ALFREDO JOSÉ MANSUR

EVOLUÇÃO TARDIA DE PORTADORES DE ENDOCARDITE INFECCIOSA

TESE APRESENTADA À FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE LIVRE DOCENTE DO DEPARTAMENTO DE CARDIO-PNEUMOLOGIA, NA DISCIPLINA DE CARDIOLOGIA

SÃO PAULO

1996

FICHA CATALOGRÁFICA

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

Mansur, Alfredo José
Evolução tardia de portadores de endocardite infecciosa / Alfredo José Mansur. -- São Paulo, 1996.
Tese (livre-docência)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Cardio-Pneumologia. Disciplina de Cardiologia.

Descritores: 1.ENDOCARDITE BACTERIANA/cirurgia 2.ENDOCARDITE BACTERIANA/complicações 3.ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA 4.SEGUIMENTOS 5.PROGNÓSTICO

USP/FM/SBD-25/96

PARTICIPE DO DESENVOLVIMENTO DE SÃO PAULO

IMPRENSA OFICIAL DO ESTADO S.A. IMESP

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Fulvio J. C. Pileggi, que efetivou novo conceito de atuação de um hospital universitário e elevou o Instituto do Coração à posição de destaque na Cardiologia, estimulando continuamente o aprimoramento médico e científico.

Ao Prof. Giovanni M. V. Bellotti, pela confiança e estímulo à nossa atividade e, particularmente, ao desenvolvimento científico.

Ao Prof. Protásio L. da Luz, pelo estímulo constante para pautar a atuação clínica com a dimensão científica.

Ao Prof. Antonio C. P. Barreto, pelo apoio constante e incentivo, que facilitou a ampliação da presente casuística e o estudo ora apresentado.

Ao Prof. Max Grinberg, pelo apoio para que a produção científica possa se efetivar.

Ao Prof. Luiz V. Décourt, pelas sugestões na revisão do manuscrito.

Aos colegas da Equipe Médica de Ambulatório, pelo convívio cotidiano e estimulante que, aliando amizade à competência médica, enriquecem os dias.

Aos colegas do Hospital Auxiliar de Cotoxó, Dr. Mucio Tavares de Oliveira Jr, Dr. Paulo Cesar Morgado, Dr. Robson Tadeu Munhoz e Dr. Luiz Guilherme C. Veloso; aos colegas da Equipe Médica de Cardiopatias Valvares, da Equipe Médica de Emergência e do Serviço de Anatomia Patológica, pela troca de experiências cotidianas, o que auxiliou na constituição da presente casuística.

Aos colegas do Instituto do Coração, a quem nos juntamos na atividade diária e que representam fonte expressiva de aprendizado médico e científico.

Ao Laboratório de Bacteriologia do Hospital das Clínicas, pelo empenho na caracterização dos agentes etiológicos, em particular ao Dr. Caio Marcio Figueiredo Mendes. O reconhecimento especial à bióloga Sra. Sheila A. R. Tolentino de Freitas, pelo auxílio precioso na recuperação dos dados dos agentes etiológicos.

Ao Serviço de Estatística da Divisão de Informática Médica, pela competente e dedicada análise estatística, em particular à Sra. Creusa Maria Roveri Dal Bó e à Srta. Júlia Tizue Fukushima que, temperando com a dimensão humana a aridez dos números, permitiram fluir vividamente a troca de idéias e o enriquecimento deste trabalho.

`A Divisão de Informática Médica, pela colaboração em diferentes etapas deste trabalho; ao engenheiro Cândido P. de Mello, a Sra. Silvia Sirota Palma, ao Sr. José Antonio Moral Queiroz, ao Sr. Rodrigo Andreatta, pelo apoio constante.

Ao Serviço de Arquivo Médico e Estatística, em particular ao Serviço de Arquivo, operado pelo Sr. Wallace Fernandes e colaboradores, pela competência e empenho em facilitar a consulta aos dados de arquivo.

Ao Serviço de Documentação Científica e Biblioteca do Instituto do Coração, Sra. Maria do Carmo C. Barreto e colaboradores, pelo apoio constante.

Ao Dr. Marcos Drumond Jr., Coordenador Técnico do Programa de Aprimoramento de Informações de Mortalidade do Município de São Paulo, pelo auxílio na pesquisa da evolução tardia em parte da casuística estudada.

Aos diversos colegas médicos de outros Hospitais e Instituições que, imbuídos do Ideal Médico e colaborativos com a pesquisa científica, auxiliaram no acesso a informações de seguimento dos pacientes.

À Dra. Marcia Azevedo Caldas e aos acadêmicos Vitor Issa e Shri Krishna Jayanthi, pelo auxílio no processamento dos dados.

À Sra. Neusa R. Dini e à Srta. Sueide L. Cassinelli, pela constante colaboração.

À Sra. Isabela do Amaral Furtado e à Sra. Marlene Aguiar, pelo auxílio precioso em diferentes etapas deste trabalho.

À Srta. Meire de Carvalho Antunes, pela revisão ortográfica.

À Srta. Zuleika Guanaes Bittencourt, pela competente e dedicada assistência editorial.

ÍNDICE

	PÁGINA
I - INTRODUÇÃO	1
II - CASUÍSTICA	5
III - MÉTODOS	10
IV - RESULTADOS	17
1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS DOENTES QUE SOFRERAM RECORRÊNCIA, NOVO EPISÓDIO DE ENDOCARDITE, INTERVENÇÃO OU TERVENÇÃO CIRÚRGICA CARDÍACA, E ÓBITO NA EVOLUÇÃO	17
2. PROBABILIDADE DE SOBREVIDA	23
3. ESTIMATIVA DE RISCO	26
V - DISCUSSÃO	29
1. CONSIDERAÇÕES GERAIS	29
2. RECORRÊNCIAS	32
3. NOVO EPISÓDIO DE ENDOCARDITE	34
4. INTERVENÇÃO CIRÚRGICA CARDÍACA	41
5. ÓBITOS NA EVOLUÇÃO	45
VI - CONCLUSÕES	52
VII - TABELAS	55
VIII - FIGURAS	63
IX - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
X - SUMMARY	87

RESUMO

Foi estudada a evolução tardia de 420 portadores de endocardite infecciosa, hospitalizados no período de outubro de 1978 a agosto de 1994. A idade variou de 2 meses a 83 anos (34,16 ± 17,21 anos); 270 (64,3%) eram homens e 150 (35,7%) mulheres. O seguimento tardio foi realizado em 392 (93,3%) doentes. O seguimento dos sobreviventes foi de até 17 (6,1 ± 4,3) anos e dos que faleceram foi de até 15 (3,7 ± 3,7) anos. Os agentes etiológicos mais freqüentes foram os estreptococos em 237 (56,4%) doentes e os estafilococos em 91 (21,7%). A endocardite ocorreu em estrutura natural em 329 (78,3%) doentes e em prótese valvar cardíaca em 91 (21,7%), dos quais 82 (90,1%) eram portadores de biopróteses. Complicações ocorreram em 293 (69,8%) doentes e o tratamento cirúrgico foi realizado em 149 (35,5%) pacientes.

Foram estudados a ocorrência de novo episódio de endocardite, a intervenção cirúrgica cardíaca ou reoperação, e o óbito na evolução, com o emprego de curvas de sobrevida (Kaplan Meier). Foram estimados o risco instantâneo e o risco cumulativo, com base em curvas atuariais. Em seguida foi ajustado modelo de Cox para examinar os fatores de risco e a razão de risco dessas ocorrências.

Em 368 (87,7%) doentes houve um episódio de endocardite; 48 (11,4%) sofreram dois episódios, 2 (0,5%) sofreram três, um (0,2%) quatro, e um (0,2%) seis episódios de endocardite; 83 (19,7%) doentes necessitaram 88

intervenções cirúrgicas cardíacas; 98 (23,3%) doentes faleceram na evolução, dos quais 20 (20,4%) por nova endocardite.

A probabilidade de sobrevida livre de nova endocardite aos 5, 10 e 15 anos de evolução foi 75,6±2,4%, 54,6±3,6% e 48,1±4,3%, respectivamente. A probabilidade de sobrevida livre de nova endocardite diminuiu com o aumento das idades (agrupadas em ≤ 20, 20-65, ≥ 65 anos) (p=0,0026) e foi menor para os homens (p=0,038). Os fatores de risco de nova endocardite ou óbito na evolução foram a idade maior (p=0,0003; razão de risco 1,02) e o sexo masculino (p=0,0229; razão de risco 1,61). Nos portadores de infecção em prótese o fator de risco com relação à ocorrência de nova endocardite na evolução foi o tempo decorrido da inserção da prótese inferior a um ano (p=0,0264; razão de risco 2,05).

A probabilidade de sobrevida livre de operação ou reoperação aos 5, 10 e 15 anos de evolução foi 67,5±2,7%, 46,9± 3,7% e 31,6±6,3%, respectivamente. A probabilidade de sobrevida livre de operação foi menor para os doentes que sofreram repetição da endocardite (p=0,0157) ou infecção de prótese valvar cardíaca (p=0,0091), e nos portadores de prótese valvar cardíaca, se a infecção deu-se menos de um ano decorrido do implante da prótese (0,0234). Os fatores de risco de operação ou reoperação na evolução foram a ocorrência de novo episódio de endocardite (p=0,0169; razão de risco 1,62) e a infecção em prótese valvar (p=0,0099; razão de risco 1,61). A probabilidade de sobrevida livre de operação ou reoperação na evolução para os portadores de infecção em prótese foi menor para os que sofrem infecção

antes de um ano decorrido do implante da prótese (p=0,0264; razão de risco 2,05).

A probabilidade de sobrevida aos 5, 10 e 15 anos foi 79,6±2,3%, 65,1±3,4% e 58,6± 4%, respectivamente. A probabilidade de sobrevida diminuiu com o aumento da idade (agrupadas em ≤ 20, 20- 65, > 65 anos) (p=0,0003) e com a repetição da endocardite (p=0,0007). Os fatores de risco para óbito na evolução foram a idade maior (p=0,0001; razão de risco 1,03) e a repetição da endocardite (p=0,0015; razão de risco =2,06).

O risco instantâneo acumulado das ocorrências estudadas aumentou de modo constante no decorrer do período de estudo.

A repetição da endocardite infecciosa influiu negativamente na evolução tardia e aumentou a probabilidade de operação ou reoperação e de óbito na evolução. Entretanto, dados clínicos, de exames complementares, do tratamento e da evolução estudados, não foram identificados como fatores de risco para nova endocardite.

I. INTRODUÇÃO

A morbidade e a mortalidade relacionadas com a endocardite infecciosa podem se manifestar na evolução tardia dos pacientes, depois da alta hospitalar, decorrentes de novo episódio de endocardite [VOGLER et al, 1962; KAYE, 1976; WILSON et al, 1992; TORNOS et al, 1992[a]; DELAHAYE et al, 1995], da necessidade de intervenção cirúrgica cardíaca [KAYE , 1976; TORNOS et al, 1992[a]; VERHEUL et al, 1993] ou do óbito na evolução [MORGAN & BLAND, 1959; BUNN & LUNN, 1962; VOGLER et al, 1962; KAYE, 1976; TORNOS et al, 1992[b]; VERHEUL et al, 1993; DELAHAYE et al, 1995; WOLFF et al, 1995; DELAHAYE et al, 1995].

A ocorrência de novo episódio de endocardite infecciosa foi observada em taxas variáveis entre 2,4% e 10,9% dos pacientes, desde as primeiras experiências publicadas na fase inicial da era da antibioticoterapia, até mais recentemente [CATES & CHRISTIE, 1951; DOENZELOT et al, 1953; MORGAN & BLAND, 1959; VOGLER et al, 1962; LEVISON et al, 1970; DELAHAYE et al, 1989; TORNOS et al, 1992[a]; TORNOS et al, 1992[a]; VERHEUL et al, 1993].

A freqüência de intervenção cirúrgica cardíaca na evolução variou de 17,8% a 46,2% dos pacientes, nas diversas casuísticas examinadas [ORMISTON et al, 1981; CALDERWOOD et al, 1986; TORNOS et al, 1992[a]; TORNOS et al, 1992 [b]; HAYDOCK et al, 1992; VERHEUL et al, 1993; MULLANYet al, 1995].

A sobrevida dos doentes que sofreram endocardite aos dez anos de evolução depois da alta hospitalar variou entre 47% e 81%, de acordo com publicações mais recentes [KAYE , 1976; ORMISTON et al, 1981; TORNOS et al, Annals, 1992; VERHEUL et al, 1993; DELAHAYE et al, 1995]. Estudos realizados em doentes submetidos a tratamento cirúrgico da endocardite demonstraram taxas de probabilidade de sobrevida aos dez anos de seguimento entre 50 e 60% [MCGIFFIN et al, 1992; MULLANY et al, 1995; NELSON et al, 1984; CUKINGNAN et al, 1983; ARANKI et al, 1994; ARANKI et al, 1995]. A probabilidade de sobrevida aos 8 anos de evolução foi 80% em estudo realizado entre 1984 e 1991 [JACOB e col, 1994].

No decorrer do tempo, as mudanças epidemiológicas, do diagnóstico e da terapêutica clínica e o desenvolvimento do tratamento cirúrgico modificaram o espectro da doença [DÉCOURT, 1977; WATANAKUNAKORN, 1978; BRANDENBURGO et al, 1981]. Por um lado progrediram os métodos de tratamento e muitos doentes obtêm melhor prognóstico. A insuficiência cardíaca rebelde a tratamento clínico, anteriormente causa mais freqüente de óbito na fase aguda da doença [MORGAN & BLAND, 1959; VOGLER et al, 1962; MILLS et al, 1974], deixou de sê-lo, graças à disponibilidade atual do tratamento cirúrgico [MANSUR et al, 1992]. Por outro lado, novos contingentes de doentes expõem-se ao risco de endocardite infecciosa e contraem a doença, que cursa muitas vezes com maior gravidade, como os portadores de infecção de prótese valvar cardíaca [DÉCOURT , 1977; WATANAKUNAKORN , 1978].

Nos diferentes estudos publicados na literatura, há os realizados no início da era da antibioticoterapia e antes da disponibilidade do tratamento cirúrgico [MORGAN & BLAND, 1959; BUNN & LUNN; 1962; VOGEL et al, 1962; LEVISON et al, 1970; KAYE , 1976], ou no início da era cirúrgica [LEVISON et al, 1970; ORMISTON et al, 1981; NELSON et al, 1984; DELAHAYE et al, 1995]. Há estudos atuais, bem conduzidos, de casuísticas menores [NELSON et al, 1984; TORNOS et al, 1992; VERHEUL et al, 1993], ou de grupos específicos de doentes [CALDERWOOD et al, 1986; TORNOS et al, 1992 [a]; TORNOS et al, 1992[b]; MATTHEW et al, 1995], ou de casuística reduzida [FARINA et al, 1994], ou casuísticas de doentes operados por endocardite [LARBALESTIER et al, 1992; MCGIFFIN et al, 1992; HAYDOCK et al, 1992; ARANKI et al, 1994; JACOB et al, 1994; ARANKI et al, 1995; MULLANYet al, 1995], que permitiram melhor conhecimento da doença, mas com particularidades diferentes da prática clínica diária. Há estudos que iniciam com a hospitalização e não com a alta hospitalar [CALDERWOOD et al, 1986; NELSON et al, 1992; ORMISTON et al, 1981; DELAHAYE et al, 1995], nos quais são ressaltadas as conseqüências da fase aguda da doença. Em outros, as definições limitam a comparação com outras casuísticas [LARBALESTIER et al, 1992]. Poucos estudos contemporâneos já publicados analisam grande casuística que inclua diferentes subgrupos de pacientes.

Neste contexto, estudamos casuística numerosa, de doentes com critérios diagnósticos definidos, na era do tratamento cirúrgico, acompanhados depois da

alta hospitalar, com a finalidade de examinar a repetição da endocardite, a necessidade de intervenção cirúrgica cardíaca e o óbito na evolução. Esperamos, deste modo, trazer novos dados sobre a evolução tardia dos doentes e contribuir para a melhor orientação terapêutica a longo prazo.

II. CASUÍSTICA

1. Pacientes - Foram estudados 420 portadores de endocardite infecciosa tratados no período de outubro de 1978 a agosto de 1994. A casuística foi constituída pelos pacientes que receberam alta hospitalar, dentre os 542 doentes que sofreram 602 episódios de endocardite, e sofreram 143 óbitos hospitalares.

A idade dos pacientes estudados variou de 2 meses a 83 anos (34,16± 17,21 anos); 270 (64,3%) eram homens e 150 (35,7%) mulheres.

2. Etiologia - Os agentes etiológicos predominantes foram os estreptococos em 237 doentes (56,4%), seguidos dos *Staphylococcus aureus* em 70 (16,7%). Outros microorganismos foram menos freqüentes, como os estafilococos coagulase negativos em 21 (5%) doentes, dos quais 20 foram os *Staphylococcus epidermidis*, bactérias gram-negativas em 20 (4,8%), outras bactérias gram-positivas em 7 (1,7%), fungos em 5 (1,2%) e associação de germes em 2 (0,5%). Em 58 (13,8%) doentes os agentes etiológicos não foram identificados porque as hemoculturas foram negativas.

A distribuição dos diferentes agentes etiológicos quanto a idade, sexo, duração dos sintomas, estado cardíaco anterior à endocardite, tratamento clínico ou cirúrgico e ocorrência de óbito na evolução é apresentada na tabela 1.

3. Estado cardíaco anterior - A endocardite acometeu estrutura natural em 329 (78,3%) doentes: valvopatia foi diagnosticada em 177 (42,1%), cardiopatias congênitas em 49 (11,7%) e outras cardiopatias em 10 (2,4%); em 93 (22,1%) pacientes não havia evidência de cardiopatia prévia. A infecção acometeu prótese valvar cardíaca em 91 (21,7%) doentes, das quais 82 (90,1%) eram biológicas. O tempo decorrido entre o implante da prótese e a endocardite foi menor do que dois meses em 9 (9,9%) doentes, maior do que dois meses e até um ano em 18 (19,8%) e superior a um ano em 64 (70,3%).

