



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

TATIANA JOLY DRULLA BRANDÃO

ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE HEMOCULTURAS, CULTURA VALVAR E
HISTOPATOLÓGICO DE VÁLVULAS DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE
ENDOCARDITE INFECCIOSA SUBMETIDOS À CIRURGIA DE SUBSTITUIÇÃO
VALVAR

RIO DE JANEIRO

2015

TATIANA JOLY DRULLA BRANDÃO

ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE HEMOCULTURAS, CULTURA VALVAR E
HISTOPATOLÓGICO DE VÁLVULAS DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE
ENDOCARDITE INFECCIOSA SUBMETIDOS À CIRURGIA DE SUBSTITUIÇÃO
VALVAR

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências Cardiovasculares do Instituto
Nacional de Cardiologia, como
requisito à obtenção do título de
Mestre em 11 de Novembro de 2015

Orientador(es): Prof. Dra. Cristiane da Cruz Lamas

Dra. Wilma Felix Golebiovski

RIO DE JANEIRO

2015

B817a Brandão, Tatiana Joly Drulla

Análise comparativa entre hemoculturas, cultura valvar e histopatológico de válvulas de pacientes com diagnóstico de endocardite infecciosa submetidos à cirurgia de substituição valvar / Tatiana Joly Drulla Brandão. – Rio de Janeiro, 2015.

85 f.

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

1. Endocardite infecciosa. 2. Hemoculturas. 3. Cultura valvar I. Título.

CDU- 616-089

TATIANA JOLY DRULLA BRANDÃO

**ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE HEMOCULTURAS, CULTURA VALVAR E
HISTOPATOLÓGICO DE VÁLVULAS DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE
ENDOCARDITE INFECCIOSA SUBMETIDOS À CIRURGIA DE SUBSTITUIÇÃO
VALVAR**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências Cardiovasculares do Instituto
Nacional de Cardiologia, como
requisito à obtenção do título de
Mestre em 11 de Novembro de 2015

Aprovada em

(Prof. Dr. Cláudio Querido Fortes - Universidade Federal do Rio de Janeiro)

(Prof. Dr. Daniel Kasal - Instituto Nacional de Cardiologia)

(Prof Dr. Stephan Lachtermacher Pacheco - Instituto Nacional de Cardiologia)

(Suplente interno: Dra. Andrea De Lorenzo - Instituto Nacional de Cardiologia)

(Suplente externo: Profa. Dra. Andrea D'Avila Freitas - Instituto Nacional de
Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz)

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais: Luiz e Lucineidi

Aos meus amores: Fabiano e Isabelle

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu anjo da guarda por ter conhecido Cristiane Lamas durante a minha residência de Cardiologia e dois anos depois, tê-la como minha orientadora. Obrigada por sua paciência, por sua amizade, carinho e por aceitar nossa distância no último ano! É uma mulher incrível que seguirei como exemplo na minha vida acadêmica.

À Dra Wilma, com quem passei 3 meses no setor de Orovalvar do INC e o que aprendi nesse setor, devo em grande parte à ela;

À acadêmica Carolina Araújo, braço direito nesse trabalho e peça fundamental para sua finalização;

Ao bioestatístico Marcelo que sempre esteve disponível para nossas dúvidas e nossas re-análises;

Aos meus pais, pelo incentivo, carinho, amor... e por me ensinarem a sempre “olhar para o alto e para a frente”;

Ao Fabiano, meu amor e companheiro em todas as realizações e dificuldades. Obrigada por toda a paciência e ajuda com esse trabalho: desde as cobranças até as formatações...

À minha querida e linda Isabelle que esteve comigo durante 9 meses em que trabalhei nessa tese sem me causar qualquer desconforto e depois, nesses 3 meses que está conosco...alegando nossos dias e vidas!

EPÍGRAFE

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda
pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”*

(Arthur Schopenhauer)

RESUMO

Introdução: Endocardite infecciosa (EI) é uma doença grave que acomete o endocárdio. O agente etiológico usualmente é determinado por hemocultura; também cultura e histopatologia valvar quando o paciente é operado. **Objetivos:** Descrever casos de pacientes com EI definitiva submetidos à cirurgia cardíaca, comparar resultados da hemocultura, cultura valvar e histopatológico, correlacionar o uso de antibioticoterapia anterior e posterior à cirurgia aos achados da cultura valvar e da histopatologia, comparar os critérios clínicos de St Thomas' e Duke. **Métodos:** Estudo de séries de casos de 2006 a 2014 com coleta de variáveis de ficha padrão, laudos histopatológicos e relatos cirúrgicos. **Resultados:** Foram incluídos 136 episódios de EI definitiva em 133 pacientes. A idade média foi $43 \pm 15,6$ anos; 89/136 (65%) eram homens. Hemoculturas foram colhidas em 135/136 (99%) sendo negativas em 57/135 (42%). Estreptococos do grupo *viridans* foram isolados em 28/78 (35%) e *Staphylococcus aureus* em 12/78 (15%). Febre ocorreu em 127/136 (93%), vegetação em 119/136 (87%), regurgitação nova em 114/136 (83%). A sensibilidade dos critérios clínicos de Duke foi 80% e de St Thomas', 86%. Foram enviadas para cultura 84 valvas e 2 pontas de cabo de marcapasso; 7/86 (8%) foram positivas. Análise histopatológica de 119 valvas mostrou EI definitiva em 96 (80%). Houve correlação estatística entre hemoculturas positivas e a presença de microrganismo ao histopatológico ($p = 0,01$). Nos pacientes com hemoculturas positivas, 81% apresentaram histopatológico definitivo para EI com visualização de microrganismo em 50% ($p = 0,01$); naqueles com hemoculturas negativas, estes valores foram 68% e 28% respectivamente ($p = 0,02$). Não houve correlação estatística entre histopatologia e cultura valvar. O tempo de antibioticoterapia prévia à cirurgia não apresentou correlação estatística com a histopatologia e a cultura valvar. O tempo de antibioticoterapia utilizada no pós-operatório correlacionou-se estatisticamente com a histopatologia ($p = 0,002$). **Conclusão:** O histopatológico valvar apresenta boa sensibilidade no diagnóstico de EI enquanto a cultura valvar tem baixa sensibilidade. Os critérios de St Thomas' aumentaram a sensibilidade diagnóstica para EI. O tempo de ATB no pós-operatório teve correlação com achados histopatológicos.

Palavras-chave: endocardite infecciosa, hemoculturas, cultura valvar, histopatológico, critérios diagnósticos.

ABSTRACT

Introduction: Infective endocarditis (IE) is a severe disease affecting the endocardium. The etiological agent is usually determined by blood cultures; when patients are operated, also by valve culture and histopathological examination.

Objectives: To describe cases of definite IE submitted to cardiac surgery, to compare results of blood cultures, valve cultures and histopathological examination of valves, to establish correlation between use of antibiotics before and after surgery to these tests and to compare the Duke criteria to St Thomas'. **Methods:** This is a prospective case series from 2006 to 2014 with data collection from a standard case report form, histopathological examinations and surgical reports. **Results:** 136 episodes of definite IE in 133 patients with surgical indication were included. Mean age was 43 ± 15.6 years, 89/136 (65%) patients were male. Blood cultures were drawn in 135/136 (99%) and were negative for 57/135 (42%). Group viridans streptococci were isolated in 28/78 (35%) and *Staphylococcus aureus* in 12/78 (15%). Fever was present in 127/136 (93%), vegetations in 119/136 (87%), new valvular regurgitation in 114/136 (83%). The sensitivity of the modified Duke clinical criteria was 80% and of St Thomas', 86%. Eighty-four valves and 2 pacemaker lead tips were sent for cultures; 7/86 (8%) were positive. Histopathological examination of 119 valves showed definite IE in 96 (80%). There was statistical correlation between positive blood cultures and the presence of microorganisms on valve microscopy ($p = 0.01$). In patients with positive blood cultures, 81% showed definite histopathological diagnosis for IE and microorganisms were seen in 50% ($p = 0.01$); in those with negative blood cultures, numbers were 68% and 28% respectively ($p = 0.02$). There was no statistical correlation between histopathological criteria and valve culture. Duration of antibiotic therapy before surgery had no statistical correlation to the findings of histopathological examination and of valve culture. Duration of antibiotic therapy post operatively had statistical correlation with histopathological findings ($p = 0.002$). **Conclusions:** Results show good sensitivity of histopathological examination but low sensitivity of valve culture in the diagnosis of IE. Adding minor St Thomas' criteria to Duke's in the clinical evaluation of patients increases diagnostic sensitivity for IE.

Keywords: infective endocarditis, blood cultures, valve culture, histopathology, diagnostic criteria

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1: Classificação da Endocardite Infecciosa	48
Quadro 2: Critérios de Duke modificados.....	49
Quadro 3: Diagnóstico de endocardite infecciosa de acordo com os critérios de Duke modificados	50
Quadro 4: Critérios menores de St Thomas' para o diagnóstico de endocardite infecciosa.	51
Quadro 5: Critérios histopatológicos para o diagnóstico de EI.....	52
Tabela 1: Dados demográficos, fatores predisponentes, história pregressa e comorbidades dos pacientes internados no Instituto Nacional de Cardiologia com diagnóstico de EI entre os anos de 2006 e 2014 submetidos a troca valvar.	53
Tabela 2: Dados clínicos dos episódios de EI submetidos a troca valvar que ocorreram no Instituto Nacional de Cardiologia , 2006 a 2014.....	54
Tabela 3: Microrganismos isolados em hemoculturas dos episódios de EI definitivas submetidos a troca valvar no Instituto Nacional de Cardiologia, 2006 a 2014. ..	55
Tabela 4: Relação dos germes isolados em hemoculturas e os germes identificados na cultura valvar de valvas ou cabos de marcapasso de pacientes com EI submetidos à cirurgia cardíaca no Instituto Nacional de Cardiologia entre 2006 e 2014.	56

Tabela 5: Análise bivariada entre os resultados de hemocultura e a presença de critérios histopatológicos e achados de microorganismos no histopatológico em 136 episódios definitivos de EI, Instituto Nacional de Cardiologia, 2006 e 2014.	57
Tabela 6: Análise bivariada entre os critérios histopatológicos e o resultado da cultura valvar em 136 episódios definitivos de EI, Instituto Nacional de Cardiologia, 2006 a 2014.	57
Tabela 7: Sensibilidade da hemocultura, cultura valvar e análise histopatológica no diagnóstico dos 136 episódios de EI submetidos à troca valvar no Instituto Nacional de Cardiologia entre 2006 e 2014.	58
Tabela 8: Diagnóstico de EI por critérios de Duke e St Thomas' em 136 episódios definitivos de EI, Instituto Nacional de Cardiologia, 2006 e 2014.	58
Tabela 9: Análise bivariada entre o achado ou não de microorganismo no HP e a presença de critérios histopatológicos e resultados da cultura valvar em 136 episódios definitivos de EI, Instituto Nacional de Cardiologia, 2006 e 2014.	59
Tabela 10: Análise do tempo de uso de ATB no pré-operatório e sua correlação com achados de MO no histopatológico, resultados da cultura valvar e dos critérios histopatológicos dos 136 episódios de EI submetidos a troca valvar do Instituto Nacional de Cardiologia.	59
Tabela 11: Análise do tempo de uso de ATB no pós-operatório e sua correlação com achados de MO no histopatológico, resultados da cultura valvar e dos critérios histopatológicos dos 136 episódios de EI submetidos a troca valvar do Instituto Nacional de Cardiologia.	60
Tabela 12: Análise bivariada dos fatores de risco para EI, comorbidades, resultados de HMC, cultura valvar e óbito dos 136 episódios de EI submetidos a troca valvar do Instituto Nacional de Cardiologia entre 2006 e 2014.	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC Acidente vascular cerebral

ATB Antibioticoterapia

DP Desvio- padrão

EI Endocardite infecciosa

ETE Ecocardiograma transesofágico

ETT Ecocardiograma transtorácico

FDG PET-SCAN “Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Scanner”

HAS Hipertensão arterial sistêmica

HMC Hemocultura

HP Histopatologia

IC Insuficiência cardíaca

ICE “International Collaboration on Endocarditis”

INC Instituto Nacional de Cardiologia

IRA Insuficiência renal aguda

IRC Insuficiência renal crônica

MO Microorganismo

MP Marcapasso

NYHA “New York Heart Association

PAS Ácido periódico de Schiff

PCRT Proteína C reativa titulada

PCR “Polymerase chain reaction”

PET-SCAN	“Positron Emission Tomography Scanner”
SPECT/CT	“Single Photon Computerized Tomography”
TC	Tomografia computadorizada
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REFERÊNCIA TEÓRICA.....	21
3. JUSTIFICATIVA.....	25
4. OBJETIVOS.....	26
5. MÉTODOS.....	27
6. RESULTADOS.....	31
7. DISCUSSÃO.....	37
8. CONCLUSÃO.....	41
9. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	42
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
11. APÊNDICE.....	48
12. ANEXOS.....	62

1. INTRODUÇÃO

A endocardite infecciosa (EI) é uma doença grave decorrente da adesão e proliferação de microorganismos na superfície valvar, seja a válvula nativa ou protética, no endocárdio mural, no septo entre as câmaras, nas cordoalhas tendíneas ou em dispositivos intracardíacos (marcapassos definitivos e/ou cardiodesfibriladores implantáveis)(1). A patogênese dessa doença envolve a adesão de microorganismos à superfície valvar ou a outra estrutura cardíaca, durante episódios de bacteremia ou fungemia transitória. Essa adesão é facilitada em valvas danificadas, por exemplo, por processo degenerativo, cardiopatia reumática ou cardiopatias congênitas e ainda, por fluxo sanguíneo turbulento provocado por cateteres venosos centrais e dispositivos intracardíacos. Contudo, pode ocorrer também em valvas estruturalmente normais (2,3). Dentre as bactérias, estreptococos do grupo viridans e estafilococos são responsáveis por 80% dos casos, com proporção que varia de acordo com lesão anterior da valva e o modo de aquisição: comunitária, nosocomial ou relacionada aos serviços de saúde mas não-nosocomial (4,5). Outros germes são os *Enterococos spp*, os Gram negativos de origem oral do grupo HACEK (*Haemophilus sp*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*), Gram negativos da família *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonaceae*, *Coxiella*, *Legionella*, *Chlamydia*, *Bartonella*, *Tropheryma whippelii* e os fungos, *Candida spp*, *Histoplasma sp* e *Aspergillus sp* (2).

A EI é classificada de acordo com a localização da infecção, o modo de aquisição, os achados microbiológicos e recorrência (quadro 1). Tem prevalência de 3 a 10 episódios/100.000 habitantes/ano, número esse que é variável entre os países (4) (6), sendo que no Brasil, esses números não são conhecidos. Apresenta alta mortalidade com taxas que variam de 15- 30% durante a internação e 40% em 5 anos após a alta hospitalar (4,5,7). A morbi-mortalidade associada com a EI pode ser alta mesmo quando há tratamento bem sucedido por haver risco de morte, recidiva, e necessidade de cirurgia valvular tardia, especialmente durante o primeiro ano após o diagnóstico inicial (8).

Apresenta como característica ser uma doença que predomina no sexo masculino em uma proporção de 2:1 e acomete população com faixa etária média de 57,9 anos (5); no Brasil, em estudo observacional de Damasco et al em 2014 (9) a idade média foi de 49,8 anos, e, de acordo com Siciliano et al, 53 anos (10). Sabe-se que sua incidência é crescente devido sobretudo a endocardite adquirida no cenário da assistência à saúde, associada à hemodiálise, ao uso de cateteres venosos profundos, dispositivos intracardíacos e próteses valvares (11). Nos países desenvolvidos, com a melhoria do acesso aos serviços de saúde na segunda metade do século XX e a expectativa de vida aumentada, houve queda nos casos de EI na população mais jovem e com cardiopatia reumática. No entanto, ocorreu aumento no número de casos em idosos com degeneração valvar (12). Em países em desenvolvimento, como o Brasil, a incidência de febre reumática ainda é alta e, portanto, população mais jovem poderá apresentar disfunção valvar com indicação de cirurgia em idade precoce. Em série de casos de 2009, em Salvador, houve indicação cirúrgica de troca valvar mitral e aórtica em 60,3% de pacientes com cardiomiopatia reumática e idade média de 37 anos (13). Temos no Brasil EI afetando predominantemente indivíduos com valvulopatia reumática, portadores de prótese valvar e aqueles que recebem algum tipo de assistência em saúde (9,10,14).

Quanto ao modo de evolução, é classificada em aguda e subaguda e essa classificação, em algumas publicações, baseia-se no tempo decorrido entre os sintomas iniciais e o diagnóstico; se dias; aguda e meses; subaguda (anexo 1)(11). Em outras, refere-se aos microorganismos envolvidos no episódio e seu potencial risco para complicações, como é o caso das EI causadas por estafilococos em que o paciente apresenta sintomas típicos de EI e chance maior de complicações para abscessos, deiscência de próteses, embolizações e óbito. Na EI subaguda sintomas pouco específicos para EI podem ocorrer, confundindo o diagnóstico (4, 15).

O diagnóstico da EI é muitas vezes difícil e deve-se estar atento para, por um lado, não se fazer diagnósticos possíveis em excesso, que possam expor o paciente ao uso de antibioticoterapia (ATB) prolongada não necessária através de acessos venosos periféricos e centrais, e, por outro, não se deixar de diagnosticar uma condição que, se diagnosticada tardiamente e não tratada, pode resultar em alta

mortalidade e complicações. Algumas das complicações são os eventos embólicos, aneurismas intracerebrais micóticos, hemorragias intracranianas e as viscerais, bloqueios atrioventriculares totais e insuficiência cardíaca descompensada (4,16,17).

