JOSÉ FABRI JÚNIOR

**Distribuição temporal, fatores de risco e
influência prognóstica da embolia em portadores de
endocardite infecciosa**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Doutor em
Ciências.

São Paulo

2002

JOSÉ FABRI JÚNIOR

**Distribuição temporal, fatores de risco e
influência prognóstica da embolia em portadores de
endocardite infecciosa**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Doutor em
Ciências.

Área de Concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Alfredo José Mansur

São Paulo

2002

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Fabri Júnior, José

Distribuição temporal, fatores de risco e influência prognóstica da embolia em portadores de endocardite infecciosa / José Fabri Júnior. -- São Paulo, 2002.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Alfredo José Mansur.

Descritores: 1.ENDOCARDITE/complicações 2.EMBOLIA/complicações
3.ENDOCARDITE/mortalidade 4.FATORES DE TEMPO 5.FATORES DE
RISCO 6.PROGNÓSTICO

USP/FM/SBD-373/02

Sumário

	Página
Resumo	
Introdução	1
Objetivos	5
Casuística e Métodos	6
Delineamento	6
Critérios diagnósticos	6
Critérios de inclusão	6
Critérios de exclusão	7
Amostra do estudo	7
Características clínicas	8
Tratamento	9
Variáveis estudadas	9
Análise estatística	10
Resultados	12
Características clínicas	12
Distribuição temporal das embolias	19
Probabilidade de sobrevida livre de embolia	21
Risco de embolia	34
Influência da embolia sobre a mortalidade	36
Discussão	38
Limitações do estudo	45
Conclusões	46
Referências bibliográficas	47
Apêndice	60

Resumo

Fabri Jr., J. **Distribuição temporal, fatores de risco e influência prognóstica da embolia em portadores de endocardite infecciosa.** São Paulo, 2002. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os objetivos do estudo foram avaliar as características clínicas das embolias arteriais sistêmicas no curso da endocardite infecciosa, a distribuição temporal, os fatores de risco de embolia e a influência prognóstica da embolia no curso da doença. Foram estudados 629 episódios de endocardite infecciosa. A idade dos pacientes variou de 2 meses a 83 anos (média 37,9 anos; desvio padrão 17,3). Ocorreram 396 (63%) episódios em homens e 233 (47%) em mulheres. Em 538 (85%) episódios, os pacientes eram portadores de doença cardíaca prévia, 272 (43%) com valvopatia, 224 (36%) portadores de prótese valvar cardíaca, 29 (5%) com doença cardíaca congênita, 13 (2%) com outras cardiopatias e 91 (14%) pacientes não apresentavam evidência de cardiopatia prévia. Os agentes etiológicos foram os estreptococos em 297 (47%) pacientes, os enterococos em 51 (8%), os *Staphylococcus aureus* em 77 (12,6%), os *Staphylococcus epidermidis* em 56 (9%), as bactérias gram-negativas em 33 (5%), os fungos em nove (1,4%), e outros microorganismos em 27 (4%). Em 79 (13%) pacientes as hemoculturas foram negativas. Os pacientes receberam tratamento clínico em 376 (60%) episódios e cirúrgico em 253 (40%). Para a

análise estatística foram utilizados além da estatística descritiva, o método de Kaplan-Meier para avaliar a sobrevida livre de embolia e o prognóstico, comparadas com os testes de Log-rank e Breslow. Em seguida para a estimativa de riscos, foi ajustado o modelo de riscos proporcionais de Cox. As embolias arteriais ocorreram em 133 (21%) pacientes, cerebrais em 63 (47%), extracerebrais em 57 (43%) e cerebrais e extracerebrais em 13 (10%) pacientes. A distribuição temporal das embolias foi decrescente após o início dos sintomas. O risco de embolia não revelou diferença significativa quanto a idade, o sexo, o estado cardíaco, presença e número de vegetações identificadas no ecocardiograma e a modalidade de tratamento clínico ou cirúrgico. Os pacientes com endocardite causada por *Staphylococcus aureus* apresentaram risco de ocorrência de embolia 2,9 vezes maior do que os pacientes com endocardite causada por outros agentes etiológicos. Nos pacientes com endocardite infecciosa em prótese mitral e aórtica com vegetação identificada no ecocardiograma, o risco de embolia foi respectivamente 2,4 e 3,3 vezes maior relação aos pacientes com endocardite em valva natural ou em prótese sem vegetação. O risco de embolia foi menor a medida que o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o tratamento aumentou. O risco de óbito nos pacientes que sofreram embolia duplicou em relação aos pacientes que não sofreram embolia.

Summary

Fabri Jr., J. **Time-related distribution, risk factors and prognostic influence of embolism in patients with infective endocarditis.** São Paulo, 2002. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

The objectives of the study were to evaluate the clinical characteristics of systemic arterial embolism at infective endocarditis courses, the time related distribution of emboli, risk predictors and prognostic influence of emboli during active disease. So far, we studied 629 episodes of left-sided endocarditis. The patients were aged 37.9 ± 17.3 years; 396 (63%) episodes occurred in men; 233 (47%) in women; 538 (85%) episodes occurred in patients with heart disease: 272 (43%) had valvular heart disease, 224 (36%) had prosthetic heart valves, 29 (5%) had congenital heart disease, 13 (2%) had others cardiac diseases and 91 (14%) had no known heart disease. The causative microorganisms were streptococci in 297 (47%) patients, enterococci in 51 (8%), *Staphylococcus aureus* in 77 (12.6%), *Staphylococcus epidermidis* in 56 (9%), gram-negative bacteria in 33 (5%), fungi in nine (1.4%), and other microorganisms in 27 (4%); 79 (13%) patients had negative blood cultures. The treatment was medical in 376 (60%) and surgical in 253 (40%) episodes.

Statistical analysis was performed with descriptive analysis, with Kaplan-Meier methods to evaluate survival free of emboli and prognosis, and

Cox proportional hazards model for risk analysis; 133 (21%) patients had an embolic event; 63 (47%) were cerebral emboli and 57 (43%) were extracerebral emboli and 13 (10%) were cerebral and extracerebral. The time-related distribution showed decrease in the incidence after beginning of symptoms. The risk for emboli was not significantly different relative to age, sex, cardiac status, presence or number of vegetations at echocardiogram, and medical or surgical treatment. The risk of emboli was 2.97 times higher in patients with *Staphylococcus aureus* endocarditis. The risk of embolism in patients with infective endocarditis in mitral and aortic prosthetic valve with vegetations were 2.4 and 3.3 times higher. The risk of embolism decrease as the time elapsed between beginning of symptoms and treatment increased, suggesting a lower risk in less acute disease. Risk of death was 2.01 times higher in patients with embolism.

Introdução

A embolia arterial sistêmica é a complicação extracardíaca mais freqüente em pacientes com endocardite infecciosa [Mansur, 1987; Steckelberg *et al.*, 1991], causa de significativa morbidade e mortalidade [Alsip *et al.*, 1985, Jaffe *et al.*, 1990], e incluída entre os critérios de indicação operatória [Egeblad *et al.*, 1979; Alsip *et al.*, 1985; Roder *et al.*, 1997]. No estudo desta complicação deve ser salientado que a endocardite infecciosa é uma doença rara com prevalência anual estimada entre 1,6 e 11,6 / 100.000 habitantes [Smith *et al.*, 1976; Griffin *et al.*, 1985; Berlin *et al.*, 1995; Hogevis *et al.*, 1995]. Portanto, sendo a embolia complicação de doença rara, resulta dificuldade de reunir casuísticas com grande número de pacientes, a exemplo do que se verifica em estudos de outras doenças mais freqüentes.

Os diferentes estudos que avaliaram a ocorrência de embolias, já na era cirúrgica, incluíram no máximo 260 doentes [Pelletier e Petersdorf, 1977; Pruitt *et al.*, 1978; Richardson *et al.*, 1978; Buda *et al.*, 1986; Lutas *et al.*, 1986; Caputo *et al.*, 1987, Mügge *et al.*, 1989; Jaffe *et al.*, 1990; Assef *et al.*, 1991; Kitts *et al.*, 1991; Sanfilippo *et al.*, 1991; Steckelberg *et al.*, 1991; Rohmann *et al.*, 1992; Watanakunakorn e Burkert, 1993; Aranki *et al.*, 1994; Heinle *et al.*, 1994; Aranki *et al.*, 1995; Goldman *et al.*, 1995; Wolff *et al.*, 1995; Lindner *et al.*, 1996; Gillinov *et al.*, 1996; Schulz *et al.*, 1996; Siddiq *et al.*, 1996; De Castro *et al.*, 1997; Millaire *et al.*, 1997; Roder *et al.*, 1997; Kjerulf *et al.*, 1998; Heiro *et al.*, 2000; Ruiz *et al.*, 2000; Vilacosta *et al.*,