A distribuição do estado cardíaco quanto a idade, sexo, duração dos sintomas, tratamento clínico ou cirúrgico e a ocorrência de óbito na evolução é apresentada nas tabelas 1 e 2.

4. Outros dados clínicos e laboratoriais - Verificou-se antecedente de manipulação passível de induzir bacteriemia até três meses antes do início dos sintomas em 126 (30%) doentes: intervenção odontológica em 45 (35,8%), vício em droga em 28 (22,3%), cirurgia cardíaca em 21 (16,6%), intervenção vascular em 9 (7,1%), gênito-urinária em 7 (5,5%), cateterismo cardíaco em 3 (2,4%), outras em 13 (10,3%).

O uso prévio de antimicrobiano ocorreu em 170 (40,5%) doentes. A vegetação no ecocardiograma transtorácico foi detectada em 229 (72%) de 318 doentes nos quais a informação pôde ser examinada.

O exame sorológico para o diagnóstico de infecção pelo vírus HIV foi positivo em 9 (2,14%) doentes.

5. Tratamento - O tratamento foi clínico, isoladamente, em 271 (64,5%) doentes. Em 149 (35,5%) houve necessidade de associar o tratamento cirúrgico. O tratamento cirúrgico foi mais freqüente nos portadores de endocardite com hemoculturas negativas, endocardite por bactérias gram-negativas, estafilococos coagulase negativos e *Staphylococcus aureus* (tabela 1) e nos portadores de prótese valvar cardíaca e doentes sem evidência de cardiopatia prévia (tabela 2). A antibioticoterapia pós-operatória se estendeu por tempo superior a 14 dias. As modalidades de tratamento de acordo com o agente etiológico e com o estado cardíaco anterior são apresentadas nas tabelas 1 e 2.

6. Complicações - Diferentes complicações ocorreram durante o tratamento dos pacientes. Uma complicação ocorreu em 140 (33,3%) doentes, duas complicações em 80 (19%), três complicações em 48 (11,4%), quatro complicações em 15 (3,6%), cinco complicações em 6 (1,4%) doentes, seis complicações em 4 (0,9%) e complicações adicionais ocorreram em 2 (0,5%) doentes. Ficaram isentos de complicações 127 (30,2%) doentes.

Predominaram as complicações cardíacas. Complicações neurológicas, decorrentes da infecção e da terapêutica, entre outras, ocorreram com menor

freqüência. As diversas complicações são apresentadas de acordo com o agente etiológico na tabela 3 e de acordo com o estado cardíaco anterior na tabela 4.

7. Dados do ato cirúrgico - Foram detectadas vegetações valvares em 115 (77,2%) dos 149 doentes e perfuração em 16(10,7%). Em 39 (26,1%) pacientes havia abscesso de anel valvar, dos quais 27 (69,2%) ocorreram em portadores de infecção de prótese e 12 (30,8%) em portadores de endocardite de valva natural. A rotura de corda mitral foi verificada em 26 (17,4%) doentes.

A cultura do tecido infectado, realizada em 75 doentes, foi positiva em 9 (12%) e negativa em 66 (88%). O exame histológico do tecido infectado em 121 pacientes revelou a presença de bactérias em 81 (66,9%), fungos em 3 (2,5%) e não revelou a presença de microorganismos em 37 (30,6%).

A troca valvar foi realizada em 137 (91,9%) de 149 doentes. Outro procedimento cirúrgico foi adotado em 10 (6,7%) doentes. Exérese da valva tricúspide foi realizada em 2 (1,3%)doentes.

A prótese implantada foi biológica em 124 (83,2%) doentes: 72 de pericárdio bovino, 37 porcinas, 15 de dura-máter. Próteses metálicas foram implantadas em 14 doentes. Um segundo tipo de prótese foi implantado em 4 doentes: uma porcina e 3 metálicas.

Foi realizado implante de uma única prótese em 97 doentes. Uma segunda prótese foi implantada em posição aórtica em 36 doentes e tricúspide em 5. Uma

paciente recebeu o implante de biopróteses em posições mitral, aórtica e tricúspide.

8. Localização da endocardite - A endocardite ocorreu na valva mitral em 170 (40,6%) doentes, na valva aórtica em 89 (21,2%), na valva tricúspide em 37 (8,8%), na valva pulmonar em 8 (1,9%), em prótese aórtica em 45 (10,7%), em prótese mitral em 44 (10,4%), na comunicacão interventricular em 6 (1,4%), em outras localizações em 6 (1,4%) doentes. Não foi possível determinar o local da endocardite em 15 (3,6%). Uma localização adicional ocorreu em 56 (13,3%) pacientes e duas localizações adicionais em 4 (0,9%).

III. MÉTODOS

1. Diagnóstico - Foi feito de acordo com critérios publicados [KAYE, 1976; PELLETIER & PETERSDORF, 1977] e baseou-se em: a) quadro clínico compatível com endocardite infecciosa (febre, cardiopatia predisponente, sopro cardíaco, manifestações vasculares); b) isolamento do agente etiológico em pelo menos duas hemoculturas e c) evidência anatômica ou histológica de endocardite na operação ou autópsia.

Em 58 (13,8%) doentes, nos quais o agente etiológico não foi identificado porque as hemoculturas foram negativas, houve comprovação cirúrgica da infecção em 48 (82,8%). Em 8 (13,8%) pacientes houve documentação ecocardiográfica consistente com o diagnóstico clínico de endocardite infecciosa e em 2 (3,4%) doentes houve boa resposta clínica ao tratamento antimicrobiano.

O isolamento do agente etiológico ocorreu em uma única hemocultura em 7 doentes; nesses casos houve comprovação anatômica cirúrgica da endocardite.

De acordo com os critérios de VON REYN e colaboradores [VON REYN et al, 1981], a endocardite foi definida em 179 (42,7%) doentes, provável em 77 (18,3%) e possível em 164 (39%). De acordo com os critérios da Universidade Duke [DURACK et al, 1994], a endocardite foi definida em 179 (42,7%) doentes, provável em 156 (37,1%) e possível em 85 (20,2%).

2. Indicações operatórias. Foram feitas de acordo com orientações previamente estabelecidas [Décourt, 1977; Grinberg et al, 1979].

As principais indicações operatórias foram a insuficiência cardíaca em 80 (53,8%) pacientes, dos quais 72 (90%) eram portadores de infecção em valva natural e 8 (10%) de infecção em prótese valvar. Embolias arteriais contribuíram para a indicação operatória em 4 (2,7%) portadores de endocardite em prótese valvar.

A falha do tratamento etiológico foi a indicação operatória em 31 (20,8%) doentes, dos quais 15 (48,4%) com infecção em valva natural e 16 (51,6%) com infecção em prótese valvar. As hemoculturas persistentemente positivas apesar da terapêutica foram a razão da operação em 2 doentes (1,3%).

A operação foi realizada por etiologia fúngica em 4 (2,7%) doentes, dos quais 3 portadores de infecção em prótese valvar e um portador de infecção em valva natural. A insuficiência renal progressiva foi a indicação operatória em 2 (1,3 %) enfermos, um dos quais sofreu infecção em prótese valvar. A infecção em prótese foi causa da operação em 9 (6,0%) doentes e a insuficiência da prótese em 4 (2,7%). Em 6 (4,0%) doentes a operação foi realizada em razão da cardiopatia, que necessitava correção cirúrgica. Outras indicações ocorreram em 7 (4,7%) doentes.

3. Complicações - As complicações foram definidas como qualquer evento desfavorável na evolução do paciente e diagnosticadas com base no quadro clínico e investigação laboratorial apropriada para o caso.

Para efeito de análise, as complicações foram agrupadas em hemodinâmicas e estruturais cardíacas, neurológicas, sépticas, renais, da terapêutica, do ato cirúrgico; outras complicações foram a embolia arterial sistêmica, embolia pulmonar séptica, insuficiência da prótese, aneurisma micótico extracerebral, abscesso ou infarto esplênicos, arritmias cardíacas ou outras.

As complicações cardíacas, neurológicas e decorrentes da infecção, tendo em vista a maior freqüência e a importância clínica, foram selecionadas para averiguar a influência na evolução tardia.

As complicações cardíacas foram categorizadas em hemodinâmicas (ou funcionais) e estruturais (ou anatômicas). As complicações hemodinâmicas foram a insuficiência cardíaca em 63 doentes, o edema agudo de pulmão em 22 e o choque por sangramento em um.

As complicações estruturais foram a insuficiência aórtica aguda em 26 doentes, a insuficiência mitral aguda em 8, o bloqueio atrioventricular em 6, a pericardite em 5, a fístula entre aorta e ventrículo direito em 5, o abscesso de anel valvar em 5, o infarto do miocárdio em 3 doentes, a comunicação interventricular e o derrame pericárdico em um paciente cada.

As complicacões neurológicas foram a embolia cerebral, com 30 ocorrências, das quais 23 antes da hospitalização, o aneurisma micótico cerebral

em 17 doentes, a meningite em 7, a hemorragia cerebral em 6, o acidente vascular cerebral em 6, convulsão em 5, o abscesso cerebral em 2 doentes.

As complicações sépticas foram a falha do tratamento etiológico em 22 doentes, a febre persistente por mais de duas semanas apesar do tratamento em 15, as hemoculturas persistentemente positivas apesar da terapêutica em 2, psicose tóxica em 2, empiema pleural em 2, abscesso periauricular em 2 e a ascite purulenta, o íleo paralítico transinfeccioso e a sepse por outro microorganismo em um paciente cada.

4.Localização da endocardite - O critério de localização da endocardite foi clínico em 148 (35,2%) doentes, ecocardiográfico em 98 (23,3 %), cirúrgico em 167 (39,8%) e de necrópsia depois de óbito na evolução em 7 (1,7%).

5. Evolução tardia - Foram examinados no seguimento tardio dos pacientes recorrência, novo episódio de endocardite infecciosa, operação ou reoperação cardíaca, e óbito na evolução.

A. Dados da evolução tardia - A informação sobre a data da última consulta, ou sobre a condição de saúde do paciente, ou a data do óbito foi obtida por meio de: a) contato pessoal ou telefônico com o paciente, familiares, ou pessoas conhecidas; b) informações do médico assistente; c) registros hospitalares; d) consulta ao Pro-Aim, Programa de Aprimoramento de Informações de Mortalidade do Município de São Paulo.

Nos pacientes que sofreram repetição de endocardite, como data da última consulta foi considerada a data do início dos sintomas do episódio seguinte.

A informação da condição tardia dos doentes pôde ser obtida em 392 dos 420 (93,3%) doentes. Dos 28 doentes sem informação, 10 (35,7%) eram viciados no uso de drogas por via endovenosa.

A duração média do seguimento dos doentes que não faleceram foi de até 17 (6,1 ± 4,3) anos. A última informação dos pacientes que não faleceram foi obtida entre 1980 e 1985 em 26 (8,8 %) doentes, entre 1986 e 1990 em 44 (15%), entre 1994 e 1991 em 40 (13,6%) e entre 1995 e janeiro de 1996 em 184 (62,6%) doentes.

A duração média do acompanhamento para os doentes que faleceram foi de até 15 (3,7 ± 3,7) anos. A idade dos pacientes por ocasião do óbito variou de 1,68 a 86,44 (45,4 ± 19,7) anos. Onze óbitos (11,2%) ocorreram em 1995, 40 (40,8%) entre 1994 e 1991, 27 (27,6%) entre 1990 e 1986 e 20 (20,4%) entre 1985 e 1979.

B. Recorrência - Foi considerada recorrência quando, até seis meses depois do tratamento, repete-se a síndrome clínica consistente com o diagnóstico de endocardite infecciosa, com o isolamento do mesmo agente etiológico nas hemoculturas, sem a modificação do estado cardíaco do paciente. Foram analisadas as características clínicas dos doentes que sofreram recorrência.

C. Novo episódio de endocardite - Foi considerado novo espisódio quando: a) o quadro clínico foi compatível com o diagnóstico de endocardite e isolado

microorganismo diferente do episódio anterior; b) houve modificação do estado cardíaco, como o implante de prótese valvar.

No caso de ser o mesmo agente etiológico, foi considerado novo episódio quando: a) o tempo decorrido da alta hospitalar do episódio anterior foi superior a seis meses; b) houve clara intervenção predisponente.

Foram estudadas as características clínicas dos doentes que sofreram novo episódio de endocardite infecciosa, em comparação com os que não sofreram repetição.

D. Operação ou reoperação cirúrgica na evolução - Foram consideradas no estudo as operações realizadas por outro motivo que não endocardite infecciosa ativa.

Foram estudadas as características clínicas dos doentes que sofreram intervenção cirúrgica na evolução em comparação com os que não foram operados.

E. Óbito na evolução - Foram considerados todos os óbitos na evolução, ocorridos por recorrência ou repetição de endocardite ou não.

Foram estudadas as características clínicas dos doentes que morreram na evolução em relação aos que não morreram.

6. Análise estatística - As variáveis contínuas foram examinadas descritivamente por meio dos valores mínimo, máximo, média e desvio padrão. As comparações entre as médias das variáveis contínuas foram feitas com o emprego do teste *t* de Student. As variáveis categóricas foram examinadas em

classes de acordo com as respectivas freqüências absolutas e relativas. O estudo de associações entre as variáveis categóricas foi feito com o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fischer [ROSNER, 1986].

Foram estudadas as curvas de probabilidade de sobrevida livre de repetição de endocardite, operação ou reoperação cardíaca ou óbito na evolução, e dos três eventos em conjunto, pelo método de Kaplan Meier. As curvas obtidas foram submetidas à análise univariada, com o teste de "log-rank", para detectar diferenças nas probabilidades de ocorrência dos eventos com relação ao tempo [LEE, 1980].

Em seguida, foram estudados o risco instantâneo e o risco instantâneo acumulado, para a ocorrência de nova endocardite, intervenção ou reintervenção cirúrgica ou óbito na evolução, com o emprego da função *hazard*. Para tanto, foram geradas curvas atuariais com intervalos de 3 meses.

Para identificação dos fatores de risco de nova endocardite, operação ou reoperação e de óbito na evolução, foi utilizada a análise multivariada, com o emprego do modelo de Cox [LEE, 1980]. As variáveis foram selecionadas pelo processo "stepwise".

O nível de significância adotado foi de 0,05. Os cálculos foram processados no sistema *Statistical Analysis System*) [SAS, 1989].

IV. RESULTADOS

1. Características clínicas dos doentes que sofreram recorrência, novo episódio de endocardite, intervenção ou reintervenção cirúrgica cardíaca, e óbito na evolução

A. Recorrência da endocardite - O estudo da evolução demonstrou recorrência em 13 (3,1 %) dos 420 doentes que sofreram a primeira endocardite infecciosa. Uma recorrência adicional sucedeu o segundo episódio de endocardite de uma paciente. A idade dos pacientes variou entre 10 e 76 (41,1± 20,7) anos; 10 (71,5%) eram homens e 4 (28,5%) mulheres.

Os agentes etiológicos foram os estreptococos do grupo *viridans* em 3, os enterococos em 3, os *Staphylococcus aureus* em 2, os *Staphylococcus epidermidis* em 2, o estafilococo coagulase negativo, o *Candida tropicalis* e associação de *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus* em um paciente cada. Em um caso a hemocultura foi negativa.

Sete doentes (50 %) eram portadores de prótese valvar cardíaca, 3 não apresentavam cardiopatia prévia, 2 eram portadores de valvopatia, um de cardiopatia congênita e um de marcapasso cardíaco.

O tratamento cirúrgico foi realizado em 5 doentes, 3 portadores de infecção em valva natural e 2 portadores de infecção em prótese.

Cinco doentes faleceram na evolução, 4 como resultado da recorrência e um por neoplasia maligna de próstata. Em um caso houve perda de seguimento.

B. Novo episódio de endocardite infecciosa - Verificou-se na evolução tardia que 368 (87,7%) doentes sofreram um episódio de endocardite, 48 (11,4%) sofreram dois, 2 (0,5%) sofreram três, um sofreu (0,2%) quatro, e um (0,2%) paciente sofreu seis episódios de endocardite.

a) Dois episódios - O tempo decorrido entre o episódio inicial e a repetição da endocardite variou de um mês a 15 anos (média de 4,5 $\pm$ 3,9 anos).

As características clínicas dos doentes que sofreram dois episódios de endocardite infecciosa, em comparação com as dos pacientes que sofreram um episódio, são apresentadas na tabela 5. Verificamos que as diferenças foram significativas quanto ao sexo, freqüência de complicações, e ao óbito na evolução. Mais homens sofreram repetição da endocardite, complicacões foram mais freqüentes nos doentes com uma endocardite e a freqüência de óbito na evolução foi maior nos doentes que sofreram duas endocardites.

As diferenças não foram significativas ao se comparar as médias das idades, a distribuição das freqüências de antecedente de manipulação passível

de induzir bacteriemia, os agentes etiológicos, a infecção em prótese valvar cardíaca e a freqüência de tratamento cirúrgico (tabela 5).

Os agentes etiológicos repetiram-se em 10 doentes: *Streptococcus* do grupo *viridans* em 5, *Staphylococcus aureus* em 3, *Streptococcus bovis* em um, *Candida tropicalis* em um. O estado cardíaco repetiu-se em 24 (50%) de 48 doentes. Em 18 (37,5%) o primeiro episódio foi sobre estrutura natural e o segundo sobre prótese valvar e, em 6 (12,5%) doentes, o segundo episódio deu-se sobre insuficiência valvar residual depois da primeira endocardite.

b) Três episódios - Uma mulher de 26 anos sofreu três episódios de endocardite pós-aborto por *Pseudomonas aeruginosa* em valva tricúspide, refratária a tratamento antimicrobiano prolongado. Submetida a tratamento cirúrgico, recebeu implante de prótese de pericárdio bovino em posição tricúspide e antibioticoterapia por mais 19 dias pós-operatórios. Vinte dias depois da alta hospitalar foi reinternada com infecção na prótese por *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a tratamento antimicrobiano, e foi submetida a exérese da prótese. Evoluiu sem sintomas e com hepatomegalia durante 10 meses, quando apresentou novamente endocardite fatal por *Pseudomonas aeruginosa* no anel da valva tricúspide.