Por ser um diagnóstico por muitas vezes difícil, ele não deve ser realizado a partir de um único exame, mas sim, baseado em achados clínicos, ecocardiográficos e microbiológicos. Os critérios de Duke, originalmente propostos por Durack et al em 1994 (18) e modificados em 2000, por Li et al (19) são considerados uma ferramenta para auxiliar na prática clínica e devem ser utilizados conjuntamente com o julgamento clínico. De acordo com critérios maiores e menores (quadro 2) considera-se o diagnóstico de EI como definitivo, possível e rejeitado (quadro 3) apresentando sensibilidade e especificidade diagnóstica em torno de 80% (2). Nos casos em que hemoculturas são negativas e o ecocardiograma apresenta achados inespecíficos e há dificuldade em identificar achados ecocardiográficos característicos de EI, a sensibilidade desse critério diminui, pois ela é dependente desses resultados, que são os critérios maiores na classificação (6,20). Estudo britânico, realizado em 1997 (21) avaliou 118 casos de EI de prótese e valva nativa, confirmadas histopatologicamente, e concluiu que houve aumento da sensibilidade diagnóstica ao adicionar critérios menores aos critérios de Duke, dentre eles: presença de novo baqueteamento digital, nova esplenomegalia, hemorragias subungueais e petéquias, velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa titulada (PCRT) elevadas, hematúria microscópica e presença de cateteres periféricos e centrais. Esses novos critérios foram denominados St. Thomas' (quadro 4). Em casos de valvas nativas, 83% dos casos foram considerados definitivos pelos critérios de Duke e 94% foram definitivos pelos critérios de St. Thomas'. Nos casos de próteses valvares, enquanto 50% foram consideradas definitivas pelos critérios de Duke, 89% foram definitivas pelo critério de St. Thomas'. Em outra publicação (22), em 63 casos de endocardite hemocultura-negativa, os critérios de Duke foram capazes de diagnosticar apenas 21% dos casos comprovados patologicamente, enquanto as modificações de St. Thomas' diagnosticaram 64%, diferença estatisticamente significativa ($p < 0.05$). É importante ressaltar que todos os casos rejeitados pelos critérios de Duke permaneceram rejeitados pelos critérios de St. Thomas', evidenciando que tais critérios melhoraram a sensibilidade diagnóstica sem prejudicar sua especificidade.

Com relação aos exames de imagem, a identificação de vegetações, abscessos, deiscência de prótese e regurgitação valvar nova ao ecocardiograma são consideradas critérios maiores no diagnóstico de EI. Portanto, o uso rotineiro desse exame deve ser indicado em todos os pacientes com suspeita de EI para o diagnóstico da condição, assim como durante o manejo da doença e no seu acompanhamento (4,11). A sensibilidade do ecocardiograma transtorácico (ETT) no diagnóstico de vegetações em valvas nativas é em torno de 70%, a do ecocardiograma transesofágico (ETE) aproximadamente 96% e na presença de próteses valvares é de cerca de 50% e 92%, respectivamente. A especificidade desses exames está em torno de 90% (4,23).

De acordo com fluxograma proposto pelas diretrizes da Sociedade Européia e Americana de Cardiologia de 2015 (4,11), o exame de primeira escolha é o ETT; em casos de dúvida diagnóstica e na presença de alta suspeição clínica, de próteses valvares, de dispositivos intracardíacos ou qualidade ruim do exame devido à janela acústica prejudicada (presença de deformidades torácicas, cirurgia torácica ou cardíaca prévia, doença pulmonar obstrutiva crônica e obesidade mórbida) deve ser realizado ETE. Mesmo com o uso combinado dos dois exames o diagnóstico pode ser difícil quando há presença de lesões valvares graves pré-existentes, as vegetações sejam pequenas (< 2 mm) ou não sejam passíveis de visualização por terem embolizado, e quando a realização do exame é feita em uma fase muito inicial da doença.

Novas técnicas diagnósticas foram estudadas no início do século XXI e contribuem para o diagnóstico de EI em casos em que o ecocardiograma não é elucidativo, como no caso de EI de próteses valvares e dispositivos intracardíacos e nas alterações perivalvares como abscessos e pseudoaneurismas. Ecocardiograma transtorácico em 3D, angiotomografia cardíaca, *Positron Emission Tomography Scanner* (PET-SCAN), *Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Scanner* (FDG PET-SCAN) são alguns dos exames que vêm sendo utilizados atualmente. Alguns desses métodos apresentam melhor avaliação morfológica intra e extra-cardíaca enquanto outros permitem estudar as respostas inflamatórias e infecciosas a nível molecular. Entretanto, necessitam de mais estudos para serem claramente definidos e indicados (4,11,17). Mais recentemente, nas diretrizes européias, foram

sugeridos critérios adicionais, sendo maiores os achados de lesões paravalvares por tomografia computadorizada (TC) e, no caso de próteses, atividade anormal em torno do local de implante detectado por FDG PET - SCAN (apenas se a prótese tiver sido implantada há pelo menos 3 meses) ou por *single photon computerized tomography* (SPECT/CT). Foi também sugerido que devam ser considerados critérios menores os achados de eventos embólicos recentes ou aneurismas infecciosos encontrados radiologicamente, mesmo que assintomáticos (4).

O diagnóstico microbiológico é realizado através da coleta de hemoculturas (HMC), idealmente antes do início da antibioticoterapia. Por vezes isso não é possível, pois com alguma frequência pacientes com endocardite tem diagnósticos infecciosos alternativos e recebem antimicrobianos antes de receberem o diagnóstico correto de endocardite. Diretrizes publicadas em 2015 recomendam que três pares de hemoculturas devem ser obtidos nas primeiras horas do diagnóstico, com pelo menos 1 hora de intervalo entre elas, e que as coletas sejam feitas em diferentes sítios periféricos venosos de punção. (4,11). Por ser uma doença com bacteremia quase constante, não há necessidade de aguardar a coleta durante o pico febril. Mais de 95% dos casos de hemoculturas serão positivas após essas medidas e dentro de 7 dias de incubação (20). As diretrizes britânicas (24) recomendam a coleta no momento zero, 1 hora e 6 horas, e não mais 0,1 e 12 horas (18), antecipando a última coleta. A importância desta última coleta distanciada é demonstrar a persistência de positividade da hemocultura, critério maior de Duke por ser altamente sugestivo de infecção endovascular.

Em 3-23% dos casos as hemoculturas são negativas e isso se deve ao uso prévio de antibióticos, presença de germes fastidiosos, os quais necessitam de meios de cultura específicos e tempo de semeadura mais prolongados ou a presença de germes não semeáveis. (22, 25). Além disso, esses exames podem ser negativos nos casos em que a endocardite não é infecciosa, mas sim em que há lesões intracardíacas como mixomas, fibroelastomas ou endocardite de *Libman-Sacks*. Nos casos de EI com hemoculturas negativas, atualmente, de acordo com Tattavin 2015, (26) indica-se a obtenção de sorologia para *Coxiella burnetti* e *Bartonella* sp deixando a pesquisa de *Mycoplasma* sp., *Legionella* sp. e *Tropheryma*

whipplei em segundo plano, uma vez que são germes raros na EI. Outra técnica diagnóstica, em casos de hemoculturas negativas, é a análise de DNA amplificado por PCR (*polymerase chain reaction*) de sangue ou valvas para identificação de bactérias. Fournier et al, (27) em 2010, avaliaram 759 pacientes com diagnóstico definitivo ou possível de EI pelos critérios de Duke com hemoculturas negativas e em 476 casos (62,7%) conseguiu-se identificar agente etiológico por meio de sorologias e/ou PCR de sangue ou valvas cardíacas. Sorologias para *Coxiella burnetti* e *Bartonella* sp foram positivas e definiram o diagnóstico em 47,7% dos pacientes. A sensibilidade de PCR sanguíneo mostrou ser baixa (13,6%) com apenas 35 resultados positivos em 257 testes realizados enquanto que PCR de valvas identificou 150 (66,1%) casos. No Brasil, relato de caso de 51 pacientes com EI com hemoculturas negativas identificou em 10/51 (19%) dos casos o agente etiológico através de PCR valvar. Em 3 casos havia a presença de agentes zoonóticos isolados: *Bartonella* sp em duas valvas e *C. burnetii* em uma delas. (28)

O tratamento da EI deve envolver equipe multidisciplinar com a participação de cardiologistas, infectologistas e cirurgiões cardíacos (4,11). A antibioticoterapia a ser instituída dependerá do patógeno encontrado e em casos de hemocultura negativa, usada empiricamente, de acordo com a apresentação clínica (aguda ou subaguda) e a forma de aquisição da EI, respeitando-se as recomendações das diretrizes. Sua duração difere de acordo com o tipo de válvula acometida e de acordo com o germe isolado em HMC. Em EI de valvas nativas o tratamento é realizado por 2 a 6 semanas e em EI de próteses é preconizado tratamento com duração de 6 semanas. Entretanto, esse período pode variar de acordo com evolução clínica do paciente, possíveis complicações durante a evolução da doença e a presença de cultura valvar positiva nos casos em que foi realizada cirurgia de troca valvar (29). Em cerca de 50% dos casos de EI há indicação de tratamento cirúrgico e suas principais indicações são insuficiência cardíaca descompensada, bacteremia persistente e embolizações (4,11,16). Após a cirurgia de reparo ou troca valvar não há consenso sobre o tempo de antibioticoterapia a ser realizado. Alguns autores levam em consideração achados cirúrgicos ou resultados de cultura valvar e histopatológico enquanto outros indicam a continuidade do tratamento por um período variável, empírico, de 4 a 6 semanas após a cirurgia (30). Outros autores

sugerem que 2 semanas de antimicrobianos são suficientes para o tratamento de *S.bovis* (atual *S.gallolyticus*) e estreptococos do grupo viridans, independente da presença de abscesso perivalvar, quando os pacientes foram tratados cirurgicamente (31).

A cultura do tecido de válvulas e vegetações faz parte dos critérios diagnósticos de Duke sendo considerado um critério maior para o diagnóstico de EI. Contudo, tais culturas apresentam baixa sensibilidade (32, 33) e podem apresentar resultados falso-positivos sendo um fator de confundimento no seguimento dos pacientes no pós operatório. A contaminação pode se dar na sala cirúrgica, no cenário da operação, durante o manuseio da valva excisada, no procedimento laboratorial de semeadura, ou ainda, por contaminação dos meios de cultura. Todas estas diferentes etapas podem interferir no resultado, levando a falso positivo (32).

A análise histopatológica das valvas cardíacas é o padrão - ouro no diagnóstico de EI (34) e também faz parte dos critérios patológicos de Duke (19). São utilizados corantes teciduais padrão inicialmente, como a hematoxilina eosina, e para identificação de microorganismos, como o Brown-Brenn, o ácido periódico de Schiff (PAS) e o Grocott Gomori, que podem ser complementados por imunohistoquímica caso necessário (e disponível). A presença de microorganismos no material avaliado, vegetação e sinais de EI ativa dão o diagnóstico definitivo de EI. Outros dados relevantes na avaliação histopatológica são a intensidade do infiltrado inflamatório nas valvas cardíacas, a presença de necrose, de fibrose, de calcificação, de neovascularização e de achados compatíveis com outras afecções que excluem o diagnóstico de EI, como por exemplo, degeneração mixomatosa , fibroelastomas, nódulos reumatóides (em casos de febre reumática aguda) e endocardite não infecciosa (com endocardite marântica, associada a caquexia neoplásica e a de Libman-Sacks, associada ao lúpus eritematoso sistêmico) (11). A análise histopatológica também correlacionará os seus achados com a evolução clínica. Nas EI agudas há acometimento predominantemente por germes mais virulentos com uma evolução para destruição valvar associada à pouca fibrose e poucos mononucleares. Na EI subaguda a evolução clínica mais arrastada faz com que haja predomínio de processo cicatricial, em uma tentativa de cura.

Lepidi et al, em 2002 (34) propuseram critérios histopatológicos que, sistematizados em critérios maiores e menores, ajudariam no diagnóstico de EI (quadro 5). Os autores afirmam que os critérios maiores são claramente indicativos de EI enquanto que os critérios menores devem ser interpretados com cautela e utilizados associados às outras ferramentas diagnósticas, uma vez que possuem valor preditivo positivo fraco quando usados individualmente.

Os fatores prognósticos na evolução da EI são influenciados pelas características do paciente, pela presença ou não de complicações cardíacas, pelo agente etiológico e pelos achados ecocardiográficos. A presença de grande número de comorbidades, como diabetes mellitus e insuficiência renal crônica, e a presença de complicações como choque séptico, acidente vascular cerebral (AVC) e necessidade de hemodiálise são também fatores preditores de um pior prognóstico durante a hospitalização (4,16).

2. REFERÊNCIA TEÓRICA

Ao revisar a literatura sobre endocardite infecciosa, percebe-se que um dos principais aspectos no acompanhamento de pacientes é a identificação do agente etiológico. Tradicionalmente a identificação se dá com técnicas bacteriológicas usuais, em meios sólidos. Nas últimas 2 décadas, os sistemas automatizados de incubação do sangue colhido têm agilizado o diagnóstico, mas a cultura convencional leva 24 a 48 horas para se obter o MO e o teste de sensibilidade do mesmo. Desde a primeira série de casos de EI hemocultura-negativa de tempos modernos, (24) em que se avaliaram 52 casos, houve desenvolvimento em técnicas para diagnóstico microbiológico com a inclusão de novos exames, sendo o mais utilizado a biologia molecular em válvulas e testes sorológicos para patógenos de difícil cultivo (27). Houve também, em relação ao diagnóstico histopatológico, uma sistematização na classificação patológica a partir da elaboração de critérios maiores e menores que irão definir se há EI definitiva, possível ou rejeitada. Com essa classificação há os intuito de padronizar as análises histopatológicas nos centros hospitalares que as realizem (34).

Recentemente, um artigo de revisão, incluindo estudos observacionais de séries de EI hemocultura negativa, (23) avaliou as principais causas para a negatividade desse exame. Houve prevalência dos agentes zoonóticos no estudo com maior número de pacientes (740) realizado na França no período de 2001 a 2009, sendo *Coxiella burnetii* identificada em 37% dos casos e *Bartonella sp* em 12,4%. Os autores (23) lembram também a etiologia fúngica, e citam os principais fatores de risco para EI fúngica que devem ser pesquisados: pacientes usuários de drogas endovenosas, em uso de nutrição parenteral, com múltiplas cirurgias digestivas prévias, com diagnóstico de neoplasia e submetidos à tratamento com antibióticos de amplo espectro por tempo prolongado. Por fim, ressaltam que não se deve excluir a hipótese do germe responsável ser *Staphylococcus* e *Streptococcus sp* já que são os mais comumente isolados e podem ser mascarados quando da utilização de ATB previamente à coleta de hemoculturas.

Sabe-se que a análise de valvas retiradas cirurgicamente de pacientes que apresentam diagnóstico de EI é uma oportunidade para identificar o microorganismo

(35), definir o tempo de tratamento antibiótico no pós-operatório, correlacionar seus achados com o tempo de ATB pré-operatório e estabelecer o diagnóstico definitivo de EI. (25,28).

Poucos estudos avaliaram a sensibilidade e especificidade da cultura valvar. Munoz et al em 2008 (32) estudaram 1101 válvulas sendo que 1030 eram de pacientes sem diagnóstico de EI e 71 com EI. Dentre os pacientes com EI 28 válvulas apresentaram cultura positiva (39,8%) sendo que apenas 18 (25,4%) eram verdadeiramente positivas, ou seja, o germe encontrado na cultura valvar e na HMC ou PCR de valva ou sangue foi compatível. Os pacientes sem diagnóstico de EI apresentaram cultura valvar positiva em 28,4% dos casos, ou seja, estes resultados eram falso-positivos. A sensibilidade da cultura valvar encontrada nesse estudo foi de 25,4%, a especificidade de 71,6%, o valor preditivo positivo (VPP) de 5,8% e o valor preditivo negativo (VPN) de 93,3%. Greub et al em 2005 (33) relataram a contaminação de 2 valvas em 118 pacientes sem diagnóstico de EI na cultura valvar e sensibilidade de 13% desse exame, assim como baixo VPP e VPN. Em estudo norte-americano, pacientes sem o diagnóstico de EI que foram submetidos à cirurgia de troca valvar apresentaram cultura valvar positiva para germes típicos de EI em 11% dos casos (36). Em estudo que comparou cultura valvar com PCR de valvas, cultura valvar apresentou mais falsos-positivos que PCR (33% *versus* 3% com $p < 0,001$) e sensibilidade de 31%. (35) Todos os autores citados acima não recomendam a realização sistemática de cultura valvar em pacientes sem diagnóstico de EI. Para Munoz, também não deve ser realizada nos casos de EI com diagnóstico já realizado por hemocultura e, nos casos de hemoculturas negativas, seus resultados devem ser interpretados com cautela (32).

De acordo com Lepidi (34), a análise histopatológica (HP) é o padrão-ouro no diagnóstico de EI pois permite identificar microorganismos e outras lesões características de EI como vegetações e inflamação valvar nos casos de EI com hemoculturas negativas, assim como nos casos em que a cultura valvar é positiva porém acredita-se que a bactéria seja contaminante. Os achados no histopatológico variam de acordo com a evolução da EI, se aguda ou subaguda, e conforme o agente etiológico. Assim, nas EI agudas causadas por *Staphylococcus aureus* há maior destruição valvar, vegetações maiores e friáveis e predomínio de

polimorfonucleares. Nas EI subagudas com germes menos virulentos há reorganização e reparo do tecido valvar com vegetações de crescimento lento e predomínio de mononucleares. Na análise histopatológica de próteses é necessário a diferenciação com outros processos degenerativos e buscar abscessos. Nos casos de endocardite de prótese, a sensibilidade do exame histopatológico é menor pois há menor processo inflamatório envolvido, tanto em próteses mecânicas como em biopróteses.