2002]. A maioria desses estudos: a) foi feita em ambiente epidemiológico diferente do que vivemos na prática médica diária [Caputo *et al.*, 1987; Watanakunakorn and Burkert, 1993; Farina *et al.*, 1994; Wolff *et al.*, 1995; Siddiq *et al.*, 1996; Tischler *et al.*, 1997; Kjerulf *et al.*, 1998; Heiro *et al.*, 2000; Ruiz *et al.*, 2000], b) utilizou critérios e métodos diagnósticos heterogêneos [Cates e Christie, 1951; Vogler *et al.*, 1962; Pelletier e Petersdorf, 1977; von Reyn *et al.*, 1981; Ortiz *et al.*, 1983; Lutas *et al.*, 1986; Sanfilippo *et al.*, 1991; Steckelberg *et al.*, 1991; Durack *et al.*, 1994; Heinle *et al.*, 1994; DeCastro *et al.*, 1997; Vieira, 2001; Vilacosta *et al.*, 2002], c) teve maior representação de subgrupos de pacientes, como por exemplo, idosos, viciados em droga, localizações específicas da endocardite [Caputo *et al.*, 1987; Wolff *et al.*, 1995; Vlessis *et al.*, 1997], d) incluiu apenas pacientes com endocardite causada por agentes etiológicos específicos [Caputo *et al.*, 1987; Roder *et al.*, 1997], pacientes que sofreram complicações [Ting *et al.*, 1990; Kitts *et al.*, 1991; Gillinov *et al.*, 1996; Heiro *et al.*, 2000], pacientes submetidos a tratamento cirúrgico [Egeblad *et al.*, 1979; Farina *et al.*, 1994] e evolução tardia [Aranki *et al.*, 1994; Schulz *et al.*, 1996], e) não foi feita com o objetivo de avaliar mais especificamente as embolias.

A literatura registra duas publicações fundamentais que se destacam, reiterando a escassez de estudos a respeito do assunto. O primeiro foi publicado há mais de dez anos [Steckelberg *et al.*, 1991], incluiu apenas pacientes com endocardite em valva natural que foram submetidos a ecocardiograma bidimensional até 72 horas do início da antibioticoterapia, e estudou as embolias que ocorreram durante o tratamento antibiótico.

Outro estudo, publicado recentemente [Vilacosta *et al.*, 2002], estudou tanto pacientes com endocardite infecciosa sobre valva natural quanto em portadores de prótese valvar, submetidos a ecocardiograma transtorácico e transesofágico, mas só incluiu na análise estatística a ocorrência da embolia após a introdução do tratamento antibiótico. Neste estudo tampouco foi avaliado o período de sobrevida livre de embolia e a influência da embolia na mortalidade [Vilacosta *et al.*, 2002].

Ambos os estudos demonstraram que a frequência de embolia, diminuiu no decorrer do tempo após a introdução do tratamento antimicrobiano, principalmente após a segunda semana [Steckelberg *et al.*, 1991; Vilacosta *et al.*, 2002]. Entretanto, verificamos em nossa experiência médica seja em unidade de emergência, seja em pacientes internados, que há pacientes que já sofreram a embolia quando procuram atendimento médico no hospital, sugerindo que a ocorrência antes da hospitalização deva ser também avaliada.

A estimativa do risco de embolia é outro aspecto relevante no tratamento de pacientes, particularmente com a possibilidade de incluir informações obtidas com o uso do ecocardiograma, e esse aspecto foi examinado em diferentes estudos [Egeblad *et al.*, 1979; Buda *et al.*, 1986; Lutas *et al.*, 1986; Mügge *et al.*, 1989; Jaffe *et al.*, 1990; SanFilippo *et al.*, 1991; Steckelberg *et al.*, 1991; Heinle *et al.*, 1994; Goldman *et al.*, 1995; DeCastro *et al.*, 1997; Vilacosta *et al.*, 2002]. Entretanto, casuísticas pequenas limitam o uso de métodos estatísticos multivariados para analisar a interação de variáveis ou limitam as inferências clínicas a partir dos

resultados [Egeblad *et al.*, 1979; Buda *et al.*, 1986; Lutas *et al.*, 1986; Jaffe *et al.*, 1990; Heinle *et al.*, 1994; Gillinov *et al.*, 1996; DeCastro *et al.*, 1997; Millaire *et al.*, 1997].

Outro aspecto relevante é a influência das embolias na mortalidade, Há estudos nos quais a embolia se associou a aumento da mortalidade [Pruitt *et al.*, 1978; Jaffe *et al.*, 1990; Mansur *et al.*, 1992; Rohmann *et al.*, 1992; Wolff *et al.*, 1995; Roder *et al.*, 1997; Heiro *et al.*, 2000; Ruiz *et al.*, 2000] e há estudos nos quais a embolia não se associou a aumento da mortalidade [Aranki *et al.*, 1995; Millaire *et al.*, 1997; Vilacosta *et al.*, 2002]. Entretanto, aplicam-se a essas observações as mesmas limitações metodológicas acima apontadas, como casuísticas pequenas, diferentes critérios diagnósticos, diferentes populações e ambientes epidemiológicos e diferentes métodos complementares de diagnóstico utilizados.

Portanto, realizamos o presente estudo com a finalidade de avaliar a ocorrência de embolias arteriais sistêmicas sintomáticas em portadores de endocardite infecciosa, a partir do início dos sintomas da endocardite, numa casuística mais numerosa do que os estudos até então publicados, reunida criteriosamente, com a finalidade de contribuir para o melhor conhecimento desta complicação.

Objetivos

Avaliar características clínicas e a distribuição temporal das embolias a partir do início dos sintomas de endocardite, os fatores de risco de embolia, e a sua influência na mortalidade de pacientes com endocardite infecciosa.

Casuística e Métodos

Delineamento - Foram estudados 824 casos consecutivos de endocardite infecciosa, em estudo de coorte de pacientes internados no Instituto do Coração e Hospital Auxiliar de Cotoxó do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de outubro de 1978 a novembro de 2001.

Critérios diagnósticos - a) endocardite infecciosa - Os diagnósticos foram categorizados segundo os critérios prévios [Durack *et al.*, 1994], como definido com base em critérios patológicos, definido com base em critérios clínicos e possível.

b) data do início dos sintomas – foi considerada como a data do primeiro sintoma atribuível à endocardite infecciosa.

c) embolia - O diagnóstico foi baseado em sintomas de disfunção aguda de órgão e sinais clínicos, exames laboratoriais pertinentes indicados pelo médico assistente (ultrassonografia, tomografia computadorizada, arteriografia e ressonância nuclear magnética) de acordo com a necessidade para o diagnóstico, complementados com achados de ato cirúrgico ou de necropsia. As manifestações cutâneas da endocardite não foram categorizadas como embolias.

Critérios de inclusão – foram incluídos no estudo a) pacientes com quadro clínico-laboratorial compatível (febre, cardiopatia predisponente, sopro de insuficiência valvar aguda, manifestações vasculares, identificação do agente etiológico nas hemoculturas, evidência anatômica ou histológica de endocardite infecciosa no ato cirúrgico ou na necropsia) que atendessem aos critérios definido patológico, definido clínico e possível da classificação de Durack [Durack *et al.*, 1994]; b) portadores de endocardite de câmaras cardíacas esquerdas; c) pacientes que sofreram o primeiro episódio de endocardite.

Critérios de exclusão – Foram excluídos a) pacientes com endocardite de câmaras cardíacas direitas - 100 pacientes; b) pacientes nos quais a localização da endocardite infecciosa não pode ser determinada com precisão - 25 pacientes. Dezoito desses pacientes eram portadores de cardiopatia congênita, quatro de prótese valvar e três de valvopatia. Em 21 pacientes não foi demonstrada vegetação no ecocardiograma. Quatro pacientes foram operados e não foi identificada lesão que comprovasse a endocardite. Todos os 25 pacientes receberam alta hospitalar; c) pacientes com quadro clínico que não atendia aos critérios de Durack [Durack *et al.*, 1994]; d) pacientes com episódio repetido de endocardite - 70 pacientes. Portanto, dos 824 episódios, foram excluídos 195, e assim se constituiu a amostra de estudo.

Amostra de estudo – Foram estudados 629 pacientes. Os diagnósticos de endocardite infecciosa foram categorizados como definido por critérios patológicos em 352 (56%) episódios, definido com base em critérios clínicos em 203 (32%) e possível em 74 (12%) episódios.

A idade dos pacientes variou de 2 meses a 83 anos (média 37,9 anos, desvio padrão 17,3); 396 (63%) episódios ocorreram em homens e 233 (37%) em mulheres.

Características clínicas - Os agentes etiológicos foram os estreptococos em 297 (47%) pacientes, os enterococos em 51 (8%), os *Staphylococcus aureus* em 77 (12,6%), os *Staphylococcus epidermidis* em 56 (9%), as bactérias gram-negativas em 33 (5%), os fungos em nove (1,4%), outros microorganismos em 27 (4%). Em 79 (13%) pacientes os agentes etiológicos não foram identificados em razão de hemoculturas negativas.

Em 538 (85%) pacientes havia doença cardíaca prévia. A endocardite infecciosa ocorreu em portadores de valvopatia em 272 (43%) episódios, de doença cardíaca congênita em 29 (5%), e de outras doenças cardíacas em 13 (2%). Em 91 (14%) pacientes não havia evidência de doença cardíaca prévia. Em 224 (36%) episódios a endocardite acometeu portadores de prótese valvar cardíaca.