Um homem de 21 anos portador de insuficiência aórtica crônica de etiologia reumatismal sofreu endocardite por *Streptococcus morbilorum*. Recebeu tratamento clínico, bem sucedido, e necessitou troca das valvas

aórtica e mitral por prótese porcina depois de 18 meses. Cinco meses depois da operação, apresentou infecção em prótese por *Streptococcus salivarius*; recebeu tratamento clínico-cirúrgico. As duas próteses foram substituídas por próteses de pericárdio bovino e o paciente recebeu alta hospitalar. Depois de boa evolução por 4 anos, apresentou novamente infecção em prótese. O agente etiológico não foi identificado. O doente foi novamente submetido a tratamento cirúrgico e à troca das duas próteses por outras de pericárdio bovino. Atualmente encontra-se bem, sem sintomas, 27 meses depois da alta hospitalar.

c) Quatro episódios - Um homem de 23 anos de idade, sem história prévia de cardiopatia, sofreu endocardite por *Streptococcus mutans* na valva aórtica, que acarretou insuficiência valvar. Um mês depois da alta hospitalar foi submetido a implante de prótese de pericárdio bovino em posição aórtica. O doente evoluiu assintomático por 18 meses, quando sofreu infecção de prótese valvar cardíaca por *Streptococcus* do grupo *viridans*, tratada clinicamente. Passou bem durante três anos, quando sofreu infecção em prótese valvar cardíaca por *Hemophilus parainfluenzae*, tratada clinicamente. Depois da alta hospitalar, teve boa evolução por seis anos e dez meses, quando sofreu endocardite em prótese por *Staphylococcus* coagulase negativo. Recebeu tratamento cirúrgico e alta hospitalar. Atualmente, encontra-se, assintomático, 30 meses depois da alta hospitalar.

d) Seis episódios - Homem de 24 anos de idade, portador de insuficiência mitral por prolapso da valva mitral, viciado no uso de drogas por via endovenosa e portador de infecção pelo vírus HIV sofreu o primeiro episódio de endocardite em 1990, por *Enterococcus faecalis*. No ano seguinte, sofreu endocardite por *Streptococcus* do grupo *viridans*. Em 1993 sofreu mais dois episódios de endocardite, um com hemoculturas negativas e outro por *Staphylococcus aureus*. Em 1994 sofreu novamente dois episódios de endocardites, um por *Enterococcus faecalis* e outro por *Staphylococcus aureus*. Na evolução, depois de agosto de 1994, sofreu dois episódios adicionais de endocardite. Em todos os episódios o tratamento foi clínico. Foi reinternado por outra razão depois de 20 meses da alta hospitalar do sexto episódio de endocardite infecciosa.

B. Operação ou reoperação na evolução - Foram realizadas 88 intervenções cirúrgicas cardíacas na evolução, em 83 (19,7%) doentes. A primeira operação foi realizada em 40 doentes, no período de até 12,2 (1,3 ± 2,5) anos depois da alta hospitalar. Foram realizadas 48 reoperações na evolução, das quais 5 doentes já haviam sido operados e estão incluídos nos 40 doentes acima citados, no período de até 14,9 (4,1 ± 3,7) anos decorridos da alta hospitalar.

As características clínicas dos doentes operados na evolução, em relação às dos não operados são apresentadas na tabela 6. A média das idades foi menor nos doentes operados ou reoperados (p=0,01). A freqüência de infecção

em prótese foi maior nos doentes operados ou reoperados (p=0,003). A distribuição quanto ao sexo, quanto à manipulação prévia passível de induzir bacteriemia, quanto aos agentes etiológicos, quanto às complicações, quanto ao tratamento cirúrgico e quanto ao óbito não diferiram significativamente (Tab. 6).

D.Óbito na evolução - 98 (23,3%) doentes morreram depois da alta hospitalar, dos quais 20 (20,4%) por nova endocardite.

As características clínicas dos doentes que morreram na evolução em relação aos sobreviventes são apresentadas na tabela 7. A média das idades dos doentes que faleceram foi mais elevada (p=0,001). A diferença não foi significativa quando se comparou a distribuição quanto ao sexo, quanto à manipulação passível de induzir bacteriemia, quanto aos agentes etiológicos, quanto à freqüência de infecção em prótese valvar cardíaca, quanto à ocorrência de complicações e quanto ao tratamento cirúrgico (Tab. 7).

Entre as causas, mecanismos ou circunstâncias de morte dos pacientes que faleceram na evolução, por outra causa que não a repetição da endocardite infecciosa, predominou a insuficiência cardíaca, verificada em 16 doentes. Onze doentes sofreram morte súbita. Dez pacientes sofreram óbito pós-operatório de cirurgia cardíaca. Conseqüências tardias da infecção foram a causa de óbito em 7 doentes, câncer foi a causa de morte em 5 e o acidente vascular cerebral em 4. Três doentes faleceram por síndrome de deficiência imunológica adquirida e 2 faleceram por arritmia cardíaca. Acidente, complicações do tratamento tardio,

transplante renal, doença pulmonar obstrutiva crônica, anemia de células falciformes, infarto do miocárdio, demência senil, insuficiência renal crônica e lupus eritematoso sistêmico foram causa de morte em um doente cada. Em 12 doentes não foi possível obter informação sobre as circunstâncias do óbito.

2. Probabilidade de sobrevida

A. Repetição da endocardite - A probabilidade de sobrevida livre de repetição de endocardite foi decrescente no decorrer da evolução (Fig. 1 e Tab. 8).

A probabilidade de sobrevida livre de nova endocardite diminuiu com o aumento das idades (reunidas em faixas etárias $\leq$ 20, 20-65, $\geq$ 65 anos) (p=0,0026) (Fig. 2) e foi menor nos homens (p=0,038) (Fig. 3).

A probabilidade de sobrevida livre de repetição da endocardite não diferiu quanto à duração dos sintomas ($\leq$ 15, de 15 a 60, $\geq$ 60 dias) (p=0,9247), quanto ao uso prévio de antimicrobianos (p=0,1687), quanto à presença de vegetação no ecocardiograma (p=0,307), quanto à etiologia (0,8837) e quanto à infecção sobre estrutura natural ou prótese valvar cardíaca (p=0,5640). Tampouco diferiu nas infecções em prótese antes e depois de um ano do implante (p=0,0803), quanto ao tratamento clínico ou cirúrgico (p=0,1786), quanto à presença de abscesso de anel valvar no ato operatório (0,8394), quanto à presença de

complicações cardíacas (p=0,8763), neurológicas (p=0,8144), infecciosas (p=0,3282) ou as três agrupadas (p=0,4758) e quanto à necessidade de operação ou reoperação na evolução (p=0,1503).

B. Operação ou reoperação - A probabilidade de sobrevida livre de operação ou reoperação foi decrescente no decorrer da evolução (Fig. 4 e Tab. 6).

A probabilidade de sobrevida livre de operação ou reoperação foi menor nos doentes que sofreram repetição de endocardite (p=0,0157) (Fig. 5), endocardite em prótese valvar (p=0,0091) (Fig. 6) e nos portadores de infecção em prótese antes de um ano decorrido do implante (0,0234) (Fig. 7).

A probabilidade de sobrevida livre de operação ou reoperação não diferiu quanto à idade ($\leq$ 20, 20-65, $\geq$ 65 anos) (p=0,4036), quanto ao sexo (p=0,6025), quanto à duração dos sintomas ($\leq$ 15, de 15 a 59, $\geq$ 60 dias) (p=0,1923), quanto ao uso prévio de antimicrobianos (p=0,97), quanto à presença de vegetação no ecocardiograma (p=0,9152), quanto à etiologia (0,1467). A diferença entre as probabilidades também não foi significativa quando se comparou os portadores de infecção na valva aórtica com os portadores de infecção na valva mitral (p=0,8612). Também não houve diferença quanto ao tratamento clínico ou cirúrgico (p=0,4714), quanto à presença de complicações cardíacas (p=0,1615), neurológicas (p=0,3730), ou infecciosas (p=0,2770), das três complicações

anteriores em conjunto (p=0,4477), e quanto à presença de abscesso de anel valvar na operação (p=0,0830).

C. Óbitos - A probabilidade de sobrevida foi decrescente no decorrer do tempo de estudo (Fig. 8 e Tab 8).

A probabilidade de sobrevida diminuiu com o aumento das idades (reunidas em faixas etárias $\leq$ 20, 20-65, $\geq$ 65 anos) (p=0,0003) (Fig. 9) e foi menor nos doentes que sofreram mais de uma endocardite (p=0,0007) (Fig. 10).

A probabilidade de sobrevida não diferiu quanto ao sexo (p=0,873), quanto à duração dos sintomas ($\leq$ 15, de 15 a 60, $\geq$ 60 dias) (p=0,6651), quanto ao uso prévio de antimicrobianos (p=0,3440), quanto à etiologia (p=0,5853), quanto à infecção em estrutura natural ou prótese valvar (p=0,1251), quanto ao tempo decorrido entre o implante da prótese e a endocardite menor ou maior do que um ano (p=0,1581), quanto à presença de vegetação no ecocardiograma (p=0,3383). Tampouco se verificou diferença significativa na probabilidade de sobrevida quanto à presença de complicações cardíacas (p=0,9681), neurológicas (p=0,1920), ou infecciosas (p=0,3332) e das três complicações em conjunto (0,7272), quanto ao tratamento clínico ou cirúrgico (0,6654), quanto ao achado operatório de abscesso de anel valvar (0,8841), quanto à operação ou reoperação na evolução (p=0,2562).

D. Eventos - A probabilidade de sobrevida livre dos três eventos (nova endocardite, intervenção cirúrgica cardíaca e óbito na evolução) foi decrescente no decorrer da evolução (Fig. 11 e Tab. 8).

3. Estimativa de risco

A. Risco instantâneo - A estimativa de risco instantâneo de nova endocardite é apresentada na figura 12, a de reoperação na figura 13 e a de óbito na figura 14. A curva apresenta um valor baixo e constante; o valor mais alto observado no fim da curva deve ser atribuído à ocorrência de eventos com pequeno número de doentes expostos ao risco.

B. Risco instantâneo acumulado - As curvas de risco instantâneo acumulado da repetição da endocardite (Fig. 15), de operação ou reoperação cirúrgica na evolução (Fig. 16), de óbito (Fig. 17), e dos três eventos tomados em conjunto no decorrer do tempo (Fig. 18) demonstra manutenção do ângulo de inclinação das curvas, representando taxa constante de aumento do risco de ocorrência dos eventos estudados.

C. Fatores de risco na evolução -

a) Nova endocardite - Os fatores de risco de nova endocardite ou óbito na evolução foram o aumento da idade (p=0,0003, razão de risco 1,02) e o sexo masculino (p=0,0229; razão de risco 1,61).

A probabilidade de sobrevida livre de repetição de endocardite é menor nos homens (Fig. 19) do que nas mulheres (Fig. 20), e conforme se depreende das figuras 19 e 20, diminui com o aumento da idade, nas faixas etárias apresentadas (Fig.19 e 20).

O fator de risco nos portadores de infecção em prótese, com relação à ocorrência de nova endocardite na evolução, foi o tempo decorrido da inserção da prótese inferior a um ano (p=0,0264; razão de risco 2,05).

b) Intervenção cirúrgica cardíaca na evolução - Os fatores de risco de operação ou reoperação na evolução foram a ocorrência de novo episódio de endocardite (p=0,0169; razão de risco 1,62) e a infecção em prótese valvar (p=0,0099; razão de risco 1,61).

A probabilidade de sobrevida livre de operação ou reoperação na evolução é menor para doentes que sofreram infecção em prótese valvar e duas ou mais endocardites, tem valor intermediário para doentes com duas ou mais endocardites, em estrutura natural, ou uma endocardite em prótese valvar, para os quais as curvas praticamente se superpõem, e maior para os portadores de uma endocardite em estrutura natural (Fig. 21).

A probabilidade de sobrevida livre de operação ou reoperação na evolução para os portadores de infecção em prótese é menor para os que sofrem infecção antes de um ano decorrido do implante da prótese (Fig. 22).

c) Óbito na evolução - Os fatores de risco para óbito na evolução foram o aumento da idade (p=0,0001; razão de risco 1,03) e a repetição da endocardite (p=0,0015; razão de risco =2,06).

A probabilidade de sobrevida é menor para os doentes que sofreram dois ou mais episódios de endocardite e reduz-se com o aumento da idade (Fig. 23 e 24).

V. DISCUSSÃO

1. Considerações gerais

Em trabalho anterior, analisamos a probabilidade de óbito hospitalar em portadores de endocardite infecciosa e verificamos, com o emprego de análise multivariada, que a ocorrência de complicações, a infecção de prótese valvar, a etiologia *Staphylococcus aureus* e a taxa de leucócitos eram indicadores de prognóstico na fase aguda da doença [MANSUR, 1987]. Nos dados da evolução, já se delineava a morbidade e a mortalidade associadas com a endocardite depois da alta hospitalar. No seguimento de 206 doentes por até 7,1 (2,13±1,68) anos, verificamos 26 óbitos e 14 doentes sofreram novo episódio de endocardite infecciosa [MANSUR, 1987].

Desde então, procuramos examinar este aspecto, na prática médica, e temos verificado pacientes que sofriam repetição de endocardite [MANSUR et al, 1987; MANSUR et al, 1996], intervenção cirúrgica cardíaca ou óbito na evolução. Essas observações repetiram-se além do esporádico e reclamavam análise de conjunto. A literatura atual a respeito é escassa. Portanto, para avaliar as ocorrências de nova endocardite, intervenção cirúrgica cardíaca e óbito na evolução, importante para a orientação dos pacientes, reunimos a presente casuística no decorrer de 16 anos.

A casuística ora estudada emerge do total de 602 episódios de endocardite infecciosa em 542 doentes, acompanhados no período de 16 anos, dos quais 143 (23,7%) sofreram óbito hospitalar. Essa taxa de mortalidade hospitalar, entre 15% e 27%, é comparável com a letalidade hospitalar observada em outros centros [VAN DER MEER et al; 1992; DELAHAYE et al, 1995, p.394;.VERHEUL et al, 1993; WATANAKUNAKORN & BURKERT, 1993; WICHITZ et al, 1992; TORNOS et al, 1995].

Os doentes que receberam alta hospitalar compõem a casuística do presente estudo. Predominam os doentes jovens (média de idade 34,2 ± 17,2 anos), do sexo masculino (270 ou 64,3%). Os viciados em droga representam 6,6% da casuística (28 doentes). Poucos eram portadores de infecção pelo vírus HIV. Os estreptococos foram os agentes etiológicos mais freqüentes (237 ou 56,4%), seguidos dos estafilococos (91 ou 21,7%), e predominou infecção em valva natural (329 ou 78,3%). Entre os 91 (21,7%) portadores de infecção em prótese valvar cardíaca, predominaram os portadores de bioprótese (82 ou 90,1%). Complicações foram freqüentes e ocorreram em 293 (69,8%) doentes; o tratamento cirúrgico foi necessário em cerca de um terço dos casos (149 ou 35,5%). Assim se caracteriza, em linhas gerais, a nossa casuística.

A percentagem de 93,5% dos doentes acompanhados, portanto com perda de seguimento em 6,5% dos casos, é comparável à de outras publicações recentes, nas quais a perda de seguimento ocorreu entre 1,28% a 39,5% dos doentes [TORNOS et al, 1992[a]; ARANKI et al, 1994; MATTHEW et al, 1995;

CALDERWOOD et al, 1985; WELTON et al, 1979]. Além disso, o tempo médio de seguimento neste estudo foi longo, de até 17 (6,1 ± 4,3) anos, e foi semelhante ao de outro estudo recente. 17 (média 5,6) anos [TORNOS et al, 1992ª]. O seguimento a longo prazo favorece observações mais precisas.

Escolhemos a alta como ponto de partida para o exame da evolução tardia, como outros autores o fizeram [TORNOS et al, 1992ª; VERHEUL et al, 1993], diferentemente de estudos nos quais a hospitalização foi o início do seguimento [BLACKSTONE & KIRKLIN, 1985; ARANKI et al, 1994; ARANKI et al, 1995; IVERT et al, 1984; DELAHAYE et al, 1995; WOLFF et al, 1995]. Entretanto, ao se incluir doentes a partir do início da doença ou da hospitalização, ficam ressaltados os aspectos da fase aguda da doença, mesmo nas curvas de sobrevida. O enfoque que adotamos permite analisar mais especificamente a evolução tardia.

Tendo em vista a importância da relação temporal para o estudo da incidência de endocardite infecciosa [CALDERWOOD et al, 1985] e da freqüência de intervenção cirúrgica cardíaca ou de óbito na evolução [BLACKSTONE & KIRKLIN, 1985], escolhemos analisar os eventos da evolução com o emprego de curvas de sobrevida [LEE, 1980]. A partir da curva de sobrevida, pudemos estimar o risco de os eventos estudados acontecerem na evolução (função *hazard*). As formas das curvas obtidas favoreceram o ajuste do modelo de Cox, para cálculo dos fatores de risco e da razão de risco de ocorrência dos eventos estudados.

2. Recorrências

As recorrências podem acontecer depois do tratamento da endocardite infecciosa [WILSON et al, 1992]. A inexistência de marcador clínico ou laboratorial de cura faz cogitar na recorrência e confere particular importância ao seguimento depois da alta hospitalar.

