais enterobactérias, cinco (5/21, 23,8%) foram de origem comunitária.

**Gráfico 2:** Perfil Microbiológico em 38 pacientes com EI por BGNNH, 2006-2019

A maioria das infecções foi causada por BGNNH pan-susceptíveis 30/38 (79%). A tabela 6 descreve o perfil de sensibilidade dos principais grupos de microrganismos encontrados.

**Tabela 6:** Perfil de sensibilidade dos agentes etiológicos de 38 casos de EI por BGNNH, 2006-2019

Variável, n (%)	n = 38
Enterobactérias pan-susceptível*	17 (44,7%)
Enterobactéria ESBL*	5 (13,2%)
Enterobactéria MDR*	1 (2,6%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> pan-susceptível	8 (21,1%)
Outras pan-susceptível**	5 (13,2%)
Outras MDR**	2 (5,3%)

\**Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter sp.*, *Enterobacter sp.*, *Salmonella sp.*; \*\**Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter sp.*, ESBL – Produtora de beta-lactamase de espectro ampliado; MDR – multidroga resistente

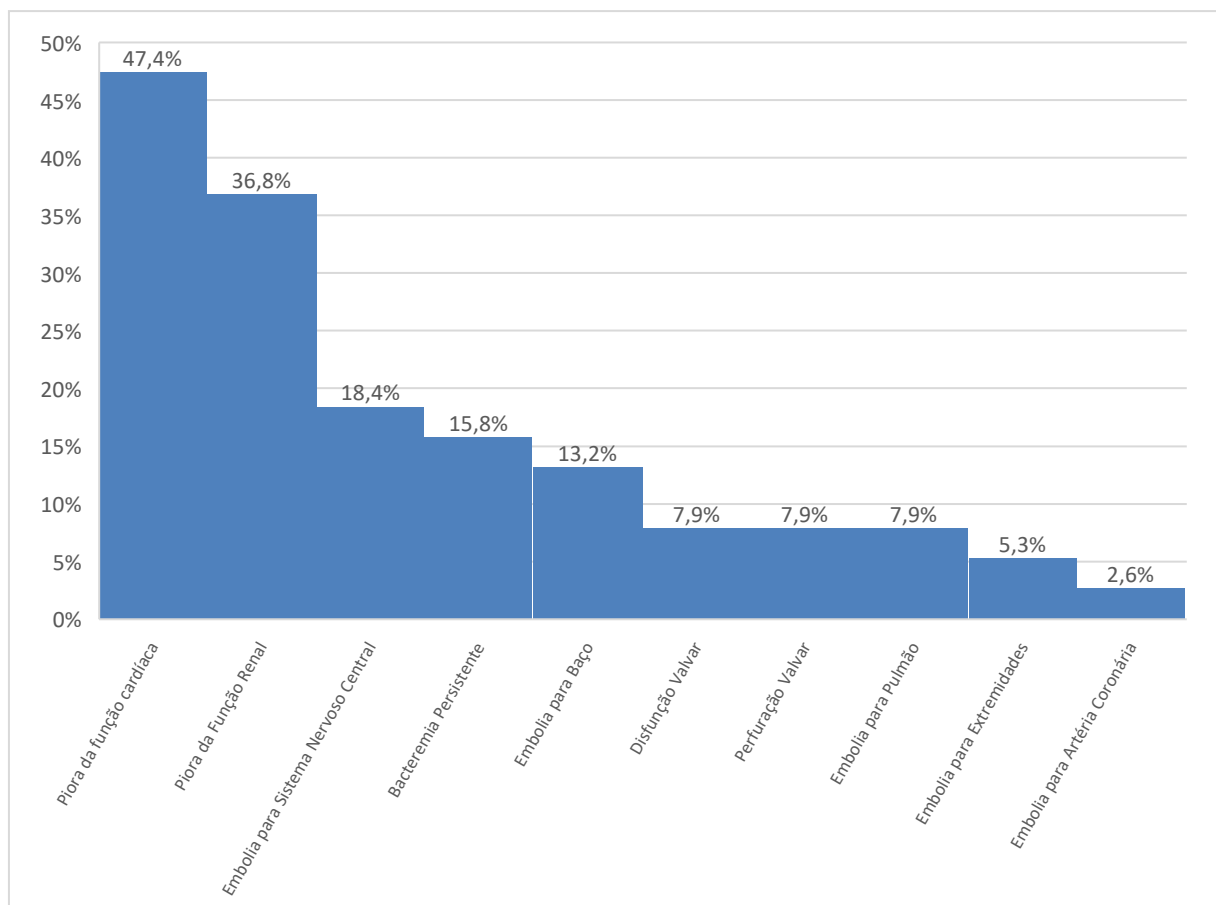
A tabela 7 demonstra os esquemas antimicrobianos realizados em 27 dos 38 casos de EI causada por BGNNH, sendo 7/27(25,9%) esquemas realizados em monoterapia.

**Tabela 7:** Estratégias de tratamento antibiótico em 27 pacientes com EI por BGNNH, 2006-2019

Variável, <i>n</i> (%)	<i>n</i> = 27
Beta-lactâmico não-carbapenêmico ± aminoglicosídeo ± quinolona ± sulfa	15 (55%)
Carbapenêmico ± aminoglicosídeo ± quinolona ± sulfa	11 (41%)
Esquemas contendo polimixina	1 (4%)

O gráfico 3 apresenta as complicações identificadas; a principal foi a piora da função cardíaca em 18 (47,4%) casos.

**Gráfico 3:** Complicações em 38 pacientes com EI por BGNNH, 2006-2019



Oito pacientes (38,4%) foram submetidos à intervenção cirúrgica por complicações causadas pelo quadro de EI por BGNNH. A mortalidade encontrada foi de 50% com 19/38 pacientes evoluindo para óbito e mediana de idade de 54 anos ( $p=0,286$ ).

A tabela 6 mostra variáveis estudadas para estabelecer relação com óbito por EI causada por BGNNH. Houve presença de cateteres venosos centrais em 13/38 (34,2%) pacientes. Destes, dez dentre os 13 com cateter venoso central foram a óbito em um total de 19 óbitos encontrados ( $p=0,017$ , IC=1,29-27,3 e OR=5,93). Hemodiálise ( $p=0,008$ , IC=1,78-147 e OR=16,2) e disfunção renal crônica como comorbidade prévia ( $p=0,049$ , IC=1,20-19,1 e OR=4,8) também foram variáveis associadas à mortalidade.

Interessante notar que não houve correlação para óbito para microrganismos por gênero ou de acordo com seu perfil de sensibilidade antimicrobiana.

**Tabela 8:** Variáveis associadas ao óbito em 38 pacientes com EI por BGNNH, 2006-2019

Variáveis	OR	95% IC	p
EI por prótese	0,34	0,0911 – 1,27	0,105
EI aguda	1,0	0,175 – 5,72	1,000
Diabetes <i>mellitus</i>	8,31	0,890 – 77,6	0,090
ICC	1,23	0,345 – 4,41	0,746
<b>IRC</b>	<b>4,80</b>	<b>1,20 – 19,1</b>	<b>0,049</b>
<b>HD</b>	<b>16,2</b>	<b>1,78 – 147</b>	<b>0,008</b>
DAC	0,16	0,028 – 0,908	0,062
Aquisição Nosocomial	0,81	0,227 – 2,89	0,746
Abscesso valvar	1,0	0,126 – 7,94	1,0
Embolização para SNC	3,04	0,509 – 18,1	0,405
Embolização para baço	1,59	0,235 – 10,8	1,0
Bacteremia persistente	2,27	0,362 – 14,2	0,660
Evento em SNC	4,80	0,483 – 47,7	0,340
Parada Cardiorrespiratória	9,27	0,979 – 87,9	0,041
Piora da Função Renal	1,0	0,262 – 3,82	1,0
Piora da ICC	2,36	0,640 – 8,68	0,194
<b>Cateter Vascular</b>	<b>5,93</b>	<b>1,29 – 27,3</b>	<b>0,017</b>
Cirurgia Cardíaca	0,41	0,111 – 1,56	0,189
Procedimentos Invasivos/Outras cirurgias	2,19	0,516 – 9,27	0,476
Cirurgia Urológica	3,16	0,121 – 82,6	0,311
DCEI	0,525	0,106 – 2,60	0,426
Imunossupressão	5,57	0,250 – 124	0,146
EI prévia	0,472	0,039 – 5,70	0,547
Doença Valvar Prévia	0,635	0,168 – 2,40	0,501
PCR-T elevada	1,87	0,152 – 22,9	1,0
<i>Pseudo</i>	3,92	0,678 – 22,7	0,232
<i>monas aeruginosa</i> pan-susceptível			
Enterobactérias* pan-susceptíveis	0,525	0,144 – 1,92	0,515
Enterobactérias* ESBL	0,208	0,0210 – 2,07	0,340
Enterobactérias* MDR	0,316	0,0121 – 8,26	1,0
Outras etiologias** pan-susceptíveis	4,8	0,483 – 47,7	0,340
Outras etiologias** MDR	1,0	0,0580 – 17,20	1,0

DCEI – Dispositivo Cardíaco Eletrônico Implantável, EI – Endocardite Infecciosa, ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva, IRC – Insuficiência Renal Crônica, HD – Hemodiálise, DAC – Doença Arterial Coronariana, SNC – Sistema Nervoso Central, PCR-T – Proteína C-Reativa titulada; \**Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Serratia marcescens*, *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Salmonella* sp.; \*\**Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter* sp., ESBL – Produtora de beta-lactamase de espectro ampliado; MDR – multidroga resistente

## 6. DISCUSSÃO

BGNNH tradicionalmente tem sido apontado como causa rara de EI (76), contudo sua incidência, relevância e impacto na saúde pública tem aumentado nos últimos anos (1, 3-5). Esta é a primeira série de casos com descrição de características, desfecho e fatores de risco associados à EI causada por BGNNH no Brasil. Apesar do pequeno número de EI causada por BGNNH, nosso estudo conseguiu avaliar dados de grande importância na identificação de fatores de risco associados à EI por BGNNH e possíveis correlações no âmbito da assistência à saúde.