A localização da endocardite infecciosa foi feita com base no quadro clínico em 145 (23%) episódios, nos achados ecocardiográficos em 128 (20%), nos achados cirúrgicos em 239 (38%) e na necropsia em 117 (19%)

episódios. A endocardite acometeu valva mitral em 274 (43%) pacientes, a valva aórtica em 151 (24%), acometeu prótese valvar em posição mitral em 87 (14%) e prótese valvar em posição aórtica em 117 (19%) pacientes.

As próteses valvares cardíacas (261 próteses em 224 pacientes), em posição mitral foram biológicas em 114 (44%) e metálicas em 10 (4%), e as em posição aórtica foram biológicas em 122 (47%) e metálicas em 15 (5%).

O eletrocardiograma, analisado em 445 (71%) pacientes, revelou ritmo cardíaco sinusal em 383 (86%) episódios, fibrilação atrial em 50 (11%) e outros ritmos em 11 (3%): marcapasso artificial em quatro pacientes, ritmo juncional em três, ritmo atrial ectópico em três e flutter atrial em um paciente.

O ecocardiograma foi analisado em 533 (85%) pacientes: destes em 286 (54%) pacientes foi identificada uma vegetação, em 46 (9%) duas e em 201 (37%) pacientes não foram detectadas vegetações. A dimensão da vegetação detectada no ecocardiograma foi analisada em 59 (11%) pacientes; em 24 episódios o diâmetro da vegetação foi menor que 10 milímetros e em 35 episódios foi maior ou igual a 10 milímetros.

Tratamento - Os pacientes receberam tratamento de acordo com orientações previamente publicadas [Kaye, 1976; Wilson *et al.*, 1980; Alsip *et al.*, 1985; Bisno *et al.*, 1989; Wilson *et al.*, 1995; Bayer *et al.*, 1998]. O tratamento da endocardite foi clínico em 376 (60%) e cirúrgico em 253 (40%) pacientes. Os portadores de prótese metálica, continuaram recebendo tratamento anticoagulante durante a internação.

Letalidade – 163 (26%) pacientes faleceram na internação.

Variáveis estudadas - Foram avaliadas as embolias em relação à idade, ao sexo, ao estado cardíaco, à infecção em valva natural ou prótese, à posição da prótese, ao agente etiológico, ao ritmo cardíaco, às vegetações no ecocardiograma, ao período de tempo decorrido entre o início dos sintomas até a embolia, ao período de tempo decorrido entre o início dos sintomas até a introdução da antibioticoterapia, e a mortalidade.

Análise estatística – A análise descritiva foi feita por meio da distribuição de frequências de embolia em relação às variáveis estudadas.

Para avaliar a distribuição temporal das embolias associada a cada variável, foi estimada a probabilidade de sobrevida livre de embolia, com o emprego do método de Kaplan-Meier [Kleinbaum, 1996]. Com a finalidade de se evitar categorizações pré-estabelecidas, as variáveis contínuas foram divididas em grupos, de acordo com os seus respectivos tercís de distribuição. As comparações foram feitas com testes de *log-rank* e Breslow [Kleinbaum, 1996]. Foi considerado como evento a ocorrência de embolia, e como censura a alta e o óbito.

Para avaliar a mortalidade, a estimativa da probabilidade de sobrevida dos pacientes, tomou em consideração como evento o óbito hospitalar e como censura a alta.

Em seguida, para avaliação do risco de embolia, e depois do risco de óbito dos pacientes, foi feita a análise multivariada, com o emprego do modelo de riscos proporcionais de Cox [Kleinbaum, 1996].

Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$.

Comissão de Ética - o projeto foi aprovado pela Comissão de Avaliação de Projetos de Pesquisa em Seres Humanos do HC-FMUSP.

Resultados

A) Características clínicas –

Frequência – Ocorreram 146 embolias em 133 (21%) pacientes, das quais 63 (47%) foram cerebrais e 57 (43%) foram extracerebrais. Em 13 (21%) pacientes ocorreram embolias cerebrais e extracerebrais. Para o prosseguimento do estudo, no caso de doentes que sofreram mais de uma embolia, foi incluído apenas a primeira embolia. As localizações das embolias extracerebrais são apresentadas no tabela1.

Tabela 1. Distribuição das embolias extracerebrais quanto a localização

Localização	n	%
Membros		
inferior esquerdo	18	31
inferior direito	16	29
inf. esquerdo e direito	3	5
superior direito	3	5
superior esquerdo	1	2
Baço	7	12
Rins	5	9
Intestino	1	2
Retina	1	2
Coronária	2	3

Ocorreram 127 (22%) embolias em 577 pacientes que sofreram episódio único de endocardite, e 6 (12%) no primeiro episódio de endocardite dentre 52 pacientes que sofreram episódios adicionais de endocardite infecciosa.

Idade – Setenta e cinco por cento das embolias ocorreram em pacientes com idade inferior a 52 anos. A distribuição etária dos pacientes que sofreram embolia e a dos pacientes que não sofreram embolia é apresentada na figura 1.

Figura 1. Distribuição etária dos pacientes

Sexo – 89 (22%) embolias ocorreram em homens e 44 (19%) em mulheres.

Estado cardíaco anterior à endocardite - A frequência de embolia quanto ao estado cardíaco está apresentada na tabela 2.

Tabela 2. Frequência de embolias quanto ao estado cardíaco

Estado cardíaco	Embolia	(%)	Total
Valvopatia	51	(19)	272
Cardiopatía congênita	5	(17)	29
Outras cardiopatias	3	(23)	13
Prótese valvar cardíaca	56	(25)	224
Sem cardiopatía prévia	18	(20)	91
Total	133	(21)	629

Tipo de prótese - A distribuição de embolia quanto ao tipo e a localização das próteses valvares está apresentada na tabela 3.

Tabela 3. Distribuição de embolias quanto ao tipo e à posição da prótese.

Tipo de prótese	Embolia	(%)	Total
Biológica			
Posição aórtica	33	(24)	122
Posição mitral	32	(28)	114
Metálica			
Posição aórtica	3	(20)	14
Posição mitral	2	(20)	10
Total	70	(27)	261

Agente etiológico - A frequência mais elevada de embolia foi verificada nos doentes que sofreram endocardite por *Staphylococcus aureus* (tabela 4). Os agentes etiológicos são apresentados no apêndice 1.

Tabela 4. Frequência de embolias quanto ao agente etiológico.

Agente etiológico	Embolia	(%)	Total
Estreptococos	49	(16)	297
Enterococos	5	(10)	51
<i>Staphylococcus aureus</i>	30	(39)	77
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14	(25)	56
Bactérias gram-negativas	8	(24)	33
Fungos	3	(33)	9
Outros microorganismos	6	(22)	27
Hemoculturas negativas	18	(23)	79
Total	133	(21)	629

Ritmo cardíaco – A distribuição das embolia quanto ao ritmo cardíaco no eletrocardiograma está apresentada na tabela 5.

Tabela 5. Distribuição das embolias quanto ao ritmo cardíaco

Ritmo	Embolia	(%)	Total
Sinusal	70	(18)	383
Fibrilação atrial	13	(26)	50
Outros ritmos	1	(8)	11
Total*	83	(19)	444

*a embolia ocorreu em 49 (27%) de 185 pacientes cujo ritmo cardíaco não foi analisado.

Vegetação no ecocardiograma – A frequência de embolia quanto a vegetação no ecocardiograma é apresentada na tabela 6.

Tabela 6. Frequência de embolias quanto à presença e quanto ao número de vegetações no ecocardiograma

Vegetações	Embolia	(%)	Total
Ausente	37	(18)	201
Uma	64	(22)	286
Duas	9	(20)	46
Total*	110	(21)	533

*a embolia ocorreu em 23 (24%) de 96 pacientes cujo ecocardiograma não foi analisado.

A ocorrência de embolias quanto à presença de vegetação na valva mitral, na valva aórtica, e nas próteses em posição mitral e aórtica é apresentada nas tabelas 7 e 8.

Tabela 7. Frequência de embolias em portadores de valva mitral natural ou protética quanto à presença de vegetação

Valva mitral	Embolias	(%)	Total
Natural sem vegetação	49	(18)	266
Natural com vegetação	36	(22)	163
Prótese sem vegetação	13	(22)	60
Prótese com vegetação	12	(27)	44
Total	110	(21)	533

*Em 76 valvas naturais e em 20 próteses o ecocardiograma não foi analisado e a embolia ocorreu em 15 (18%) e em 8 (40%) pacientes respectivamente nestas condições.

Tabela 8. Frequência de embolias em portadores de valva aórtica natural ou protética quanto à presença de vegetação.

Valva aórtica	Embolia	(%)	Total
Natural sem vegetação	61	(21)	289
Natural com vegetação	21	(15)	135
Prótese sem vegetação	14	(19)	73
Prótese com vegetação	14	(39)	36
Total	110	(21)	433

*Em 68 valvas naturais e em 28 próteses o ecocardiograma não foi analisado e a embolia ocorreu em 15 (20%) e 8 (40%) pacientes respectivamente nestas condições.