A taxa de recorrência observada neste estudo (3,3%) foi próxima da verificada em outro trabalho, 2,7% (3 de 112) [TORNOS et al, 1992ª] e superior a 1,1% (uma de 91) doentes [VERHEUL et al, 1993]. Portanto, apesar dos excelentes recursos atuais de tratamento clínico e cirúrgico da endocardite infecciosa, percentual reduzido de doentes ainda sofre recorrência.

Nos doentes ora estudados que sofreram recorrência, não verificamos predomínio de agente etiológico, observação semelhante ao estudo de portadores de infecção em prótese valvar cardíaca, no qual o agente etiológico e a posição da prótese infectada não influíram no risco de recorrência [CALDERWOOD et al, 1986].

No presente trabalho, verificou-se infecção em prótese valvar cardíaca em 50% dos doentes que apresentaram recorrência. Em casuística de portadores de infecção em prótese valvar cardíaca [CALDERWOOD et al, 1986], 11 (12,4%) de 89 doentes que receberam alta hospitalar sofreram recorrência: 9 de 56 (16%) tratados clinicamente e 2 de 33 (6%) tratados cirurgicamente [CALDERWOOD et al, 1986]. Em 80 portadores de endocardite em prótese

valvar cardíaca, internados em unidade de terapia intensiva entre 1978 e 1992, foram observadas de uma a quatro recorrências em 9 doentes [WOLFF et al, 1995]. Do ponto de vista clínico, podemos aventar a hipótese de a infecção em prótese ter sido fator favorecedor da recorrência, na presente casuística. Entretanto, o pequeno número de observações limita o poder estatístico de conclusão.

A recorrência foi a causa do óbito em 4 (28,5%) dos 14 doentes em nossa casuística. No mesmo estudo acima citado [CALDERWOOD et al, 1986], nos doentes com as 11 recorrências, sobreviveram 5 dos 6 pacientes tratados cirurgicamente e morreram 4 dos 5 que receberam o tratamento clínico isoladamente [CALDERWOOD et al, 1986]. O pequeno número de casos limitou o poder estatístico. Com base na experiência clínica, os autores sugeriram maior risco de recorrência nos portadores de infecção em prótese valvar por *Staphylococcus epidermidis* submetidos a tratamento clínico isoladamente [CALDERWOOD et al, 1986].

A esta observação se apõe outra verificação, de estudo de 74 portadores de infecção em prótese valvar, dos quais 23 (31%) faleceram 30 dias decorridos da bacteriemia e 34 (46%) depois de 6 meses [YU et al, 1994]. Os autores salientaram que a morbidade e a mortalidade da endocardite em prótese valvar podem se manifestar até seis meses depois da alta hospitalar [YU et al, 1994].

Implica para a prática clínica, com base em nossa observação e em estudos correlatos recentes, reiterar a importância do seguimento a longo prazo

como critério de cura [WILSON et al, 1992], particularmente em infecção de prótese valvar cardíaca [CALDERWOOD et al, 1986; YU et al, 1994; MANSUR et al, 1987; MANSUR et al, 1996]. Nesse contexto, o acompanhamento, de pelo menos três meses após a alta, de doentes que sofreram endocardite em estrutura natural, e de pelo menos seis meses, de doentes que sofreram endocardite em prótese valvar, foi recomendado como parte do critério de cura [WILSON et al, 1992].

3. Novo episódio de endocardite

Novo episódio de endocardite infecciosa aconteceu em 52 pacientes (12,4%). Tal ocorrência na evolução depois da alta hospitalar também foi verificada em percentagens entre 2,4% e 8,5% dos doentes no início da era da antibioticoterapia [DOENZELOT et al, 1953; CATES & CHRISTIE, 1951; MORGAN & BLAND, 1959; VOGLER et al, 1962; LEVISON et al, 1970]. Mais recentemente, embora poucos estudos tenham esta ocorrência por objetivo, a repetição de endocardite infecciosa fica evidenciada pela descrição de casuísticas de pacientes com história prévia de endocardite, ou com maior número de episódios do que de doentes.

Assim, história prévia de endocardite foi mencionada em entre 3,95% a 16% dos casos, em diferentes estudos [ORMISTON et al, 1981; VAN DER

MEER et al, 1992; SHAPIRO et al, 1994; HOEN et al, 1995; DELAHAYE et al, 1995].

Repetições de episódios de endocardite foram observadas em outras casuísticas, em percentagens variáveis entre 1,38% a 25,8% dos casos [WELTON e col, 1979; ORMISTON et al, 1981; DELAHAYE et al, 1989; VAN DER MEER et al, 1992; TORNOS et al, 1992[a]; HAYDOCK et al, 1992; MCGIFFIN et al, 1992; VERHEUL et al, 1993; CUKINGNAN et al, 1983; MATTHEW et al, 1995; CALDERWOOD et al, 1985; WOLFF et al, 1995].

Verifica-se, portanto, que a ocorrência de repetição de endocardite infecciosa na evolução tardia dos pacientes não é excepcional.

Em 48 (11,4%) doentes ocorreram dois episódios de endocardite infecciosa. Da análise de nossa casuística, verificamos diferença de distribuição quanto ao sexo, com predomínio de homens nos doentes com dois episódios de endocardite e maior mortalidade. As complicacões foram mais freqüentes nos doentes com episódio único de endocardite. As complicações mais freqüentes podem ser as de menor gravidade nos doentes que receberam alta. Voltaremos a essas variáveis quando examinarmos os resultados das curvas de sobrevida e do modelo de Cox.

Os portadores de cardiopatias congênitas foram considerados sob maior risco de repetição de endocardite [LEVISON et al, 1970], fato que não observamos em nossa casuística, de modo semelhante a outro estudo, no qual foi observada uma repetição (2,2%) em 45 doentes [GERSONY et al, 1993].

Há casuísticas nas quais a repetição foi mais freqüente nos viciados em droga por via endovenosa (34,1%) do que nos demais pacientes (16,6%) [WELTON e col, 1979]. O vício em droga é reconhecido como fator de risco de contrair endocardite infecciosa [DURACK et al, 1994]. Entretanto nossa casuística inclui pequeno número de viciados em droga por via endovenosa. Nos doentes que sofreram repetição da endocardite, havia três que eram viciados. O exame do antecedente de manipulação passível de induzir bacteriemia não pôde ser verificado em número suficiente para alcançar poder estatístico.

Na casuística ora estudada, tampouco verificamos predomínio de agente etiológico [BADDOUR, 1988]. Em outro estudo, predominaram os *Staphylococcus aureus* na primeira endocardite, atribuível à freqüência elevada de endocardite em viciados no uso de droga por via endovenosa; para os demais agentes etiológicos a distribuição foi semelhante na primeira endocardite e na repetição [WELTON et al, 1979].

Nos doentes ora estudados, observamos repetição do agente etiológico em 20,8% dos doentes, percentagem menor do que os 40% observados por outros autores [WELTON e col, 1979]. A etiologia estreptocócica foi sugerida como de evolução mais favorável quanto às repetições do que as endocardites causadas por outros agentes etiológicos, e os autores sugeriram o abscesso de anel valvar como um fator preditivo significante da repetição da endocardite,

fortemente associada com recorrência precoce [LARBALESTIER et al, 1992], achado que não confirmamos.

A freqüência de endocardite em prótese valvar foi maior na repetição da endocardite (25 doentes) do que no episódio inicial (10 doentes), como também observado (28% vs 7%) [WELTON e col, 1979]. No episódio inicial, a freqüência de infecção em prótese não diferiu entre os doentes que sofreram uma ou duas endocardites. Nesse sentido, a endocardite prévia, ativa ou não, revelou-se fator de maior risco de endocardite de prótese valvar [IVERT et al, 1984; GROVER et al, 1994].

Tampouco observamos maior freqüência de tratamento cirúrgico, realizado em 27,1% doentes no primeiro episódio e em 25% doentes no segundo episódio, diferente de outro estudo no qual 27 (55,1%) de 49 doentes que sofreram recorrência necessitaram operação [BADDOUR, 1988].

A mortalidade nos doentes que sofreram uma segunda endocardite foi superior à da primeira: faleceram 20 (41,6%) de 48 doentes, 20,4% do total de 98 óbitos observados na evolução tardia, observação que difere de outros estudos [LEVISON et al, 1970]. A endocardite estafilocócica teve mortalidade semelhante no primeiro episódio e na repetição [WELTON e col, 1979], possivelmente pela freqüência elevada de viciados em droga, condição considerada na literatura de prognóstico mais favorável [HECHT & BERGER, 1992]. Mais recentemente, óbito por repetição da endocardite ou recorrência foi verificado em 2 (8,33%) de 24 doentes que faleceram [TORNOS et al, 1992ª] e

em 5 (71%) de 7 portadores de endocardite em prótese valvar internados em unidade de terapia intensiva [WOLFF et al, 1995].

A repetição de mais de um episódio de endocardite foi mais rara. Em um caso o agente etiológico foi a *Pseudomonas aeruginosa*, infecção de difícil tratamento [MANSUR et al, 1987]. Em outro estudo, a falha de controle de endocardite por *Pseudomonas aeruginosa* foi responsável pela recorrência de um dos três casos de recorrência observados [TORNOS et al, 1992[a]]. É possível que este agente etiológico seja particularmente passível de acarretar novos episódios de endocardite. Nos demais doentes, um com três e outro com quatro episódios de endocardite, não se registrou aparente fator favorecedor da repetição.

A ocorrência de um terceiro episódio de endocardite foi verificada em 3 (1,1%) de 268 casos [LEVISON et al, 1970] e em 2 (0,4%) de 386 pacientes [DELAHAYE et al, 1989]. A baixa freqüência do achado é semelhante ao observado em estudo de 432 doentes: um único paciente sofreu quatro episódios de endocardite infecciosa [VAN DER MEER et al, 1992]. Em outro estudo, de 18 doentes que sofreram repetição de mais de um episódio de endocardite, ocorreram duas repetições em 3 doentes e cinco em um [WELTON e col, 1979]. Em casuística de 281 pacientes que sofreram repetição da endocardite infecciosa, apenas 4 doentes dentre os 54 que sofreram 112 episódios de endocardite (nos quais havia informação sobre o tempo de

recorrência), sofreram mais de três episódios de endocardite infecciosa [BADDOUR, 1988].

No doente com seis episódios podemos relacionar o número de repetições com o uso de drogas por via endovenosa. O vício em droga por via endovenosa foi sugerido atualmente como um fator de risco de endocardite [DURACK et al, 1994] ou de repetições [WELTON et al, 1979; BADDOUR, 1988; VAN DER MEER et al, 1992]. A "endocardite recorrente" foi considerada por um dos autores uma doença dos tempos modernos [BADDOUR, 1988].

A curva de probabilidade de sobrevida livre de nova endocardite na evolução demonstrou descréscimo progressivo. Essa tendência também foi verificada em outros estudos, mas as formas das curvas obtidas diferem: há estudos nos quais as curvas se tornam horizontais na evolução [LARBALESTIER et al, 1992; ARANKI et al, 1994; ARANKI et al, 1995], denotando interrupção do decréscimo da probabilidade de sobrevida, e outros nos quais o declínio permanece durante o tempo de estudo [CUKINGNAN et al, 1983; NELSON et al, 1984; HAYDOCK et al, 1992; MCGIFFIN et al, 1992], de modo semelhante ao que verificamos. A curva da probabilidade de sobrevida livre de endocardite não demonstrou diferença quanto à ocorrência de complicações.

O risco instantâneo revelou-se uniforme no decorrer do tempo. Já o risco acumulado revelou crescimento constante no decorrer da evolução, mantendo-

se o ângulo de inclinação da curva. Neste estudo, não houve, portanto, período no qual o risco tenha diminuído ou permanecido constante.

Verificamos que a probabilidade de sobrevida livre de nova endocardite diminui com o aumento da idade, achado previsível. Além disso, a probabilidade de sobrevida livre de repetição de endocardite é maior para as mulheres.

A diferença quanto ao sexo, no qual demonstramos que o risco de um homem que sofreu endocardite, vir a apresentar novo episódio é 1,6 vezes maior do que para mulheres, é concordante com achado de outro estudo, no qual, em 53 doentes que sofreram endocardite em prótese valvar cardíaca, o risco de endocardite duplicou nos homens [IVERT et al, 1984]. Os autores formularam a hipótese de o maior trajeto uretral masculino em relação ao feminino aumentar o risco de bacteriemia na inserção pré-operatória rotineira de sonda vesical. Além disso, observaram que o risco de endocardite quadruplicou nos negros [IVERT et al, 1984] e relacionaram este achado com a maior densidade de fâneros nas áreas que necessitam tricotomia pré-operatória. Nesse procedimento, haveria maior risco de microorganismos invadirem a corrente sanguínea e produzir bacteriemia [IVERT et al, 1984].

Nos doentes operados, a natureza da prótese pode influir na incidência de endocardite. Em pacientes operados e que receberam prótese verificou-se incidência de endocardite mais elevada no período inicial do seguimento, e depois de 10 anos de seguimento, ao passo que os doentes que receberam homoenxerto apresentaram risco constante na evolução [HAYDOCK et al, 1992].

Os demais marcadores clínicos pesquisados, sejam de história clínica, de exames complementares, de etiologia, de tratamento clínico ou cirúrgico, de complicações não permitiram identificar marcadores de sobrevida tardia e de risco de novamente sofrer endocardite infecciosa, de modo semelhante a outros estudos [LEVISON et al, 1970; DELAHAYE et al, 1989; HAYDOCK et al, 1992].

Nesse contexto, a hipótese formulada por DURACK [DURACK, 1985] é atraente. Baseado na observação de maior freqüência de repetição da endocardite em indivíduos que sofreram endocardite prévia, independentemente de estar em fase aguda da doença ou não, como o único marcador da ocorrência de endocardite pós-operatória de troca valvar [IVERT et al, 1985], este autor sugeriu a existência de uma *diátese endocardítica*.

Para explicar o achado aventou a hipótese de que a maior freqüência ou magnitude de bacteriemias, embora raras na maioria da população [EVERETT & HIRSCHMANN, 1977], poderiam ocorrer e desse modo favorecer a colonização endotelial por bactérias, acarretando a endocardite infecciosa [DURACK, 1985].

4. Intervenção cirúrgica cardíaca

Intervenção cirúrgica cardíaca depois da alta hospitalar, que não por nova endocardite infecciosa, foi realizada na presente casuística em 83 (19,7%) doentes, freqüência inferior a 28% e 47% observados em outros serviços

[TORNOS et al, 1992[a]; VERHEUL et al, 1993] e superior a 10% verificados depois do tratamento cirúrgico de endocardite infecciosa [NELSON et al, 1984].

É possível aventar a hipótese de que, além das diferenças entre as casuísticas, alguns serviços tenham freqüências diferentes de operação na fase aguda da doença, diferença essa repercutindo na evolução tardia quanto à necessidade de operação. Entretanto, em ambas as casuísticas acima citadas [TORNOS et al, 1992[a]; VERHEUL et al, 1993], a freqüência de tratamento cirúrgico na fase aguda, realizado em cerca de um terço dos casos, se aproximou do observado em nossa casuística.

A análise da casuística, comparando doentes operados com os não operados, permite verificar média de idade mais elevada nos doentes que não foram operados. O achado pode ser explicado pelo maior tempo de exposição ou pela maior freqüência de cardiopatias que necessitavam tratamento cirúrgico. Entretanto, a análise das curvas de sobrevida não diferiu quanto às classes de idade examinadas.

Portadores de infecção em prótese predominaram nos doentes operados. A maior freqüência de infecção em prótese nos doentes reoperados na evolução, sugere a endocardite em prótese valvar como fator que aumente a freqüência de operação na evolução. Em estudo de portadores de endocardite em prótese valvar, 16 de 89 (18%) doentes que receberam alta hospitalar, necessitaram intervenção cirúrgica cardíaca na evolução [CALDERWOOD et al,

1986]; a necessidade de operação foi maior nos doentes tratados clinicamente em relação aos operados.

A probabilidade de sobrevida livre de operação foi decrescente no decorrer do estudo, achado semelhante ao de outro estudo [TORNOS et al, 1992ª].

O risco instantâneo de endocardite na evolução permaneceu baixo, e o risco instantâneo acumulado cresceu em curva de inclinação constante durante o período de estudo, denotando crescimento constante. Esse achado é semelhante ao observado em outro estudo [MULLANY et al, 1995].

Não observamos a idade como fator de risco para operação na evolução ou reoperação. Em casuística cirúrgica, a idade menor por ocasião da intervenção cirúrgica foi o único fator de risco para reoperação [HAYDOCK et al, 1992]. Tampouco observamos diferença na probabilidade de operação ou reoperação na evolução, em relação à endocardite de valva aórtica quando comparada com a endocardite de valva mitral, observada por outros autores [TORNOS et al, 1992ª].

A probabilidade de sobrevida livre de intervenção cirúrgica, neste estudo, foi menor em portadores de infecção em prótese valvar cardíaca. Outros autores demonstraram que a probabilidade de sobrevida livre de operação foi 86 ± 4% aos 5 anos, e 68 ± 8% aos 10 anos para portadores de infecção em valva natural e 83 ± 7% aos 5 anos e 71 ± 12% aos 10 anos para portadores de infecção em prótese [LARBALESTIER et al, 1992].

Foi sugerido que a infecção em prótese valvar possa alterar a prótese de modo a favorecer a degeneração [GONZALEZ JUANATEY et al, 1994] e deste modo aumente a necessidade de nova troca valvar.

Em outra casuística cirúrgica, a reoperação foi necessária em 14 doentes, 9 (64%) deles por degeneração da prótese, 3 (21%) por outras causas e 2 (14%) por infecção; a probabilidade de sobrevida livre de operação aos dez anos foi 62±13% nos portadores de endocardite ativa e 84±10% para endocardite depois de completada a antibioticoterapia [ARANKI et al, 1995].

A repetição da endocardite compreensivelmente aumenta a probabilidade de operação na evolução. Em outra experiência, nova endocardite ocorreu em 26 (13,3%) de 195 doentes operados, dos quais 14 (53,8%) foram novamente submetidos a tratamento cirúrgico [MCGIFFIN et al, 1992].