Os primeiros relatos de EI causada por BGNNH remontam à década de 70 e 80, em regiões urbanas, principalmente dos EUA, em usuários de drogas ilegais injetáveis (9-12). Posteriormente, podemos encontrar diversos estudos mostrando aumento da incidência das EI por BGNNH ao longo dos anos, principalmente em pacientes submetidos a cuidados hospitalares, internações ou realização de procedimentos invasivos (5, 131).

Em ressonância com os dados de grandes séries internacionais publicados previamente (1, 13, 99, 100, 132, 133), nosso estudo evidenciou incidência que variou de 1,9% a 6,4% nos quatro centros hospitalares avaliados. Possivelmente, a diferença de incidência de EI causada por BGNNH entre as instituições se deu a partir do perfil microbiológico local, impacto do uso de antimicrobianos no padrão de resistência e dispersão dos BGNNH, e fatores associados aos cuidados de saúde, principalmente os relacionados à prevenção de infecção relacionada à assistência de saúde, uma vez que o principal local de aquisição de infecção foi intra-hospitalar (52,6%) e associada aos cuidados de saúde (21,1%).

Dentre os principais achados clínicos, encontramos ICC em 19(50%) casos, IRC em 17(44,7%), DAC em 10(26,3%), realização de hemodiálise em 10(26,3%) pacientes, sendo o sexo masculino o mais afetado (65,8%) com mediana de idade de 57 anos (IIQ 43-69). A idade e o gênero tem sido relatados como fatores de risco importantes nas EI por BGNNH. Historicamente os homens são os mais afetados e partes dos estudos mostram acometimento maior na parcela mais idosa da população. Ao avaliar a principal fonte de bacteremia para as EI nesses estudos e fatores de risco associados, encontramos bacteremias de origem urinária e a realização de procedimentos urológicos (1, 13, 25, 99, 132-134). Em nossa série, dentre os procedimentos invasivos mais encontrados encontramos cirurgia cardíaca (57,9%) e presença de cateter venoso central (34,2%). Apenas 1 caso em nossa série

apresentava descrição de realização de procedimento urológico, diferentemente dos dados já publicados previamente.

Devido a estas diferenças encontradas na origem da bacteremia, o perfil microbiológico identificado em nossa coorte não teve como principal agente etiológico *E. coli*, descrito como o principal BGNNH das EI por BGNNH e principal microrganismo encontrado nas infecções de trato urinário e em bacteremias de origem urológica, mas sim *Klebsiella* sp. e *Pseudomonas aeruginosa*. Estas são as principais BGNNH identificadas em bacteremias relacionadas a cateteres centrais no Brasil (135, 136), condizendo com os principais fatores de risco para a aquisição de EI por BGNNH encontrados neste estudo como a presença de cateter central e realização de hemodiálise em 34,2% e 26,3% dos casos, respectivamente.

BGNNH, excetuando-se *Salmonella* sp. e *Pseudomonas aeruginosa*, possuem capacidade limitada de formação de biofilme e baixa capacidade de adesão ao endocárdio. A presença de fatores de risco do paciente como anormalidades nas valvas cardíacas, presença de dispositivos intracardíacos como próteses valvares e DCEI, podem facilitar a adesão e formação de vegetações desses microrganismos (137, 138). As estruturas mais afetadas nos 38 casos de EI por BGNNH foram as valvas protéticas (50%). A incidência de EI por BGNNH em pacientes com DCEI e valvas protéticas vem aumentando ao longo dos anos (1), devendo-se principalmente ao maior contato e permanência desses pacientes em instituições hospitalares e realização de procedimentos de saúde, dentre eles hemodiálise (1, 124).

Historicamente, beta-lactâmicos com ou sem associação a aminoglicosídeos são as drogas de escolha para tratamento de EI causadas por BGN (19, 62). Nossos dados mostram que a maioria dos pacientes receberam regime antimicrobiano contendo beta-lactâmico não-carbapenêmico em combinação com aminoglicosídeo e/ou quinolona (55%). Mesmo com baixa incidência de BGN produtoras de ESBL e/ou MDR (21,1%), um número significativo de casos teve como esquema no tratamento antibiótico a administração de carbapenêmicos (41%). Diferentemente de dados publicados previamente mostrando associação entre EI por BGNNH MDR e mortalidade (13), em nosso estudo não encontramos associação entre mortalidade e a presença de BGN MDR.

Estudos prévios mostram que as EI por BGNNH se apresentavam predominantemente do lado direito do coração, principalmente nos casos associados ao uso de drogas injetáveis (9). Com o aumento da EI causada por BGNNH ao longo das décadas e maior associação da sua aquisição aos cuidados de saúde, o padrão de acometimento da infecção também tem mudado, sendo o lado esquerdo o mais

acometido atualmente. Dados de EI com acometimento do lado esquerdo do coração mostram que o curso da doença tem como mediana de início de sintomas de 15 dias e altas taxas de complicações, incluindo insuficiência cardíaca congestiva, abscessos perivalvares, embolizações periféricas, embolização esplênica e para o sistema nervoso central (9, 13, 25, 76, 99). Embora investigadores do grupo ICE apresentem que a maioria dos quadros de EI por BGNNH tem diagnóstico subagudo (1), nossos dados mostram que em 84,2% dos casos, o diagnóstico se deu em menos de 30 dias do início dos sintomas.

O lado esquerdo do coração foi o mais comprometido, com a presença de vegetação em valva aórtica (44,7%) sendo as vegetações aórticas a alteração ecocardiográfica mais comum encontrada, seguida da presença de vegetação em valva mitral (42,1%). Esses achados ecocardiográficos condizem com as principais complicações como a piora da função cardíaca (47,4%), piora da função renal (36,8%), altas taxas de embolização (47,4%), sendo o principal local de embolização das EI causadas por BGNNH o sistema nervoso central (18,4%).

Dados recentes sugerem que a imunodepressão pode ser um fator de risco adicional para aquisição de EI por BGNNH (139, 140). Em nossa coorte encontramos apenas 2% dos casos com relato de imunossupressão, embora a maioria dos pacientes avaliados apresentem condições clínicas classicamente associadas à diminuição da resposta imunológica, como DM (18,4%) e IRC (44,7%).

A febre (81,6%) foi o achado clínico mais comum e é descrito como um dos primeiros sinais/sintomas nas EI por BGNNH (139). Dentre os demais critérios menores de Duke, encontramos em nossa análise doença valvar prévia em 63,2% dos casos e fenômenos vasculares em 13,2%. Dos achados que podem aumentar a sensibilidade do diagnóstico de EI, nosso estudo mostrou PCR-T elevada em 76,3%, VHS elevado em 21,1%, hematúria em 13,2% e presença de acesso venoso central em 34,2% dos casos de EI por BGNNH (92).

A necessidade de intervenção cirúrgica nas principais coortes de EI causadas por BGNNH varia de 23 a 58% (1, 13, 25, 132-134). Dos 38 casos de EI por BGNNH da nossa coorte, oito pacientes (38,4%) foram submetidos à intervenção cirúrgica por complicações. Embora estudos anteriores mostrem benefício no tratamento clínico-cirúrgico combinado (9, 141), Reyes *et al.* não mostram diferenças significativas no desfecho entre o tratamento clínico e o tratamento cirúrgico-clínico combinado (142). Dados de 2007 do grupo ICE também não mostram diferença no desfecho para óbito entre os dois tipos de tratamentos (1). Talvez isso se deva à introdução de novas

medicações antimicrobianas nas últimas décadas no tratamento clínico das EI por BGNNH.