Modalidade de tratamento – A ocorrência de embolia quanto à modalidade de tratamento clínico ou cirúrgico da endocardite é apresentada na tabela 9.

Tabela 9. Ocorrência de embolias quanto ao tratamento clínico ou cirúrgico.

Tratamento	Embolia	(%)	Total
Clínico exclusivo	72	(19)	376
Cirúrgico	61	(24)	253
Total	133	(21)	629

Letalidade - O óbito hospitalar ocorreu em 163 (26%) pacientes. A ocorrência de embolia nos pacientes que faleceram durante a internação é apresentada na tabela 10.

Tabela 10. Ocorrência de embolias quanto ao óbito hospitalar.

Embolia	Óbito	(%)	Total
Cerebral	33	(52)	63
Extracerebral	12	(21)	57
Cerebral e extracerebral	6	(46)	13
Total	51	(38)	133

Evolução depois da alta hospitalar - 466 (74%) pacientes receberam alta hospitalar. Em 80 (17%) pacientes o óbito ocorreu depois da alta hospitalar, com período de seguimento que variou de 8 dias a 16,9 anos, (média 41,2 meses e desvio padrão 44,9).

B) Distribuição temporal das embolias

Tempo decorrido do início dos sintomas até a embolia - variou de 1 a 236 dias (média 93, desvio padrão 72,8).

Tempo decorrido do início dos sintomas até o início do tratamento - O período do início dos sintomas até a introdução do antibiótico variou de 1 a 489 dias (média 51,6, desvio padrão 62,3); 75% dos pacientes que sofreram embolia, receberam antibióticos até aproximadamente 50 dias após o início dos sintomas (figura 2).

Figura 2. Tempo decorrido do início dos sintomas e o início da antibioticoterapia nos pacientes com ou sem embolia

Distribuição das embolias em relação à antibioticoterapia - 56 (42%) embolias ocorreram antes do início do tratamento antibiótico, 18 (14%) embolias no dia do início do tratamento antibiótico e 59 (44%) ocorreram após o início da antibioticoterapia (Figura 3).

Figura 3. Frequência das embolias quanto ao tempo decorrido desde o início dos sintomas em semanas.

Os valores negativos representam semanas antes do início do tratamento antimicrobiano. Os valores positivos representam as semanas depois do início do tratamento antimicrobiano.

Para a estimativa das probabilidades de sobrevida e dos fatores de risco foram analisados 385 pacientes com dados eletrocardiográficos e ecocardiográficos completos.

C) Probabilidade de sobrevida livre de embolia

Número de episódios de endocardite - A probabilidade de sobrevida livre de embolia não diferiu significativamente quanto ao número de episódios de endocardite (figura 4).

Figura 4. Probabilidade de sobrevida livre de embolia quanto ao número de episódios de endocardite infecciosa.

Idade – A probabilidade de sobrevida livre de embolia não diferiu significativamente em relação à idade categorizada em tercís (figura 5).

Figura 5. Probabilidade de sobrevida livre de embolia quanto aos tercís de idade.

Sexo – A probabilidade de sobrevida livre de embolia não diferiu significativamente quanto ao sexo (figura 6)

Figura 6. Probabilidade de sobrevida livre de embolia quanto ao sexo.

Estado cardíaco anterior à endocardite – A probabilidade de sobrevida livre de embolia não diferiu significativamente quanto ao estado cardíaco (figura 7).

Figura 7. Probabilidade de sobrevida livre de embolia quanto ao estado cardíaco prévio à endocardite.

A probabilidade de sobrevida livre de embolia não diferiu significativamente entre os portadores de próteses mitral, aórtica e pacientes que sofreram endocardite sobre valva natural (figuras 8 e 9)

Figura 8. Probabilidade de sobrevida livre de embolia nos pacientes com endocardite em valva mitral e com endocardite em prótese valvar cardíaca em posição mitral.

Figura 9. Probabilidade de sobrevida livre de embolia nos pacientes com endocardite na valva aórtica e com endocardite em prótese valvar cardíaca em posição áortica.

Agente etiológico – A probabilidade de sobrevida livre de embolias diferiu significativamente quanto aos agentes etiológicos da endocardite (figura 10).

Figura 10. Probabilidade de sobrevida livre de embolia quanto aos agentes etiológicos

Ritmo cardíaco – A probabilidade de sobrevida livre de embolia não diferiu significativamente nos pacientes com endocardite infecciosa quanto ao ritmo cardíaco no eletrocardiograma (figura 11).

Figura 11. Probabilidade de sobrevida livre de embolia quanto ao ritmo cardíaco

Vegetação no ecocardiograma – A probabilidade de sobrevida livre de embolia não diferiu significativamente quanto ao achado de vegetações no ecocardiograma (figura 12).

Figura 12. Probabilidade de sobrevida livre de embolia quanto a presença e número de vegetações no ecocardiograma.

A probabilidade de sobrevida livre de embolia quanto a presença de vegetação no ecocardiograma diferiu significativamente quando a infecção ocorreu na valva mitral ou em prótese valvar mitral (figura 13) e quando ocorreu na valva aórtica ou em prótese valvar aórtica (figura 14).

Figura 13. Probabilidade de sobrevida livre de embolia quanto a vegetação no ecocardiograma nas endocardites em valva mitral ou em prótese valvar cardíaca em posição mitral.

Figura 14. Probabilidade de sobrevida livre de embolia quanto a vegetação no ecocardiograma nas endocardites em valva aórtica ou em prótese valvar cardíaca em posição aórtica.

Modalidade de tratamento – A probabilidade de sobrevida livre de embolia não diferiu significativamente quanto à modalidade clínica ou cirúrgica do tratamento (figura 15).

Figura 15. Probabilidade de sobrevida livre de embolia quanto ao tratamento

Tempo decorrido entre o início dos sintomas e o início do tratamento –

A probabilidade de sobrevida livre de embolia diferiu significativamente quanto ao tempo decorrido entre o início dos sintomas até a introdução do antibiótico categorizado em tercís (figura 16).

Figura 16. Probabilidade de sobrevida livre de embolia quanto ao tempo decorrido do início dos sintomas até o início da antibioticoterapia categorizado em tercís.

D) *Risco de embolia*

Número de episódios de endocardite infecciosa – O risco de embolia não diferiu significativamente quanto ao número de episódios de endocardite ($p= 0,084$).

Idade e sexo - O risco de embolia não diferiu significativamente quanto à idade categorizada em tercís, e quanto ao sexo.

Estado cardíaco anterior à endocardite – O risco de embolia não diferiu significativamente quanto aos diferentes estados cardíacos estudados - valvopatias, cardiopatias congênitas, outras cardiopatias, pacientes sem cardiopatia prévia e portadores de prótese valvar cardíaca.

Tipo de prótese – O risco de embolia não diferiu significativamente quanto ao tipo de prótese cardíaca, metálica ou biológica.

Agente etiológico – O risco de embolia triplicou nos pacientes com endocardite por *Staphylococcus aureus*, em relação aos outros agentes etiológicos estudados (risco relativo 2,97; intervalo de confiança 95% 2,2 – 3,9; $p= 0,0002$).

Ritmo cardíaco - O risco de embolia não diferiu significativamente quanto ao ritmo cardíaco fibrilação atrial e outros ritmos cardíacos quanto comparado aos pacientes com ritmo sinusal.

Vegetações no ecocardiograma – O risco de embolia não diferiu significativamente quanto à presença, e nem quanto ao número de vegetações identificadas no ecocardiograma.

Valvas naturais e próteses - O risco de embolia nos pacientes com endocardite sobre prótese mitral com vegetação no ecocardiograma foi 2,43 vezes maior do que nos pacientes com endocardite em valva mitral com ou sem vegetação e sobre prótese mitral sem vegetação no ecocardiograma (risco relativo 2,4; intervalo de confiança 95% 1,6 – 3,6; $p=0,0256$).

O risco de embolia nos pacientes com endocardite sobre prótese aórtica com vegetação no ecocardiograma foi 3,27 vezes maior do que nos pacientes com endocardite sobre valva aórtica com ou sem vegetação e prótese valvar aórtica sem vegetação (risco relativo 3,3; intervalo de confiança 95% 2,1 – 4,9; $p= 0,0041$).

Tratamento – O risco de embolia não diferiu significativamente quanto a modalidade do tratamento, cirúrgico ou clínico.

Tempo decorrido entre o início dos sintomas e o tratamento – O risco de embolia diminuiu conforme o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o tratamento aumentou (risco relativo = 0,99; intervalo de confiança 95% = 0,98 – 0,99; $p = 0,0003$).

E) Risco de óbito

Letalidade – A probabilidade de sobrevida diferiu significativamente nos pacientes que sofreram embolia em relação aos que não sofreram embolia (figura 17).