A razão de risco de intervenção cirúrgica na evolução foi 1,62 vezes maior para os doentes que sofreram repetição da endocardite em relação aos que não sofreramm, e 1,61 maior para os portadores de infecção em prótese valvar em relação à infecão em valva natural. Ao se considerar o tempo de inserção da prótese, o tempo inferior a um ano torna-se o fator de risco mais importante para a necessidade de intervenção cirúrgica na evolução.

5. Óbitos na evolução

A ocorrência de óbitos tardios depois da alta hospitalar é há muito registrada. Na fase inicial da era da antibioticoterapia, o acompanhamento de 64 doentes entre 1948 e 1960, revelou que 10 (15,6%) faleceram, 6 dos quais por insuficiência cardíaca [VOGLER et al, 1962]. Estudos mais recentes verificaram mortalidade mais próxima de 23,3% dos doentes (98 de 420) que observamos: 18,84% (13 de 69) de viciados em droga operados entre 1982 e 1991 [MATTHEW et al, 1995], 21,4% (24 de 112) estudados entre 1975 e 1990 [TORNOS et al,1992ª] e 31,8% (29 de 91) acompanhados de 1966 a 1991 [VERHEUL et al, 1993] faleceram na evolução.

Assim como nesta casuística, estudo recente não identificou marcadores de mortes de causa cardíaca [TORNOS et al, 1992 ª]. Observamos apenas que os doentes que morreram têm maior média de idade.

Entre as circunstâncias de morte, verificamos morte súbita em 11 (14,1%) de 78 doentes, que à semelhança de 7 (6,25%) pacientes de outro estudo, encontravam-se em boa condição funcional e ativos [TORNOS et al, 1992ª]. Percentagens semelhantes de morte súbita foram observadas por outros autores: 9 (21,4%) de 42 óbitos tardios [MCGIFFIN et al, 1992] e em 5 (17,2%) de 29 doentes [VERHEUL et al, 1993]. Entretanto, o número de ocorrências limita análise mais aprofundada. Pela mesma razão, a casuística de portadores

de infecção pelo vírus HIV, e de outras ocorrências, é pequena e limitante de avaliação criteriosa.

A probabilidade de sobrevida decresce progressivamente no decorrer do estudo. O risco instantâneo de óbito mantém-se durante o período de duração do estudo, e o risco instantâneo acumulado aumenta em curva de inclinação constante, que denota crescimento constante do risco de óbito. Essa observação é acorde com outros estudos [CUKINGNAN et al, 1983; NELSON et al, 1984; TORNOS et al, 1992 [a]; HAYDOCK et al, 1992; MCGIFFIN et al, 1992; VERHEUL et al, 1993; MULLANY et al, 1995; DELAHAYE et al, 1995].

A probabilidade de sobrevida na evolução tardia neste estudo não diferiu para infecção em prótese valvar em relação à infecção em valva natural. Em casuística na qual a sobrevida tardia diferiu, verifica-se que a dissociação das curvas estabeleceu-se no período hospitalar e, na evolução, tenderam a paralelismo, em níveis diferentes de risco [HAYDOCK et al, 1992]. Este achado vem ao encontro do que observamos em nosso trabalho. Em outro estudo [DELAHAYE et al, 1995], a mortalidade foi elevada no primeiro ano decorrido do início dos sintomas e depois seguiu ritmo constante; a curva seguiu a tendência de permanecer paralela à da população geral, tendência que não observamos em nosso estudo.

A ocorrência de complicações nesta casuística não influiu na sobrevida tardia, diferente da sua importância para o prognóstico na fase aguda da doença [MANSUR,1987]. Por exemplo, em portadores de endocardite em prótese que

receberam alta hospitalar, dos quais cerca de 60% estavam vivos depois de 60 meses [CALDERWOOD et al, 1986], a única variável que influenciou a sobrevida foi a insuficiência cardíaca por ocasião da alta hospitalar. A localização da infecção, natureza biológica ou metálica da prótese, sexo, tratamento clínico ou cirúrgico, não influíram na mortalidade depois da alta hospitalar [CALDERWOOD et al, 1986].

Ao se investigar fatores de risco para os eventos óbito, recorrência ou reoperação em portadores de infecção em prótese valvar, verificou-se que o prognóstico foi menos favorável para os doentes submetidos a tratamento clínico [CALDERWOOD et al, 1986]. As outras variáveis como sexo, localização da endocardite, prótese porcina ou mecânica, agente etiológico, e endocardite precoce ou tardia não demonstraram influir na evolução. Também não observamos diferença na probabilidade de sobrevida entre doentes que sofreram endocardite antes e depois de um ano do implante da prótese [CALDERWOOD et al, 1986], achado que permite sugerir o efeito benéfico da intervenção cirúrgica nestes doentes.

Portanto, com base em nossa observação e de estudos correlatos publicados, é possível que os processos fisiopatológicos atuantes na evolução tardia sejam diferentes dos que atuam na fase aguda da doença.

A probabilidade de sobrevida observada neste estudo foi inferior a 88% aos 5 anos, 81% aos 10 anos e 61% aos 15 anos, para portadores de infecção em estrutura natural [TORNOS et al, Annals, 1992], 84 $\pm$ 4% aos cinco anos de

evolução e 72 ± 6% aos 10 anos de evolução [VERHEUL et al, 1993] e 80% para infecção em estrutura natural.aos 10 anos de seguimento [LARBALESTIER et al, 1992], 83±4% aos 5 anos e 63±8% aos 10 anos para portadores de endocardite mitral submetidos a tratamento cirúrgico [ARANKI et al, 1995].

A probabilidade de sobrevida observada em neste trabalho foi superior a 57% aos 5 anos de evolução, 48% aos 10, 42% aos 15, e de 37% aos 20 anos de evolução [DELAHAYE et al, 1995], 65% aos 5 anos e 54% aos 10 anos [NELSON et al, 1984] de 52 doentes operados entre 1972 e 1982, 53% aos 5 anos [CUKINGNAN et al, 1983], 30% para infecção em prótese aos 10 anos de seguimento [LARBALESTIER et al, 1992]. Possivelmente, as diferenças na constituição das casuísticas são responsáveis pelas taxas de sobrevida encontradas pelos diferentes autores.

Curiosamente, a probabilidade de sobrevida a longo prazo demonstra permanecerem morbidade e mortalidade associadas com a doença, conforme tem sido verificado desde os estudos pioneiros no inicio da era da antibioticoterapia [MORGAN & BLAND, 1959; BUNN & LUNN, 1962], e na fase inicial da disponibilidade do tratamento cirúrgico [ORMISTON, 1981] e atual, conforme demonstrado neste trabalho e também em outros estudos. Talvez menor gravidade da doença permita explicar a taxa elevada de sobrevida de alguns autores [JACOB et al, 1994]. É possível, que ao lado da melhora da sobrevida graças ao progresso verificado nos métodos de diagnóstico e de

terapêutica, tenha como contrapartida o tratamento de doentes em condição clínica mais grave.

A avaliação do risco instantâneo, com o emprego da função *hazard*, indica um risco baixo no decorrer do tempo de estudo, constante. O risco instantâneo de nova endocardite, operação ou reoperação, e óbito, foi sempre menor ou igual a 0,02. O valor superior a 0,05 observado no final da curva se justifica pela ocorrência de eventos em menor número de doentes sob risco no período. Outro estudo, que utilizou a mesma técnica estatística, verificou valores inferiores a 0,1; houve neste estudo uma pequena elevação tardia do risco instantâneo [DELAHAYE et al, 1995]. Este último autor ainda salientou que a probabilidade de sobrevida dos doentes que sofreram endocardite infecciosa é inferior à da população geral no seu país (França) [DELAHAYE et al, 1995].

A curva de risco acumulado de endocardite na evolução teve forma diferente de outros estudos. Não observamos o maior risco instantâneo na fase inicial e depois de 10 anos de seguimento de portadores de infecção de valva aórtica submetidos a tratamento cirúrgico [MCGIFFIN et al, 1992] e nem a maior freqüência inicial observada em doentes submetidos à troca valvar [BLACKSTONE & KIRKLIN, 1985].

Em outro estudo no qual há uma curva inicial de maior ângulo (isto é, maior risco), segue-se uma inclinação de menor ângulo, ocorrência provavelmente relacionada à inclusão, no estudo, de doentes desde a internação [CALDERWOOD et al, 1985]. O risco de óbito foi constante depois

da fase pós-operatória inicial, em estudo de 195 doentes operados entre 1967 e 1989, acompanhados por período médio de 91,6 meses [MCGIFFIN et al, 1992].

A probabilidade de sobrevida decresceu conforme a classe de idade e foi menor nos doentes que sofreram mais de uma endocardite infecciosa. A razão de risco para a idade foi 0,0001 e para a repetição de endocardite infecciosa 2,06. Portanto, o risco de óbito para o paciente que sofra repetição da endocardite infecciosa é o dobro do risco do doente que sofreu um único episódio.

A diminuição progressiva da probabilidade de sobrevida livre dos eventos estudados, ou o aumento constante do risco no decorrer do período de estudo, provavelmente decorre de outros fatores além da fase aguda da infecção, e que incluem a seqüela da infecção, conseqüências tardias do tratamento, eventual inserção de prótese valvar cardíaca, da cardiopatia do paciente, e de outras condições porventura associadas, que variam de acordo com o paciente.

Limitações fazem parte de estudo dessa natureza. Trata-se de uma casuística hospitalar e não populacional, que pode não representar o universo das endocardites infecciosas apesar da casuística ser grande. O risco potencial de dados incompletos de seguimento ou de complicações não fatais existe, embora não tenha sido o escopo do estudo. Além disso, no intervalo de tempo do estudo, aconteceram modificações de caráter epidemiológico, progresso no manuseio clínico dos doentes, o desenvolvimento das técnicas de microbiologia, da ecocardiografia, da cirurgia cardíaca, tornando operações complexas

factíveis. Apesar da casuística numerosa, para alguns eventos é possível que não tenha sido alcançado o número para ter poder estatístico, e que eventuais associações não tenham sido demonstradas.

Com base nas verificações deste estudo, fica aparente pecentagem variável de doentes, pode sofrer recorrência, nova endocardite, intervenção cirúrgica cardíaca ou óbito na evolução. Na ausência de marcador clínico ou laboratorial preciso de prognóstico tardio desfavorável, é prudente considerarmos os doentes que sofreram endocardite infecciosa como sob risco dessas complicações no decorrer do tempo. O acompanhamento médico criterioso deve auxiliar o encaminhamento desses doentes, prevenindo recorrências e diagnosticando prontamente as alterações mórbidas que podem surgir na evolução.

VI - CONCLUSÕES

Verificamos recorrência de endocardite infecciosa em 3,3% dos doentes, novo episódio de endocardite infecciosa em 12,3%, intervenção cirúrgica cardíaca ou reoperação cardíaca na evolução em 19,7%, e óbito em 23,3% de 420 doentes.

A probabilidade de sobrevida livre de nova endocardite aos 5, 10 e 15 anos de evolução foi 75,6 ± 2,4%, 54,6 ± 3,6% e 48,1± 4,3% respectivamente; de sobrevida livre de operação ou reoperação na evolução aos 5, 10 e 15 anos de evolução foi 67,5 ± 2,7%, 46,9 ± 3,7% e 31,6 ± 6,3% respectivamente; e de sobrevivência aos 5, 10 e 15 anos de evolução foi 79,6 ± 2,3%, 65,1 ± 3,4% e 58,6 ± 4,0 % respectivamente; a probabilidade de sobrevida livre de repetição da endocardite, de operação ou reoperação e óbito aos 5, 10 e 15 anos de evolução foi 48,5 ± 3,2 %, 17,9 ± 3,2% e 6,0 ± 4,5 % respectivamente.

As curvas de probabilidade de sobrevida livres de nova endocardite, operação ou reoperação cirúrgica na evolução, ou de óbito, decresceu de modo constante, no decorrer do período de estudo.

Para os doentes que recebem alta hospitalar o risco instantâneo de tais eventos é relativamente uniforme no decorrer da evolução. O risco instantâneo acumulado no decorrer do tempo apresenta curva com a mesma inclinação, denotando ritmo de crescimento constante, cujo aumento perdurou por todo o tempo de duração do estudo.

A razão de risco para repetição de endocardite infecciosa na evolução foi 1,02 para a idade e 1,61 para os homens em relação às mulheres.

A razão de risco de intervenção cirúrgica cardíaca na evolução foi 1,62 para a ocorrência de repetição de endocardite em relação aos doentes que sofreram episódio único de endocardite, e 1,61 para os portadores de infecção em prótese valvar em relação à endocardite de estrutura natural. Ao se considerar os portadores de infecção em prótese, a razão de risco 2,05 fica determinada pelo infecção na prótese menos de um ano decorrido do implante.

A razão de risco para ocorrência de óbitos foi de 1,03 com relação à idade, e 2,06 para os doentes que sofreram nova endocardite em relação aos que sofrem episódio único de endocardite.

A probabilidade de sobrevida descresceu conforme a classe de idade, e foi menor nos doentes que sofreram mais de uma endocardite infecciosa. A razão de risco para a idade foi 0,0001, e para a repetição de endocardite infecciosa 2,06. Portanto o risco de óbito para o paciente que sofra repetição da endocardite infecciosa é o dobro do risco do doente que sofreu um único episódio.

A repetição da endocardite infecciosa influiu negativamente, e aumentou a probabilidade de operação ou reoperação e de óbito na evolução. Entretanto, dados clínicos, de exames complementares, do tratamento, e da evolução, que foram estudados, permitiram identificar apenas o aumento da idade e o sexo masculino como fatores de risco para nova endocardite.

VII- TABELAS

TABELA 1 - AGENTES ETIOLÓGICOS QUANTO AOS ASPECTOS CLÍNICOS, DE TERAPÊUTICA E ÓBITO NA EVOLUÇÃO

Agentes Etiológicos	n (%)	Idade média ± d.p. (min. - Max.)	Sexo Masc. n (%)	Sexo Fem. n (%)	Tempo sint.-hosp média ± d.p. (min. - Max.)	Estado cardíaco anterior vlv n (%)	ccg n (%)	scp n (%)	otr n (%)	prt n (%)	Trat. clínico n (%)	Trat. clínico óbito n (%)	Trat. cirúrgico n (%)	Trat. cirúrgico óbito n (%)	Óbito n (%)
Estreptococos															
g.viridans	162 (38,6)	31,71±16,57 (2,00-83,00)	101 (62,4)	61 (37,6)	60,30±64,80 (0,00-488,00)	91 (56,2)	29 (17,9)	9 (5,6)	5 (3,1)	28 (17,3)	129‡ (79,6)	27 (20,9)	33* (20,4)	7 (21,2)	34 (21,9)
enterococo	30 (7,1)	39,20±15,67 (17,00-67,00)	14 (46,7)	16 (53,3)	79,60±64,53 (0,00-235,00)	18 (60,0)	1 (3,3)	5 (16,7)	- (-)	6 (20,0)	22† (73,3)	5 (22,7)	8* (26,7)	2 (25,0)	7 (25,9)
g. D não enterocócico	30 (7,1)	52,67±18,78 (6,00-78,00)	24 (80,0)	6 (20,0)	71,63±56,93 (0,00-280,00)	15 (50,0)	- (-)	10 (33,3)	- (-)	5 (16,7)	26* (86,7)	14 (53,8)	4* (13,3)	- (-)	14 (50,0)
outros	15 (3,6)	39,07±19,02 (20,00-80,00)	12 (80,0)	3 (20,0)	65,73±94,05 (7,00-366,00)	6 (40,0)	3 (20,0)	2 (13,3)	- (-)	4 (26,7)	12* (80,0)	2 (16,7)	3 (20,0)	3 (100,0)	5 (35,7)
Estafilococos															
S. aureus	70 (16,7)	28,17±16,74 (0,20-78,00)	50 (71,4)	20 (28,6)	26,04±29,43 (0,00-153,00)	18 (25,7)	5 (7,1)	38 (54,3)	5 (7,1)	4 (5,7)	45§ (64,3)	8 (17,8)	25* (35,7)	5 (20,0)	13 (20,6)
coagulase-negativo	21 (5,0)	42,57±16,89 (14,00-77,00)	16 (76,2)	5 (23,8)	33,48±40,80 (0,00-153,00)	1 (4,8)	2 (9,5)	3 (14,3)	- (-)	15 (71,4)	11 (52,4)	5 (45,5)	10 (47,6)	2 (20,0)	7 (33,3)
Bac. gram-negativas	20 (4,8)	31,35±9,54 (16,00-49,00)	7 (35,0)	13 (65,0)	49,85±66,29 (1,00-295,00)	6 (30,0)	1 (5,0)	4 (20,0)	- (-)	9 (45,0)	9* (45,0)	1 (11,1)	11* (55,0)	2 (18,2)	3 (16,7)
Outras bactérias gram-positivas	7 (1,7)	30,43±15,87 (9,00-59,00)	4 (57,1)	3 (42,9)	77,00±76,37 (21,00-242,00)	1 (14,3)	4 (57,1)	- (-)	- (-)	2 (28,6)	5* (71,4)	- (-)	2 (28,6)	- (-)	- (-)
Fungos	5 (1,2)	40,00±6,32 (34,00-50,00)	4 (80,0)	1 (20,0)	35,20±30,69 (7,00-82,00)	- (-)	- (-)	2 (40,0)	- (-)	3 (60,0)	- (-)	- (-)	5* (100,0)	1 (20,0)	1 (25,0)
Indeterm. (hem. neg.)	58 (13,8)	32,34±14,21 (7,00-68,00)	36 (62,1)	22 (37,9)	68,74±77,47 (0,00-365,00)	20 (34,5)	4 (6,9)	19 (32,8)	0 (0,0)	15 (25,9)	10* (17,2)	1 (10,0)	48† (82,8)	13 (27,1)	14 (25,5)
Associação	2 (0,5)	43,00±21,21 (28,00-58,00)	2 (100,0)	0 (0,0)	25,50± 7,78 (20,00-31,00)	1 (50,0)	- (-)	1 (50,0)	- (-)	- (-)	2 (100,0)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
Total	420 (100,0)	34,16±17,21 (0,20-83,00)	270 (64,3)	150 (35,7)	56,11±63,53 (0,00-488,00)	177 (42,1)	49 (11,7)	93 (22,1)	10 (2,4)	91 (21,7)	271 (64,5)	63 (23,2)	149 (35,5)	35 (23,5)	98 (24,9)

n: número de episódios; (min.- Max.): valores mínimos e máximos; (%): percentagem; d.p.: desvio padrão; Masc.: masculino; Fem. : feminino; Tempo sint.-hosp: tempo decorrido entre o início dos sintomas e a hospitalização; vlv: valvopatia; ccg: cardiopatia congênita; scp: sem evidência de cardiopatia prévia; otr: outros; prt: prótese; Trat. clínico: tratamento clínico; Trat. cirúrgico: tratamento cirúrgico; óbito: óbito na evolução; g. : grupo; Bac.: bactérias; Indeterm.: indeterminados; hem. neg.: hemoculturas negativas;

perdas de seguimento: * uma ; † duas; ‡ seis; § sete.