Dados prévios de mortalidade das EI por BGNNH mostram taxas que podem variar entre 8 e 47% (1, 13, 25, 132-134). As taxas mais baixas referem-se à endocardite direita em UDI. Em nossa coorte, sem UDI, encontramos alta taxa de mortalidade, com 19(50%) óbitos totais, sendo a presença de cateteres vasculares ( $p=0,017$ , IC 1,29-27,3 e OR=5,93), a hemodiálise ( $p=0,008$ , IC 1,78-147 e OR=16,2) e a disfunção renal crônica ( $p=0,049$ , IC=1,20-19,1 e OR=4,8) fortemente associados à mortalidade em nosso estudo.

O diagnóstico de EI por BGNNH deve ser suspeitada pelas equipes médicas em pacientes sem foco óbvio de infecção, com hemoculturas persistentemente positivas, com contato hospitalar recente, presença de próteses valvares ou dispositivos intracardíacos, múltiplas comorbidades e de demais fatores associados à aquisição de EI causada por BGNNH como utilização de cateteres centrais, realização de hemodiálise, com quadro clínico e laboratorial sugestivo de infecção bacteriana e piora de condições prévias como função cardíaca e renal.

## 7. CONCLUSÃO

O principal objetivo deste trabalho foi avaliar retrospectivamente as características dos casos de EI causada por BGNNH.

Observou-se que o sexo masculino foi o mais acometido e comorbidades como ICC e DRC foram prevalentes. Valvas protéticas foram as mais acometidas, principalmente do lado esquerdo do coração.

Dentre os dados ecocardiográficos, as vegetações foram o achado mais prevalente, sendo a febre e PCR-T elevada os achados clínicos e laboratorial mais encontrados, respectivamente. Das complicações, houve predomínio da piora das funções cardíaca e renal.

*K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* foram as espécies mais implicadas nas EI por BGNNH. A maioria dos agentes etiológicos possuía sensibilidade a maioria das classes antimicrobianas, com o esquema antimicrobiano mais utilizado contendo em seu regime pelo menos um antibiótico da classe dos beta-lactâmicos associado.

Menos da metade dos pacientes foi submetido ao tratamento cirúrgico combinado com o tratamento clínico. Os fatores de risco associados à mortalidade foram doença renal crônica, presença de cateter venoso central e realização de hemodiálise.

Embora não haja nenhuma orientação quanto à prevenção das EI por BGNNH, as equipes assistenciais precisam estar atentas aos cuidados na prevenção de infecções primárias de corrente sanguínea por cateteres venosos centrais, principalmente em pacientes que realizam hemodiálise, uma vez que a presença do dispositivo e realização do procedimento parecem estar fortemente associados às EI causadas por BGNNH com alta mortalidade.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, et al. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med.* 2007;147(12):829-35.
2. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30(4):633-8.
3. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One.* 2013;8(12):e82665.
4. Tran HM, Truong VT, Ngo TMN, Bui QPV, Nguyen HC, Le TTQ, et al. Microbiological profile and risk factors for in-hospital mortality of infective endocarditis in tertiary care hospitals of south Vietnam. *PLoS One.* 2017;12(12):e0189421.
5. Reyes MP, Reyes KC. Gram-negative endocarditis. *Curr Infect Dis Rep.* 2008;10(4):267-74.
6. Ak O, Batirel A, Ozer S, Çolakoğlu S. Nosocomial infections and risk factors in the intensive care unit of a teaching and research hospital: a prospective cohort study. *Med Sci Monit.* 2011;17(5):Ph29-34.
7. Hormozi SF, Vasei N, Aminianfar M, Darvishi M, Saeedi AA. Antibiotic resistance in patients suffering from nosocomial infections in Besat Hospital. *Eur J Transl Myol.* 2018;28(3):7594.
8. Oliveira J, Reygaert WC. Gram Negative Bacteria. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.*
9. Komshian SV, Tablan OC, Palutke W, Reyes MP. Characteristics of left-sided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa* in the Detroit Medical Center. *Rev Infect Dis.* 1990;12(4):693-702.
10. Wieland M, Lederman MM, Kline-King C, Keys TF, Lerner PI, Bass SN, et al. Left-sided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. A report of 10 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1986;65(3):180-9.
11. Cooper R, Mills J. *Serratia* endocarditis. A follow-up report. *Arch Intern Med.* 1980;140(2):199-202.
12. Mills J, Drew D. *Serratia marcescens* endocarditis: a regional illness associated with intravenous drug abuse. *Ann Intern Med.* 1976;84(1):29-35.
13. Falcone M, Tiseo G, Durante-Mangoni E, Ravasio V, Barbaro F, Ursi MP, et al. Risk Factors and Outcomes of Endocarditis Due to Non-HACEK Gram-Negative Bacilli: Data from the Prospective Multicenter Italian Endocarditis Study Cohort. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(4).
14. Falcone M, Russo A, Iacovelli A, Restuccia G, Ceccarelli G, Giordano A, et al. Predictors of outcome in ICU patients with septic shock caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(5):444-50.
15. Lamas C, Da Silva BC, Moreira JAdS, Barbosa GIF, Garrido RQ, Golebiosvki W, et al. Endocardite Infecçiosa: Série Prospectiva de Casos Contemporâneos. *VI Infecto Rio 2018; Rio de Janeiro 2018.*
16. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG, Jr. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16059.
17. Contrepois A. Towards a history of infective endocarditis. *Med Hist.* 1996;40(1):25-54.
18. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and

Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116(15):1736-54.

19. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Jr., 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;132(15):1435-86.
20. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 2002;137(10):791-7.
21. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(19):2070-6.
22. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijns AC, Adams DH, Egorova NN. Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. *Jama*. 2017;317(16):1652-60.
23. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest*. 2007;132(3):1025-35.
24. Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Téllez A, Pericàs J, Falces C, Tolosana JM, et al. The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19(5):21.
25. Veve MP, McCurry ED, Cooksey GE, Shorman MA. Epidemiology and outcomes of non-HACEK infective endocarditis in the southeast United States. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230199.
26. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, Kinman JL, Levison ME, Korzeniowski OM, et al. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990. *Am J Cardiol*. 1995;76(12):933-6.
27. Griffin MR, Wilson WR, Edwards WD, O'Fallon WM, Kurland LT. Infective endocarditis. Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1981. *Jama*. 1985;254(9):1199-202.
28. Correa de Sa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Schultz JC, Thomas JM, Lahr BD, et al. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(5):422-6.
29. Smith RH, Radford DJ, Clark RA, Julian DG. Infective endocarditis: a survey of cases in the South-East region of Scotland, 1969-72. *Thorax*. 1976;31(4):373-9.
30. Hickey AJ, MacMahon SW, Wilcken DE. Mitral valve prolapse and bacterial endocarditis: when is antibiotic prophylaxis necessary? *Am Heart J*. 1985;109(3 Pt 1):431-5.
31. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2007;28(2):196-203.
32. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Lung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012;54(9):1230-9.
33. Bhatia N, Agrawal S, Garg A, Mohananey D, Sharma A, Agarwal M, et al. Trends and outcomes of infective endocarditis in patients on dialysis. *Clin Cardiol*. 2017;40(7):423-9.
34. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Jr., Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):463-73.

35. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40(39):3222-32.
36. Zhu W, Zhang Q, Zhang J. The changing epidemiology and clinical features of infective endocarditis: A retrospective study of 196 episodes in a teaching hospital in China. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):113.
37. Damasco PV, Correal JCD, Cruz-Campos ACD, Wajsbrodt BR, Cunha RGD, Fonseca AGD, et al. Epidemiological and clinical profile of infective endocarditis at a Brazilian tertiary care center: an eight-year prospective study. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52:e2018375.
38. Francischetto O, Silva LA, Senna KM, 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;103(4):292-8.
39. Siciliano RF, Mansur AJ, Castelli JB, Arias V, Grinberg M, Levison ME, et al. Community-acquired culture-negative endocarditis: clinical characteristics and risk factors for mortality. *Int J Infect Dis*. 2014;25:191-5.
40. Poyart C, Quesne G, Trieu-Cuot P. Taxonomic dissection of the *Streptococcus bovis* group by analysis of manganese-dependent superoxide dismutase gene (*sodA*) sequences: reclassification of '*Streptococcus infantarius* subsp. coli' as *Streptococcus lutetiensis* sp. nov. and of *Streptococcus bovis* biotype 11.2 as *Streptococcus pasteurianus* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2002;52(Pt 4):1247-55.
41. Schlegel L, Grimont F, Collins MD, Régnault B, Grimont PA, Bouvet A. *Streptococcus infantarius* sp. nov., *Streptococcus infantarius* subsp. *infantarius* subsp. nov. and *Streptococcus infantarius* subsp. *coli* subsp. nov., isolated from humans and food. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2000;50 Pt 4:1425-34.
42. Schlegel L, Grimont F, Ageron E, Grimont PAD, Bouvet A. Reappraisal of the taxonomy of the *Streptococcus bovis*/*Streptococcus equinus* complex and related species: description of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* subsp. nov., *S. gallolyticus* subsp. *macedonicus* subsp. nov. and *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2003;53(Pt 3):631-45.
43. Garrison PK, Freedman LR. Experimental endocarditis I. Staphylococcal endocarditis in rabbits resulting from placement of a polyethylene catheter in the right side of the heart. *Yale J Biol Med*. 1970;42(6):394-410.
44. Durack DT, Beeson PB. Experimental bacterial endocarditis. I. Colonization of a sterile vegetation. *Br J Exp Pathol*. 1972;53(1):44-9.
45. Freedman LR. The pathogenesis of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother*. 1987;20 Suppl A:1-6.
46. Gould K, Ramirez-Ronda CH, Holmes RK, Sanford JP. Adherence of bacteria to heart valves in vitro. *J Clin Invest*. 1975;56(6):1364-70.
47. Werdan K, Dietz S, Löffler B, Niemann S, Bushnaq H, Silber RE, et al. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen-host interaction and risk states. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(1):35-50.
48. Jung CJ, Yeh CY, Shun CT, Hsu RB, Cheng HW, Lin CS, et al. Platelets enhance biofilm formation and resistance of endocarditis-inducing streptococci on the injured heart valve. *J Infect Dis*. 2012;205(7):1066-75.
49. Jung CJ, Yeh CY, Hsu RB, Lee CM, Shun CT, Chia JS. Endocarditis pathogen promotes vegetation formation by inducing intravascular neutrophil extracellular traps through activated platelets. *Circulation*. 2015;131(6):571-81.
50. Costerton JW, Irvin RT, Cheng KJ. The bacterial glycocalyx in nature and disease. *Annu Rev Microbiol*. 1981;35:299-324.
51. Gristina AG, Giridhar G, Gabriel BL, Naylor PT, Myrvik QN. Cell biology and molecular mechanisms in artificial device infections. *Int J Artif Organs*. 1993;16(11):755-63.