Figura 17. Probabilidade de sobrevida quanto à ocorrência de embolia

O risco de óbito hospitalar foi significativamente maior nos doentes que sofreram embolia (risco relativo 2,01; intervalo de confiança 95% 1,6 – 2,6; $p < 0,0001$).

Discussão

Optamos por estudar o primeiro episódio de endocardite infecciosa de cada paciente, em razão de o eventual segundo episódio não poder ser considerado independente, pois a endocardite prévia é fator de risco para novo episódio [Ivert *et al.*, 1984; Mansur *et al.*, 2001]. É interessante notar que em outros estudos foram incluídos mais de um episódio de endocardite por paciente [Steckelberg *et al.*, 1991; Vilacosta *et al.*, 2002].

Todas embolias no presente estudo foram sintomáticas. Devemos considerar que as embolias podem permanecer assintomáticas. De fato, em estudo que pesquisou rotineiramente embolia arterial por meio de extensa investigação diagnóstica em 68 pacientes, revelou embolia em 51% dos pacientes, números superiores aos encontrados em publicações mais recentes, e semelhantes aos estudos que analisaram achados de necropsia [Grinberg *et al.*, 1980]. Entretanto, não se demonstrou diferença na mortalidade, e não foi recomendada a pesquisa rotineira de embolia assintomática recorrendo a exames complementares em doentes com endocardite (Millaire *et al.*, 1997).

A frequência de embolia arterial sintomática nos portadores de endocardite infecciosa foi 21% (146 embolias em 133 pacientes). Em outras casuísticas, a incidência variou de 21 a 61% dos pacientes [Cates e Christie, 1951; Pelletier e Petersdorf, 1977; Watanakunakorn e Burkert, 1993; Wolf *et al.*, 1995; Vilacosta *et al.*, 2002]. Portanto nossa incidência está no limite inferior das previamente publicadas, o que tem sido tendência nos estudos

mais recentes e pode ser explicado pela melhora nos métodos diagnósticos e no tratamento medicamentoso.

Houve repetição de embolia em menos de 10% dos pacientes, sugerindo que essa ocorrência seja menos freqüente do que a primeira embolia.

A distribuição das embolias nesta casuística revelou 70 (53%) embolias para o cérebro e 76 (47%) foram extracerebrais. Em outros estudos, os eventos embólicos acometeram o cérebro em até 52% [Cates e Christie, 1951; Pelletier e Petersdorf, 1977; Mügge *et al.*, 1989; Jaffe *et al.*, 1990; Steckelberg *et al.*, 1991; Watanakunakorn e Burkert, 1993; Wolf *et al.*, 1995; Roder *et al.*, 1997; Kjerulf *et al.*, 1998, Heiro *et al.*, 2000; Vilacosta *et al.*, 2002], e extracerebrais em até 51% [Cates e Christie, 1951; Pelletier e Petersdorf, 1977; Mügge *et al.*, 1989; Jaffe *et al.*, 1990; Ting *et al.*, 1990; Vilacosta *et al.*, 2002]. Com base em nossa observação, e também na literatura, a ocorrência de embolia cerebral e extracerebral apresentam freqüências próximas de 50%.

A incidência de embolia não diferiu quanto à idade ou quanto ao sexo, de modo semelhante a outras observações [Sanfilippo *et al.*, 1991; Wolf *et al.*, 1995; Vilacosta *et al.*, 2002]. Portanto, idade e sexo não foram fatores associados à embolia.

Quanto ao estado cardíaco prévio ao episódio de endocardite infecciosa, não encontramos diferença significativa na distribuição e no risco de embolia entre os pacientes portadores de valvopatia, próteses valvares, cardiopatias congênitas e outras cardiopatias, quando comparados aos

pacientes sem evidência de cardiopatia prévia. Resultados semelhantes foram encontrados por alguns autores [Mügge *et al.*, 1989; Sanfilipo *et al.*, 1991; Siddiq *et al.*, 1996; Heiro *et al.*, 2000; Vilacosta *et al.*, 2002]. Outros estudos demonstraram que as embolias foram mais comuns nos pacientes com endocardite que acometeram valvas naturais [Schulz *et al.*, 1996].

O risco de embolia não diferiu significativamente quanto ao tipo de prótese; resultado diferente do achado que as complicações embólicas mais comuns entre as próteses valvares foram nas mecânicas do que nas biopróteses [Wolff *et al.*, 1995]. Nesta casuística, o número de próteses metálicas foi pequeno (25), o que limita a observação.

Na presente casuística, os pacientes portadores de endocardite por *Staphylococcus aureus* apresentaram risco de sofrerem embolia quase três vezes maior quando comparado aos pacientes com endocardite causada por outros agentes etiológicos. Estes achados estão de acordo com alguns estudos [Jones e Siekert, 1989; Wolff *et al.*, 1995; Gillinov *et al.*, 1996; Kjerulf *et al.*, 1998, Heiro *et al.*, 2000], porém outros autores associaram uma maior incidência de embolias à outros agentes etiológicos, como por exemplo *Hemophilus influenza* [Jaffe *et al.*, 1990]; estreptococo do grupo *viridans* [Steckelberg *et al.*, 1991]; hemoculturas negativas [Jones e Siekert, 1989; Kjerulf *et al.*, 1998]. Alguns autores sugeriram que não houve relação entre o agente etiológico da endocardite infecciosa e a ocorrência de eventos embólicos [Mügge *et al.*, 1989; Delahaye *et al.*, 1995; Vilacosta *et al.*, 2002].

Neste estudo, o risco de embolia não diferiu significativamente quanto ao ritmo cardíaco dos pacientes identificado no eletrocardiograma. Outro

estudo também não encontrou diferença na frequência de embolia quanto ao ritmo cardíaco (Vilacosta *et al.*, 2002). Portanto a presença de fibrilação atrial, não foi um fator de risco para eventos embólicos, nos portadores de endocardite infecciosa, reiterando que os mecanismos de embolia são diferentes nos pacientes com endocardite e nos pacientes com fibrilação atrial.

A frequência de embolia foi menor nos pacientes em que não foram identificadas vegetações no ecocardiograma, porém não atingiu significância estatística. Alguns estudos associaram a presença de vegetação no ecocardiograma com uma maior frequência de embolia nos pacientes com endocardite [Buda *et al.*, 1986; Mügge *et al.*, 1989; Jaffe *et al.*, 1990; Rohmann *et al.*, 1992; Tischler and Vaitkus, 1997], e de acordo com nossos resultados, outros autores não evidenciaram tal associação [Lutas *et al.*, 1986; Steckelberg *et al.*, 1991; Sanfilippo *et al.*, 1991; Heinle *et al.*, 1994; De Castro *et al.*, 1997]. Portanto a presença de vegetação identificada no ecocardiograma não se mostrou um bom preditor de risco para embolia arterial nos pacientes com endocardite infecciosa.

Os nossos dados revelaram que em pacientes com vegetação de dimensão maior que 10 milímetros, o risco de embolia não diferiu significativamente quando comparado aos pacientes com vegetações menores que 10 milímetros. Em outros estudos a associação entre maior incidência de embolia com o tamanho da vegetação, particularmente em pacientes com endocardite em valva mitral nativa com vegetação maior que 10 milímetros de diâmetro foi altamente sensível em identificar pacientes

com maior risco de eventos embólicos [Mügge *et al.*, 1989; SanFilippo *et al.*, 1991; Vilacosta *et al.*, 2002], porém não se verificou esta correlação em outros estudos [Lutas *et al.*, 1986; Jaffe *et al.*, 1990; Steckelberg *et al.*, 1991; De Castro *et al.*, 1997; Rolder *et al.*, 1997]. Como nossos achados foram baseados em 11% dos episódios, e o delineamento do nosso estudo não foi planejado com esta finalidade, inferências mais abrangentes ficam limitadas.

Na casuística ora estudada, o risco de um paciente ter embolia sendo portador de endocardite infecciosa sobre prótese em posição mitral e aórtica, com vegetação identificada no ecocardiograma, foi respectivamente 2,4 e 3,2 vezes maior que os pacientes com endocardite infecciosa em valva natural ou em prótese sem vegetação identificada no ecocardiograma. Alguns autores associaram a valva acometida pela endocardite com a ocorrência de embolia [Jaffe *et al.*, 1990; Delahaye *et al.*, 1995; Roder *et al.*, 1997]. Outros estudos não demonstraram tal associação [Steckelberg *et al.*, 1991; De Castro *et al.*, 1997; Vilacosta *et al.*, 2002]. Portanto o risco de embolia em pacientes com endocardite infecciosa é maior nos portadores de prótese valvar com vegetação identificada no ecocardiograma.

O tratamento foi cirúrgico em 253 (40%) pacientes e a ocorrência de embolia não diferiu significativamente em relação ao tratamento clínico. Em outros estudos a frequência de tratamento cirúrgico foi de até 70% [Jaffe *et al.*, 1990]; embora previamente tenha sido recomendado que um segundo evento embólico seja uma forte indicação de tratamento cirúrgico (Alsip *et al.*, 1985), nesse estudo, a repetição da embolia ocorreu em menos de 10% dos casos.