Greub et al 2005 (33) estudaram 127 pacientes com EI e 118 sem EI. Até então não haviam estudos comparando valvas com EI e sem EI para definir especificidade. Foram realizadas cultura valvar, análise histopatológica e PCR de valvas chegando-se aos resultados de especificidade e VPP de 100% para análise histopatológica e sensibilidade de 63%, semelhante a de PCR (61%). A análise histopatológica definiu EI definitiva a partir de critérios maiores propostos por Lepidi. (quadro 5). Já Morris et al, em 2003 (37) encontraram sensibilidade para análise histopatológica de 79% utilizando critérios histopatológicos semelhantes aos definidos por Lepidi, mas sem a sistematização em critérios maiores e menores. Os critérios usados foram presença de microorganismos independente do tipo de infiltrado celular, inflamação aguda sem microorganismos, inflamação crônica sem microorganismos e outros achados (fibrose e espessamento valvar). EI definitiva foi diagnosticada em pacientes que apresentavam no HP achados inflamatórios crônicos, fibrose e espessamento valvar apenas (o que difere de Lepidi, onde estes são critérios menores). Nesse mesmo estudo, ao relacionar o tempo de ATB no pré operatório e os achados na cultura valvar e histopatologia, os autores demonstraram que os pacientes que utilizavam um período maior de ATB (entre 51- 100% do total de tempo total previsto) até a data da cirurgia, apresentavam menor número de culturas positivas e menor número de MO identificados ao HP. Nesses indivíduos o número de culturas positivas variou entre 5 e 13% do total de culturas realizadas e os MO presentes no HP foram encontrados em 50 a 54% dos exames realizados. Nos casos em que foi realizado 25 - 50% de terapia antimicrobiana havia um maior número de culturas positivas (37 a 72%) e também uma maior percentagem de MO identificados ao HP (71 a 81%). O mesmo autor, em artigo posterior, de 2005 (30), estudou o tempo de ATB a ser feito no pós operatório de acordo com achados na cultura valvar e presença de MO no histopatológico. Concluiu que em pacientes

com culturas valvares negativas, o tempo de ATB por 14 dias é suficiente, sem que houvesse recidiva da doença. Nos outros casos em que o tempo de antimicrobiano estivesse próximo ao total, recomendava simplesmente completar o tempo programado no pós operatório. Nos pacientes com cultura valvar positiva recomendava reiniciar ATB após a cirurgia considerando esse dia como o primeiro dia do tratamento.

3. JUSTIFICATIVA

A maior parte do conhecimento sobre EI vem de estudos internacionais e as condutas até hoje instituídas são baseadas em diretrizes européias e norte-americanas. Os poucos estudos brasileiros descrevem a epidemiologia, características demográficas e desfecho dos pacientes, não se aprofundando em outros aspectos da EI.

Não existem estudos brasileiros que comparam os critérios clínicos no diagnóstico de EI e não há estudos publicados comparando os resultados de hemocultura, cultura valvar e histopatológico. Não há análise, mesmo em estudos de colaboração internacional, multicêntricos, como o do grupo da *International Collaboration on Endocarditis* (ICE) , deste aspecto da endocardite.

Há também escassez de estudos que avaliam o tempo de ATB realizado em pacientes no pré-operatório e sua relação com os achados nos exames de cultura valvar e histopatologia , assim como o tempo de ATB que deveria ser realizado no pós operatório desses pacientes. A questão do tempo de uso de antimicrobianos é fundamental, vez que seu prolongamento expõe o paciente, e sua prótese valvar recém inserida, a riscos de bacteremia relacionada a acessos vasculares e a própria hospitalização; por outro lado, teme-se que um tempo curto de antimicrobianos no pós operatório permita a infecção da nova prótese inserida por patógeno que causou o episódio de endocardite originalmente.

O Instituto Nacional de Cardiologia (INC) admite a maioria dos pacientes com EI do Estado do Rio de Janeiro, sendo um centro de referência em cirurgia cardíaca; dispõe ainda de laboratórios de rotina de Microbiologia e Patologia de excelente padrão técnico. Tem uma comissão de controle de infecção atuante que regulamenta os protocolos de tratamento com base na literatura disponível. É também um dos participantes do ICE e portanto, os dados coletados para essa colaboração internacional podem ser usados em estudos como o proposto.

4. OBJETIVOS

O objetivo geral do trabalho é comparar os resultados da hemocultura, da cultura das válvulas removidas cirurgicamente e os achados histopatológicos a fim de definir sensibilidade da hemocultura e da cultura de válvulas em relação ao estudo histopatológico.

Os objetivos específicos são:

- 1) realizar uma análise descritiva dos casos de EI definitivos submetidos a cirurgia cardíaca no INC, quanto a: idade, gênero, se referenciados ou não de outra instituição, valvas afetadas, agentes etiológicos, aspectos clínicos, achados ecocardiográficos, complicações, tempo de tratamento antimicrobiano pré e pós cirurgia cardíaca, morte por todas as causas ou novo episódio de EI durante a internação e em 6 meses após o episódio inicial;
- 2) Analisar fatores que estejam correlacionados com óbito;
- 3) Avaliar o tempo de antimicrobianos anterior à cirurgia para correlacionar os achados de cultura valvar com os do histopatológico,
- 4) Descrever o tempo de uso de antimicrobiano após cirurgia com base nos resultados de cultura valvar e histopatológico, correlacionando com o desfecho dos pacientes durante a internação (cura, morte);
- 5) Avaliar comparativamente a sensibilidade dos critérios de Duke modificados e os de St Thomas'.

5. MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de casos de pacientes internados no INC que apresentaram diagnóstico de EI e foram submetidos à cirurgia de troca valvar, no período de Janeiro de 2006 à Dezembro de 2014. O INC é um hospital terciário de referência em tratamento cardiológico de alta complexidade no Estado do Rio de Janeiro recebendo pacientes de todo o estado e até mesmo de outros próximos. O Hospital possui serviço de Doenças Orovalvares com 29 leitos e ambulatório de valvulopatias, e desde 2006 faz parte do *ICE*, contribuindo com informações para o estudo internacional. Anualmente, cerca de 270 cirurgias de troca valvar são realizadas no instituto, 8.000 consultas ambulatoriais do Departamento Orovalvar são realizadas e em torno de 25 casos de endocardite definitiva em adultos são internados e tratados.

A análise dos casos foi realizada por meio da consulta às fichas do estudo *ICE* de cada paciente e, quando houve necessidade de informações complementares, acesso à prontuário escrito e eletrônico. A ficha *ICE* consiste de 2 tipos de formulários, a ficha original (*case report form*) e a de seguimento em 6 meses (*follow up form*), como mostrado nos anexos 1 e 2. Nestas páginas há informações a respeito de dados epidemiológicos, clínicos, ecocardiográficos, microbiológicos, cirúrgicos, de tratamento, desfecho durante a internação e no período de seguimento em 6 meses. Seu preenchimento é realizado por alunos de iniciação científica e mestrandos, e revistos de modo sistemático pela orientadora C.L., após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Dados não presentes na ficha ICE são aqueles da histopatologia, que foram buscados no sistema informatizado do hospital ou diretamente no Departamento de Patologia do INC e os dados das descrições cirúrgicas, encontrados nos prontuários escritos. Os dados da histopatologia foram planilhados segundo o esquema de Lepidi et al (34) com a codificação em critérios maiores e menores histopatológicos; (quadro 5) os laudos cirúrgicos foram colocados como achados principais encontrados (abscesso, perfuração valvar, vegetação, fístula, aspecto macroscópico de calcificação) .

O processamento de hemoculturas e cultura valvar e de cabos de marcapasso foram realizadas no setor de Microbiologia do INC. As amostras de

sangue foram enviadas para o laboratório imediatamente após a coleta. Hemoculturas eram colocadas no sistema Bact Alert (Biomerieux, França), que é o sistema para leitura automatizada; quando positivas, era colocada uma gota de sangue do frasco com o auxílio de uma agulha de sistema à vácuo e semeado por técnica de esgotamento em ágar sangue e em ágar cromogênico. Era preparada a lâmina de Gram. A identificação de patógenos a partir da cultura era feita pelo Vitek 1 (Biomerieux, França) até 2009, que é o sistema de identificação bacteriana e antibiograma utilizado já depois do crescimento em placa. O Vitek 2 passou a ser utilizado a partir de setembro de 2009 (Biomerieux, França). A cultura de válvulas cardíacas, cabos de marcapasso e qualquer outro material cirúrgico era semeada em tioglicolato diretamente. Em 2006 valvas ainda eram maceradas com grau e pistilo; nos anos seguintes ranhuras no material com bisturi foi a técnica usada. Após 2009 apenas colocação em tioglicolato seguido de dois repiques em placa (um em 24h após o enriquecimento e outro com 4 dias) eram feitos, e o resultado liberando como negativo ao quinto dia de incubação.

A avaliação histopatológica foi realizada no laboratório de Patologia do INC com amostras das válvulas retiradas pelo cirurgião cardíaco no momento da cirurgia. Essa avaliação é realizada por médico patologista e baseia-se em recomendações da literatura. Primeiramente, realiza-se o exame macroscópico da peça e em seguida procedem-se várias etapas que têm por objetivo a formação de um corte histopatológico adequado. Essas etapas são: clivagem, descalcificação (quando houver necessidade), processamento histopatológico (fixação, desidratação, clarificação ou diafanização, impregnação em parafina), inclusão e microtomia. Ao se finalizarem as etapas, os cortes têm cerca de 3 a 5 μ m, são submetidos à calor e então espalhados em lâminas. As lâminas são colocadas em estufa (desparafinização) em temperatura controlada (até 60°C) e coradas rotineiramente por Hematoxilina & Eosina. Em alguns casos, há recomendação de colorações especiais. Após o processo de coloração, em qualquer uma das técnicas, as lâminas são enxugadas com gaze, imersas no xilol, clarificadas e diafanizadas. Procede-se a montagem com lamínula previamente limpa, utilizando-se Entellan. Após a secagem etiqueta-se com o número de registro. Ocorre então o exame microscópico das lâminas coradas pela Hematoxilina-Eosina e/ou técnicas de coloração especial. O

equipamento utilizado para tal é o microscópio ótico binocular com o auxílio de acessórios, quando necessário (ex: ocular milimetrada, luz polarizada).

No presente estudo foram incluídos todos os pacientes adultos, maiores de 18 anos, que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para participar do estudo ICE, com diagnóstico definitivo de EI pelos critérios de Duke e que foram submetidos à cirurgia de troca valvar. Dos pacientes com dispositivos intracardíacos, foram incluídos aqueles que foram submetidos à extração aberta do dispositivo e troca valvar concomitante. Foram excluídos pacientes menores de 18 anos e aqueles com diagnóstico possível de EI pelos critérios de Duke, assim como aqueles cujo tratamento foi não-cirúrgico.

As variáveis estudadas foram : dados demográficos, dados sobre o episódio de EI (tempo de evolução dos sintomas, modo de aquisição, se o paciente foi referenciado de outro serviço de saúde, tipo de valva acometida , comorbidades resultado de hemocultura , ecocardiograma,) sintomas clínicos, exames laboratoriais (VHS, PCRT e hematúria), complicações da EI, cirurgia realizada e desfecho do paciente na internação hospitalar e em até 6 meses do episódio de EI. Estas variáveis podem ser vistas nos anexos 1 e 2.

Os dados foram alimentados em planilhas Excel Microsoft Office XP e os testes estatísticos utilizados na análise bivariada foram o chi-quadrado e Fisher. O programa estatístico R, versão 3.1.0, foi usado para os cálculos. Médias, desvios padrões, valores mínimos e máximos , medianas, e sensibilidade foram calculados. Para tabelas de contingência com pelo menos 25% dos valores menores ou iguais a 5, teste exato de Fisher foi utilizado, e para tabelas de contingência com mais de 75% dos valores maiores que 5, utilizou-se o teste do Qui-Quadrado. Para as variáveis contínuas, utilizou-se o teste t de Student. Nos valores que estão expressos por mediana e intervalo interquartilico, optou-se pelo teste de Mann-Whitney. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

A participação do Instituto Nacional de Cardiologia para o estudo ICE foi permitida pelo Comitê de Ética e Pesquisa do INC sob o número 080/12.09.2005. Este trabalho também foi inserido na Plataforma Brasil e recebeu a aprovação do

Comitê de Ética em 03.11.2014 sob o número do parecer 875060 (anexo 3). A declaração para uso de prontuários encontra-se como anexo 4.

6. RESULTADOS

No período de Janeiro de 2006 a Dezembro de 2014 foram incluídos 136 episódios de EI em 133 pacientes (3 pacientes apresentaram dois episódios de EI, cada). Dos 3 casos com recorrência, 2 foram considerados reinfecções e 1 deles, recaída da doença. Dados clínicos e epidemiológicos encontram-se na tabela 1.

A idade média dos pacientes foi 43 anos (DP 15,6) sendo do sexo masculino 89/136 (65,4%) e do sexo feminino 47/136 (34,5%). Os fatores predisponentes para EI mais encontrados nessa população foram: cardiopatia reumática em 48/136 (35,3%), predisposição valvar não reumática e não congênita em 24/136 (17%), EI prévia em 14/136 (10%), cardiopatia congênita em 13/136 (9,5%). Apresentavam prótese valvar 34/136 (25%), possuíam marcapasso (MP) 4/136 (2,9%) e 2 pacientes eram usuários de drogas injetáveis. Em 45/136 (33%) não haviam fatores predisponentes para EI. Encontraram-se comorbidades em 84/136 (61,8%) dos episódios. Em 39/136 (28,6%) os pacientes apresentavam hipertensão arterial sistêmica (HAS), diagnóstico de insuficiência cardíaca (IC) prévia em 37/136 (27%), insuficiência renal crônica (IRC) em 29/136 (21,3%) com necessidade de terapia dialítica em 10/29 (34%). Dos pacientes com IC prévia ao episódio de endocardite, 9/37 (24%) estavam em classe funcional *New York Heart Association* (NYHA) I, 3/37 (8%) em NYHA II, 16/37 (43%) em NYHA III e 4/37 (10%) em NYHA IV. Em 5/37 pacientes faltava o dado de classe funcional.

Ocorreram 78/136 (57,3%) episódios de EI subaguda (sintomas iniciados entre 1 e 6 meses) e 58/136 (42,6%) de EI aguda (sintomas iniciados há menos de 1 mês). A EI foi classificada como comunitária em 98/136 (72%), nosocomial em 31/136 (22,8%) e não-nosocomial mas relacionada aos serviços de saúde em 7/136 (5,1%). Foram referenciados 89/136 (65,4%) episódios de outros hospitais ou serviços de saúde.

A EI de valva nativa ocorreu em 111/136 (81,6%), EI prótese em 34/136 (25%) sendo que em 9 episódios houve concomitância de envolvimento de prótese e valva nativa. Ocorreram 4 casos de EI em marcapasso com acometimento valvar concomitante. Valva mitral foi acometida em 91/136 (67 %) dos casos, valva aórtica

em 86/136 (63,2%), tricúspide em 15/136 (11%) e valva pulmonar em apenas 1 caso (0,7%). Esses dados se referem ao acometimento multivalvar. Isoladamente, EI de valva mitral foi a predominante, sendo responsável por 44/136 (32,3%) seguido de valva aórtica com 38/136 (28 %).

Dentre os sinais e sintomas de EI, presentes nos critérios de Duke e em St Thomas', encontraram-se febre em 127/136 (93,3%), presença de novo sopro à ausculta cardíaca em 84/136 (61,7%), fenômenos embólicos em 65/136 (47,8%), nódulos de Osler 9/136 (6,6%), lesões de Janeway em 11/136 (9%), hemorragias subungueais em 4/136 (2,9%) (tabela 2). Dos critérios de St. Thomas' apenas, havia esplenomegalia 38/136 (28%%), PCRT elevada em 88/136 (64%), VHS elevado em 41/136 (30,1%), presença de acessos venosos periféricos ou centrais em 32/136 (23,5%). O diagnóstico clínico de EI foi realizado pelos critérios de Duke em 109/136 (80%) episódios e acrescentando-se os dados presentes no critério de St Thomas' (esplenomegalia, VHS, PCRT e acessos venosos) o diagnóstico clínico de EI foi realizado em mais 8 pacientes, ou seja, 117/136 (86%). Esses 8 episódios eram casos de hemoculturas negativas.

Foram coletadas hemoculturas em 135/136 (99,2%) sendo que em 78/135 (57,7%) as hemoculturas foram positivas e em 57/135 (42,2%), negativas (tabela 3). Houve predomínio de estreptococos do grupo *viridans* com 28/78 (35,8%) seguido de *Staphylococcus aureus* com 12/78 (15,4%), estafilococos coagulase negativo em 12/78 (15,4%), *Enterococcus faecalis* 8/75 (5,8%), *Candida* sp em 4/78 (5,1%), 5/78 gram negativos (grupo HACEK, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp, *Burkholderia cepacia*, *K. pneumoniae*). Dos pacientes que apresentaram hemoculturas negativas, 34 de 46 em que a informação estava disponível (74%) usaram ATB previamente à coleta do exame. Em 11 /57 (19,3%) casos não se obteve a informação sobre uso prévio de antibiótico.

ETT e/ou ETE foram realizados em 100% dos episódios; ETT foi realizado em 125/135 (92%) e ETE em 103/ 136 (75%). Foram evidenciadas vegetações em 119/136 (87,5%), regurgitação valvar nova em 114/136 (83,8%), perfuração de valva em 29/136 (21,3%) e abscesso em 25/136 (18,4%); estes achados não foram excludentes. Em todos os episódios de EI os pacientes foram submetidos à cirurgia de troca valvar e/ou retirada de MP. A principal complicação da EI que indicou a

cirurgia foi IC descompensada que aconteceu em 101/136 (74,2%) dos casos e em segundo lugar, embolização sistêmica, que ocorreu em 64/136 (47,5%). Estas indicações não foram excludentes. Outra complicação do episódio de EI foi insuficiência renal aguda (IRA) em 31/136 (22,8%), aneurisma micótico em 15/136 (11,2%) e bloqueio atrioventricular total em 6/136 (4,4%). Em 8/136 (5,8%) episódios não houve nenhuma complicação da EI.