52. Herrmann M, Vaudaux PE, Pittet D, Auckenthaler R, Lew PD, Schumacher-Perdreau F, et al. Fibronectin, fibrinogen, and laminin act as mediators of adherence of clinical staphylococcal isolates to foreign material. *J Infect Dis.* 1988;158(4):693-701.
53. Vaudaux P, Pittet D, Haeberli A, Huggler E, Nydegger UE, Lew DP, et al. Host factors selectively increase staphylococcal adherence on inserted catheters: a role for fibronectin and fibrinogen or fibrin. *J Infect Dis.* 1989;160(5):865-75.
54. Gupta P, Sarkar S, Das B, Bhattacharjee S, Tribedi P. Biofilm, pathogenesis and prevention--a journey to break the wall: a review. *Arch Microbiol.* 2016;198(1):1-15.
55. Khardori N, Yassien M. Biofilms in device-related infections. *J Ind Microbiol.* 1995;15(3):141-7.
56. Bordi C, de Bentzmann S. Hacking into bacterial biofilms: a new therapeutic challenge. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):19.
57. Boles BR, Thoendel M, Roth AJ, Horswill AR. Identification of genes involved in polysaccharide-independent *Staphylococcus aureus* biofilm formation. *PLoS One.* 2010;5(4):e10146.
58. Hay ID, Gatland K, Campisano A, Jordens JZ, Rehm BH. Impact of alginate overproduction on attachment and biofilm architecture of a supermucoid *Pseudomonas aeruginosa* strain. *Appl Environ Microbiol.* 2009;75(18):6022-5.
59. Schauder S, Bassler BL. The languages of bacteria. *Genes Dev.* 2001;15(12):1468-80.
60. Otto M. Staphylococcal infections: mechanisms of biofilm maturation and detachment as critical determinants of pathogenicity. *Annu Rev Med.* 2013;64:175-88.
61. Gominet M, Compain F, Beloin C, Lebeaux D. Central venous catheters and biofilms: where do we stand in 2017? *Apmis.* 2017;125(4):365-75.
62. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075-128.
63. Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *Br Med J.* 1885;1(1262):467-70.
64. Olmos C, Vilacosta I, Fernández C, López J, Sarriá C, Ferrera C, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2013;34(26):1999-2006.
65. Joseph JP, Meddows TR, Webster DP, Newton JD, Myerson SG, Prendergast B, et al. Prioritizing echocardiography in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(2):444-9.
66. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet.* 2016;387(10021):882-93.
67. Gross NJ, Tall R. CLINICAL SIGNIFICANCE OF SPLINTER HAEMORRHAGES. *Br Med J.* 1963;2(5371):1496-8.
68. Chambers ST, Murdoch D, Morris A, Holland D, Pappas P, Almela M, et al. HACEK infective endocarditis: characteristics and outcomes from a large, multi-national cohort. *PLoS One.* 2013;8(5):e63181.
69. Loughrey PB, Armstrong D, Lockhart CJ. Classical eye signs in bacterial endocarditis. *Qjm.* 2015;108(11):909-10.
70. Silverman ME, Upshaw CB, Jr. Extracardiac manifestations of infective endocarditis and their historical descriptions. *Am J Cardiol.* 2007;100(12):1802-7.
71. Servy A, Valeyrie-Allanore L, Alla F, Lechiche C, Nazeyrollas P, Chidiac C, et al. Prognostic value of skin manifestations of infective endocarditis. *JAMA Dermatol.* 2014;150(5):494-500.

72. Meine TJ, Nettles RE, Anderson DJ, Cabell CH, Corey GR, Sexton DJ, et al. Cardiac conduction abnormalities in endocarditis defined by the Duke criteria. *Am Heart J*. 2001;142(2):280-5.
73. Lerner PI, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med*. 1966;274(4):199-206 contd.
74. Watanakunakorn C. Changing epidemiology and newer aspects of infective endocarditis. *Adv Intern Med*. 1977;22:21-47.
75. Cantrell M, Yoshikawa TT. Infective endocarditis in the aging patient. *Gerontology*. 1984;30(5):316-26.
76. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E, et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2008;168(19):2095-103.
77. Castillo FJ, Anguita M, Castillo JC, Ruiz M, Mesa D, Suárez de Lezo J. Changes in Clinical Profile, Epidemiology and Prognosis of Left-sided Native-valve Infective Endocarditis Without Predisposing Heart Conditions. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(5):445-8.
78. Rudasill SE, Sanaiha Y, Mardock AL, Khoury H, Xing H, Antonios JW, et al. Clinical Outcomes of Infective Endocarditis in Injection Drug Users. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(5):559-70.
79. McKinsey DS, Ratts TE, Bisno AL. Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis. The changing spectrum. *Am J Med*. 1987;82(4):681-8.
80. Cherubin CE, Neu HC. Infective endocarditis at the Presbyterian Hospital in New York City from 1938-1967. *Am J Med*. 1971;51(1):83-96.
81. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, et al. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation*. 1993;87(2 Suppl):I121-6.
82. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med*. 1996;335(6):407-16.
83. Østergaard L, Valeur N, Wang A, Bundgaard H, Aslam M, Gislason G, et al. Incidence of infective endocarditis in patients considered at moderate risk. *Eur Heart J*. 2019;40(17):1355-61.
84. Duval X, Millot S, Chirouze C, Selton-Suty C, Moby V, Tattevin P, et al. Oral Streptococcal Endocarditis, Oral Hygiene Habits, and Recent Dental Procedures: A Case-Control Study. *Clin Infect Dis*. 2017;64(12):1678-85.
85. Svensson LG, Tuzcu M, Kapadia S, Blackstone EH, Roselli EE, Gillinov AM, et al. A comprehensive review of the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(3 Suppl):S11-6.
86. Tosatto V, Cruz C, Ferreira T, Marques TM, Boattini M, Almeida A, et al. Recurrent *Klebsiella pneumoniae* Infection Causing Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)-Related Endocarditis. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(3):001379.
87. Martín-Dávila P, Fortún J, Navas E, Cobo J, Jiménez-Mena M, Moya JL, et al. Nosocomial endocarditis in a tertiary hospital: an increasing trend in native valve cases. *Chest*. 2005;128(2):772-9.
88. Fournier PE, Gouriet F, Casalta JP, Lepidi H, Chaudet H, Thuny F, et al. Blood culture-negative endocarditis: Improving the diagnostic yield using new diagnostic tools. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(47):e8392.
89. Lamas CC, Fournier PE, Zappa M, Brandão TJ, Januário-da-Silva CA, Correia MG, et al. Diagnosis of blood culture-negative endocarditis and clinical comparison between blood culture-negative and blood culture-positive cases. *Infection*. 2016;44(4):459-66.