TABELA 2 - ESTADO CARDÍACO ANTERIOR À ENDOCARDITE INFECCIOSA QUANTO AOS ASPECTOS CLÍNICOS, DE TERAPÊUTICA E ÓBITO NA EVOLUÇÃO

Estado cardíaco anterior	n (%)	Idade média ± d.p. (min. - Max.)	Sexo Masc. n (%)	Sexo Fem. n (%)	Tempo sint.-hosp. média ± d.p. (min. - Max.)	Trat. clínico n (%)	Trat. clínico óbito n (%)	Trat. cirúrgico n (%)	Trat. cirúrgico óbito n (%)	Óbito n (%)
Valvopatia	177 (42,1)	35,84±17,46 (6,00-83,00)	119 (67,2)	58 (32,8)	74,85±78,74 (0,00-488,00)	138§ (78,0)	35 (25,4)	39 (22,0)	9 (23,1)	44 (25,4)
Cardiopatia congênita	49 (11,7)	17,63± 9,20 (2,00-38,00)	25 (51,0)	24 (49,0)	60,59±65,12 (0,00-304,00)	42‡ (85,7)	3 (7,1)	7* (14,3)	- (-)	3 (6,7)
Sem evidência de cardiopatia prévia	93 (22,1)	31,43±15,66 (0,20-66,00)	61 (65,6)	32 (34,4)	46,15±43,13 (0,00-213,00)	44¶ (47,3)	8 (18,2)	49‖ (52,7)	13 (26,5)	21 (26,6)
Outros	10 (2,4)	44,00±24,44 (2,00-78,00)	9 (90,0)	1 (10,0)	27,20±15,53 (4,00-61,00)	7* (70,0)	3 (42,9)	3 (30,0)	- (-)	3 (33,3)
Prótese valvar	91 (21,7)	41,49±14,17 (12,00-77,00)	56 (61,5)	35 (38,5)	30,60±30,41 (0,00-156,00)	40† (44,0)	14 (35,0)	51† (56,0)	13 (25,5)	27 (31,0)
Total	420 (100,0)	34,16±17,21 (0,20-83,00)	270 (64,3)	150 (35,7)	56,11±63,53 (0,00-488,00)	271 (64,5)	63 (23,2)	149 (35,5)	35 (23,5)	98 (23,3)

n : número de episódios; (min.- Max.) : valores mínimos e máximos; (%): percentagem; d.p. : desvio padrão; Masc. : masculino; Fem. : feminino; Tempo sint.-hosp: tempo decorrido entre o início dos sintomas e a hospitalização; Trat. clínico: tratamento clínico; Trat. cirúrgico: tratamento cirúrgico; óbito: óbito na evolução.
perdas de seguimento: * uma; † duas; ‡ três; § quatro; ‖ cinco; ¶ dez.

TABELA 3 - AGENTES ETIOLÓGICOS QUANTO ÀS COMPLICAÇÕES

Agentes Etiológicos	n Cp	n Ep	(H/E)C n (%)	Neu n (%)	Emb n (%)	Eps n (%)	Inf n (%)	Ren n (%)	Ter n (%)	Cir n (%)	Prt n (%)	Anr n (%)	Aie n (%)	Arr n (%)	Otr n (%)
Estreptococos *g.viridans*	137	162	26 / 7 (20,3)	28 (17,3)	11 (6,8)	6 (3,7)	7 (4,3)	2 (1,2)	21 (13,0)	1 (0,6)	3 (1,9)	6 (3,7)	1 (0,6)	12 (7,4)	6 (3,7)
enterococo	26	30	6 / 2 (26,7)	3 (10,0)	- (-)	- (-)	- (-)	1 (3,3)	9 (30,0)	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	- (-)	- (-)	2 (6,7)
g. D não enterocócico	19	30	5 / 4 (30,0)	3 (10,0)	1 (3,3)	- (-)	- (-)	- (-)	1 (3,3)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	5 (16,7)
outros	10	15	2 / 0 (13,3)	1 (6,7)	1 (6,7)	- (-)	1 (6,7)	1 (6,7)	4 (26,7)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
Estafilococos *S. aureus*	129	70	11 / 15 (37,1)	12 (17,1)	5 (7,1)	21 (30,0)	17 (24,3)	12 (17,1)	20 (28,6)	4 (5,7)	- (-)	5 (7,1)	1 (1,4)	1 (1,4)	5 (7,1)
coagulose - negativo	31	21	4 / 5 (42,9)	3 (14,3)	3 (14,3)	- (-)	3 (14,3)	2 (9,5)	3 (14,3)	2 (9,5)	3 (14,3)	1 (4,8)	- (-)	1 (4,8)	1 (4,8)
Bac. gram-negativas	30	20	1 / 2 (15,0)	3 (15,0)	3 (15,0)	1 (5,0)	7 (35,0)	1 (5,0)	2 (10,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	2 (10,0)	2 (10,0)	3 (15,0)
Outras bactéria gram-positivas	7	7	- (-)	- (-)	1 (14,3)	1 (14,3)	3 (42,9)	1 (14,3)	- (-)	- (-)	1 (14,3)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
Fungos	8	5	1 / 0 (20,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	2 (40,0)	- (-)	- (-)	1 (20,0)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
Indeterm. (hem. neg.)	104	58	30 / 15 (77,6)	12 (20,7)	5 (8,6)	1 (1,7)	6 (10,3)	8 (13,8)	14 (24,1)	1 (1,7)	2 (3,5)	4 (6,9)	1 (1,7)	2 (3,5)	3 (5,2)
Associação	4	2	- (-)	- (-)	- (-)	1 (50,0)	- (-)	1 (50,0)	1 (50,0)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	1 (50,0)
Total	505	420	86 / 50 (32,4)	67 (16,0)	31 (7,4)	32 (7,6)	46 (11,0)	29 (6,9)	75 (17,9)	11 (2,6)	11 (2,6)	18 (4,3)	5 (1,2)	18 (4,3)	26 (6,2)

n = número; Cp: complicação; Ep: episódio; (%): percentagem de episódios com a complicação; (H/E)C: hemodinâmicas e estruturais cardíacas; Neu: neurológicas; Emb: embolia arterial extracerebral; Eps: embolia pulmonar séptica; Inf: decorrentes da infecção; Ren: renais; Ter: decorrentes da terapêutica; Cir: decorrentes do ato cirúrgico, Prt: insuficiência de prótese; Anr: aneurisma micótico extracerebral; Aie: abscesso ou infarto esplênicos; Arr: arritmia cardíaca; Otr: outras; g.: grupo; Bac.: bactérias; Indterm.: indeterminados; hem. neg. : hemoculturas negativas.

TABELA 4 - ESTADO CARDÍACO ANTERIOR À ENDOCARDITE INFECCIOSA, QUANTO ÀS COMPLICAÇÕES

Estado cardíaco anterior	n Cp	n Ep	(H/E)C n (%)	Neu n (%)	Emb n (%)	Eps n (%)	Inf n (%)	Ren n (%)	Ter n (%)	Cir n (%)	Prt n (%)	Anr n (%)	Aie n (%)	Arr n (%)	Otr n (%)
Valvopatia	177	177	38 / 12 (28,2)	33 (18,6)	12 (6,8)	1 (0,6)	5 (2,8)	11 (6,2)	30 (17,0)	3 (1,7)	- (-)	9 (5,1)	3 (1,7)	7 (4,0)	13 (7,3)
Cardiopatia congênita	36	49	2 / 1 (6,1)	5 (10,2)	1 (2,0)	9 (18,4)	5 (10,2)	1 (2,0)	10 (20,4)	- (-)	- (-)	1 (2,0)	- (-)	1 (2,0)	- (-)
Sem evidência cardiopatia prévia	160	93	34 / 28 (66,7)	13 (14,0)	6 (6,5)	20 (21,5)	16 (17,2)	8 (8,6)	18 (19,4)	4 (4,3)	- (-)	6 (6,5)	- (-)	1 (1,1)	6 (6,5)
Outros	7	10	1 / 0 (10,0)	- (-)	- (-)	1 (10,0)	3 (30,0)	1 (10,0)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	1 (10,0)
Prótese valvar	125	91	11 / 9 (22,0)	16 (17,6)	12 (13,2)	1 (1,1)	17 (18,7)	8 (8,8)	17 (18,7)	4 (4,4)	11 (12,1)	2 (2,2)	2 (2,2)	9 (9,9)	6 (6,6)
Total	505	420	86 / 50 (32,4)	67 (16,0)	31 (7,4)	32 (7,6)	46 (11,0)	29 (6,9)	75 (17,9)	11 (2,6)	11 (2,6)	18 (4,3)	5 (1,2)	18 (4,3)	26 (6,2)

n = número; Cp: complicação; Ep: episódio; (%): percentagem de episódios com a complicação; (H/E)C: hemodinâmicas e estruturais cardíacas; Neu: neurológicas; Emb: embolia arterial extracerebral; Eps: embolia pulmonar séptica; Inf: decorrentes da infecção; Ren: renais; Ter: decorrentes da terapêutica; Cir: decorrentes do ato cirúrgico; Prt: insuficiência de prótese; Anr: aneurisma micótico extracerebral; Aie: abscesso ou infarto esplênicos; Arr: arritmia cardíaca; Otr: outras.

Tabela 5. Características clínicas de doentes com um ou dois episódios de endocardite infecciosa

Variável	Um episódio		Dois episódios		p
Idade	34,03 ± 17,17		36,06 ± 18,03		0,443
	n	%	n	%	
Sexo - masculino	228	61,96	39	81,25	0,009
- feminino	140	38,04	9	18,75	
Manipulação prévia passível de induzir bacteriemia	109	43,43	15	45,45	0,825
Agentes etiológicos					0,616
Streptococcus do grupo *viridans*	143	38,86	18	37,50	
Enterococcus faecalis	27	7,34	2	4,17	
Estreptococos, grupo D ñ enterococo	23	6,25	7	14,58	
Outros estreptococos	12	3,26	2	4,17	
Staphylococcus aureus	64	17,39	6	12,50	
Staphylococcus, coagulase negativo	18	4,89	3	6,25	
Bactérias gram negativas	18	4,89	1	2,08	
Outras bactérias gram-positivas	7	1,90	-	0,00	
Fungos	4	1,09	1	2,08	
Hemoculturas negativas	50	13,59	8	16,67	
Associação de germes	2	0,54	-	0,00	
Infecção em prótese	80	21,74	11	22,94	0,853
Complicações	267	72,55	24	50,00	0,001
Tratamento cirúrgico	132	35,87	16	33,33	0,730
Óbito na evolução	71	20,82	26	54,17	0,001

Tabela 6. Características clínicas de doentes com operação ou reoperação na evolução.

VARIÁVEL	Não		Sim		p
Idade	35,23 ± 17,29		29,81 ± 16,29		0,010
	n	%	n	%	
Sexo - masculino	220	65,28	50	60,24	0,391
- feminino	117	34,72	33	39,76	
Manipulação prévia passível de induzir bacteriemia	125	54,82	37	61,67	0,342
Etiologia					0,153
Streptococcus do grupo *viridans*	126	37,39	36	43,37	
Enterococcus faecalis	23	6,82	7	8,43	
Estreptococos, grupo D ñ enterococo	26	7,72	4	4,82	
Outros estreptococos	13	3,86	2	2,41	
Staphylococcus aureus	64	18,99	6	7,23	
Staphylococcus, coagulase negativo	16	4,75	5	6,02	
Bactérias gram negativas	18	5,34	2	2,41	
Outras bactérias gram-positivas	5	1,48	2	2,41	
Fungos	4	1,19	1	1,20	
Hemoculturas negativas	40	11,87	18	21,69	
Associação de germes	2	0,59	0	0,00	
Infecção em prótese	63	18,69	28	33,73	0,003
Complicações	237	70,33	56	67,47	0,612
Tratamento cirúrgico	118	35,01	31	37,35	0,690
Óbito na evolução	76	24,44	22	26,83	0,656

Tabela 7. Características clínicas de doentes com óbito na evolução.

VARIÁVEL	não óbito		óbito		p
Idade	32,29 ± 16,37		40,93 ± 19,12		0,001
	n	%	n	%	
Sexo - masculino	184	62,37	69	70,41	0,150
- feminino	111	37,63	29	29,59	
Manipulação prévia passível de induzir bacteriemia	121	59,02	35	55,56	0,625
Etiologia					0,107
Streptococcus do grupo *viridans*	121	41,02	34	34,69	
Enterococcus faecalis	20	6,78	7	7,14	
Estreptococos, grupo D ñ enterococo	14	4,75	14	14,29	
Outros estreptococos	9	3,05	5	5,10	
Staphylococcus aureus	50	16,95	13	13,27	
Staphylococcus, coagulase negativo	14	4,75	7	7,14	
Bactérias gram negativas	15	5,08	3	3,06	
Outras bactérias gram-positivas	6	2,03	0	0,00	
Fungos	3	1,02	1	1,02	
Hemoculturas negativas	41	13,90	14	14,29	
Associação de germes	2	0,68	0	0,00	
Infecção em prótese	60	20,34	27	27,55	0,136
Complicações	206	69,83	67	68,37	0,785
Tratamento cirúrgico	106	35,93	35	35,71	0,969

TABELA 8 - PROBABILIDADE DE SOBREVIDA LIVRE DE NOVA ENDOCARDITE, INTERVENÇÃO CIRÚRGICA CARDÍACA OU ÓBITO AOS 5, 10 E 15 ANOS DE EVOLUÇÃO

EVENTOS	5 ANOS	10 ANOS	15 ANOS
NOVA ENDOCARDITE	75,6 ± 2,4	54,6 ± 3,6	48,1 ± 4,3
INTERVENÇÃO CIRÚRGICA CARDÍACA	67,5 ± 2,7	46,9 ± 3,7	31,6 ± 6,3
ÓBITO	79,6 ± 2,3	65,1 ± 3,4	58,6 ± 4,0
NOVA ENDOCARDITE E OPERAÇÃO-REOPERAÇÃO E ÓBITO	48,5 ± 3,4	17,9 ± 3,2	6,0 ± 4,5

VIII- FIGURAS

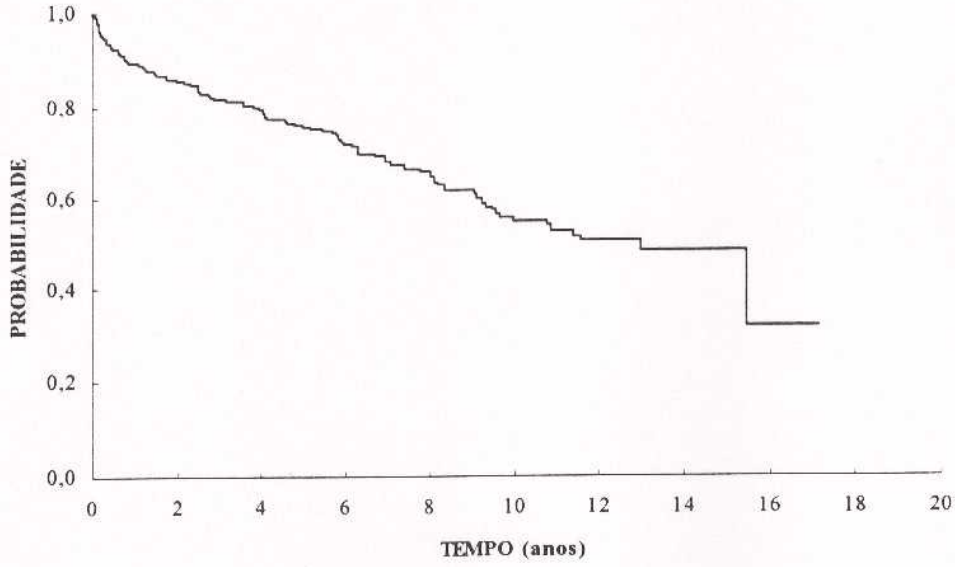

Figura 1. Curva de probabilidade de sobrevida livre de nova endocardite depois da alta hospitalar.