Na descrição cirúrgica, em 114/136 (83%) havia pelo menos um dos sinais de EI: regurgitação valvar em 41/136 (21%), abscesso em 29/136 (21%), vegetações em 89/136 (65%), perfurações em 29/136 (21%) e fístulas 4/136 (2%). Em 2 episódios não havia dados no prontuário a respeito da descrição cirúrgica.

Foram enviados para realização de cultura 84 valvas e 2 pontas de cabo de marcapasso (tabela 4). A cultura valvar foi positiva em 15/86 (17,4%) dos materiais enviados para análise, sendo 13 valvas e 2 cabos de marcapasso. Das 13 valvas com cultura positiva, 5/13 apresentaram germes concordantes na hemocultura e cultura valvar (*Candida albicans*, *Streptococcus gordonii*, MRSA, *Burkholderia cepacia* e *E. faecalis*), em 4/13 o resultado possivelmente era falso positivo, com discordância e provável contaminação (*Pseudomonas sp*/ *Staphylococcus.hominis*; estreptococos do grupo *viridans* /*Acinetobacter* ; *Corynebacterium*/ *Staphylococcus epidermidis*; *viridans*/ *Staphylococcus haemolyticus*); em 2 casos de hemocultura negativa a cultura valvar foi positiva (*Streptococcus bovis* e *S. aureus*) e em 2/13 não houve identificação em alguns dos exames; *S.aureus*/estafilococo não identificado *viridans*/coco Gram positivo não identificado. Das 2 amostras de cabos de MP enviadas houve concordância do resultado da hemocultura e cultura valvar (*S.aureus* em ambos, sendo um MRSA).

O envio de material para análise histopatológica ocorreu em 119/136 episódios (87,5%). Em 49/119 (41,1%) dessas amostras foi encontrado microorganismo (1 fungo e 48 bactérias). De acordo com a avaliação histopatológica baseada nos critérios definidos por Lepidi (quadro 5) houve diagnóstico de EI definitiva em 96/119 (80%), EI possível em 2/ 119 e EI foi descartada em 21/119 . Nas EI definitivas, 89 foram assim definidas por apresentar 2 critérios maiores; 8 apresentavam 1 critério maior e 3 menores.

Os critérios histopatológicos conseguiram definir o diagnóstico de EI em 39/57 (68%) dos casos de EI com hemocultura negativa e a cultura valvar definiu este diagnóstico em 2/57 (3,5%) para estes casos.

Houve associação estatística ao se comparar hemoculturas e presença de MO no HP (tabela 5) sendo que em 36/50 (72%) das hemoculturas negativas não houve achados de MO na avaliação histopatológica ($p = 0,02$). Em 58/68 (85%) casos em que a hemocultura foi positiva houve o diagnóstico de EI pelos critérios histopatológicos e quando a hemocultura foi negativa, os critérios histopatológicos fizeram o diagnóstico de 36/48 (76%) episódios; não houve diferença estatística entre essas proporções ($p = 0,49$) (tabela 5). Em 53/62 (85%) dos casos em que houve definição de EI pelos critérios HP, a cultura valvar foi negativa, porém sem associação estatística pelo teste exato de Fisher ($p = 0,28$) (tabela 6).

Para o diagnóstico de endocardite infecciosa, a sensibilidade da hemocultura foi de 61% (IC 95% 0,61-0,71) e da cultura valvar 14% (IC 95% 0,07-0,26). (tabela 7) A sensibilidade dos critérios clínicos de Duke foi 81% e dos critérios clínicos de St. Thomas' foi de 83%. (tabela 8). Em 8 casos em que Duke não definiu o diagnóstico de EI por meio dos critérios clínicos houve o diagnóstico adicionando-se os critérios menores de St Thomas'. Esses foram casos de hemoculturas negativas.

Não foi encontrada associação significativa estatisticamente quando se comparou a presença de microorganismo ao histopatológico com critérios clínicos de Duke, de St Thomas' e cultura valvar (tabela 9). Contudo, quando havia microorganismos ao HP, houve critérios definitivos para o diagnóstico por Duke em 75% dos casos e em 79% para St Thomas'. Em 89,6% dos casos onde havia microorganismos ao HP, a cultura valvar foi negativa. Houve associação estatística ($p < 0,01$) ao se comparar o achado de microorganismos no HP e o diagnóstico de EI pelos critérios HP. Em 97% dos casos em que houve o diagnóstico de EI pelos critérios HP havia microorganismo isolado nesse exame.

Ao relacionar o tempo de ATB prévio à cirurgia e os achados histopatológicos, da cultura valvar e achados de MO na análise histopatológica, não houve diferença estatística (tabela 10). Considerando-se os resultados desses mesmos exames e o tempo de ATB no pós operatório e excluindo-se os pacientes que foram a óbito,

houve associação estatística ($p = 0,002$) quando foi avaliado critério histopatológico e tempo de ATB. Nesse caso, os pacientes que apresentaram critérios histopatológicos ausentes para EI usaram ATB por uma média de tempo de 26 dias (DP 10-28) e naqueles com critérios presentes para EI utilizaram um tempo maior de ATB, com média que foi de 32 dias (DP 28-42). Nessa avaliação foram excluídos os pacientes que foram à óbito em até 48 horas após a cirurgia. (tabela 11)

O tempo médio de ATB utilizado antes da cirurgia foi 18 dias (DP 17,5) e no pós operatório, 32 dias (DP 13,5) excluindo-se os pacientes que foram à óbito em até 48 horas após a cirurgia. Nos pacientes em que a hemocultura foi positiva para estreptococos do grupo *viridans*, a média de uso de ATB no pré operatório foi 18 dias (DP 16,3). Naqueles pacientes com *S.aureus* em hemocultura, o tempo médio pré operatório foi 18 dias (DP 24,6) e nos casos de hemocultura negativa o tempo médio anterior à cirurgia foi 15 (12,5) dias. Não há diferença estatística entre estes resultados.

O tempo de tratamento pós operatório para os 27 pacientes com EI por estreptococos do grupo *viridans* foi de 29 (DP 13) dias, enquanto que para 10 pacientes com EI por *S.aureus* este foi de 31 (DP 12) dias. Para os 54 pacientes com HMC negativa, o tempo foi de 31 (DP 16) dias. Não houve diferença estatística entre estes tempos.

Ocorreram 29/136 (21,3%) óbitos durante a internação hospitalar

Quando avaliaram-se fatores de risco para óbito durante a internação, DM, HAS, IRA, DAC, idade e tempo de ATB no pós operatório apresentaram associação estatística ($p < 0,01$) o que não ocorreu entre o gênero, idade e óbito hospitalar (tabela 12).

Foi somente a partir de 2008 que a análise de desfecho em 6 meses, por meio da ficha de *follow-up*, foi incluída na ficha ICE. Portanto, para a avaliação do desfecho em nosso estudo, excluimos os casos ocorridos antes de 2008 (16 casos). Após 6 meses do episódio inicial de EI, 6/92 (6%) pacientes que estavam vivos no momento da alta hospitalar foram à óbito devido à disfunção cardíaca, AVE, morte súbita e trombose de prótese. Em 2 casos não há informações a respeito do causa do óbito e em 18/92 casos não há documentação a respeito do desfecho.

7. DISCUSSÃO

A idade média (43) encontrada em nossa população é semelhante à descrita em outros estudos brasileiros recentes (9,10,14,37) onde variou de 37 – 49 anos. É a faixa etária que acomete pacientes mais jovens e com história de cardiopatia reumática sendo esse um fator predisponente importante em nossa população (35%). Em países desenvolvidos, ao contrário, há maior envolvimento de pacientes idosos com idade média de 57,9 anos (5), sendo o pico de incidência entre 70-80 anos (4) e que portanto, apresentam maior número de casos com valvas degenerativas e poucos casos (<10%) de cardiopatia reumática. (2,4,5,7) . A relação entre os gêneros encontrada na nossa população foi a mesma de outros estudos sobre EI, tanto brasileiros como internacionais, que é aproximadamente 2:1 entre sexo masculino e feminino (8,9,10,14).

A maneira de aquisição, comunitária em 72% dos casos, nosocomial em 22% foi semelhante à relatada por Murdoch onde houve 71% de EI comunitária, 14% nosocomial e 9% relacionadas à serviços de saúde não nosocomiais (5). Apenas 7 episódios (5%) em nosso estudo ocorreram devido à exposição à serviços de saúde, em contraste com população estudada no Rio de Janeiro, por Damasco et al, onde mais da metade dos casos ocorreu pelo uso prolongado de cateteres (56,3%) (9).

Nos episódios ocorridos no INC houve predomínio da evolução subaguda em 57% dos casos e o germe mais isolado em hemoculturas foi estreptococos do grupo *viridans*, germes tipicamente encontrados nessas evoluções mais arrastadas (8). Outro sinal associado à EI subaguda é a esplenomegalia já que nesse tipo de evolução há tempo para que ocorram fenômenos embólicos e imunológicos (11). Em nossa série, esplenomegalia ocorreu em 28% dos episódios, semelhante ao encontrado por Math et al na Índia, em 25% dos casos (38).

Nos pacientes com doença reumática subjacente a EI ocorre mais frequentemente na valva mitral, seguida de valva aórtica (29). Em nosso estudo houve prevalência de envolvimento mitral tanto na avaliação de acometimento multivalvar como isoladamente (67% e 32%, respectivamente).

O número de hemoculturas negativas encontrado (41%) está acima do evidenciado na literatura (2.5%-31%) (24,25,26) e deve-se provavelmente à grande parte dos episódios serem referenciados de outros hospitais (59,6%) onde já havia sido realizado antibioticoterapia por algum tempo. Dos pacientes que apresentaram hemoculturas negativas, 34 de 46 em que a informação estava disponível (74%) usaram ATB previamente à coleta do exame. Todos os pacientes que foram encaminhados de outro serviço apresentavam indicação cirúrgica e essa deve ser a explicação para haver elevado número de complicações indicadoras de cirurgia, como a IC descompensada (74,2%) e embolização sistêmica (47,5%) dentre os nossos pacientes. Esses valores são mais elevados que os relatados por Chu et al em 2015, que ao avaliar a associação entre indicação cirúrgica na EI, risco cirúrgico e desfechos encontrou 35,2% de casos de IC descompensada e 22,8% de eventos embólicos (16).

Pelos critérios clínicos de Duke, houve diagnóstico de EI definitiva em 81% dos episódios e quando associados alguns dos critérios de St Thomas' ocorreu aumento da sensibilidade diagnóstica para 83%, o que se assemelha ao encontrado em Lamas, 1997 (21). Naquele estudo, utilizando-se todos os critérios de St Thomas', houve aumento de 11% na sensibilidade diagnóstica em EI de valvas nativas. O presente trabalho foi baseado nas fichas ICE e portanto, não pudemos usar dois dados presentes nos critérios de St Thomas' que são: baqueteamento digital e a presença de petéquias. Considerando-se que foram realizados ecocardiogramas transtorácicos e/ou transesofágicos em 100% dos episódios e que a maioria apresentava algum dos critérios maiores para EI pelos critérios de Duke (vegetações em 87,5%, nova regurgitação moderada em 83,82%, abscesso em 18,38%) (19,22) percebemos que os critérios de St Thomas' foram fundamentais no diagnóstico clínico de EI nos pacientes com hemoculturas negativas, e pôde ser estabelecido principalmente pela adição dos critérios de esplenomegalia, PCRT, VHS elevados e presença de cateter vascular. De acordo com Naber (2007) a sensibilidade dos critérios de Duke pode melhorar com a adição de novos critérios porém pode ocorrer queda em sua especificidade. No presente estudo não realizou-se avaliação da especificidade dos critérios clínicos porém sabe-se que no estudo original, onde foi elaborado os critérios de St Thomas', não ocorreu perda da especificidade quando comparado aos critérios de Duke (21).

A taxa de óbitos (21%) foi maior que a encontrada na literatura; 13% (39), 18% (5) e isso se deve, provavelmente, à gravidade dos casos descritos. De acordo com Thuny (8) em centro de referência essa taxa chega a ser 20%. Quando avaliaram-se fatores de risco para óbito durante a internação, o fato de paciente ser portador de DM, HAS, IRA, DAC, idade e o tempo de ATB no pós operatório apresentaram significância estatística. O fato do paciente ser portador de DM e ter um pior prognóstico já havia sido evidenciado por Chu et al, (40) em estudo que mostrou que pacientes diabéticos apresentavam o dobro de chance de evoluir à óbito durante a internação hospitalar. No presente estudo, os episódios com hemoculturas negativas não significaram maior chance de óbito, da mesma forma que relatado por Siciliano e Renzulli (10,42).

Foram enviados para cultura e análise histopatológica 65% e 87% das amostras de valvas, respectivamente. A comparação entre hemocultura e cultura valvar definiu sensibilidades diagnósticas de 61% e 14%, respectivamente. A sensibilidade da cultura valvar apresentou valor menor que o encontrado na por Munoz, que mostrou a sensibilidade da cultura valvar em 25,4% ao analisar 71 valvas com EI e pouco acima da encontrada por Greub, de 13%, em estudo que comparou cultura valvar, histopatologia e PCR de valvas em 127 pacientes. Nesse mesmo trabalho, a histopatologia apresentou sensibilidade de 63% e especificidade de 100%. Assim como em Munoz, o resultado da cultura valvar por si só não estabeleceu o diagnóstico de EI em nenhum dos casos estudados.

Quando a hemocultura foi positiva, a análise histopatológica mostrou o diagnóstico definitivo de EI em 81% das vezes e quando as hemoculturas foram negativas houve diagnóstico definitivo em 68% dos casos, mostrando a sensibilidade elevada da análise histopatológica mesmo em casos de hemoculturas negativas. Na maior parte das hemoculturas negativas (72%) não houve achados de microorganismos na avaliação histopatológica, porém ocorreu o achado de vegetações ou sinais ativos de EI com a presença de polimorfonucleares, que são critérios definitivos histopatológicos segundo Lepidi et al 2002 (34).

O tempo médio de ATB utilizado antes da cirurgia foi de 18,3 dias (DP16,6) e no pós operatório o tempo médio foi de 27,9 dias (DP 15,7). O fato do paciente utilizar ATB no pré-operatório não apresentou significância estatística quando

avaliados os achados de microrganismo no HP, cultura valvar ser positiva ou negativa e o paciente apresentar critérios histopatológicos definitivos para EI. Esse dado é contrário à hipótese de Renzulli, Morris e Sheresta que afirmaram que o fato da cultura valvar apresentar baixa sensibilidade em seus respectivos estudos deveu-se em grande parte ao fato da utilização de ATB previamente à cirurgia (30,35,42).

Houve associação estatística entre a análise histopatológica e o tempo de ATB no pós operatório sendo que, em pacientes que apresentavam critérios definitivos para EI realizou-se tratamento por tempo médio de 32 dias e nos pacientes sem critérios definitivos o tempo médio realizado foi de 26 dias. Essa correlação evidencia prática já realizada no INC onde o tempo de ATB no pós operatório é guiado pelos resultados do HP e não pela cultura valvar, devido à sua melhor sensibilidade diagnóstica e menor potencial de contaminação.

8. CONCLUSÃO

Hemoculturas são fundamentais para o diagnóstico de endocardite infecciosa porém apresentaram sensibilidade de apenas 41% em nossa amostra devido ao uso prévio de antimicrobianos.

A associação de critérios menores de St Thomas' aos critérios modificados de Duke na avaliação de pacientes com EI aumenta a sensibilidade para o diagnóstico clínico de endocardite. Deste modo, a inclusão dos critérios menores, ou seja, presença de baqueteamento digital, nova esplenomegalia, presença de hemorragias subungueais e petéquias, VHS e PCRT elevadas, hematúria microscópica e presença de acesso venoso central e periférico deve ser feita sistematicamente na avaliação de pacientes com endocardite.

A cultura valvar tem baixa sensibilidade diagnóstica quando comparada à análise histopatológica; além disso, metade das culturas valvares positivas foram contaminantes. Deste modo, sugerimos priorizar o material obtido na cirurgia de troca valvar para o estudo histopatológico e não enviar material para cultura, mesmo em casos com hemoculturas negativas.

O tempo de antibióticos utilizado no pré-operatório não interferiu nos resultados de cultura valvar e na histopatologia .

O tempo de antibioticoterapia no pós operatório deve ser guiado pelo resultado da análise histopatológica e não da cultura valvar, dada a sensibilidade do histopatológico.

9. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Por ser um estudo observacional de um único centro hospitalar não podemos extrapolar nossos resultados para outros serviços. Além disso, o INC é um hospital de referência em cardiologia de alta complexidade sendo assim, nossa população é diferente da de outros centros.

Por ser um estudo dependente de acesso à prontuários , algumas informações não foram encontradas.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fowler VG Jr, Scheld WM, Bayer AS. Endocarditis and Intravascular Infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2014; chapt88.
2. Hoen B, Duval X. Infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2013 Apr 11; 368 (15): 1425-33.
3. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *The Lancet*. 2004 Jan 10; 363: 139-49.
4. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015 doi:10.1093/eurheartj/ehv319
5. Murdoch DR, Corey RG, Hoen B, Miró J, Fowler VG, Bayer A, et al. Clinical Presentation, Etiology and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009 March 9; 169(5): 463–73
6. Prendergast BD. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. *Heart*. 2004 Jun; 90(6):611–13.
7. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med*. 2002 Jan 14;162(1): 90-4
8. Thuny F, Grisoli D, Cautela J, Riberi A, Raoult D, Habib G. Infective endocarditis: Prevention, diagnosis and management. *Can J Cardiol*. 2014; 30: 1014 – 57
9. Damasco PV, Ramos JN, Correal JC, Potsch MV, Vieira VV, Camello TC, et al. Infective endocarditis in Rio de Janeiro, Brazil : a 5-year experience at two teaching hospitals. *Infection*. 2014 Oct; 42(5): 835-42

10. Siciliano RF, Mansur AJ, Catelli 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: 191-95
11. Baddour LM, Wilson W, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation.* 2015;132:00-00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000296.
12. Lamas CC, Eykyn SJ. Hospital acquired native valve endocarditis : analysis of 22 cases presenting over 11 years. *Heart.* 1998 Jun; 79 : 442-47
13. Ribeiro GS, Tartof SY, Oliveira DWS, Guedes ACS, Reis MG, et al. Surgery for Valvular Heart Disease: A Population-Based Study in a Brazilian Urban Center. *PLoS ONE.* 2012. 7(5): e37855
14. Nunes MCP, Gelape CL, Ferrari TCA. Profile of infective endocarditis at a tertiary care center in Brazil during a seven-year period: prognostic factors and in-hospital outcome. *Int J Infect Dis.* 2010; 14: 394-98.
15. Mirabel M, Sonnevile R, Hajage D, Novy E, Tubach F, Vignon P, et al. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2014; 35: 1195-1204.
16. Chu V, Park L, Athan E, Delahaye F, Freiburger T, Lamas C, et al. Association between surgical indications, operative risk and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. *Circulation.* 2015; 131: 131-40.
17. Thuny F, Gaubert JY, Jacquier A, Tessonier L, Cammilleri S, Raoult D, Hanib G. Imaging investigations in infective endocarditis: current approach and perspectives. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013; 106: 52-62.
18. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med.* 1994 Mar; 96(3):200–9.

19. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T , et al. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000 Apr 1;30(4):633–8.
20. Watkin RW, Lang S, Lambert PA, Littler WA, Elliott JSJ. The microbial diagnosis of infective endocarditis. *J Infect*. 2003; 47: 1-11.
21. 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 Sep 1;25(3):713–9.
22. Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart*. 2003; 89: 258-62.
23. Evangelista A, González- Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart*. 2004;90:614–617.
24. Gould KF, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* . 2012; 67: 269–289
25. Pesanti EL, Smith IM. Infective endocarditis with negative blood cultures: an analysis of 52 cases. *Am J Med*. 1979; 66: 43- 50.
26. Tattevin P, Watt G, Revest M, Arvieux C, Fournier PE. Update on blood culture-negative endocarditis. *Med Mal Infect*. 2015; 45: 1-8.
27. Fournier PE, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta JP, Arzouni JP, et al. Comprehensive Diagnostic Strategy for Blood Culture–Negative Endocarditis: A Prospective Study of 819 New Cases. *Clin Infect Dis*. 2010; 51 (2): 131-40.
28. Lamas C, Ramos R, Lopes G, Santos M, Golebiovski W, Weksler C, et al. Bartonella and Coxiella infective endocarditis in Brazil: molecular evidence from excised valves from a cardiac surgery referral center in Rio de Janeiro, Brazil, 1998 to 2009. *Int J Infect Dis*. 2012; 17:65-66.

29. Baddour LM, Freeman WK, Suri RM, Wilson WR. Cardiovascular Infections. In: Mann DL, Libby P, Zipes DP, Bonow RO, editors. Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Elsevier; 2015.p.1524-1550.
30. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, MacCulloch D, Kerr AR, West T. Bacteriological Outcome after Valve Surgery for Active Infective Endocarditis: Implications for Duration of Treatment after Surgery. Clin Infect Dis. 2005; 41: 187-93.
31. Muñoz P, Giannella M, Scoti F, Predomingo M, Puga D, Pinto A, et al. Two weeks of postsurgical therapy may be enough for high-risk cases of endocarditis caused by *Streptococcus viridans* or *Streptococcus bovis*. Clin Microbiol Infect. 2012 Mar; 18(3):293-9
32. Muñoz P, Bouza E, Marín M, Alcalá L, Créixems MR, Valerio M, et al. Heart Valves Should Not Be Routinely Cultured. J Clin Microbiol. 2008 Sept; 46 (9): 2897 – 2901.
33. Greub G, Lepidi H, Röver C, Casalta JP, Habib G, Collard F, et al. Am J Med. 2005; 118: 230-38.
34. Lepidi H, Durack DT, Phil D, Raoult D. Diagnostic methods Current best practices and guidelines for histologic evaluation in infective endocarditis. Infect Dis Clin N Am. 2002; 16: 339–36.
35. Shrestha NK, Ledtke CS, Wang H, Fraser TG, Rehm SJ, Hussain ST, et al. Heart valve culture and sequencing to identify the infective endocarditis pathogen in surgically treated patients. Ann Thorac Surg. 2015; 99: 33-7.
36. Giladi M, Szold O, Elami A, Bruckner D, Johnson Jr BL. Microbiological cultures of heart valves and valve tags are not valuable for patients without infective endocarditis who are undergoing valve replacement. Clin Infect Dis. 1997 ; 24: 884-8.
37. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, Strickett MG, MacCulloch D, Lambie N, et al. Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2003; 36: 697 -704.

38. Mansur AJ, Grinberg M, Gallucci S, Bellotti G, Jatene A, Pileggi F. Endocardite infecciosa: análise de 300 episódios. *Arq Bras Cardiol.* 1990; 54:13-21.
39. Math RS, Sharma G, Kothari SS, Kalaivani M, Saxena A, Kumar AS, et al. Prospective study of infective endocarditis from a developing country. *Am Heart J.* 2011 Oct;162(4):633–8.
40. Nakagawa T, Wada H, Sakakura K, Yamada Y, Ishida K, Ibe T, et al. Clinical features of infective endocarditis: comparison between the 1990s and 2000s. *JACC.* 2014; 145-148.
41. Chu V, Cabell C, Benjamin D, Kuniholm E, Fowler V, Engemann J, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation.* 2004; (109): 1745-49.
42. Renzulli A, Carozza A, Marra C, Romano G, Ismeno G, De Feo M, et al. Are blood and valve cultures predictive for long-term outcome following surgery for infective endocarditis? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000; (17): 228-233.

11. APÊNDICE

8.1 Quadros

Quadro 1: Classificação da Endocardite Infecciosa

<u>El de acordo com a localização da infecção e a presença ou ausência de material intracardíaco</u> El de valva nativa do lado esquerdo/ El do lado direito El de valva protética do lado esquerdo El de valva protética precoce: < 1 ano após a cirurgia valvar El de valva protética tarda: > 1 ano após a cirurgia valvar El relacionada a dispositivo (marca-passo definitivo ou cardiodesfibrilador implantável)
<u>El de acordo com o modo de aquisição</u> El associada a cuidados de saúde Nosocomial: El desenvolvida após 48h de hospitalização Não-nosocomial: El desenvolvida antes das 48h de hospitalização em pacientes com contato com cuidados de saúde, definido por: - paciente assistido por homecare, hemodiálise, terapia endovenosa ou quimioterapia 30 dias antes do início dos sinais e sintomas da EI; ou - paciente hospitalizado nos últimos 90 dias antes do início dos sinais e sintomas da EI; ou - morador de casa de apoio (asilo) ou de instituição de saúde de longa permanência El adquirida na comunidade: sinais e sintomas da EI começaram antes ou em até 48h da admissão hospitalar, em pacientes que não preenchem critério para El associada a cuidados de saúde. El associado ao abuso de droga endovenosas: El em usuário ativo de drogas endovenosas e sem evidência de fonte alternativa para a infecção
<u>El ativa</u> El com febre persistente e hemoculturas positivas, ou Achados morfológicos macroscópicos de atividade inflamatória aguda na peça cirúrgica, ou Paciente ainda sob a terapia antimicrobiana, ou evidência histopatológica de El ativa
<u>Recorrência</u> Recaída: Episódio de El causada pelo mesmo germe < 6 meses após o episódio inicial Reinfecção: Infecção com um germe diferente ou novo episódio de El causada pelo mesmo germe > 6 meses após o episódio inicial

El – endocardite infecciosa

Fonte: Adaptado de Habib et al, 2015.

Quadro 2: Critérios de Duke modificados

Critérios Maiores
Hemocultura positiva para microorganismos típicos em 2 amostras: estreptococos do grupo <i>viridans</i>, <i>Streptococcus bovis</i>, bactérias do grupo HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i>; enterococos adquiridos na comunidade na ausência de um foco primário OU hemoculturas persistentemente positivas com outros organismos: 2 hemoculturas positivas com mais de 12 horas de intervalo entre elas; positividade de 3 ou a maioria de 4 com intervalo entre a primeira coleta e a última maior que uma hora OU Única cultura positiva para <i>Coxiella burnetti</i> ou IgG > 1:800
Evidência de envolvimento endocárdico Ecocardiograma positivo para EI: presença de vegetação em valvas ou estruturas cardíacas, abscessos, nova deiscência parcial de prótese valvar Nova regurgitação valvar
Critérios menores
Predisposição: condição cardíaca preexistente ou uso de droga endovenosa Febre, temperatura > 38°C Fenômeno vascular: embolia arterial maior, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracerebral, hemorragia conjuntival, lesões de Janeway Fenômenos imunológicos: glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth, fator reumatoide Evidência microbiológica: hemoculturas positivas mas sem características para critério maior ou evidência sorológica para germe consistente com EI

EI – endocardite infecciosa

Fonte: Adaptado de Li et al, 2000

Quadro 3: Diagnóstico de endocardite infecciosa de acordo com os critérios de Duke modificados

Diagnóstico definitivo	Diagnóstico possível
Critérios patológicos: Microorganismo evidenciado em cultura ou exame histopatológico de vegetação, êmbolo ou abscesso intracardíaco Vegetação ou abscesso intracardíaco confirmado por histopatologia mostrando EI ativa Critérios clínicos: 2 critérios maiores ou 1 critério maior e 3 menores	Critérios clínicos 1 critério maior e 1 menor ou 3 critérios menores

Fonte: Adaptado de Li et al, 2000

Quadro 4: Critérios menores de St Thomas' para o diagnóstico de endocardite infecciosa.

Diagnóstico novo de esplenomegalia
Diagnóstico novo de baqueteamento digital
Hemorragias subungueais
Petéquias
VHS elevado
PCRT elevado
Hematúria microscópica *
Acesso venoso central e periférico

VHS= velocidade de hemossedimentação; PCRT=proteína C reativa titulada; *desconsiderada em pacientes com urinocultura positiva, mulheres durante período menstrual, doença renal crônica avançada e uso de sonda vesical. PCRT foi considerada elevada se maior que 10 mg/dL . VHS foi considerada 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 Fonte: Adaptado de Lamas e Eykyn, 1997.

Quadro 5: Critérios histopatológicos para o diagnóstico de EI

Critérios maiores	Critérios menores
Vegetação	Células mononucleares
EI ativa, incluindo células PMN	Necrose
Identificação de Microorganismo por histologia ou imunohistoquímica	Neovascularização
	Fibrose
	Calcificação
EI definitiva: 2 critérios maiores ou 1 Maior e 3 menores	
EI possível: 1 critério maior e 2 menores	
EI excluída: ausência de critérios maiores	

Fonte: Adaptado de Lepidi et al, 2002

8.2 Tabelas

Tabela 1: Dados demográficos, fatores predisponentes, história pregressa e comorbidades dos pacientes internados no Instituto Nacional de Cardiologia com diagnóstico de EI entre os anos de 2006 e 2014 submetidos a troca valvar.

VARIAVEL	Numero (n)	Frequência
SEXO MASCULINO	89	65,4%
SEXO FEMININO	47	34,5%
CMP REUMÁTICA	48	35,3%
PRÓTESE VALVAR	34	25%
EI PRÉVIA	14	10%
HAS	39	28,6%
IC	36	26,5%
DM	11	8%
DPOC	3	2,2%
DAC	8	5,8%
AVC PRÉVIO	5	3,6%
IRC	29	21%
Total	136	

CMP= cardiomiopatia, EI – Endocardite infecciosa, HAS – hipertensão arterial sistêmica, IC – insuficiência cardíaca, DM – diabete melitus, DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica, DAC – doença arterial coronariana, AVC – acidente vascular cerebral, IRC – insuficiência renal crônica.

Tabela 2: Dados clínicos dos episódios de EI submetidos a troca valvar que ocorreram no Instituto Nacional de Cardiologia , 2006 a 2014

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	Número (n)	Frequência
FEBRE	127	93,3%
SOPRO NOVO	84	61,7%
EVENTOS EMBÓLICOS	65	47,8%
ESPLENOMEGALIA	38	27,9%
PCR-T ELEVADA	88	64,7%
VHS ELEVADO	41	30,1%
HEMATÚRIA	9	6,6%
LESÕES DE JANEWAY	11	8,8%
NÓDULOS DE OSLER	9	6,6%
HEMORRAGIA SUBUNGUEAL	4	2,9%
HEMORRAGIA CONJUNTIVAL	5	3,6%
MANCHAS DE ROTH	NA	NA
TOTAL	136	

PCRT – proteína C reativa titulada, VHS – velocidade de hemossedimentação. NA=não avaliado

Tabela 3: Microrganismos isolados em hemoculturas dos episódios de EI definitivas submetidos a troca valvar no Instituto Nacional de Cardiologia, 2006 a 2014.

Grupo	Subgrupo	Valor absoluto	Frequência (%)
Hemocultura positiva		78	57%
Estreptococos	<i>viridans</i>	28	35%
	<i>S.bovis</i>	2	2%
	<i>S.pneumoniae</i>	2	2%
	<i>S.anginosus</i>	1	1%
Estafilococos	<i>S.aureus</i>	12	15%
	<i>S.epidermidis</i>	12	15%
Enterococos	<i>E. faecalis</i>	8	10%
Outros Gram positivos*		4	5%
Gram negativos não HACEK**		4	5%
HACEK***		1	1%
Fungos		4	5%
Hemocultura negativa		57	42%
TOTAL		135	

* Outros gram positivos – *Kocuria kristinae* (1), *Corynebacterium amycolatum* (1), *Corynebacterium diphtheriae* (2), ** Gram negativos não HACEK – *P. Aeruginosa* (1) , *Burkholderia cepacia* (1), *Acinetobacter spp* (1) , *K. pneumoniae* (1), *** HACEK – *Haemophilus spp*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*;

Tabela 4: Relação dos germes isolados em hemoculturas e os germes identificados na cultura valvar de valvas ou cabos de marcapasso de pacientes com EI submetidos à cirurgia cardíaca no Instituto Nacional de Cardiologia entre 2006 e 2014.

Caso	Material	Hemocultura	Cultura valvar
1	Protése mitral mecânica	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
2	Bioprótese aórtica	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus.hominis</i>
3	Protése mitral mecânica	<i>S. aureus</i>	Estafilococos não especificado
4	Cabo de marcapasso	<i>S.aureus</i>	<i>S. aureus</i>
5	Valva aórtica e mitral, nativas	negativa	<i>S. bovis</i>
6	Valva mitral, nativa	estreptococos do grupo viridans	<i>Acinetobacter sp</i>
7	Protése aórtica mecânica	<i>Streptococcus gordonii</i>	<i>Streptococcus gordonii</i>
8	Bioprótese aórtica e valva mitral nativa	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>S. epidermidis</i>
9	Cabo de marcapasso	<i>S.aureus (MRSA)</i>	<i>S.aureus (MRSA)</i>
10	Valva aórtica e mitral, nativas	<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
11	Valva aórtica nativa, bioprotese mitral	negativa	<i>S.aureus</i>
12	Valva mitral, nativa	<i>S. aureus (MRSA)</i>	<i>S.aureus (MRSA)</i>
13	Valva aórtica e mitral nativas	<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>
14	Valva aórtica, nativa	estreptococos do grupo viridans	Cocos Gram positivos
15	Valva mitral, nativa	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>

Tabela 5: Análise bivariada entre os resultados de hemocultura e a presença de critérios histopatológicos e achados de microorganismos no histopatológico em 136 episódios definitivos de EI, Instituto Nacional de Cardiologia, 2006 e 2014

Variável	Resultado	HMC -	HMC +	Valor de p
Critério histopatológico	Não definitivo	11 (23%)	10 (14%)	0.49
	Definitivo	36 (76%)	58 (85%%)	
MO no histopatológico	Ausente	36 (72%)	34 (50%)	0.02
	Presente	14 (28%)	34 (50%)	

EI – endocardite infecciosa, MO – microorganismo, HMC - (hemocultura negativa), HMC + (hemocultura positiva)

Tabela 6: Análise bivariada entre os critérios histopatológicos e o resultado da cultura valvar em 136 episódios definitivos de EI, Instituto Nacional de Cardiologia, 2006 a 2014.

Variável	Resultado	Critério HP		Valor de p
		EI não definitiva	EI definitiva	
Cultura valvar	negativa	17 (100%)	52(85%)	0,1931
	positiva	0	9 (14%)	

EI – endocardite infecciosa, HP - histopatologia

Tabela 7: Sensibilidade da hemocultura, cultura valvar no diagnóstico dos 136 episódios de EI submetidos à troca valvar no Instituto Nacional de Cardiologia entre 2006 e 2014

	HP +	HP -	Total
HMC +	58	10	68
HMC -	36	11	47
TOTAL	94	21	115
Sensibilidade:	58/94 = 61%		

Cultura +	9	0	9
Cultura -	53	15	68
TOTAL	62	15	77
Sensibilidade:	9/62 = 14%		

Tabela 8: Diagnóstico de EI por critérios de Duke e St Thomas' em 136 episódios definitivos de EI, Instituto Nacional de Cardiologia, 2006 e 2014.

Critério clínico	Diagnóstico	Crítérios	Valor absoluto	%
Duke	Definitivo	2M	75	55%
		1M e 3m	34	25%
	Possível		27	20%
	Total		136	100%
St Thomas'	Definitivo	2M	75	55%
		1M e 3m	34	25%
		1M e ≥ 3 menores de STH	8	6%
	Possível		19	14%

Total	136	100%
-------	-----	------

M – maior, m – menor, STH – St Thomas'

Tabela 9: Análise bivariada entre o achado ou não de microorganismo no HP e a presença de critérios histopatológicos e resultados da cultura valvar em 136 episódios definitivos de EI, Instituto Nacional de Cardiologia, 2006 e 2014.