90. Erba PA, Sollini M, Conti U, Bandera F, Tascini C, De Tommasi SM, et al. Radiolabeled WBC scintigraphy in the diagnostic workup of patients with suspected device-related infections. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(10):1075-86.
91. Ploux S, Riviere A, Amraoui S, Whinnett Z, Barandon L, Lafitte S, et al. Positron emission tomography in patients with suspected pacing system infections may play a critical role in difficult cases. *Heart Rhythm*. 2011;8(9):1478-81.
92. Lamas CC, Eykyn SJ. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. *Clin Infect Dis*. 1997;25(3):713-9.
93. Téllez A, Ambrosioni J, Llopis J, Pericàs JM, Falces C, Almela M, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Outcome of Infective Endocarditis due to Abiotrophia Species and Granulicatella Species: Report of 76 Cases, 2000-2015. *Clin Infect Dis*. 2018;66(1):104-11.
94. Das M, Badley AD, Cockerill FR, Steckelberg JM, Wilson WR. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med*. 1997;48:25-33.
95. Baron EJ, Scott JD, Tompkins LS. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. *Clin Infect Dis*. 2005;41(11):1677-80.
96. Ferreiros E, Nacinovich F, Casabé JH, Modenesi JC, Swieszkowski S, Cortes C, et al. Epidemiologic, clinical, and microbiologic profile of infective endocarditis in Argentina: a national survey. The Endocarditis Infecciosa en la República Argentina-2 (EIRA-2) Study. *Am Heart J*. 2006;151(2):545-52.
97. Goldberg MH, Katz J. Infective endocarditis caused by fastidious oropharyngeal HACEK micro-organisms. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006;64(6):969-71.
98. Raza SS, Sultan OW, Sohail MR. Gram-negative bacterial endocarditis in adults: state-of-the-heart. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(8):879-85.
99. Trifunovic D, Vujisic-Tesic B, Obrenovic-Kircanski B, Ivanovic B, Kalimanovska-Ostic D, Petrovic M, et al. The relationship between causative microorganisms and cardiac lesions caused by infective endocarditis: New perspectives from the contemporary cohort of patients. *J Cardiol*. 2018;71(3):291-8.
100. Burgos LM, Osés P, Iribarren AC, Pennini M, Merkt M, Vrancic M, et al. [Infective endocarditis due to non-HACEK gram-negative bacilli in a Level III cardiovascular center in Argentina (1998-2016)]. *Rev Argent Microbiol*. 2019;51(2):136-9.
101. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 1:1-55.
102. Arzanlou M, Chai WC, Venter H. Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. *Essays Biochem*. 2017;61(1):49-59.
103. Butler MS, Blaskovich MA, Cooper MA. Antibiotics in the clinical pipeline at the end of 2015. *J Antibiot (Tokyo)*. 2017;70(1):3-24.
104. Magiorakos AP, 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;18(3):268-81.
105. Ruppé É, Woerther PL, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care*. 2015;5(1):61.
106. Bassetti M, Righi E. Multidrug-resistant bacteria: what is the threat? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:428-32.
107. Poole K. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance to the max. *Front Microbiol*. 2011;2:65.
108. Sola AF, Bittencourt AR, Guerra CM, Godoy HL, Medeiros EA. Health care-related infections in solid organ transplants. *Braz J Infect Dis*. 2007;11(6):567-70.

109. Padoveze MC, Fortaleza CM. Healthcare-associated infections: challenges to public health in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2014;48(6):995-1001.
110. Tacconelli E, Sifakis F, Harbarth S, Schrijver R, van Mourik M, Voss A, et al. Surveillance for control of antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):e99-e106.
111. Spencer RC. The emergence of epidemic, multiple-antibiotic-resistant *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia* and *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia*. *J Hosp Infect*. 1995;30 Suppl:453-64.
112. Mathee K, Narasimhan G, Valdes C, Qiu X, Matewish JM, Koehrsen M, et al. Dynamics of *Pseudomonas aeruginosa* genome evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(8):3100-5.
113. Olivares J, Bernardini A, Garcia-Leon G, Corona F, M BS, Martinez JL. The intrinsic resistome of bacterial pathogens. *Front Microbiol*. 2013;4:103.
114. Millaire A, Van Belle E, de Groot P, Leroy O, Ducloux G. Obstruction of the left main coronary ostium due to an aortic vegetation: survival after early surgery. *Clin Infect Dis*. 1996;22(1):192-3.
115. Molavi A. Endocarditis: recognition, management, and prophylaxis. *Cardiovasc Clin*. 1993;23:139-74.
116. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliencio CP, et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med*. 1991;114(8):635-40.
117. Durack DT, Starkebaum MK, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. VI. Prevention of enterococcal endocarditis. *J Lab Clin Med*. 1977;90(1):171-9.
118. Wilson WR, Geraci JE, Wilkowske CJ, Washington JA, 2nd. Short-term intramuscular therapy with procaine penicillin plus streptomycin for infective endocarditis due to viridans streptococci. *Circulation*. 1978;57(6):1158-61.
119. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS Suppl*. 2013(136):1-51.
120. Yang L, Liu Y, Wu H, Song Z, Høiby N, Molin S, et al. Combating biofilms. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;65(2):146-57.
121. Blackledge MS, Worthington RJ, Melander C. Biologically inspired strategies for combating bacterial biofilms. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(5):699-706.
122. Brandão TJ, Januario-da-Silva CA, Correia MG, Zappa M, Abrantes JA, Dantas AM, et al. Histopathology of valves in infective endocarditis, diagnostic criteria and treatment considerations. *Infection*. 2017;45(2):199-207.
123. Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 2005;91(5):571-5.
124. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Jr., Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 2005;111(23):e394-434.
125. Thuny F, Beurthelet S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Riberi A, et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J*. 2011;32(16):2027-33.
126. ANVISA. Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. In: ANVISA, editor. Brasil2017.

127. Ghafourian S, Sadeghifard N, Soheili S, Sekawi Z. Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Issues Mol Biol.* 2015;17:11-21.
128. Wolfensberger A, Kuster SP, Marchesi M, Zbinden R, Hombach M. The effect of varying multidrug-resistance (MDR) definitions on rates of MDR gram-negative rods. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8:193.
129. Hryniewiecki T, Gzyl A, Augustynowicz E, Rawczynska-Englert I. Development of broad-range polymerase chain reaction (PCR) bacterial identification in diagnosis of infective endocarditis. *J Heart Valve Dis.* 2002;11(6):870-4.
130. Faraji R, Behjati-Ardakani M, Moshtaghioun SM, Kalantar SM, Namayandeh SM, Soltani M, et al. The diagnosis of microorganism involved in infective endocarditis (IE) by polymerase chain reaction (PCR) and real-time PCR: A systematic review. *Kaohsiung J Med Sci.* 2018;34(2):71-8.
131. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart.* 2006;92(7):879-85.
132. Burgos LM, Osés P, Iribarren AC, Pennini M, Merkt M, Vrancic M, et al. [Infective endocarditis due to non-HACEK gram-negative bacilli in a Level III cardiovascular center in Argentina (1998-2016)]. *Rev Argent Microbiol.* 2018.
133. Loubet P, Lescure FX, Lepage L, Kirsch M, Armand-Lefevre L, Bouadma L, et al. Endocarditis due to gram-negative bacilli at a French teaching hospital over a 6-year period: clinical characteristics and outcome. *Infect Dis (Lond).* 2015;47(12):889-95.
134. Ertugrul Mercan M, Arslan F, Ozyavuz Alp S, Atilla A, Seyman D, Guliyeva G, et al. Non-HACEK Gram-negative bacillus endocarditis. *Med Mal Infect.* 2019.
135. Yoshida T, Silva A, Simões LLP, Guimarães RA. Incidence of Central Venous Catheter-Related Bloodstream Infections: Evaluation of Bundle Prevention in Two Intensive Care Units in Central Brazil. *ScientificWorldJournal.* 2019;2019:1025032.
136. Fram D, Okuno MF, Taminato M, Ponzio V, Manfredi SR, Grothe C, et al. Risk factors for bloodstream infection in patients at a Brazilian hemodialysis center: a case-control study. *BMC Infect Dis.* 2015;15:158.
137. Keren I, Shah D, Spoering A, Kaldalu N, Lewis K. Specialized persister cells and the mechanism of multidrug tolerance in *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* 2004;186(24):8172-80.
138. Phadke VK, Jacob JT. Marvelous but Morbid: Infective endocarditis due to *Serratia marcescens*. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md).* 2016;24(3):143-50.
139. Aubron C, Charpentier J, Trouillet JL, Offenstadt G, Mercat A, Bernardin G, et al. Native-valve infective endocarditis caused by Enterobacteriaceae: report on 9 cases and literature review. *Scand J Infect Dis.* 2006;38(10):873-81.
140. Mutlu H, Babar J, Maggiore PR. Extensive *Salmonella enteritidis* endocarditis involving mitral, tricuspid valves, aortic root and right ventricular wall. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(2):210.e1-3.
141. Mocchegiani R, Nataloni M. Complications of infective endocarditis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2009;9(4):240-8.
142. Reyes MP, Ali A, Mendes RE, Biedenbach DJ. Resurgence of *Pseudomonas* endocarditis in Detroit, 2006-2008. *Medicine (Baltimore).* 2009;88(5):294-301.