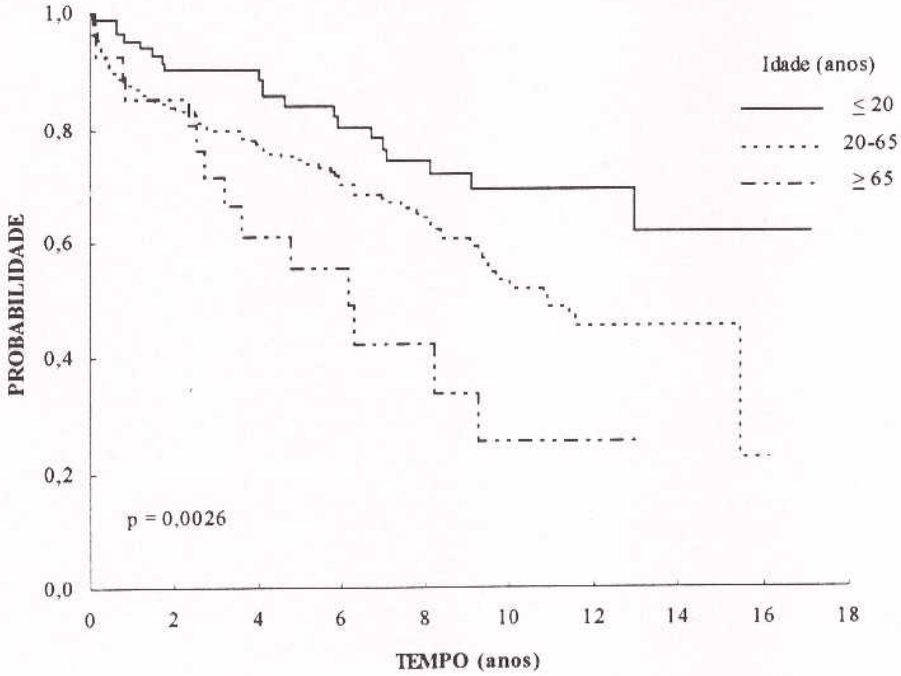

Figura 2. Curva de probabilidade de sobrevida livre de nova endocardite depois da alta hospitalar, quanto à idade.

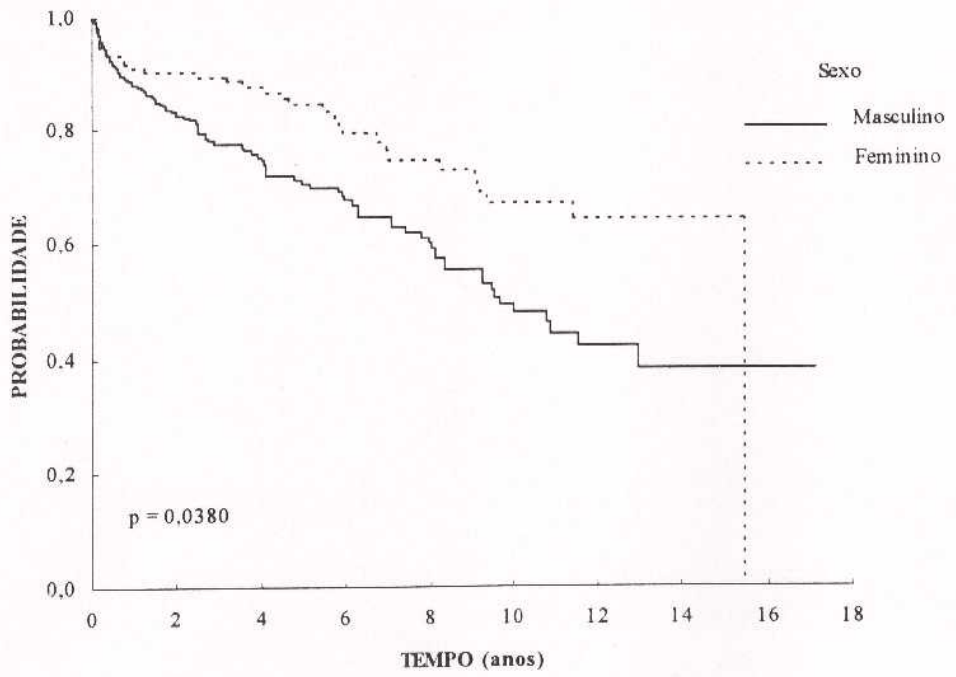

Figura 3. Curva de probabilidade de sobrevida livre de nova endocardite depois da alta hospitalar, quanto ao sexo.

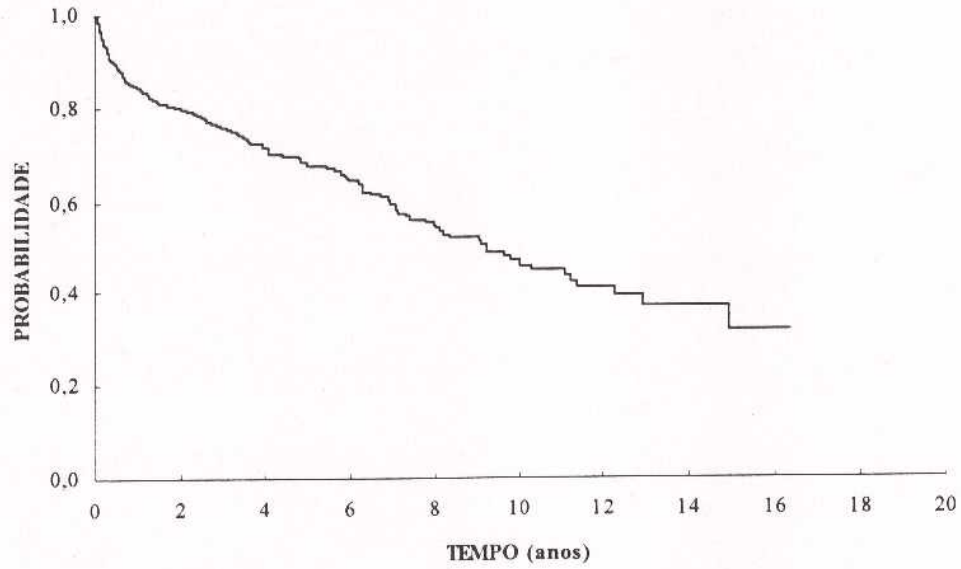

Figura 4. Curva de probabilidade de sobrevida livre de operação ou reoperação, depois da alta hospitalar.

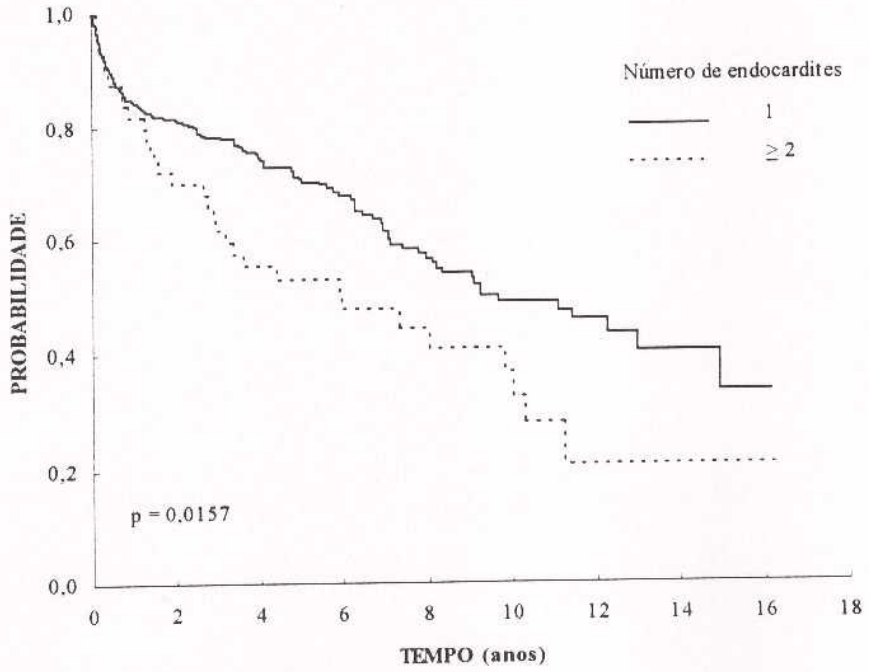

Figura 5. Curva de probabilidade de sobrevida livre de operação ou reoperação, depois da alta hospitalar, quanto à repetição de endocardite.

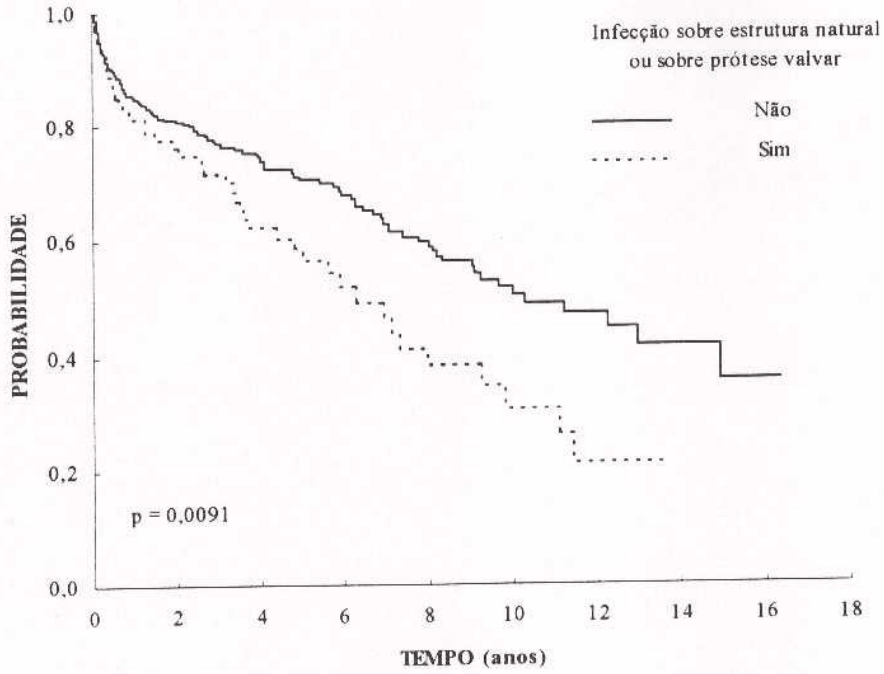

Figura 6. Curva de probabilidade de sobrevida livre de operação ou reoperação, depois da alta hospitalar quanto à infecção de estrutura natural ou de prótese valvar.

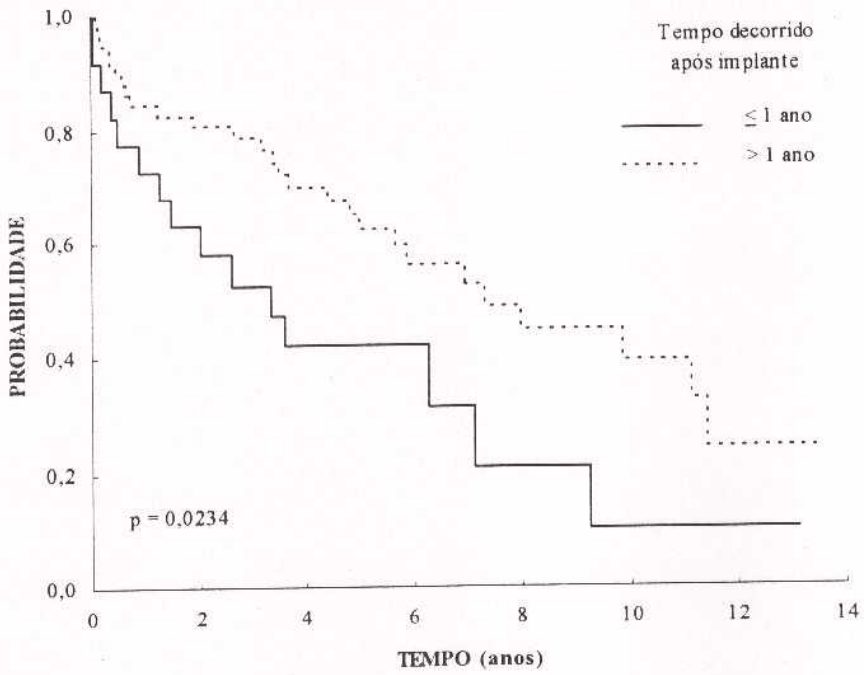

Figura 7. Curva de probabilidade de sobrevida livre de operação ou reoperação, depois da alta hospitalar quanto à infecção em prótese valvar, antes ou depois de um ano decorrido do implante.

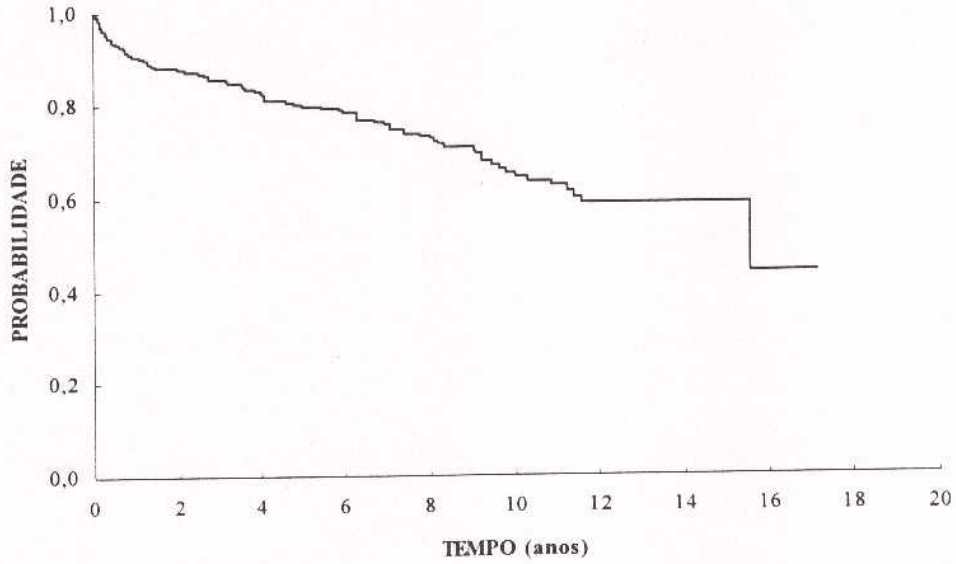

Figura 8. Curva de probabilidade de sobrevida depois da alta hospitalar.

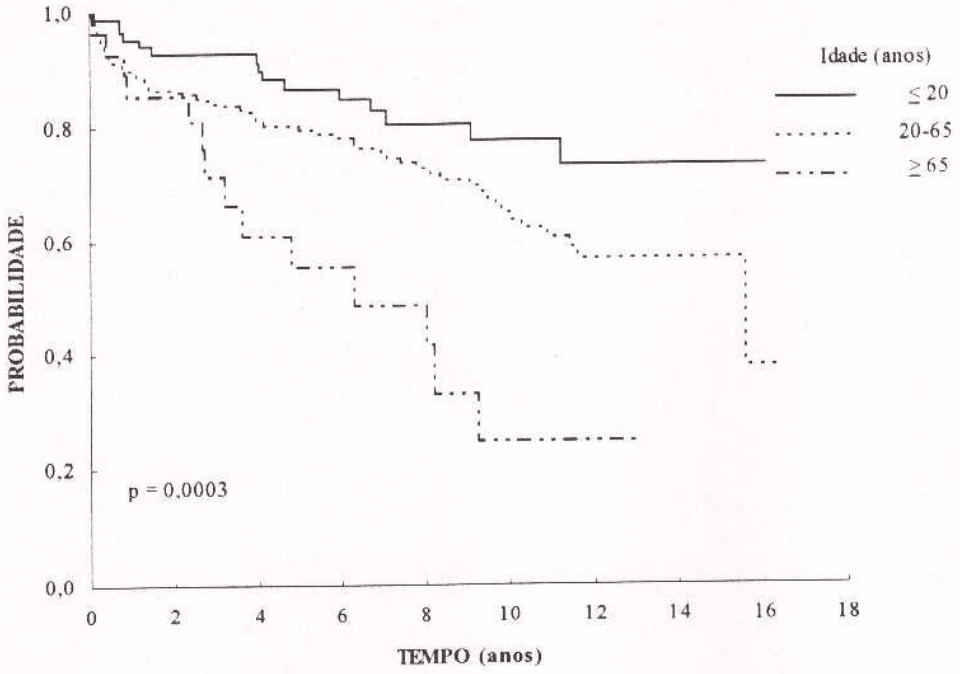

Figura 9. Curva de probabilidade de sobrevida depois da alta hospitalar, quanto à idade.

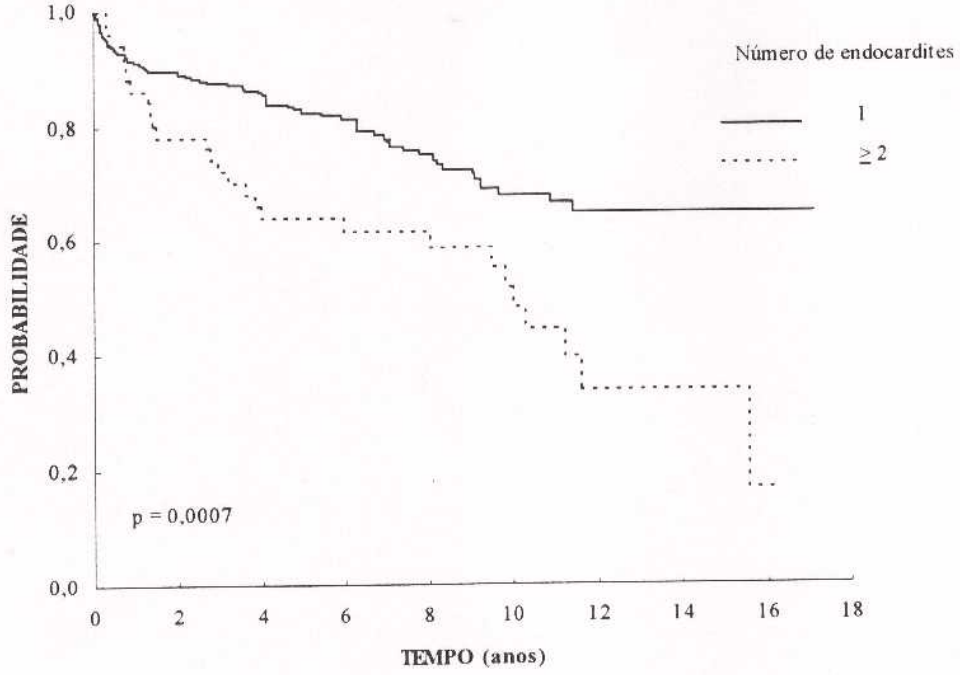

Figura 10. Curva de probabilidade de sobrevida depois da alta hospitalar, quanto ao número de endocardites.