Variável	Resultado	MO ausente no HP	MO presente no HP	Valor de p
Critério histopatológico	EI Não definitiva	26 (37%)	1(2%)	0
	EI definitiva	44 (63%)	48(98%)	
Cultura valvar	Negativa	42 (87%)	26 (90%)	1
	Positiva	6 (13%)	3(10%)	

MO – microorganismo, HP - histopatologia

Tabela 10: Análise do tempo de uso de ATB no pré-operatório e sua correlação com achados de MO no histopatológico, resultados da cultura valvar e dos critérios histopatológicos dos 136 episódios de EI submetidos a troca valvar do Instituto Nacional de Cardiologia

Variável	Resultado	ATB pré operatório	Valor de p
MO no histopatológico	Ausente	14.5 [7 – 23]	0,634
	Presente	15.0 [10 – 26]	
Cultura valvar	Negativa	13.5 [7 – 21.75]	0,226
	Positiva	7.0 [2.5 – 22]	
Criterio histopatológico.	Não definitivo	15 [11 – 26]	0,6183
	Definitivo	14 [7 – 23]	

MO – microorganismo, ATB – antibioticoterapia

Tabela 11: Análise do tempo de uso de ATB no pós-operatório e sua correlação com achados de MO no histopatológico, resultados da cultura valvar e dos critérios histopatológicos dos 136 episódios de EI submetidos a troca valvar do Instituto Nacional de Cardiologia

Variável	Resultado	ATB pós operatório	Valor de p
MO no histopatológico	Ausente	28 [25 – 41]	0.08790
	Presente	31 [28 – 42]	
Cultura valvar	Negativa	30 [28 – 42]	0.03170
	Positiva	42 [41 – 42]	
Critério histopatológico	Não definitivo	26.5 [10.5 – 28.75]	0.00251
	Definitivo	32 [28 – 42]	

MO – microorganismo, ATB - antibioticoterapia

Tabela 12: Análise bivariada dos fatores de risco para EI, comorbidades, resultados de HMC, cultura valvar e óbito dos 136 episódios de EI submetidos a troca valvar do Instituto Nacional de Cardiologia entre 2006 e 2014.

ÓBITO				
		Não (107)	Sim (29)	Valor de p
VARIÁVEIS CATEGÓRICAS				
AVC prévio	Não	104 (97.2)	27 (93.1)	0,289
	Sim	3 (2.8)	2 (6.9)	

DAC	Não	105 (98.1)	23 (79.3)	0,001
	Sim	2 (1.9)	6 (20.7)	
Hemodiálise prévia	Não	101 (94.4)	25 (86.2)	0,22
	Sim	6 (5.6)	4 (13.8)	
DM	Não	104 (97.2)	21 (72.4)	<0.001
	Sim	3 (2.8)	8 (27.6)	
DPOC	Não	104 (97.2)	29 (100.0)	1
	Sim	3 (2.8)	0 (0.0)	
EI prévia	Não	96 (89.7)	26 (89.7)	1
	Sim	11 (10.3)	3 (10.3)	
Fenômeno vascular embólico	Não	55 (51.9)	13 (48.1)	0,83
	sim	51 (48.1)	14 (51.9)	
Hemocultura	negativa	47 (44.3)	10 (34.5)	0,4
	positiva	59 (55.7)	19 (65.5)	
HAS	Não	83 (77.6)	14 (48.3)	0,005
	Sim	24 (22.4)	15 (51.7)	
ICC prévia	Não	81 (75.7)	19 (65.5)	0,342
	Sim	26 (24.3)	10 (34.5)	
IRC	Não	93 (86.9)	14 (48.3)	<0.001
	Sim	14 (13.1)	15 (51.7)	
Cultura valvar	Negativa	58 (86.6)	20 (90.9)	0,725
	Positiva	9 (13.4)	2 (9.1)	
MO no histopatológico	Ausente	57 (60.6)	13 (52.0)	0,496
	Presente	37 (39.4)	12 (48.0)	
Valvopatia reumática	Não	70 (65.4)	19 (65.5)	0.9
	Sim	38 (34.4)	10 (34.5)	
Cardiopatía congênita	Não	94 (88.7)	28 (96.6)	0.2978
	Sim	12 (11.3)	1 (3.4)	
Predisposição valvar	Não	61 (57.0)	15 (51.7)	0.6111
	Sim	46 (43.0)	14 (48.3)	
Gênero	F	40 (37.4)	7 (24.1)	0.1834
	M	67 (62.6)	22 (75.9)	
Hemocultura	<i>S.aureus</i>	9 (25.7)	3 (60)	0.1486
	Viridans	26 (74.3)	2 (40)	

VARIÁVEIS QUANTITATIVAS

Tempo de ATB pós operatório	29 [26 – 42]	10 [3 – 27,25]	<0.001
Idade	41.08 (14.41)	50.17 (18,00)	0,005

AVC – acidente vascular cerebral, DAC – doença arterial coronariana, DM – diabetes melitus, DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica, EI – endocardite infecciosa, HAS – hipertensão arterial sistêmica, IC – insuficiência cardíaca, IRC – insuficiência renal crônica.

12 ANEXOS

Anexo1

International Collaboration on Endocarditis Case Report Form

Site/Patient# **2** _____ - _____ Initials: _____
Fax to 919-668-7054 or Email to ice@endocarditis.org

Demographics

1. Date of Birth: ____/____/____ (example: 12/JAN/1956) BIRTHDT
d d m m m y y y y
2. Gender: ☐ Male ☐ Female
3. Race: ☐ White or Caucasian ☐ Black or African American ☐ East Asian ☐ West Asian
☐ Native American / Alaskan Native ☐ Native Hawaiian/ Other Pacific Islander ☐ Aboriginal
☐ Other Race _____ ☐ Unknown/Not documented
4. Ethnicity: ☐ Hispanic or Latino ☐ Not Hispanic or Latino ☐ Unknown/Not documented
5. Height : _____ ☐ Centimeters ☐ Inches
6. Weight: _____ ☐ Kilograms ☐ Pounds
7. Smoking Status: ☐ Never ☐ Quit <1 month ☐ Quit ≥1 month ☐ Current

Current Infectious Endocarditis (IE) Episode

8. Date of first clinical manifestation of IE: / / / / / / / / / / OR, if Unknown, answer a.
- a. If date is unknown, what is the approximate time since 1st clinical manifestation?
- ☐ < 1 month
- ☐ 1 – 6 months
- ☐ >6 months
- ☐ Unknown
9. Date of first medical contact : / / / / / / / / / /
10. Date of admission at your center: / / / / / / / / / /
11. Was the patient transferred to your hospital from another facility?
- ☐ No ☐ Yes, if yes, date of 1st hospitalization? / / / / / / / / / /
12. Was patient on aspirin at admission when IE diagnosed?
- ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
- ↳ if yes,
- a. Daily dose ☐ 81 mg ☐ 325 mg ☐ 650 mg ☐ Other _____
- b. Length of treatment: ☐ <1 month ☐ 1-6 months ☐ > 6 months
- c. Was aspirin continued during hospitalization?
- ☐ No
- ☐ Yes, during all of hospitalization
- ☐ Yes, during part of hospitalization
- ☐ Replaced with another anticoagulant
13. Was patient on Warfarin/Coumadin at admission when IE diagnosed?
- ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
- ↳ if yes,
- a. INR IU
- b. Length of treatment: ☐ <1 month ☐ 1-6 months ☐ > 6months
- c. Was Warfarin/Coumadin continued during hospitalization?
- ☐ No
- ☐ Yes, during all of hospitalization
- ☐ Yes, during part of hospitalization
- ☐ Replaced with another anticoagulant

Site/Patient# 2 _____ Initials: _____

Valve Status at beginning of episode: Please provide date of last repair/replacement or check if native only.

	Native only	Valve repair, no prosthesis	Valve repair, with prosthesis	Mechanical Replacement	Bioprosthetic Replacement	Homograft Replacement	Autograft Replacement
14. Aortic	☐	☐ dd/mm/yyyy	☐ dd/mm/yyyy	☐ dd/mm/yyyy	☐ dd/mm/yyyy	☐ dd/mm/yyyy	☐ dd/mm/yyyy
15. Mitral	☐	☐ dd/mm/yyyy	☐ dd/mm/yyyy	☐ dd/mm/yyyy	☐ dd/mm/yyyy	☐ dd/mm/yyyy	☐ dd/mm/yyyy
16. Tricuspid	☐	☐ dd/mm/yyyy	☐ dd/mm/yyyy	☐ dd/mm/yyyy	☐ dd/mm/yyyy	☐ dd/mm/yyyy	☐ dd/mm/yyyy
17. Pulmonic	☐	☐ dd/mm/yyyy	☐ dd/mm/yyyy	☐ dd/mm/yyyy	☐ dd/mm/yyyy	☐ dd/mm/yyyy	☐ dd/mm/yyyy

Medical History (Diagnoses/Procedures known prior to episode of IE)

18. Chronic Pulmonary Disease ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
↳ if yes, ☐ Mild ☐ Moderate ☐ Severe
19. Coronary Artery Disease (assessment prior to or during this episode of IE)
☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
- a. Number of vessels with significant ($\geq 50\%$) stenosis ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ Unknown/Not documented
- b. Left main stenosis $\geq 50\%$ ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
20. History of Myocardial Infarction ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
- a. Most recent MI: ____/____/____
d d m m m y y y y
21. Percutaneous Coronary Intervention ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
22. Cardiac Surgery ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
23. Prior surgical coronary bypass ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
24. Atrial fibrillation/flutter ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
25. Congestive Heart Failure ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
- a. NYHA Class (prior to this episode of IE) ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV
26. Peripheral Vascular Disease ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
- a. Claudication ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
- b. Previous or planned surgery on abdominal aorta, limb arteries, or carotids
☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
27. Cerebrovascular Disease ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
- a. History of CVA ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
- b. History of TIA ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
- c. Carotid stenosis $>50\%$ ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
28. Endocavitary Cardiac Device ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
29. Diabetes Mellitus ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
- a. End Organ damage? ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

Site/Patient# **2** _____ Initials: _____

30. Cancer ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

a. Leukemia/Lymphoma ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

b. Genitourinary ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

c. Gastrointestinal ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

d. Oral ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

e. Other cancer tumor ☐ No ☐ Yes, if yes specify: _____

f. Are any of these metastatic? ☐ No ☐ Yes, if yes specify: _____

31. Lab Values

a. Baseline creatinine _____ ☐ umol/L ☐ mg/dL ☐ Unknown/Not documented

b. INR _____ IU ☐ Unknown/Not documented

32. Bilirubin _____ ☐ umol/L ☐ mg/dL ☐ Unknown/Not documented

33. Albumin ☐ < 2.8 g/dl ☐ 2.8-3.5 g/dl ☐ >3.5 g/dl ☐ Unknown/Not documented

34. Ascites ☐ No Ascites ☐ Ascites controlled medically ☐ Ascites poorly controlled ☐ Unknown/Not documented

35. Encephalopathy ☐ No Encephalopathy ☐ Encephalopathy controlled medically ☐ Encephalopathy poorly controlled ☐ Unknown/Not documented

36. Mild Renal Insufficiency ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

37. Moderate or Severe Renal Disease ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

a. Hemodialysis Dependent? ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

↳ if yes, Has the patient had dialysis at least twice in the past week?

☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

38. Peptic Ulcer Disease ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

39. Mild Liver Disease ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

40. Moderate / Severe Liver Disease ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

↳ if yes, please check if the patient has the following:

☐ Jaundice ☐ Bleeding ☐ SBP ☐ Liver Cancer ☐ Hepatorenal Syndrome

41. Connective Tissue Disease ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

42. Hemiplegia ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

43. Other neurologic dysfunction severely affecting ambulation or day to day functioning ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

44. Dementia ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

45. HIV ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

a. Clinical diagnosis of AIDS ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

b. CD4 count _____ (absolute) (3months) ☐ Unknown/Not documented

c. Viral Load _____ (3months) ☐ Unknown/Not documented

d. HAART ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

e. HCV (RNA+) ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

46. Intravenous drug use ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

47. History of previous IE? ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

↳ if yes, patient enrolled previously in ICE? ☐ No ☐ Yes ↳ what patient number? _____ - _____

		Site/Patient#	2	Initials: _____
48. Congenital Heart Disease	☐ No	☐ Yes	☐ Unknown/Not documented	
49. Rheumatic heart disease	☐ No	☐ Yes	☐ Unknown/Not documented	
50. Native Valve Predisposition	☐ No	☐ Yes	☐ Unknown/Not documented	
a. Aortic regurgitation	☐ No	☐ Yes	☐ Unknown/Not documented	
		↳ if yes,	☐ Mild ☐ Moderate ☐ Severe	
b. Aortic stenosis	☐ No	☐ Yes	☐ Unknown/Not documented	
		↳ if yes,	☐ Mild ☐ Moderate ☐ Severe	
c. Mitral regurgitation	☐ No	☐ Yes	☐ Unknown/Not documented	
		↳ if yes,	☐ Mild ☐ Moderate ☐ Severe	
d. Mitral stenosis	☐ No	☐ Yes	☐ Unknown/Not documented	
		↳ if yes,	☐ Mild ☐ Moderate ☐ Severe	
51. Hypertension	☐ No	☐ Yes	☐ Unknown/Not documented	
52. Hyperlipidemia	☐ No	☐ Yes	☐ Unknown/Not documented	
53. Immunosuppressive Therapy	☐ No	☐ Yes	☐ Unknown/Not documented	

Prosthesis Information:

54. Does the patient have prosthesis?

☐ No → Go to Next section

☐ Yes → Complete Prosthesis sections 51-63 below

	Present	Date of Implantation dd/mm/yyyy	Removed	Date Removed dd/mm/yyyy	Debrided	Date Debrided dd/mm/yyyy
Intravascular Catheter						
55. Short term central catheter (non-hemodialysis)	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	
56. Long term central catheter (non-hemodialysis)	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	
57. PIC/PICC line	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	
Cardiac Device (excluding Prosthetic valves)						
58. Pacemaker	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	
59. Combo Pacemaker/Implantable Defibrillator	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	
60. Other – Specify: _____	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	
Hemodialysis						
61. Prosthetic graft	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	
62. AV fistula	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	
63. Short Term Hemodialysis Catheter	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	
64. Long Term Hemodialysis Catheter	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	
Orthopedic Device						
65. Prosthetic knee	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	__/__/____
66. Prosthetic hip	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	__/__/____
67. Other – Specify: _____	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	__/__/____	☐ No ☐ Yes	__/__/____

Site/Patient# **2** _____ Initials: _____**Culture / Serology**

68. Was a blood culture drawn? ☐ No, if no, then go to Question # 69
☐ Yes, if yes, then complete a – b

a. Date first cultures drawn: / / /

b. Did cultures show growth?

- ☐ No, if no, was the patient treated with antibiotics at the time (or within 7 days) of cultures?
☐ No → Go to Question # 69
☐ Yes → Go to Question # 69

☐ Yes, if yes, complete **Blood Culture Form (page 17)**

69. Were other cultures obtained that were related to the IE episode that helped define the cause or the extent of the IE episode? ☐ No ☐ Yes, if yes complete a-d

Source and organism of other culture:

- | | | |
|--|--|--|
| a. Valve | ☐ No ☐ Yes | } If yes, please complete the Other Culture Form (page 19) |
| b. Joint | ☐ No ☐ Yes | |
| c. Pacemaker (device, pocket, or lead) | ☐ No ☐ Yes | |
| d. Other Sterile Site _____ | ☐ No ☐ Yes | |

Serology / PCR

- Answer "No" if serology or PCR is not documented or unknown. If titer is unknown enter "NA" in the titer field.

70. Were serologies obtained? ☐ No ☐ Yes, if yes, were the following drawn? (answer a-e) :
- | | |
|----------------------|--|
| a. Bartonella | ☐ No ☐ Yes, if yes, complete titer results if available- titer: 1: _____ |
| b. Brucella | ☐ No ☐ Yes, if yes, complete titer results if available- titer: 1: _____ |
| c. Coxiella burnetii | ☐ No ☐ Yes, if yes, complete titer results if available- titer: 1: _____ |
| d. Legionella | ☐ No ☐ Yes, if yes, complete titer results if available- titer: 1: _____ |
| e. Other _____ | ☐ No ☐ Yes, if yes, complete titer results if available- titer: 1: _____ |

(Enter bug code #)

71. Was Polymerase Chain Reaction (PCR) performed? ☐ No ☐ Yes, if yes, were the following drawn?

- a. What was the Source? ☐ Valve ☐ Blood
- b. What was the Organism? _____ (if bug code not found, write in genus/species) _____
 (Enter bug code #)

Presumed Source Of Acquisition

72. For this IE episode, where was the presumed source of acquisition? (check one only)

- ☐ Community
☐ Health Care Associated: Hospital acquired
☐ Health Care Associated: Non-hospital acquired
☐ Unknown/Not documented

Site/Patient# 2 _____ Initials: _____

Echocardiography

73. As part of the initial diagnostic evaluation was a transthoracic echocardiogram (TTE) performed?

☐ No ☐ Yes, if Yes, date study performed: ____/____/____

74. As part of the initial diagnostic evaluation was a transesophageal (TEE) performed?

☐ No ☐ Yes, if Yes, date study performed: ____/____/____75. Of the initial echocardiograms, which type provided the most diagnostic information? ☐ TTE ☐ TEE

Please answer the following questions in reference to the most diagnostic echocardiogram.