## 9. ANEXOS

### Anexo A: Ficha individual de dados – ICE

COLABORAÇÃO INTERNACIONAL EM ENDOCARDITE  
FICHA INDIVIDUAL DE DADOS

Centro/No. do paciente: \_\_\_\_\_  
Iniciais do paciente: \_\_\_\_\_

Dados demográficos

1. Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ (dia, mês, ano) (exemplo:12/JAN/1956)

2. Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino

Episódio atual de endocardite infecciosa (EI)

3. Data da primeira manifestação de EI: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ OU, se desconhecida, responda a 3ª.

3a. Se a data é desconhecida, qual o tempo aproximado desde a 1ª apresentação clínica?

- ( ) < 1 mês  
( ) 1 a 6 meses  
( ) 6 meses  
( ) Desconhecido

4. Data do primeiro contato médico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

5. Data de internação em seu centro: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

6. O paciente veio transferido de um outro local para seu hospital?

- ( ) Não  
( ) Sim; se sim, qual a data da primeira hospitalização? \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

*Quais dos seguintes marcadores de EI estavam presentes no episódio atual?*

- |                                  |  |
|----------------------------------|--|
| 7. Febre > 38° C                 | ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado |
| 8. Nódulos de Osler              | ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado |
| 9. Hemorragias subconjuntivais   | ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado |
| 10. Manchas de Roth              | ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado |
| 11. Esplenomegalia               | ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado |
| 12. Lesões de Janeway            | ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado |
| 13. Hemorragias subungueais      | ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado |
| 14. Fenômeno vascular embólico   | ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado |
| 15. Presença de sopro novo       | ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado |
| 16. Piora de sopro pré-existente | ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado |
| 17. Fator reumatóide aumentado   | ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado |
| 18. Proteína C reativa aumentada | ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado |
| 19. VHS aumentado                | ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado |
| 20. Hematúria                    | ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado |

Centro/No. paciente: \_\_\_\_\_ Iniciais: \_\_\_\_\_

**Status da válvula no início do episódio**

	<i>Apenas nativa</i>	<i>Válvula reparada sem prótese</i>	<i>Válvula reparada com prótese</i>	<i>Prótese mecânica</i>	<i>Prótese biológica</i>	<i>Troca com homoenxerto</i>	<i>Troca c/ autoenxerto</i>
21. Aórtica	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
22. Mitral	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
23. Tricúspide	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
24. Pulmonar	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )

**História patológica progressa ( diagnósticos conhecidos antes do episódio de EI atual)**

1. DPOC ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
2. Infarto agudo do miocárdio ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
3. Insuficiência cardíaca congestiva ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
4. Doença vascular periférica ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
5. Doença cerebrovascular ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
6. Dispositivo intracardíaco ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
  - a. Marcapasso ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
  - b. Desfibrilador implantado ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
  - c. Outro ( ) Não ( ) Sim Caso sim, especifique: \_\_\_\_\_
7. Diabetes mellitus ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
  - a. Lesão de órgão alvo: ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
8. Câncer ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
  - a. Leucemia ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
  - b. Linfoma ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
  - c. Genito-urinário ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
 

↓ caso sim, metastático? ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido
  - d. Gastro-intestinal ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
 

↓ caso sim, metastático? ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido
  - e. Oral ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
 

↓ caso sim, metastático? ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido
  - f. Outro tumor sólido ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
 

↓ caso sim, metastático? ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido
9. Insuficiência renal leve ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
10. Insuficiência renal moderada/grave ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
  - a. Dependente de hemodiálise? ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
11. Doença ulcerosa péptica ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
12. Doença hepática leve ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
13. Hepatopatia moderada/grave ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
14. Colagenose ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
15. Hemiplegia ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
16. Demência ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
17. HIV ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
  - a. Diagnóstico clínico de SIDA ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
18. Uso de drogas endovenosas ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
19. História de EI prévia? ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado
20. Cardiopatia congênita? ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado

Centro/No. paciente: \_\_\_\_\_ Iniciais: \_\_\_\_\_

21. Predisposição de válvula nativa? ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado

**Cultura/Sorologia**

1. Foi colhida hemocultura? ( ) Não, caso não, vá para a questão #2  
 ( ) Sim, caso sim, então complete as questões 1<sup>a</sup>-1b.

a. Data em que as primeiras culturas foram colhidas: \_\_/\_\_/\_\_\_\_\_

b. As culturas mostraram crescimento?

( ) Não, caso não, o paciente estava sendo tratado com antibióticos àquela época (ou nos últimos sete dias) da coleta da hemocultura?

( ) Não → Vá para a questão #2

( ) Sim → Vá para a questão #2

( ) Sim, caso sim, então complete a **Folha de hemocultura** ( página )

2. Foram colhidas culturas de outros materiais, relacionados ao episódio de EI?

( ) Não ( ) Sim, caso sim, complete 2a e 2b

a. Qual o sítio da “outra” cultura colhida que mais freqüentemente resultou em auxílio diagnóstico?

( ) valva ( ) articulação ( ) ponta de catéter ( ) líquido ( ) escarro

( ) urina ( ) marcapasso (dispositivo, capa ou cabo) ( ) Outro: \_\_\_\_\_

b. A cultura potencialmente de maior auxílio diagnóstico deu origem a crescimento?

( ) Não, caso não, o paciente foi tratado com antibióticos nos últimos 7 dias da coleta? ( ) Não, caso não, vá para a questão #3 (sorologia)

( ) Sim, caso sim, vá para a questão #3 (sorologia)

( ) Sim, caso sim, complete a **Folha de Outras Culturas** ( página )**Sorologia/PCR**

• Responda “não” se a sorologia ou o PCR não foram documentados ou são desconhecidos

• Responda “NA” no campo correspondente se o título é desconhecido.

3. Foram obtidas sorologias? ( ) Não  
 ( ) Sim, caso sim, as seguintes foram obtidas?  
 (responda de 3a até 3f)

a. Bartonella ( ) Não ( ) Sim, caso sim, complete título se disponível-título 1: \_\_\_\_\_

b. Brucella ( ) Não ( ) Sim, caso sim, complete título se disponível-título 1: \_\_\_\_\_

c. Aspergillus ( ) Não ( ) Sim, caso sim, complete título se disponível-título 1: \_\_\_\_\_

d. Coxiella burnetii ( ) Não ( ) Sim, caso sim, complete título se disponível-título 1: \_\_\_\_\_

e. Legionella ( ) Não ( ) Sim, caso sim, complete título se disponível-título 1: \_\_\_\_\_

f. Outros ( ) Não ( ) Sim, caso sim, complete título se disponível-título 1: \_\_\_\_\_

Centro/No. paciente: \_\_\_\_\_ Iniciais: \_\_\_\_\_

4. A reação de polimerase em cadeia (PCR) foi realizada? ( ) Não ( ) Sim, caso sim, as seguintes foram obtidas?

- a. Tropheryma whippelii ( ) Não ( ) Sim  
b. Outros ( ) Não ( ) Sim

5. Para este episódio de EI, qual o sítio presumido de aquisição?

- ( ) comunitário  
( ) associado a cuidados de saúde: hospitalar  
( ) associado a cuidados de saúde: não hospitalar  
( ) desconhecido

### **Ecocardiografia**

1. Foi realizado um ecocardiograma transtorácico como parte da avaliação diagnóstica inicial?

( ) Não ( ) Sim, caso sim, data de realização do exame: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

2. Foi realizado um ecocardiograma transesofageano como parte da avaliação diagnóstica inicial?

( ) Não ( ) Sim, caso sim, data de realização do exame: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

*Por favor responda às seguintes questões referentes ao ecocardiograma mais recente:*

***Havia evidência de regurgitação moderada ou grave nova nas seguintes valvas?***

3. Aórtica ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado  
4. Mítral ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado  
5. Tricúspide ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado  
6. Pulmonar ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado

***Havia evidência de vegetações intracardíacas nas seguintes topografias?***

7. Aórtica ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado  
8. Mítral ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado  
9. Tricúspide ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado  
10. Pulmonar ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado  
11. Cordalha ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado  
12. Cateter ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado  
13. Parede miocárdica ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado  
14. Marcapasso/Desfibrilador implantado  
( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado

Centro/No. paciente: \_\_\_\_\_ Iniciais: \_\_\_\_\_

**Havia evidência das seguintes complicações intracardíacas?**

15. Perfuração ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado  
 16. Abscesso ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado  
 17. Fístula intracardíaca ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado

**Havia evidência dessas complicações paravalvares prostéticas?**

18. Deiscência ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado  
 19. Regurgitação paravalvar moderada/grave *nova*  
 ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado

**Tratamento***As questões sobre tratamento são relevantes para o episódio de EI.*

1. Data da primeira dose de antibioticoterapia eficaz: \_\_/\_\_/\_\_\_\_  
 2. Havia uma indicação para cirurgia **cardiovascular**?  
 ( ) Não ( ) Sim, caso sim, quando foi a 1ª data em que existiu esta indicação?:  
 Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_  
 3. O paciente foi submetido a cirurgia **cardiovascular**?  
 ( ) Não, caso não, passe para as questões 4 a 11.  
 ( ) Sim, caso sim, complete de a até h.  
 a. Data da cirurgia: \_\_/\_\_/\_\_\_\_  
 b. Havia evidência de endocardite no momento operatório ou nas amostras operatórias enviadas para a microbiologia ou para a anatomia patológica?  
 ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido

**Tipo de cirurgia*****Valvular***

S/ cirurgia    Válvula reparada    Válvula reparada    Prótese    Prótese    Troca com    Troca c/  
 sem prótese    com prótese    mecânica    biológica    homoenxerto    autoenxerto

- c. Aórtica ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )  
 d. Mitral ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )  
 e. Tricúspide ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )  
 f. Pulmonar ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

***Não-valvular***

- g. Marcapasso/Remoção de desfibrilador implantado ( ) Não ( ) Sim  
 h. Outro (cardiovascular) ( ) Não ( ) Sim, caso sim, especifique: \_\_\_\_\_

**Se as questões 3ª até 3h foram respondidas, então passe para a página seguinte da ficha (não responda às questões 4-11)**

Centro/No. paciente: \_\_\_\_\_ Iniciais: \_\_\_\_\_

Se havia indicação cirúrgica para o paciente, mas este não foi operado, quais foram os motivos?