Em nossos pacientes o tempo decorrido entre o início dos sintomas e a introdução do antibiótico foi de 1 a 489 dias (média 51,6, desvio padrão 62,3), superior às citadas na literatura, com médias de 25 a 33 dias [Kjerulf *et al.*, 1998]. Um estudo revelou que o menor intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a introdução dos antibióticos esteve presente nos pacientes com evolução fatal em relação aos pacientes que sobreviveram [Kjerulf *et al.*, 1998]. Outro estudo revelou que os fatores que contribuem para um maior período entre o início dos sintomas e a internação em alguns pacientes incluem: a baixa gravidade dos sintomas, uma forma mais benigna da doença, a ausência de complicações, o retardo do paciente em procurar atendimento médico, o uso de antibiótico prévio à internação e também a dificuldade diagnóstica da doença na sua forma mais insidiosa. Revelou também que o período entre o início dos sintomas e a internação foi menor quando a endocardite acometeu próteses valvares, foi causada por *Staphylococcus aureus* ou quando foi fatal [Issa *et al.*, 2002]. Neste estudo, o período do início dos sintomas até a introdução do antibiótico apresentou razão de risco 0,99, o que significa que para cada dia em que a introdução do antibiótico foi retardado houve uma redução de risco para embolia arterial da ordem de 1%. Este achado sugere que pela maior gravidade dos pacientes, os que foram tratados mais precocemente eram portadores de endocardite aguda e apresentaram um risco maior de sofrerem embolias.

A distribuição temporal das embolias neste estudo apresentou também frequência decrescente, após o início dos sintomas, o evento ocorreu até o final da segunda semana em 35 pacientes, portanto 82% dos

eventos embólicos ocorreram até o décimo quinto dia após a introdução do antibiótico. Alguns estudos demonstraram que a embolia apresentou distribuição decrescente após a introdução do tratamento antimicrobiano eficaz [Steckelberg *et al.*, 1991; Vilacosta *et al.*, 2002]. As embolias que ocorreram antes da hospitalização foram mais comuns quando associados a endocardite em próteses valvares causados pelo *S. aureus* [Wolf *et al.*, 1995]. Outros autores relatam que embolia persistente ou recorrente sugere tratamento antibiótico insuficiente. [Gillinov *et al.*, 1996; Vlessis *et al.*, 1997]. As embolias sistêmicas, em alguns estudos ocorreram precocemente na infecção [Cates e Christie, 1951; Gillinov *et al.*, 1996] ou na evolução [Jones e Siekert, 1989; Mansur *et al.*, 1990] ou após o tratamento com sucesso [Morgan e Bland, 1959; Ziment, 1969]. Portanto nesta casuística, demonstramos que o caráter decrescente da frequência das embolias já se manifesta a partir do início dos sintomas e antes do início do tratamento.

A mortalidade foi maior nos pacientes com embolia cerebral com óbito em 40 (63%) pacientes, superior ao descrito na literatura e, nos episódios com embolia extracerebral o óbito ocorreu em 22 (39%) pacientes. Quando ocorreram embolias tanto cerebrais quanto extracerebrais no mesmo episódio o óbito ocorreu em 54%. Em outros estudos, a mortalidade dos pacientes com endocardite, que apresentaram embolias para sistema nervoso central variou de 21 a 58% [Harris e Cobbs, 1996]. Em um estudo, a mortalidade foi 34% nos doentes que sofreram embolia no cérebro, comparado com 17% nos casos sem embolia, e nos casos com embolias extracerebrais a mortalidade foi de 39% [Delahaye *et al.*, 1995]. Em outro

estudo a mortalidade foi maior em consequência de embolias cerebrais e coronárias, a embolia foi causa direta de óbitos em 4,8% dos casos [Pelletier e Petersdorf, 1977]. A mortalidade em pacientes com endocardite em prótese valvar causada por *Staphylococcus aureus* foi cinco vezes maior do que nos pacientes com endocardite em prótese valvar causada por outros agentes [Wolff *et al.*, 1995]. Portanto a frequência das complicações foram maiores nos casos fatais de endocardite infecciosa, sugerindo que estas estejam associadas a pior evolução.

O risco de óbito hospitalar nos pacientes com endocardite infecciosa duplicou naqueles que sofreram embolia. A embolia arterial foi também fator de risco de óbito em outro estudo [Pruitt *et al.*, 1978; Jaffe *et al.*, 1990; Roder *et al.*, 1997; Heiro *et al.*, 2000], diferente de outro no qual a associação da mortalidade com embolia não foi observada [Watanakunakorn e Burkert, 1993; Aranki *et al.*, 1995; Millaire *et al.*, 1997; Vilacosta *et al.*, 2002]. Portanto embora a maior mortalidade tenha se verificado nesta casuística, não é possível generalizar este dado para outras experiências. É possível que outras variáveis tenham contribuído para este achado (outros ritmos cardíacos, idade, agente etiológico específico, estado cardíaco ou modalidade de tratamento), ou que ainda outros marcadores não identificados possam estar operantes.

Limitações do estudo – A) a extensão do estudo num longo período de tempo, apesar de muitas vantagens, tem algumas dificuldades metodológicas, pois tanto os critérios como os métodos diagnósticos, assim como as orientações para tratamento clínico e cirúrgico sofrem modificações com o avanço das drogas, de novas técnicas cirúrgicas e da evolução tecnológica;

b) diferentes técnicas ecocardiográficas empregadas, refletindo o avanço tecnológico dos métodos de imagem, o que dificulta a homogeneidade na caracterização da vegetação e por conseguinte a comparação entre os achados de exames realizados em épocas diferentes; outra limitação é a variação inter-observador, que é difícil de ser evitada e quantificada em casuísticas numerosas e com observações por períodos prolongados;

c) os pacientes foram submetidos, de acordo com as orientações disponíveis em cada época, a diferentes protocolos de tratamento, seja clínico ou cirúrgico; d) as oscilações epidemiológicas ligadas a fatores locais, pode limitar a interpretação dos achados em casuísticas com observação longa.

Conclusões

A distribuição temporal das embolias revelou ocorrência decrescente no curso da doença, a partir do início dos sintomas, mesmo antes do início do tratamento antibiótico e o índice de recorrência da embolia foi menor que 10%.

O risco de embolia triplicou nos pacientes com endocardite causada por *Staphylococcus aureus*, em relação aos pacientes com endocardite causada por outros agentes etiológicos.

O risco de embolia duplicou nos pacientes com endocardite infecciosa em prótese valvar mitral com vegetação identificada no ecocardiograma, em relação aos pacientes com endocardite em valva mitral natural ou prótese mitral sem vegetação.

O risco de embolia triplicou nos pacientes com endocardite infecciosa em prótese valvar aórtica com vegetação identificada no ecocardiograma, em relação aos pacientes com endocardite em valva aórtica natural ou prótese aórtica sem vegetação.

O risco de óbito hospitalar duplicou nos pacientes que sofreram embolia arterial sistêmica.

Referências bibliográficas

ALSIP, S. G.; BLACKSTONE, E. H.; KIRKLIN, J. W.; COBBS, C. G.

Indications for cardiac surgery in patients with active infective endocarditis. **Am. J. Med.**, v. 78 (Suppl 6B), p. 138- 48, 1985.

ARANKI, S. F.; ADAMS, D. H.; RIZZO, R. J.; COUPER, G. S.; SULLIVAN, T.

E.; COLLINS, J. J.; COHN, L.H. Determinants of early mortality and late survival in mitral valve endocarditis. **Circulation**, v. 92 (Suppl. II), p. II 143- 9, 1995.

ARANKI, S. F.; SANTINI, F.; ADAMS, D. H.; RIZZO, R. J.; COUPER, G. S.;

KINCHLA, N. M.; GILDEA, J. S.; COLLINS, J. J.; COHN, L. H.; Aortic valve endocarditis - Determinants of early survival and late morbidity. **Circulation**, v. 90 (Part 2), p. II 175- 82, 1994.

ASSEF, M. A. S.; GANDRA, S. M. A.; FRANKEN, R. A.; RIVETTI, L. A.;

MIYAZAKI, N. A.; CHIH, L. Y.; BORBA, M. F.; GIAVINA-BIANCHI JR, P. F. Endocardite infecciosa. Estudo de 83 casos no hospital da Santa Casa de São Paulo. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 56, p. 193- 9, 1991.

BAYER, A. S.; BOLGER, A. F.; TAUBERT, K. A.; WILSON, W.;

STECKELBERG, J.; KARCHMER, A. W.; LEVISON, M.; CHAMBERS, H.

F.; DAJANI, A. S.; GEWITZ, M. H.; NEWBURGER, J. W.; GERBER, M.

A.; SCHULMAN, S. T.; PALLASCH, T. J.; GAGE, T. W.; FERRIETI, P.

From an Ad Hoc writing group of the Committee on Rheumatic Fever,

Endocarditis, and Kawasaki Disease, American Heart Association.

Diagnosis and manegement of infective endocarditis and its

complications. **Circulation**, v. 98, p. 2936- 48, 1998.

BERLIN, J. A.; ABRUTYN, E.; STROM, B. L.; KINMAN, J. L.; LEVISON, M.