Was there evidence of new moderate or severe regurgitation in the following?76. Aortic ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented77. Mitral ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented78. Tricuspid ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented79. Pulmonic ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented**Was there evidence of intracardiac vegetations in the following locations?**80. Aortic ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented81. Mitral ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented82. Tricuspid ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented83. Pulmonic ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented84. Chordae ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented85. Catheter ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented86. Myocardial wall ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented87. Intracardiac device/pacemaker/ICD ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented**Was there evidence of these intracardiac complications?**88. Perforation ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented89. Abscess ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented90. Intracardiac fistula ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented**For patients with prosthetic valves, was there evidence of these prosthetic paravalvular complications?**91. Dehiscence ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented92. New moderate – severe paravalvular regurgitation ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented**Other findings**93. Estimated left ventricular ejection fraction ☐ EF = ____ ☐ Unknown/Not documented94. Estimated pulmonary artery or right ventricular systolic pressure ☐ PASP = ____ ☐ Unknown/Not documentedEstimated peak RV or PA systolic pressure = $4 (\text{tricuspid jet velocity})^2 + \text{est RA pressure}$ **Regurgitation**95. Mitral Regurg ☐ None or trace ☐ Mild ☐ Moderate ☐ Severe ☐ N/E

Site/Patient# **2** _____ Initials: _____**Stenosis**

- | | | | | | |
|-------------------------|--|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| 99. Mitral Stenosis | ☐ None or trace | ☐ Mild | ☐ Moderate | ☐ Severe | ☐ N/E |
| 100. Aortic Stenosis | ☐ None or trace | ☐ Mild | ☐ Moderate | ☐ Severe | ☐ N/E |
| 101. Tricuspid Stenosis | ☐ None or trace | ☐ Mild | ☐ Moderate | ☐ Severe | ☐ N/E |
| 102. Pulmonic Stenosis | ☐ None or trace | ☐ Mild | ☐ Moderate | ☐ Severe | ☐ N/E |

Largest Vegetation Size

- | | | |
|-------------------|----------------------|------------------------------|
| 103. Mitral | ____ mm X ____ mm OR | ☐ N/A |
| 104. Aortic | ____ mm X ____ mm OR | ☐ N/A |
| 105. Tricuspid | ____ mm X ____ mm OR | ☐ N/A |
| 106. Pulmonic | ____ mm X ____ mm OR | ☐ N/A |
| 107. IC Device | ____ mm X ____ mm OR | ☐ N/A |
| 108. IC Catheter | ____ mm X ____ mm OR | ☐ N/A |
| 109. Other: _____ | ____ mm X ____ mm OR | ☐ N/A |

Clinical Course*Were any of the following markers of IE present during this episode?*

- | | | | |
|---------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|---|
| 110. Fever >38°C | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 111. Osler's Nodes | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 112. Conjunctival hemorrhages | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 113. Roth Spots | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 114. Splenomegaly | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 115. Janeway lesion | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 116. Splinter Hemorrhage | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 117. Vascular embolic event | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 118. Presence of new murmur | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 119. Worsening of pre-existing murmur | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 120. Elevated Rheumatoid factor | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 121. Elevated C-reactive protein | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 122. Elevated sedimentation rate | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 123. Hematuria | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |

Development of Complications

124. New or worsening heart failure secondary to aortic or mitral valvular insufficiency
☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

Site/Patient# 2 _____ Initials: _____

125. New or worsening heart failure secondary to other cause?
☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
 ↳ if yes, answer a-c
 a. NYHA Class ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ Unknown/Not documented
 b. Specify other cause _____
 c. Occurred before decision was made regarding surgery? ☐ No ☐ Yes, if yes, answer i
 i. Was this a factor in the decision regarding surgery? ☐ No ☐ Yes
-
126. Myocardial infarction (during this episode)
☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
 ↳ if yes, answer a-b
 a. Date first present: ____/____/____
 b. Occurred before decision was made regarding surgery? ☐ No ☐ Yes, if yes, answer i
 i. Was this a factor in the decision regarding surgery? ☐ No ☐ Yes
-
127. Evidence of myocardial or paravalvular abscess, paravalvular leak/fistula, perforation, or prosthetic dehiscence?
☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
 ↳ if yes, answer a-b
 a. Specify complication and location
 i. intracardiac abscess: ☐ Aortic ☐ Mitral ☐ Tricuspid ☐ Pulmonic ☐ Myocardial
 ii. paravalvular leak: ☐ Aortic ☐ Mitral ☐ Tricuspid ☐ Pulmonic
 iii. fistula: origin _____ end _____
 iv. perforation: ☐ Aortic ☐ Mitral ☐ Tricuspid ☐ Pulmonic
 v. prosthetic dehiscence: ☐ Aortic ☐ Mitral ☐ Tricuspid ☐ Pulmonic
 b. Occurred before decision was made regarding surgery? ☐ No ☐ Yes, if yes, answer i
 i. Was this a factor in the decision regarding surgery? ☐ No ☐ Yes
-
128. Evidence of extra cardiac mycotic aneurysm?
☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
 ↳ if yes, answer a-b
 a. ☐ Intracerebral ☐ Intrabdominal ☐ Other specify _____
 b. Occurred before decision was made regarding surgery? ☐ No ☐ Yes, if yes, answer i
 i. Was this a factor in the decision regarding surgery? ☐ No ☐ Yes
-
129. Was there evidence of persistent bacteremia? (definition: Persistence of positive blood cultures under treatment still positive after 72 hours of adapted antibacterial treatment)
☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
 ↳ if yes, answer a
 a. Occurred before decision was made regarding surgery? ☐ No ☐ Yes, if yes, answer i
 i. Was this a factor in the decision regarding surgery? ☐ No ☐ Yes
-
130. Evidence of persistent infection after beginning appropriate antibiotic therapy:
 a. Number of days of fever ($T > 38^{\circ}\text{C}$) after beginning appropriate antibiotic therapy ____
 b. Number of days leukocytosis ($\text{WBC} > 10$) after beginning appropriate antibiotic therapy ____
 c. Date of last blood positive culture ____/____/____
 d. Date of first blood negative culture ____/____/____
-
131. Central Nervous System (CNS) event?
☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
 ↳ if yes, answer a-b
 a. Type (check one): ☐ Embolic without hemorrhage
☐ Embolic with hemorrhagic
☐ Intracranial hemorrhage (ICH)
 b. Occurred before decision was made regarding surgery? ☐ No ☐ Yes, if yes, answer i
 i. Was this a factor in the decision regarding surgery? ☐ No ☐ Yes

Site/Patient# 2 _____ Initials: _____

132. Embolization (other than stroke)

☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

↳ if yes, answer a-b

a. Location:

i. Vascular periphery ☐ No ☐ Yesii. Spleen ☐ No ☐ Yesiii. Liver ☐ No ☐ Yesiv. Pulmonary ☐ No ☐ Yesv. Other ☐ No ☐ Yes, specify: _____b. Occurred before decision was made regarding surgery? ☐ No ☐ Yes, if yes, answer ii. Was this a factor in the decision regarding surgery? ☐ No ☐ Yes

133. Recurrent emboli after appropriate antibiotic therapy?

☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

↳ if yes, answer a-c

a. Number of emboli? ☐ 1 ☐ 2-4 ☐ >4b. Was vegetation still present after last documented embolus? ☐ No ☐ Yes ☐ Unknownc. Occurred before decision was made regarding surgery? ☐ No ☐ Yes, if yes, answer ii. Was this a factor in the decision regarding surgery? ☐ No ☐ Yes

134. New conduction abnormality?

☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

↳ if yes, answer a-b

a. Location : (check all that apply)

☐ Left bundle block☐ Right bundle block☐ LAFB☐ Heart Block ↳ Highest Degree☐ 1st ☐ 2nd ☐ 3rd ☐ Unknownb. Occurred before decision was made regarding surgery? ☐ No ☐ Yes, if yes, answer ii. Was this a factor in the decision regarding surgery? ☐ No ☐ Yes

135. New renal insufficiency?

☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

↳ if yes, answer a-b

a. Highest Creatinine level before surgical decision _____ ☐ mg/dL OR ☐ µmol/Lb. Occurred before decision was made regarding surgery? ☐ No ☐ Yes, if yes, answer ii. Was this a factor in the decision regarding surgery? ☐ No ☐ Yes

136. Ventricular tachycardia, ventricular fibrillation or aborted sudden cardiac death?

☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

↳ if yes, answer a

a. Occurred before decision was made regarding surgery? ☐ No ☐ Yes, if yes, answer ii. Was this a factor in the decision regarding surgery? ☐ No ☐ Yes

137. Cardiopulmonary resuscitation (CPR) or cardiac massage?

☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

↳ if yes, answer a

a. Occurred before decision was made regarding surgery? ☐ No ☐ Yes, if yes, answer ii. Was this a factor in the decision regarding surgery? ☐ No ☐ Yes

Site/Patient# 2 Initials: _____

138. Mechanical ventilation (before initiation of anesthesia regarding surgery)?
☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
 ↳ If yes, answer a
 a. Occurred before decision was made regarding surgery? ☐ No ☐ Yes, if yes, answer i
 i. Was this a factor in the decision regarding surgery? ☐ No ☐ Yes
-
139. Inotropic support?
☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
 ↳ If yes, answer a
 a. Occurred before decision was made regarding surgery? ☐ No ☐ Yes, if yes, answer i
 i. Was this a factor in the decision regarding surgery? ☐ No ☐ Yes
-
140. Intra-aortic balloon pump or other ventricular assist device
☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
 ↳ If yes, answer a
 a. Occurred before decision was made regarding surgery? ☐ No ☐ Yes, if yes, answer i
 i. Was this a factor in the decision regarding surgery? ☐ No ☐ Yes
-
141. Unstable angina (rest angina requiring IV nitrates)
☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented
 ↳ If yes, answer a
 a. Occurred before decision was made regarding surgery? ☐ No ☐ Yes, if yes, answer i
 i. Was this a factor in the decision regarding surgery? ☐ No ☐ Yes

Treatment

Treatment questions are relevant to the IE episode.

142. Date of first dose of antibiotic therapy to which the bacteria was sensitive: / / y y y y
143. Total planned length of treatment _____ days
144. Predominant Antibiotic Used

Antibiotic

a. Penicillin	☐ No	☐ Yes
b. Ampicillin/Amoxicillin	☐ No	☐ Yes
c. Penicillinase-Resistant penicillin	☐ No	☐ Yes
d. Cefazolin/Cephalothin	☐ No	☐ Yes
e. Ceftriaxone	☐ No	☐ Yes
f. Vancomycin	☐ No	☐ Yes
g. Daptomycin	☐ No	☐ Yes
h. Linezolid	☐ No	☐ Yes
i. Other: _____	☐ No	☐ Yes
j. Other: _____	☐ No	☐ Yes

145. Other antibiotics used:
 a. Aminoglycoside ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented Indicate # days: _____
 b. Rifampin ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented Indicate # days: _____

Site/Patient# **2** _____ Initials: _____

146. Was there an indication for **cardiovascular** surgery? (whether or not this patient was an appropriate candidate for surgery or actually underwent surgery)

☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

↳ if yes, answer a and b

a. What was the first date an indication existed? ____/____/____
d d m m m y y y y

b. What were the indications for surgery?

Check all that apply:

☐ Heart failure

☐ Emboli

☐ Persistent bacteremia

☐ Myocardial abscess

☐ Severe or worsening valvular regurgitation

☐ Vegetation size, mobility

☐ Organism

☐ Other (specify) _____

147. Was a cardiac/cardiothoracic surgeon consulted on this case?

☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

↳ if yes, answer a-b

a. Did surgeon recommend surgery? ☐ No ☐ Yes

b. Date of initial consultation ____/____/____
d d m m m y y y y

Site/Patient# **2** _____ Initials: _____148. Did the patient undergo **cardiovascular** surgery?☐ No, (if no **AND** if there was an indication for surgery then complete **Non-Surgery Form, page 16**)☐ Yes → if yes complete a – pa. Date of surgery: / / / / /

b. Was there evidence of endocarditis at the time of surgery or in the surgical specimens?

☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

c. Was this demonstrated by vegetation or intracardiac abscess?

☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

d. Was this confirmed by histology, showing active endocarditis?

☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documentede. Was surgery performed? ☐ Electively ☐ Urgently ☐ Emergently

f. Results of Surgery: Check all that apply:

☐ No Complications☐ Stroke☐ Death☐ Other Complications _____g. Length of effective therapy after surgery? days**Type of Surgery - Valvular**

	<u>No Surgery</u>	<u>Valve repair- no prosthesis</u>	<u>Valve repair- with prosthesis</u>	<u>Mechanical Replacement</u>	<u>Bioprosthetic Replacement</u>	<u>Homograft Replacement</u>	<u>Autograft Replacement</u>
h. Aortic	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
i. Mitral	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
j. Tricuspid	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
k. Pulmonic	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Type of Surgery -Non-valvular

- l. Pacemaker / ICD removal ☐ No ☐ Yes
- m. Coronary artery bypass ☐ No ☐ Yes
- n. Thoracic aorta surgery ☐ No ☐ Yes
- o. Repair of fistula or ventricular septal rupture ☐ No ☐ Yes
- p. Other cardiac surgery ☐ No ☐ Yes, if yes, specify: _____

Site/Patient# 2 - Initials: _____

Metastatic Sites of Infection		<i>Confirmed by: check all that apply</i>				Specify Location
		Culture	Radiology	Exam	Other: specify	
149. Non-articular prosthesis: specify _____	☐ No ☐ Yes	☐	☐	☐	☐ _____	_____
150. Abscess: specify _____	☐ No ☐ Yes	☐	☐	☐	☐ _____	_____
151. Vertebral osteomyelitis	☐ No ☐ Yes	☐	☐	☐	☐ _____	_____
152. Epidural abscess	☐ No ☐ Yes	☐	☐	☐	☐ _____	_____
153. Psoas abscess	☐ No ☐ Yes	☐	☐	☐	☐ _____	_____
154. Non-vertebral osteomyelitis	☐ No ☐ Yes	☐	☐	☐	☐ _____	_____
155. Septic emboli (non-cutaneous)	☐ No ☐ Yes	☐	☐	☐	☐ _____	_____
156. Septic thrombophlebitis	☐ No ☐ Yes	☐	☐	☐	☐ _____	_____
Visceral Abscess						
157. Kidney	☐ No ☐ Yes	☐	☐	☐	☐ _____	_____
158. Liver	☐ No ☐ Yes	☐	☐	☐	☐ _____	_____
159. Spleen	☐ No ☐ Yes	☐	☐	☐	☐ _____	_____
160. Meningitis	☐ No ☐ Yes	☐	☐	☐	☐ _____	_____
161. Pacemaker/ICD	☐ No ☐ Yes	☐	☐	☐	☐ _____	_____
162. Other: specify _____	☐ No ☐ Yes	☐	☐	☐	☐ _____	_____

Metastatic Sites of Infection-Septic Arthritis		<i>Confirmed by: check all that apply</i>				Other: specify
		Prosthesis	Culture	Radiology	Exam	
163. Hip	☐ No ☐ Yes	☐ No ☐ Yes	☐	☐	☐	
164. Knee	☐ No ☐ Yes	☐ No ☐ Yes	☐	☐	☐	
165. Shoulder	☐ No ☐ Yes	☐ No ☐ Yes	☐	☐	☐	
166. Elbow	☐ No ☐ Yes	☐ No ☐ Yes	☐	☐	☐	
167. Ankle	☐ No ☐ Yes	☐ No ☐ Yes	☐	☐	☐	
168. Other: specify _____	☐ No ☐ Yes	☐ No ☐ Yes	☐	☐	☐	

Site/Patient# 2 _____ Initials: _____

End of Episode

169. What was the patient's Discharge Status:

☐ Deada. Date of Death: ____/____/____ → **DONE; SIGN CRF**
d d m m m y y y y☐ Aliveb. Date of Discharge from your hospital? ____/____/____
d d m m m y y y y

c. Where was the patient discharged to?

☐ Home☐ Hospice/Palliative Care☐ Transfer to another hospital☐ Nursing Home☐ Rehabilitation Center☐ Other: (specify) _____

d. Was the patient discharged on antibiotics (OPAT therapy)

☐ No☐ Yes☐ Unknown/Not documented**SIGNATURE**

I have reviewed all the data recorded on these CRF pages for this patient and certify that they are accurate and complete to the best of my knowledge.

Study Coordinator or PI: _____ Date: ____/____/____
d d m m m y y y y**Check List for Completion**

1. Non-Surgery Form (page 16) →→ Complete this form if you answered "No" to question 148 on page 13
☐ Completed ☐ Not Applicable
2. Blood Culture Form (page 17) → → Complete this form if you answered "Yes" to question 68b on page 6
☐ Completed ☐ Not Applicable
3. Poly Culture Form (page 18) →→ Complete this form if you answered "Yes" to question 6 on page 17
☐ Completed ☐ Not Applicable
4. Other Culture Form (page 19) →→ Complete this form if you answered "Yes" to question 69a-d on page 6
Use separate forms for each source checked as yes
☐ Completed ☐ Not Applicable
5. Micro Isolate to be sent: ☐ No ☐ Yes →→ when will this be shipped?
____/____/____
d d m m m y y y y
6. Reminder: Please keep the echo tapes for this episode for any possible quality control checks in the future.
Review the CRF for blank fields. Answer all questions to your best ability.

Contact the ICE Coordinating Center for any questions.

Fax : 919-668-7054

Email: ICE@endocarditis.org

Site/Patient# **2** _____ Initials: _____**Non-Surgery Form***Complete this form if you answered "no" to question 148 on page 13.**Please complete the following questions if the patient had an indication for surgery, but did not receive surgery.*

What were the reasons the patient did not have surgery and an indication existed?

- | | | | |
|---|-----------------------------|------------------------------|---|
| 1. Stroke | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 2. Intracranial hemorrhage | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 3. Heart failure -secondary to valvular insufficiency | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 4. Heart failure- secondary to other causes | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 5. Sepsis | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 6. Hemodynamic instability-secondary to sepsis | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 7. Hemodynamic instability-secondary to other causes | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 8. Prognosis poor regardless of treatment | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 9. Prognosis good without surgery | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 10. Surgery not consistent with overall goals of care | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 11. Patient refused | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 12. Patient died before surgery | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 13. Resources (personnel, facilities, equipment) not available? | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 14. Surgeon declined to operate | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 15. Age- deemed too old for surgery | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 16. High Surgical Risk | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| 17. Other contraindications to surgery | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |

If, yes Specify _____

18. If cardiac surgery is not performed during index hospitalization, will surgery be anticipated and scheduled in the future?
- ☐ No ☐ Yes ☐ Unknown/Not documented

↳ If, yes specify reason for late surgery:

- ☐ Heart failure
- ☐ Emboli
- ☐ Persistent bacteremia
- ☐ Myocardial abscess
- ☐ Severe or worsening valvular regurgitation
- ☐ Vegetation size, mobility
- ☐ Organism
- ☐ Other (specify) _____

Site/Patient# **2** _____ Initials: _____**Blood Culture Form**

Complete this form if you answered "yes" to question 68b on the Culture / Serology form (page 6).