4. Acidente cerebrovascular ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado  
 5. Hemorragia intracraniana ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado  
 6. Insuficiência cardíaca ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado  
 7. Sepses ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado  
 8. Instabilidade hemodinâmica ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado  
 9. Recusa do paciente ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado  
 10. Óbito antes da cirurgia ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado

II. Outra: ( ) Não ( ) Sim , caso sim, especifique: \_\_\_\_\_

### **Complicações do episódio de EI**

1. Evento do sistema nervoso central (SNC)

( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado

↓ caso sim, data do início: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Tipo ( selecionar uma resposta)

( ) evento embólico sem hemorragia

( ) evento embólico com hemorragia

( ) hemorragia intracraniana

( ) desconhecido

2. Embolização ( que não para o SNC)

( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado

↓ caso sim, localização:

Vascular periférico ( ) Não ( ) Sim

Baço ( ) Não ( ) Sim

Fígado ( ) Não ( ) Sim

Pulmão ( ) Não ( ) Sim

Outro ( ) Não ( ) Sim, caso sim, especifique: \_\_\_\_\_

3. Abscesso intracardíaco: ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado

4. ICC ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado

5. Hemoculturas persistentemente positivas:

( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado

6. Aneurisma micótico: ( ) Não ( ) Sim ( ) Desconhecido/não documentado

7. Outra ( ) Não ( ) Sim , caso sim, especifique: \_\_\_\_\_

Centro/No. paciente: \_\_\_\_\_ Iniciais: \_\_\_\_\_

**Fim do episódio**

8. Qual era o status do paciente quando da alta?

 Morto, caso morto, complete 8 a.

a. Data do óbito: \_\_/\_\_/\_\_\_\_\_

 Vivo

b. Se vivo, qual a data de alta de seu hospital? \_\_/\_\_/\_\_\_\_\_

c. Qual o destino do paciente quando da alta?

 Para casa ou para terapia antimicrobiana extra-hospitalar Transferido para outro hospital Para Casa de Apoio Centro de reabilitação Transferido para outro hospital Asilo/casa de repouso Outro , especifique: \_\_\_\_\_**ASSINATURA**

Eu revi todos os dados colocados na ficha deste paciente e garanto que estão o mais exatas e completas até onde tenho conhecimento.

Coordenador do estudo ou Investigador Principal: \_\_\_\_\_

Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_\_

Centro/No. paciente: \_\_\_\_\_ Iniciais: \_\_\_\_\_

**Ficha de Hemocultura***Complete esta ficha se você respondeu “sim” a pergunta 1b na ficha Cultura/Sorologia na página*

3.

1. Número de culturas positivas: \_\_\_\_\_
2. Número total de culturas: \_\_\_\_\_ (uma punção venosa=1 cultura)
3. Pelo menos duas culturas positivas eram de amostras colhidas com pelo menos 12 horas de intervalo? ( ) Não ( ) Sim
4. Haviam pelo menos três hemoculturas positivas de pelo menos três amostras ( ou a maioria de 4 ou mais amostras colhidas)? ( ) Não ( ) Sim
5. Este episódio foi de uma infecção polimicrobiana? ( ) Não ( ) Sim, caso sim, preencha a Ficha Hemocultura Poli (página 9)
6. Gênero e/ou espécie do **organismo infectante primário**:

**Gênero e/ou espécie de organismo:** \_\_\_\_\_ (preencha com o código do microorganismo#) –reporte-se à lista completa de microorganismos no final da Ficha de Coleta de Dados. Se o código não for encontrado, coloque “outro” para gênero/espécie do organismo.

**Lista de organismos mais comuns (lista completa localizada nas páginas 11 e 12 ).**

Genus/Species	Code	Genus/Species	Code	Genus/Species	Code
Abiotrophia , not specified	60.00	Enterococcus faecium	28.03	Streptococcus , not specified	25.00
Abiotrophia adjacens	60.01	Escherichia coli	10.01	Streptococcus agalactiae	25.21
Bacillus , not specified	38.00	HACEK , not specified	19.00	Streptococcus bovis	25.13
Candida albicans	37.01	Polymicrobial	97.00	Streptococcus Group B	25.15
Candida glabrata	37.02	Propionibacterium , not specified	34.00	Streptococcus Group G	25.16
Candida parapsilosis	37.05	Pseudomonas aeruginosa	12.01	Streptococcus mutans	25.09
Corynebacterium , not specified	27.00	Staphylococcus , not specified	17.00	Streptococcus oralis	25.10
Enterococcus , not specified	28.00	Staphylococcus aureus	17.10	Streptococcus pneumoniae	25.18
Enterococcus faecalis	28.01	Staphylococcus epidermidis	17.04	viridans group streptococci	25.99

Sensibilidade do organismo (S=susceptível, I=intermediário, R=resistente, D=desconhecido)

**Antibióticos**

	<u>S</u>	<u>I</u>	<u>R</u>	<u>D</u>
7. Aminoglicosídeo	( )	( )	( )	( )
8. Penicilina	( )	( )	( )	( )
9. Ampicilina	( )	( )	( )	( )
10. Penicilina-IBL*	( )	( )	( )	( )
11. Cefazolina/cefalotina	( )	( )	( )	( )
12. Ceftriaxona	( )	( )	( )	( )
13. Vancomicina	( )	( )	( )	( )
14. Outro: _____	( )	( )	( )	( )
15. Outro: _____	( )	( )	( )	( )

\*IBL=inibidor de beta-lactamase

***Para Enterococcus***

16. Estreptomicina alto nível ( ) ( ) ( ) ( )

17. Gentamicina alto nível ( ) ( ) ( ) ( )  
 Centro/No. paciente: \_\_\_\_\_ Iniciais: \_\_\_\_\_

### **Ficha de Hemocultura Poli**

Preencha esta ficha se você respondeu “sim” a questão no. 5 da ficha de hemocultura (página 8)

1. Gênero e/ou espécie do **organismo infectante secundário**(selecione um)  
**Gênero e/ou espécie do organismo: \_\_\_\_\_ (preencha o código do organismo #)**—reporte-se à lista completa de microorganismos no final da Ficha de Coleta de Dados. Se o código não for encontrado, coloque “outro” para gênero/espécie do organismo.

### **Listas de organismos mais comuns (lista completa localizada nas páginas 11 e 12 ).**

Genus/Species	Code
Abiotrophia , not specified	60.00
Abiotrophia adjacens	60.01
Bacillus , not specified	38.00
Candida albicans	37.01
Candida glabrata	37.02
Candida parapsilosis	37.05
Corynebacterium , not specified	27.00
Enterococcus , not specified	28.00
Enterococcus faecalis	28.01

Genus/Species	Code
Enterococcus faecium	28.03
Escherichia coli	10.01
HACEK , not specified	19.00
Polymicrobial	97.00
Propionibacterium , not specified	34.00
Pseudomonas aeruginosa	12.01
Staphylococcus , not specified	17.00
Staphylococcus aureus	17.10
Staphylococcus epidermidis	17.04

Genus/Species	Code
Streptococcus , not specified	25.00
Streptococcus agalactiae	25.21
Streptococcus bovis	25.13
Streptococcus Group B	25.15
Streptococcus Group G	25.16
Streptococcus mutans	25.09
Streptococcus oralis	25.10
Streptococcus pneumoniae	25.18
viridans group streptococci	25.99

Sensibilidade do organismo (S=susceptível, I=intermediário, R=resistente, D=desconhecido)

### **Antibióticos**

	<u>S</u>	<u>I</u>	<u>R</u>	<u>D</u>
7.Aminoglicosídeo ( )	( )	( )	( )	( )
8.Penicilina ( )	( )	( )	( )	( )
9.Ampicilina ( )	( )	( )	( )	( )
10.Penicilina-IBL* ( )	( )	( )	( )	( )
11.Cefazolina/cefalotina ( )	( )	( )	( )	( )
12.Ceftriaxona ( )	( )	( )	( )	( )
13.Vancomicina ( )	( )	( )	( )	( )
14.Outro: _____ ( )	( )	( )	( )	( )
15.Outro: _____ ( )	( )	( )	( )	( )

\*IBL=inibidor de beta-lactamase

### ***Para Enterococcus***

16.Estreptomicina alto nível ( )	( )	( )	( )
17.Gentamicina alto nível ( )	( )	( )	( )

Centro/No. paciente: \_\_\_\_\_ Iniciais: \_\_\_\_\_

**Ficha de Outras culturas**

Preencha esta ficha se você respondeu “sim” a questão 2b da ficha Cultura/sorologia (página 3)

1. Qual é o **Gênero e/ou espécie do organismo**: \_\_\_\_\_ **(preencha o código do organismo #)**—reporte-se à lista completa de microorganismos no final da Ficha de Coleta de Dados. Se o código não for encontrado, coloque “outro” para gênero/espécie do organismo.