E.; KORZENIOWSKI, O. M.; FELDMAN, R. S.; KAYE, D. Incidence of

infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988- 1990. **Am. J.**

Cardiol., v. 76, p. 933- 6, 1995.

BISNO, A. L., DISMUKES, W.E., DURACK, D.T., et al. Antimicrobial

treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci,

enterococci and staphylococci. **J.A.M.A.**, v. 261, p. 1471-7, 1989.

BUDA, A. J.; ZOTZ, R. J.; LEMIRE, M. S.; BACH, D. S. Prognostic

significance of vegetation detected by two-dimensional echocardiography

in infective endocaditis. **Am. Heart J.**, v. 112, p. 1291- 7, 1986.

- CAPUTO, G. M.; ARCHER, G. L.; CALDERWOOD, S. B.; DINUBILE, M. J.; KARCHMER, A. W. Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci – clinical and microbiologic features. **Am. J. Med.**, v. 83, p. 619- 25, 1987.
- CATES, J. E.; CHRISTIE, R. V. Subacute bacterial endocarditis. A review of 442 patients treated in 14 centers appointed by the Penicillin Trials Committee of the Medical Research Council. **Quart. J. Med.**, v. 78, p. 93-130, 1951.
- DE CASTRO, S.; MAGNI, G.; BENI, S.; CARTONI, D.; FIORELLI, M.; VENDITTI, M.; SCHATZ, S. L.; FEDELE, F.; PANDIAN, N. G. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. **Am. J. Cardiol.**, v. 80, p. 1030-4, 1997.
- DELAHAYE, F.; GOULET, V.; LACASSIN, F.; ECOCHARD, R.; SELTON-SUTY, C.; HOEN, B.; ETIENNE, J.; BRIANÇON, S.; LEPORT, C. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A 1-year survey. **Eur. Heart J.**, v. 16, p. 394- 401, 1995.

DURACK, D. T.; LUKES, A. S.; BRIGHT, D. K.; DUKE ENDOCARDITIS

SERVICE. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. **Am. J. Med.**, v. 96, p. 200- 9, 1994.

EGEBLAD, H.; WENNEVOLD, A.; BERNING, J.; LAURIDSEN, P. Mitral

valve replacement in infective endocarditis as prophylaxis against embolism. Identification of patients at risk by 2-dimensional echocardiography. **Eur. J. Cardiol.**, v. 10, p. 369- 73, 1979.

FARINA, G.; VITALE, N.; PIAZZA, L.; DE VIVO, F.; LUCA, L.; COTRUFO, M.

Long term results of surgery for prosthetic valve endocarditis. **J. Heart Valve Dis.**, v. 3, p. 165- 71, 1994.

GILLINOV, A. M.; SHAH, R. V.; CURTIS, W. E.; STUART, R. S.; CAMERON,

D. E.; BAUMGARTNER, W. A.; GREENE, P. S. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. **Ann. Thorac. Surg.**, v. 61, p. 1125- 30, 1996.

GOLDMAN, M. E.; FISHER, E. A.; WINTERS, S.; REICHSTEIN, R.;

STAVILE, K.; GORLIN, R.; FUSTER, V. Early identification of patients with native valve infectious endocarditis at risk for major complications by initial clinical presentation and baseline echocardiography. **Int. J. Cardiol.**, v. 52, p. 257-64, 1995.

GRIFFIN, M. R.; WILSON, W. R.; EDWARDS, W. D.; O'FALLON, W. M.;

KURLAND, L. T. Infective endocarditis, Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1981. **J.A.M.A.**, v. 254, p. 1199- 1202, 1985.

GRINBERG, M.; YAMANO, J. S.; LOPES, E. A.; MANSUR, A. J.; CURIATI,

J. A. E.; MACRUZ, R.; DECOURT, L. V. Aspectos anatomopatológicos da endocardite infecciosa. Análise de 80 casos submetidos à necropsia.

Arq. Bras. Cardiol., v. 35, p. 403- 11, 1980.

HARRIS, P. S.; COBBS, C. G. Cardiac, cerebral and vascular complications

of infective endocarditis. **Cardiol. Clin.**, v. 14, p. 437- 50, 1996.

HEINLE, S.; WILDERMAN, N.; HARRISON, K.; WAUGH, R.; BASHORE, T.;

NICELY, M.; DURACK, D.; KISSLO, J.; AND DUKE ENDOCARDITIS

SERVICE. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis. **Am. J. Cardiol.**, v. 74, p. 799-

801, 1994.

HEIRO, M.; NIKOSKELAINEN, J.; ENGBLOM, E.; KOTILAINEN, E.;

MARTTILA, R.; KOTILAINEN, P. Neurologic manifestation of infective endocarditis – a 17-years experience in a teaching hospital in Finland.

Arch. Intern. Med., v. 160, p. 2781- 7, 2000.

HOGSEVİK, H.; OLAISSON, L.; ANDERSSON, R.; LINDBERG, J.; ALESTIG, K.

Epidemiologic aspects of infective endocarditis in na urban population. A
5-year prospective study. **Medicine (Baltimore)**, v. 74, p. 324- 39, 1995.

ISSA, V. S.; FABRI JR, J.; POMERANTZEFF, P. M. A.; GRINBERG, M.;

PEREIRA-BARRETO, A. C.; MANSUR, A. J. Duration of symptoms in
patients with infective endocarditis. **Int. J. Cardiol.**, (*in press*)

IVERT, T. S. A.; DISMUKES, W. E.; COBBS, G.; BLACKSTONE, E. H.;

KIRKLIN, J. W.; BERGDAHL, L. A. L. Prosthetic valve endocarditis.
Circulation, v. 69, p. 223- 32, 1984.

JAFFE, W. M.; MORGAN, D. E.; PEARLMAN, A. S.; OTTO, C. M. Infective

endocarditis, 1983-1988: Echocardiographic findings and factors
influencing morbidity and mortality. **J. Am. Col. Cardiol** , v. 15, p. 1227-
33, 1990.

JONES JR, H. R.; SIEKERT, R. G. Neurological manifestations of infective

endocarditis. Review of clinical and therapeutic challenges. **Brain**, v. 112,
p. 1295- 315, 1989.

KAYE D. Cure rates and long-term prognosis. In: **Kaye, D., editor.**

Infective endocarditis. Baltimore: University PaRk Press, p. 201- 11,
1976.

KLEINBAUM, D. G. **Survival analysis: a self-learning text**. New York: Springer-Verlag. 324p., 1996.

KITTS, D.; BONGARD, F. S.; KLEIN, S. R. Septic embolism complicating infective endocarditis. **J. Vasc. Surg.**, v. 14, p. 480- 7, 1991.

KJERULF, A.; TVEDE, M.; ALDERSHVILE, J.; HOIBY, N. Bacterial endocarditis at a tertiary hospital – How do we improve diagnosis and delay of treatment? A retrospective study of 140 patients. **Cardiology**, v. 89, p. 79- 86, 1998

LINDNER, J. R.; CASE, A.; DENT, J. M.; ABBOTT, R. D.; SCHELD, W. M.; KAUL, S. Diagnostic value of echocardiography in suspected endocarditis – An evaluation based on the pretest probability of disease. **Circulation**, v. 93, p. 730- 6, 1996.

LUTAS, E. M.; ROBERTS, R. B.; DEVEREUX, R. B.; PRIETO, L. M. Relation between the presence of echocardiographic vegetations and the complication rate in infective endocarditis. **Am. Heart. J.**, v. 112, p. 107- 13, 1986.

MANSUR, A. J. Avaliação da probabilidade de óbito em portadores de endocardite infecciosa. **Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**. 1987

MANSUR, A. J., DAL-BO, C. M. R., FUKUSHIMA, J. T., ISSA, V. S.,

GRINBERG, M., POMERANTZEFF, P. M. A. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. **Am. Heart J.**, v. 141, p. 78-86, 2001.

MANSUR, A. J.; GRINBERG, M.; BELLOTTI, G.; JATENE, A.; PILEGGI, F.

Infective endocarditis in the 1980s: Experience at a heart hospital. **Clin. Cardiol.**, v. 13, p. 623- 30, 1990.

MANSUR, A. J.; GRINBERG, M.; LUZ, P. L.; BELLOTTI, G. The

complications of infective endocarditis. A reappraisal in the 1980s. **Arch. Intern. Med.**, v 152, p. 2428- 32, 1992.

MILLIAIRE, A.; LEROY, O.; GADAY, V.; GROOTE, P.; BEUSCART, C.;

GOULLARD, L.; BEAUCAIRE, G.; DUCLOUX, G. Incidence and prognosis of embolic events and metastatic infections in infective endocarditis. **Eur. Heart J.**, v. 18, p. 677- 84, 1997.

MORGAN, W. L.; BLAND, E. F. Bacterial endocarditis in the antibiotic era

with special reference to the later complications. *Circulation*, v. 19, p. 753- 65, 1959.

MÜGGE, A.; DANIEL, W. G.; FRANK, G.; LICHTLEN, P. R.