- Number of positive cultures: _____
- Number of total cultures: _____ (1 intravenous stick = 1 culture)
- Days of bacteremia: _____ 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 >10
- Were at least two positive cultures from blood samples drawn more than 12 hours apart? ☐ No ☐ Yes
- Were there at least three positive blood cultures from at least 3 blood samples (or the majority of positive cultures if there are four or more blood samples)? ☐ No ☐ Yes
- Was this episode a polymicrobial infection? ☐ No ☐ Yes → **complete Poly Blood Culture Form (page 18)**
- Genus and/or species of the likely **primary infecting organism** :

Genus and/or Species of Organism: _____ (Enter Bug Code #; enter 0.00 for cult neg)

Refer to the complete Bug Code list available on the ICE website. If code not found, write in genus/species of "other" organism.

Common Bug Code List (Complete List available on the ICE website)

Genus/Species	Code
Abiotrophia defectiva	73.01
Candida albicans	37.01
Candida parapsilosis	37.05
Chlamydia pneumoniae	7.02
Enterobacter cloacae	9.01
Enterococcus faecalis	28.01
Enterococcus faecium	28.03
Escherichia coli	10.01
Haemophilus parainfluenzae	23.02

Genus/Species	Code
Klebsiella pneumoniae	16.01
Mycoplasma pneumoniae	78.01
Pseudomonas aeruginosa	12.01
Staphylococcus aureus	17.10
Staphylococcus epidermidis	17.04
Staphylococcus lugdunensis	17.07
Streptococcus anginosus	25.01
Streptococcus bovis	25.13
Streptococcus gallolyticus	25.14

Genus/Species	Code
Streptococcus gordonii	25.06
Streptococcus Group	
B/galactiae	25.15
Streptococcus Group C/G	25.16
Streptococcus mitis	25.08
Streptococcus mutans	25.09
Streptococcus oralis	25.10
Streptococcus pneumoniae	25.18
Streptococcus salivarius	25.11
Streptococcus sanguis	25.12

Organism Sensitivities (S= Susceptible, I= Intermediate, R= Resistant, U = Unknown)

Antibiotics

	S	I	R	U	MIC
8. Aminoglycoside	☐	☐	☐	☐	
9. Penicillin	☐	☐	☐	☐	_____ ☐ mg/L ☐ mcg/L
10. Ampicillin/amoxicillin	☐	☐	☐	☐	
11. Penicillinase-Resistant Penicillin	☐	☐	☐	☐	_____ ☐ mg/L ☐ mcg/L
12. Cefazolin / Cephalothin	☐	☐	☐	☐	
13. Ceftriaxone	☐	☐	☐	☐	
14. Vancomycin	☐	☐	☐	☐	_____ ☐ mg/L ☐ mcg/L
15. Daptomycin	☐	☐	☐	☐	_____ ☐ mg/L ☐ mcg/L
16. Linezolid	☐	☐	☐	☐	_____ ☐ mg/L ☐ mcg/L
17. Other: _____	☐	☐	☐	☐	
18. Other: _____	☐	☐	☐	☐	

For Enterococcus

19. High Level Streptomycin	☐	☐	☐
20. High Level Gentamicin	☐	☐	☐

Site/Patient# 2 _____ Initials: _____

Poly Blood Culture Form

Complete this form if you answered "yes" to question 6 on the Blood Culture form (page 17).

1. Genus and/or species of the likely **secondary infecting organism** (check one):

Genus and/or Species of Organism: _____ (Enter Bug Code #; enter 0.00 for cult neg)

Refer to the complete Bug Code list available on the ICE website. If code not found, write in genus/species of "other" organism.

2. Number of positive blood cultures for secondary infecting organisms: _____

3. Number of total cultures: _____ (1 intravenous stick = 1 culture)

Common Bug Code List (Complete List available on the ICE website)

Genus/Species	Code
Abiotrophia defectiva	73.01
Candida albicans	37.01
Candida parapsilosis	37.05
Chlamydia pneumoniae	7.02
Enterobacter cloacae	9.01
Enterococcus faecalis	28.01
Enterococcus faecium	28.03
Escherichia coli	10.01
Haemophilus parainfluenzae	23.02

Genus/Species	Code
Klebsiella pneumoniae	16.01
Mycoplasma pneumoniae	78.01
Pseudomonas aeruginosa	12.01
Staphylococcus aureus	17.10
Staphylococcus epidermidis	17.04
Staphylococcus lugdunensis	17.07
Streptococcus anginosus	25.01
Streptococcus bovis	25.13
Streptococcus gallolyticus	25.14

Genus/Species	Code
Streptococcus gordonii	25.06
Streptococcus Group B/galectiae	25.15
Streptococcus Group C/G	25.16
Streptococcus mitis	25.08
Streptococcus mutans	25.09
Streptococcus oralis	25.10
Streptococcus pneumoniae	25.18
Streptococcus salivarius	25.11
Streptococcus sanguis	25.12

Organism Sensitivities (S= Susceptible, I= Intermediate, R= Resistant, U = Unknown)

Antibiotics	S	I	R	U	MIC
4. Aminoglycoside	☐	☐	☐	☐	
5. Penicillin	☐	☐	☐	☐	____ ☐ mg/L ☐ mcg/L
6. Ampicillin/amoxicillin	☐	☐	☐	☐	
7. Penicillinase-Resistant Penicillin	☐	☐	☐	☐	____ ☐ mg/L ☐ mcg/L
8. Cefazolin / Cephalothin	☐	☐	☐	☐	
9. Ceftriaxone	☐	☐	☐	☐	
10. Vancomycin	☐	☐	☐	☐	____ ☐ mg/L ☐ mcg/L
11. Daptomycin	☐	☐	☐	☐	____ ☐ mg/L ☐ mcg/L
12. Linezolid	☐	☐	☐	☐	____ ☐ mg/L ☐ mcg/L
13. Other: _____	☐	☐	☐	☐	
14. Other: _____	☐	☐	☐	☐	
For Enterococcus					
15. High Level Streptomycin	☐		☐	☐	
16. High Level Gentamicin	☐		☐	☐	

Site/Patient# 2 _____ Initials: _____

Other Culture Form

Complete this form if you answered "yes" to 69 a-d on the Culture / Serology form (page 6).
Use separate sheets for each source checked as "yes."

1. What was the source? ☐ Valve
☐ Joint
☐ Pacemaker (device, pocket, or lead)
☐ Other Sterile Site _____

2. What is the Genus and/or Species of Organism: _____ (Enter Bug Code #; enter 0.00 for cult neg)

Refer to the complete Bug Code list available on the ICE website. If code not found, write in genus/species of "other" organism.

Common Bug Code List (Complete List available on the ICE website)

Genus/Species	Code
Abiotrophia defectiva	73.01
Candida albicans	37.01
Candida parapsilosis	37.05
Chlamydia pneumoniae	7.02
Enterobacter cloacae	9.01
Enterococcus faecalis	28.01
Enterococcus faecium	28.03
Escherichia coli	10.01
Haemophilus parainfluenzae	23.02

Genus/Species	Code
Klebsiella pneumoniae	16.01
Mycoplasma pneumoniae	78.01
Pseudomonas aeruginosa	12.01
Staphylococcus aureus	17.10
Staphylococcus epidermidis	17.04
Staphylococcus lugdunensis	17.07
Streptococcus anginosus	25.01
Streptococcus bovis	25.13
Streptococcus gallolyticus	25.14

Genus/Species	Code
Streptococcus gordonii	25.06
Streptococcus Group B/agalactiae	25.15
Streptococcus Group C/G	25.16
Streptococcus mitis	25.08
Streptococcus mutans	25.09
Streptococcus oralis	25.10
Streptococcus pneumoniae	25.18
Streptococcus salivarius	25.11
Streptococcus sanguis	25.12

Organism Sensitivities (S= Susceptible, I= Intermediate, R= Resistant, U = Unknown)

Antibiotics	S	I	R	U	MIC
3. Aminoglycoside	☐	☐	☐	☐	
4. Penicillin	☐	☐	☐	☐	____ ☐ mg/L ☐ mcg/L
5. Ampicillin/amoxicillin	☐	☐	☐	☐	
6. Penicillinase-Resistant Penicillin	☐	☐	☐	☐	____ ☐ mg/L ☐ mcg/L
7. Cefazolin / Cephalothin	☐	☐	☐	☐	
8. Ceftriaxone	☐	☐	☐	☐	
9. Vancomycin	☐	☐	☐	☐	____ ☐ mg/L ☐ mcg/L
10. Daptomycin	☐	☐	☐	☐	____ ☐ mg/L ☐ mcg/L
11. Linezolid	☐	☐	☐	☐	____ ☐ mg/L ☐ mcg/L
12. Other: _____	☐	☐	☐	☐	
13. Other: _____	☐	☐	☐	☐	
For Enterococcus					
14. High Level Streptomycin	☐		☐	☐	
15. High Level Gentamicin	☐		☐	☐	

Anexo 2

International Collaboration on Endocarditis
6 month Follow-Up Form-ICE +Site/Patient# **2** _____ - _____ Initials: _____

**Complete for all patients enrolled in the ICE +. Please answer all questions.
Concentrate on the 6 months following the patient's initial ICE admission:**

During the 6 months after ICE Discharge .

1. Has the patient died?

☐ No → → date patient was last evaluated in a clinic or hospital (alive)? / / / / / /

Please check if the patient had any of the following complications:

- | | | | |
|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|---|
| a. Heart failure | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| b. Thromboembolic event | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| c. Stroke | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| d. Surgical complications | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| e. Relapse/recurrence IE | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| f. AIDS-related/ HIV | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| g. Drug overdose | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| h. IE related Other | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |

↳ if yes, then specify _____

- | | | | |
|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------|---|
| i. Other (e.g. neoplasm, etc) | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------|---|

↳ if yes, then specify _____

☐ Unknown → → date patient was last evaluated in a clinic or hospital (alive)? / / / / / /

☐ Yes → → If Yes, then date of death / / / / / /

→ → If Yes, then complete the reason for death (Question # 1j-s).

- | | | | |
|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|---|
| j. Heart failure | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| k. Thromboembolic event | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| l. Stroke | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| m. Sudden death | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| n. Surgical complications | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| o. Relapse/recurrence IE | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| p. AIDS-related/ HIV | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| q. Drug overdose | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
| r. IE related Other | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |

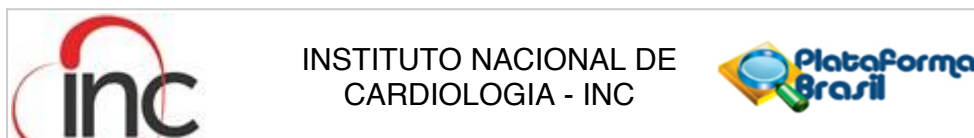
↳ if yes, then specify _____

- | | | | |
|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------|---|
| s. Other (e.g. neoplasm, etc) | ☐ No | ☐ Yes | ☐ Unknown/Not documented |
|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------|---|

↳ if yes, then specify _____

2. How long was the patient on antimicrobial therapy? Total days _____

Anexo 3



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise comparativa entre hemoculturas, cultura e histopatológico de válvulas de pacientes submetidos à cirurgia de substituição valvar com diagnóstico de endocardite infecciosa

Pesquisador: Tatiana Joly Drulla Brandão

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 35273514.1.0000.5272

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Cardiologia - INC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 857.060

Data da Relatoria: 03/11/2014

Apresentação do Projeto:

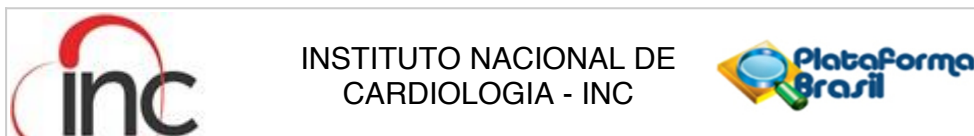
Trata-se o projeto de estudo de casos de endocardite infecciosa no Instituto Nacional de Cardiologia, entre os anos de 2006 a 2014, cujos pacientes foram submetidos à cirurgia de troca valvar. Visa comparar os resultados da hemocultura, da cultura das válvulas removidas cirurgicamente e os achados histopatológicos, para definir sensibilidade e especificidade da hemocultura e da cultura de válvulas em relação ao padrão ouro, o estudo histopatológico. Serão estudados os casos ocorridos no período de 2006 a 2014 com coleta de variáveis por meio de consulta a prontuários escritos ou eletrônicos. Os pacientes internados no período de novembro e dezembro de 2014 e que atenderem aos critérios de inclusão do estudo serão avaliados prospectivamente, ou seja, seus dados serão coletados durante o período da sua internação hospitalar. As variáveis coletadas são as encontradas na ficha ICE (International Collaboration on Endocarditis) que contemplam dados epidemiológicos, agentes etiológicos, tratamento realizado, complicações e mortalidade além de dados sobre o acompanhamento dos pacientes em 6 meses após o diagnóstico inicial de endocardite infecciosa.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Comparar os resultados da hemocultura, da cultura das válvulas removidas cirurgicamente e os

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



Continuação do Parecer: 857.060

achados histopatológicos para definir sensibilidade e especificidade da hemocultura e da cultura de válvulas em relação ao padrão ouro, o estudo histopatológico.

Objetivo Secundário:

Comparar o tempo de antimicrobianos anterior a cirurgia para correlacionar achados de cultura e achados do histopatológico. Descrever o tempo de uso de antimicrobiano pós cirurgia baseado nos resultados de cultura valvar e histopatológico, correlacionando com o desfecho dos pacientes. Analisar os aspectos epidemiológicos, clínicos, microbiológicos, complicações, tratamento, prognóstico e letalidade de pacientes com endocardite infecciosa submetidos à cirurgia cardíaca de troca valvar no Brasil, particularmente no Estado do Rio de Janeiro.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos do trabalho estão relacionados ao procedimento cirúrgico e suas possíveis complicações e eles são explicados no momento em que a cirurgia de troca valvar é indicada, pelo médico que acompanha o paciente no Instituto Nacional de Cardiologia.

Benefícios:

Apresentar dados nacionais a respeito de sensibilidade e especificidade de alguns dos métodos diagnósticos na endocardite infecciosa. Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com endocardite infecciosa em população brasileira.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é de grande importância, uma vez que trará conhecimentos relevantes sobre a EI em população brasileira. Todas as recomendações foram acatadas pelos autores do projeto, que encontra-se bem redigido e claro. O TCLE foi feito e atende ao exigido pela legislação ética.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória estão presentes.

Recomendações:

Não há novas recomendações a ser feitas. Todas as anteriores foram atendidas corretamente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Projeto está em condições de ser aprovado pelo CEP do Instituto Nacional de Cardiologia.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

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



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: Análise comparativa entre hemoculturas, cultura e histopatológico de válvulas de pacientes submetidos à cirurgia de substituição valvar com diagnóstico de endocardite infecciosa		2. Número de Participantes da Pesquisa: 100	
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: Tatiana Joly Drulla Brandão			
6. CPF: 048.707.219-70		7. Endereço (Rua, n.º): VOLUNTARIOS DA PATRIA 37 BOTAFOGO apto 502 RIO DE JANEIRO RIO DE JANEIRO 22270000	
8. Nacionalidade: BRASILEIRO		9. Telefone: (21) 3586-9058	10. Outro Telefone: (21) 99816 7154
		11. Email: tatijoly@yahoo.com.br	
12. Cargo: MÉDICA			
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.			
Data: 18 / 08 / 14		Tatiana Joly Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
13. Nome: Instituto Nacional de Cardiologia - INC		14. CNPJ: 00.394.544/0213-44	15. Unidade/Órgão:
16. Telefone: (21) 3033-2307		17. Outro Telefone:	
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.			
Responsável: JOSE LEONCIO DE ANDRADE FEITOSA		CPF: 311 058 747 - 53	
Cargo/Função: DIRETOR GERAL			
Data: 25 / 08 / 14		Dr. José Leônicio de Andrade Feitosa Diretor Geral do INC Assinatura Mat. 0374835 - CRM/RJ 52.19807-7	
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			

Anexo 4



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

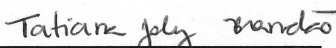
DECLARAÇÃO PARA USO DE PRONTUÁRIOS

Título do estudo: Análise comparativa entre hemoculturas, cultura e histopatológico de válvulas de pacientes submetidos à cirurgia de substituição valvar com diagnóstico de endocardite infecciosa.

Investigador principal: Tatiana Joly Drulla Brandão

Declaro para os devidos fins, que Tatiana Joly Drulla Brandão e Cristiane da Cruz Lamas terão compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados, preservando integralmente o anonimato dos pacientes e os dados obtidos somente poderão ser utilizados para o projeto "Análise comparativa entre hemoculturas, cultura e histopatológico de válvulas de pacientes submetidos à cirurgia de substituição valvar com diagnóstico de endocardite infecciosa". Todo e qualquer outro uso que venha a ser planejado deverá ser objeto de novo projeto de pesquisa e que deverá ser submetido à apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa – CEP. Tenho ciência que o Serviço de Arquivo médico somente poderá liberar dados para fins de pesquisa científica para projetos aprovados, com a devida autorização pelos membros do Comitê de Ética em Pesquisa – INC.

Rio de Janeiro, 18 de Agosto de 2014


Tatiana Joly Drulla Brandão