**Lista de organismos mais comuns (lista completa localizada nas páginas 11 e 12 ).**

Genus/Species	Code	Genus/Species	Code	Genus/Species	Code
Abiotrophia , not specified	60.00	Enterococcus faecium	28.03	Streptococcus , not specified	25.00
Abiotrophia adjacens	60.01	Escherichia coli	10.01	Streptococcus agalactiae	25.21
Bacillus , not specified	38.00	HACEK , not specified	19.00	Streptococcus bovis	25.13
Candida albicans	37.01	Polymicrobial	97.00	Streptococcus Group B	25.15
Candida glabrata	37.02	Propionibacterium , not specified	34.00	Streptococcus Group G	25.16
Candida parapsilosis	37.05	Pseudomonas aeruginosa	12.01	Streptococcus mutans	25.09
Corynebacterium , not specified	27.00	Staphylococcus , not specified	17.00	Streptococcus oralis	25.10
Enterococcus , not specified	28.00	Staphylococcus aureus	17.10	Streptococcus pneumoniae	25.18
Enterococcus faecalis	28.01	Staphylococcus epidermidis	17.04	viridans group streptococci	25.99

Sensibilidade do organismo (S=susceptível, I=intermediário, R=resistente, D=desconhecido)

**Antibióticos**

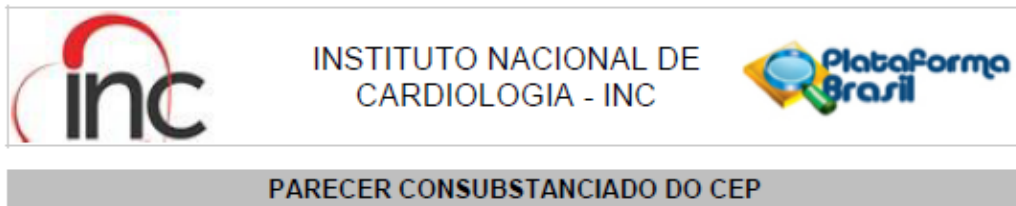
	<b><u>S</u></b>	<b><u>I</u></b>	<b><u>R</u></b>	<b><u>D</u></b>
7.Aminoglicosídeo	( )	( )	( )	( )
8.Penicilina	( )	( )	( )	( )
9.Ampicilina	( )	( )	( )	( )
10.Penicilina-IBL*	( )	( )	( )	( )
11.Cefazolina/cefalotina	( )	( )	( )	( )
12.Ceftriaxona	( )	( )	( )	( )
13.Vancomicina	( )	( )	( )	( )
14.Outro: _____	( )	( )	( )	( )
15.Outro: _____	( )	( )	( )	( )

\*IBL=inibidor de beta-lactamase

***Para Enterococcus***

16.Estreptomicina alto nível	( )	( )	( )	( )
17.Gentamicina alto nível	( )	( )	( )	( )

## Anexo B – Parecer de aprovação do CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Endocardite Infecçiosa por bactérias Gram-negativas não-HACEK

**Pesquisador:** Leonardo Paiva de Sousa

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 12457619.2.1001.5272

**Instituição Proponente:** Instituto Nacional de Cardiologia - INC

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.352.185

#### Apresentação do Projeto:

O projeto é uma dissertação de mestrado, e trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, multicêntrico e internacional de pacientes adultos, com diagnóstico definitivo de endocardite infecciosa, pelos critérios modificados de DUKE, elegíveis para o projeto com microbiologia confirmada para bacilo Gram-negativo não -HACEK, e incluídos, prospectivamente, nas instituições participantes. No INC, o estudo prospectivo do ICE foi aprovado no CEP/INC, sob o número 0171/2006, e será submetido a este projeto, para o estudo dos Gram-negativos não HACEK. As demais instituições têm seus bancos prospectivos aprovados pelos seus respectivos CEPs.

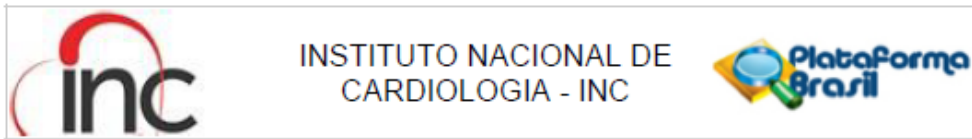
#### Objetivo da Pesquisa:

O objetivo geral deste estudo é avaliar, retrospectivamente, as características dos casos de EI causadas por bactérias Gram negativas não-HACEK, diagnosticadas no período de 2006 a 2018. Nos centros: Instituto Nacional de Cardiologia do Rio de Janeiro, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, o Instituto do Coração da Universidade de São Paulo e do Instituto Cardiovascular de Buenos Aires localizado na Argentina.

Os Objetivos secundários são descrever:

- As espécies de Gram negativas implicadas e seu perfil de resistência
- Os fatores de risco associados à aquisição de EI por Gram negativos;
- A predisposição valvar e extracardíaca à EI;

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar  
 Bairro: Laranjeiras CEP: 22.240-006  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3037-2307 E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.352.185

- Dados ecocardiográficos e laboratoriais;
- Complicações e mortalidade associadas.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Risco:

Este é um estudo retrospectivo e apresenta o risco de perda de confidencialidade dos dados.

Benefícios:

Gerar conhecimentos acerca do tema proposto que é de grande relevância devido ao impacto na saúde.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O estudo é relevante e o projeto é consistente em relação aos objetivos apresentados. Os dados serão coletados por meio de uma ficha padrão do International Collaboration on Endocarditis, e analisados estatisticamente. Os dados de 100 participantes de pesquisa serão avaliados em todos os centros envolvidos no projeto.

Não haverá armazenamento de amostras biológicas, não havendo a necessidade de formação de biorrepositório.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Dispensa do TCLE por se tratar de um estudo retrospectivo, sem intervenção, com dados coletados em prontuários de pacientes e do projeto de endocardite, aprovado pelo CEP/INC sob o número 0171/2006, no qual os participantes já assinaram o TCLE. O Investigador apresentou o Termo de confidencialidade e privacidade dos dados do estudo.

**Recomendações:**

No projeto detalhado, faltou incluir o orçamento, que ficou em outro documento separado. E incluir na metodologia que o projeto é retrospectivo, multicêntrico internacional.

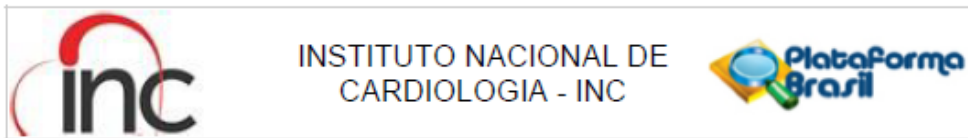
**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

As pendências foram atendidas.

**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.

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar  
 Bairro: Laranjeiras CEP: 22.240-008  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3037-2307 E-mail: cepinlaranjeiras@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.352.185

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1277965.pdf	16/05/2019 20:13:46		Aceito
Outros	CartaCEP_MarisaSantos.pdf	16/05/2019 20:13:13	Leonardo Paiva de Sousa	Aceito
Outros	CEP_parecer2007.pdf	16/05/2019 20:12:55	Leonardo Paiva de Sousa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	16/05/2019 20:11:29	Leonardo Paiva de Sousa	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	16/05/2019 20:09:56	Leonardo Paiva de Sousa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Confidencialidade.pdf	24/04/2019 11:13:23	Leonardo Paiva de Sousa	Aceito
Folha de Rosto	Report_050938.pdf	24/04/2019 11:10:49	Leonardo Paiva de Sousa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 28 de Maio de 2019

Assinado por:  
Eduardo Vera Tibiriçá  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar  
Bairro: Laranjeiras CEP: 22.240-006  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3037-2307 E-mail: cepinlaranjeiras@gmail.com