Echocardiography in infective endocarditis: Reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 14, p. 631- 8, 1989.

ORTIZ, J.; GRINBERG, M.; MANSUR, A. J.; BARBATO, A.; DEL NERO JR,

E.; PILEGGI, F. Confirmação anátomo-patológica do valor da ecocardiografia no diagnóstico da endocardite infecciosa. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 41, p. 379- 84, 1983.

PELLETIER JR, L. P.; PETERSDORF, R. G. Infective endocarditis: A review of 125 cases from the university of Washington hospitals, 1963-72.

Medicine (Baltimore), v. 56, p. 287- 313, 1977.

PRUITT, A. A.; RUBIN, R. H.; KARCHMER, A. W.; DUNCAN, G. W.

Neurologic complications of bacterial endocarditis. **Medicine (Baltimore)**, v. 57, p. 329- 43, 1978.

RICHARDSON, J. V.; KARP, R. B.; KIRKLIN, J. W.; DISMUKES, W. E.

Treatment of infective endocarditis: A 10-years comparative analysis. **Circulation**, v. 58, p. 589- 97, 1978.

- RODER, B. L.; WANDALL, D. A.; ESPERSEN, F.; FRIMODT-MOLLER, N.; SKINHOJ, P.; ROSDAHL, V. T. Neurologic manifestations in *Staphylococcus aureus* endocarditis: A review of 260 bacteremic cases in nondrug addicts. **Am. J. Med.**, v. 102, p. 379- 86, 1997.
- ROHMANN, S.; ERBEL, R.; GÖRGE, G.; MAKOWSKI, T.; MOHR-KAHALY, S.; NIXDORFF, U.; DREXLER, M.; MEYER, J. Clinical relevance of vegetation localization by transesophageal echocardiography in infective endocarditis. **Eur. Heart J.**, v. 12, p. 446-52, 1992.
- RUIZ JR, E.; SCHIRMBECK, T.; FIGUEIREDO, L. T. M. Estudo sobre endocardite infecciosa em Ribeirão Preto, SP – Brasil. Análise de casos ocorridos entre 1992 e 1997. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 74, p. 217- 24, 2000.
- SANFILIPPO, A. J.; PICARD, M. H.; NEWELL, J. B.; ROSAS, E.; DAVIDOFF, R.; THOMAS, J. D.; WEYMAN, A. E. Echocardiography assessment of patients with infectious endocarditis: Prediction of risk for complications. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 18, p. 1191- 9, 1991.
- SCHULZ, R.; WERNER, G. S.; FUCHS, J. B.; ANDREAS, S.; PRANGE, H.; RUSCHEWSKI, W.; KREUZER, H. Clinical outcome and echocardiographic findings of native and prosthetic valve endocarditis in the 1990s. **Eur. Heart J.**, v. 17, p. 281-8, 1996.

SIDDIQ, S.; MISSRI, J.; SILVERMAN, D. I. Endocarditis in an urban hospital in the 1990s. **Arch. Intern. Med.**, v. 156, p. 2454- 8, 1996.

SMITH, R. H.; RADFORD, D. J.; CLARK, R. A.; JULIAN, D. G. Infective endocarditis: a survey of cases in the South-East region of Scotland, 1969- 72. **Thorax**, v. 31, p. 373- 9, 1976.

STECKELBERG, J. M.; MURPHY, J. G.; BALLARD, D.; BAILEY, K.; TAJIK, A. J.; TALIERCIO, C. P.; GIULIANI, E. R.; WILSON, W. R. Emboli in infective endocarditis: The prognostic value of echocardiography. **Ann. Intern. Med.**, v. 114, p. 635- 40, 1991.

TING, W.; SILVERMAN, N. A.; ARZOUMAN, D. A.; LEVITSKY, S. Splenic septic emboli in endocarditis. **Circulation**, v. 82 (Suppl. IV), p. IV 105- 9, 1990.

TISCHLER, M. D.; VAITKUS, P. T. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: A meta-analysis. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 10, p. 562- 8, 1997.

VIEIRA, M. L. C. O ecocardiograma transtorácico e transesofágico na avaliação de pacientes com suspeita diagnóstica de endocardite infecciosa. **Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, 2001

VILACOSTA, I.; GRAUPNER, C.; ROMÁN, J. A. S.; SARRIÁ, C.;

RONDEROS, R.; FERNÁNDEZ, C.; MANCINI, L.; SANZ, O.;

SANMARTIN, J. V.; STOERMANN, W. Risk of embolization after

institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. **J. Am. Coll.**

Cardiol., v. 39, p. 1489- 95, 2002.

VLESSIS, A. A.; KHAKI, A.; GRUNKEMEIER, G. L.; LI, H. H.; STAR, A.

Risk, diagnosis and management of prosthetic valve endocarditis: a

review. **J. Heart Valve Dis.**, v. 6, p. 443- 65, 1997.

VOGLER, W. R.; DORNEY, E. R.; BRIDGES, H. A. Bacterial endocarditis.

A review of 148 cases. **Am. J. Med.**, v. 32, p. 910- 21, 1962.

VON REYN, C. F.; LEVY, B. S.; ARBEIT, R. D.; FRIELAND, G.;

CRUMPACKER, C. S. Infective endocarditis: An analysis based on strict

case definitions. **Ann. Intern. Med.**, v. 94, p. 505-18, 1981.

WATANAKUNAKORN, C.; BURKERT, T. Infective endocarditis at a large

community teaching hospital, 1980 – 1990. A review of 210 episodes.

Medicine (Baltimore), v. 72, p. 90- 102, 1993.

WILSON, W. R.; KARCHMER, A. W.; DAJANI, A. S.; TAUBERT, K. A.;
BAYER, A.; KAYE, D.; BISNO, A. L.; FERRIERI, P.; SHULMAN, S. T.;
DURACK, D. T. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis
due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK
microorganisms: American Heart Association. **J.A.M.A.**, v. 274, p. 1706-
13, 1995

WILSON W. R., NICHOLS D. R., THOMPSON R. L., et al. Infective
endocarditis: therapeutic considerations. **Am. Heart. J.**, v. 100, p. 689-
704, 1980.

WOLFF, M.; WITCHITZ, S.; CHASTANG, C.; RÉGNIER, B.; VACHON, F.
Prosthetic valve endocarditis in the ICU – Prognostic factors of overall
survival in a series of 122 cases and consequences for treatment
decision. **CHEST**, v. 108, p. 688- 94, 1995.

ZIMENT, I. Nervous system complications in bacterial endocarditis. **Am. J.**
Med., v. 47, p. 593- 607, 1969.

Apêndice 1. Agentes etiológicos em 629 pacientes com endocardite infecciosa

Etiologia:	n	%
Streptococcus grupo viridans, espécie não determinada	166	26,4
Staphylococcus aureus	77	12,2
Streptococcus faecalis	52	8,3
Staphylococcus epidermidis	42	6,7
Streptococcus bovis	34	5,4
Streptococcus sanguis	31	4,9
Estafilococo coagulase negativo	23	3,7
Hemophilus parainfluenzae	10	1,6
Streptococcus mitis	9	1,4
Streptococcus constelatus (g. viridans)	6	1,0
Streptococcus grupo D não enterococo	6	1,0
Streptococcus beta hemolítico	5	0,8
Streptococcus MG intermedius	5	0,8
Streptococcus mutans	5	0,8
Hemophilus influenzae	4	0,6
Peptostreptococcus intermedius	4	0,6
Streptococcus pneumoniae	4	0,6
Streptococcus pyogenes	4	0,6
Streptococcus sp, especie no determinada	4	0,6
Actinobacillus actinomycetum comitans	3	0,5
Aspergillus sp	3	0,5
Streptococcus equisimilis	3	0,5
Streptococcus salivarius	3	0,5
Candida sp	2	0,3
Candida tropicalis	2	0,3
Clostridium perfringens	2	0,3
Pseudomonas aeruginosa	2	0,3
Streptococcus gama hemolítico	2	0,3
Streptococcus morbilorum	2	0,3
Streptococcus outros	2	0,3
Actinobacillus sp	1	0,2
Campilobacter fetus	1	0,2
Candida albicans	1	0,2
Candida famata	1	0,2
Cardiobacterium homnis	1	0,2
Corinsbacterium sp	1	0,2
Corynebacterium jk	1	0,2
Corynebacterium xerosis	1	0,2
Enterobacter sp	1	0,2
Erysipelotrix rhusiopathie	1	0,2
Fusarium sp	1	0,2
Hemophilus aphrophilus	1	0,2
Hemophilus paraphrophilus	1	0,2
Klebsiella pneumoniae	1	0,2
Klebsiella sp	1	0,2
Micrococcus luteus	1	0,2
Moraxella osloensis	1	0,2
Moraxella phenilpiruvica	1	0,2
Neisseria meningitidis	1	0,2
Nocardia	1	0,2
Proteus mirabilis	1	0,2
Pseudomonas cepacia	1	0,2
Rhodotorula graminis	1	0,2
Outras bacterias	4	0,6
Não identificados*	85	13,6

*Hemoculturas negativas em 79 pacientes