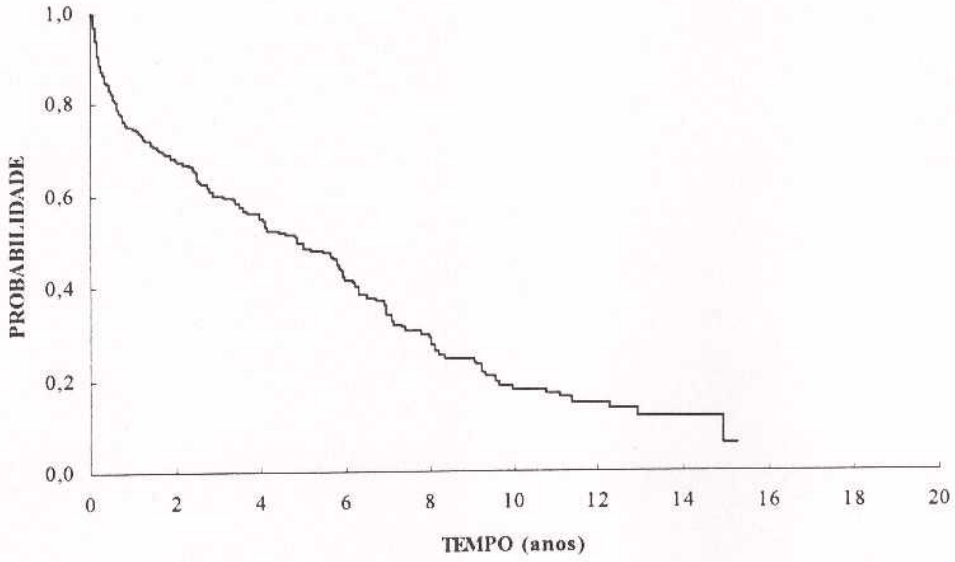

Figura 11. Curva de probabilidade de sobrevida livre da ocorrência de nova endocardite ou operação ou reoperação depois da alta hospitalar

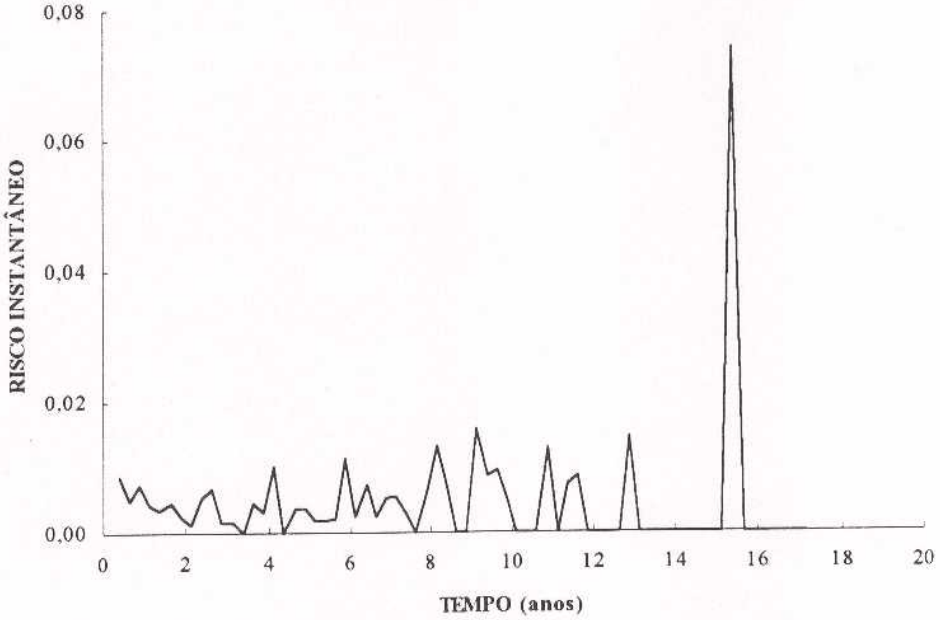

Figura 12. Curva do risco instantâneo de nova endocardite ou óbito depois da alta hospitalar.(função *hazard*)

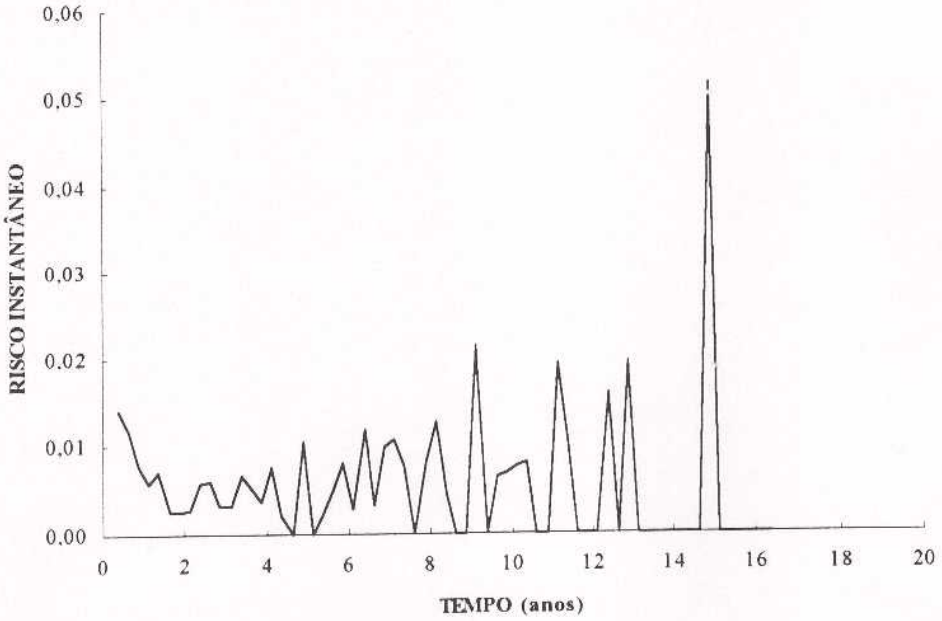

Figura 13. Curva do risco instantâneo de reoperação ou óbito depois da alta hospitalar (função *hazard*)

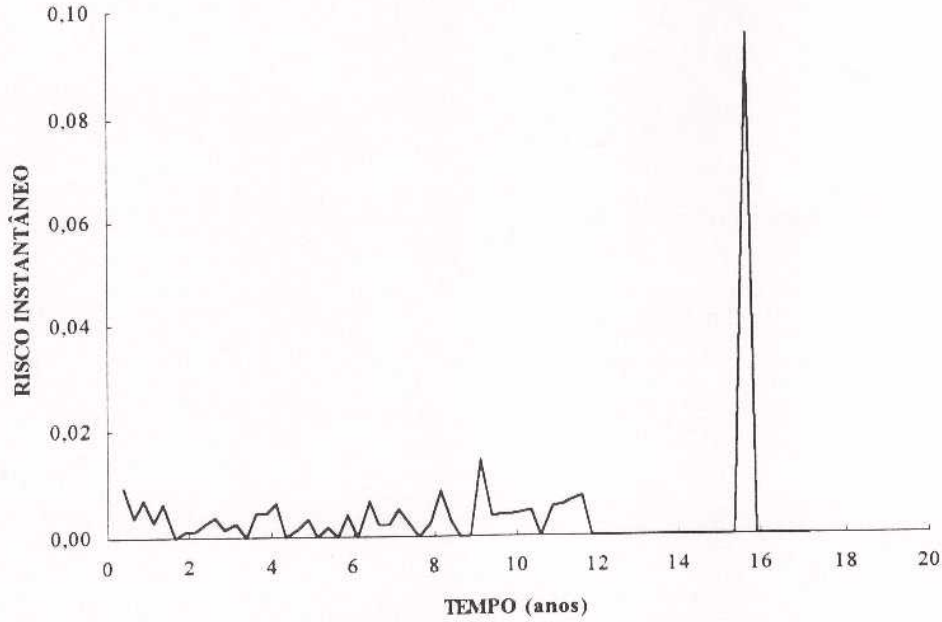

Figura 14. Curva do risco instantâneo de óbito depois da alta hospitalar (função *hazard*)

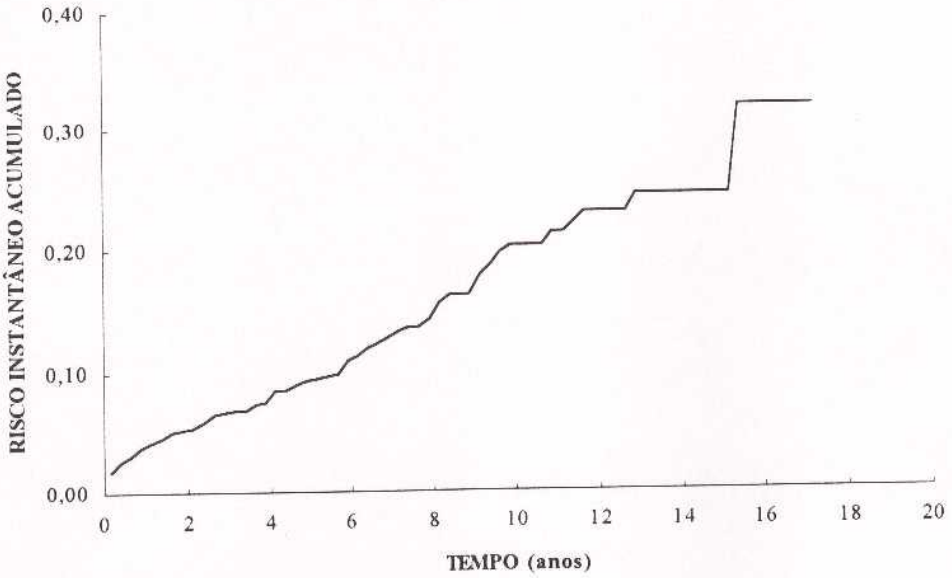

Figura 15. Curva do risco instantâneo acumulado de nova endocardite ou óbito depois da alta hospitalar (*hazard* acumulado).

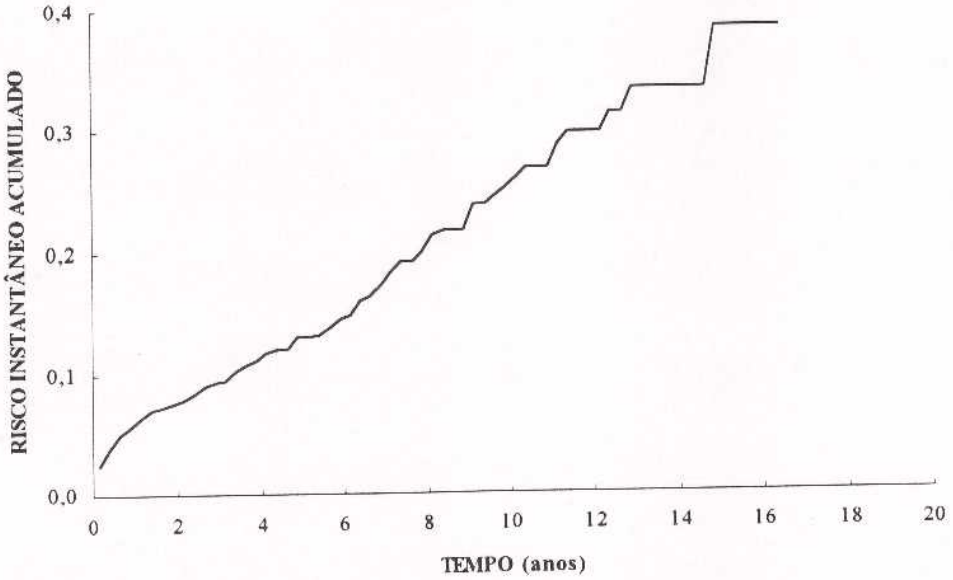

Figura 16. Curva do risco instantâneo acumulado de operação ou de reoperação ou óbito depois da alta hospitalar (*hazard* acumulado).

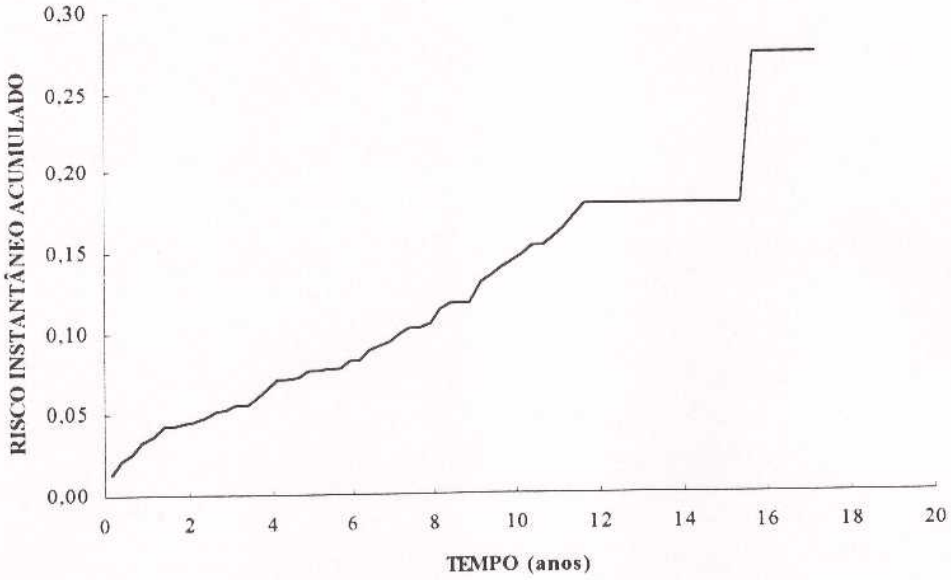

Figura 17. Curva do risco instantâneo acumulado para óbito depois da alta hospitalar (*hazard* acumulado).

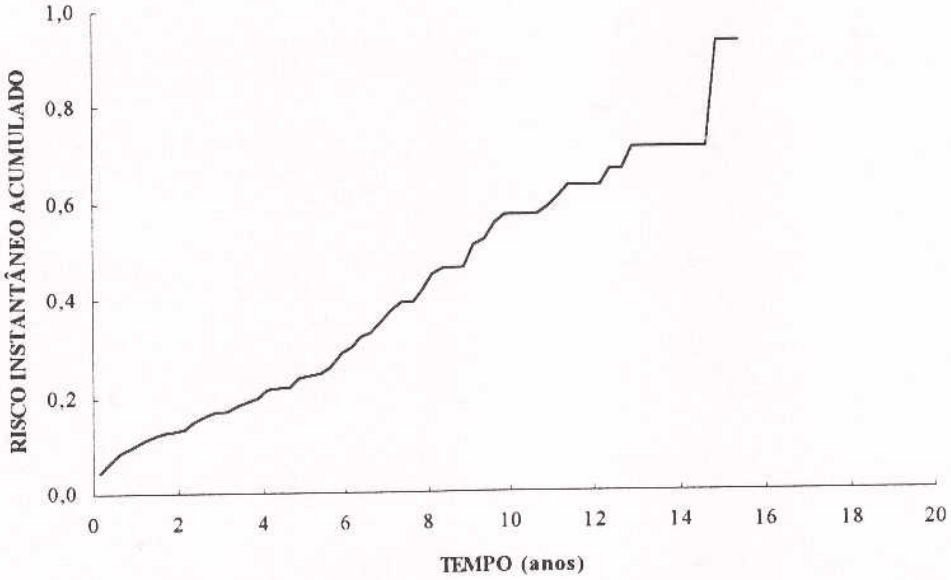

Figura 18. Curva do risco instantâneo acumulado de nova endocardite ou operação ou de reoperação ou óbito depois da alta hospitalar (*hazard* acumulado).

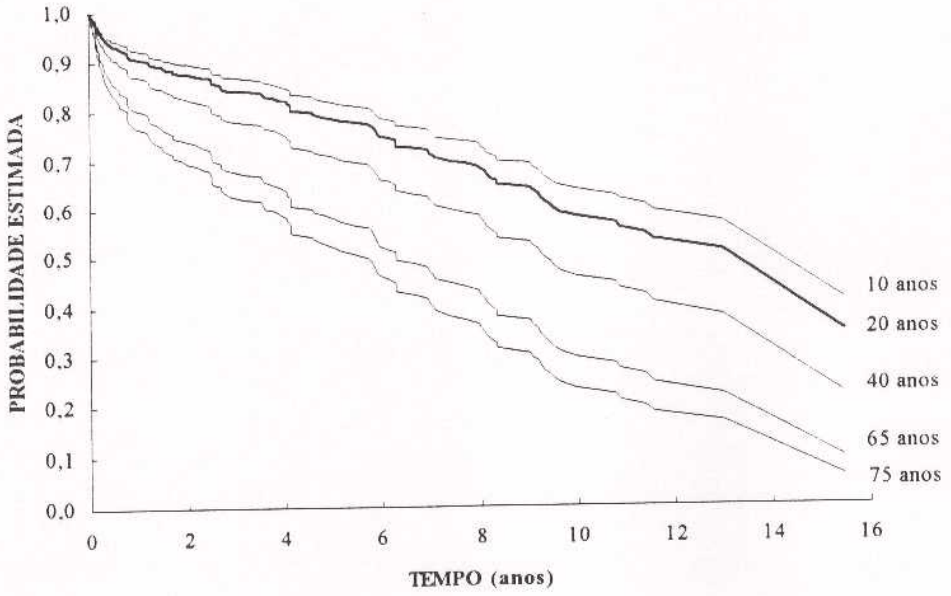

Figura 19. Probabilidade estimada (regressão de Cox) de sobrevida livre de nova endocardite para homens, quanto à idade.

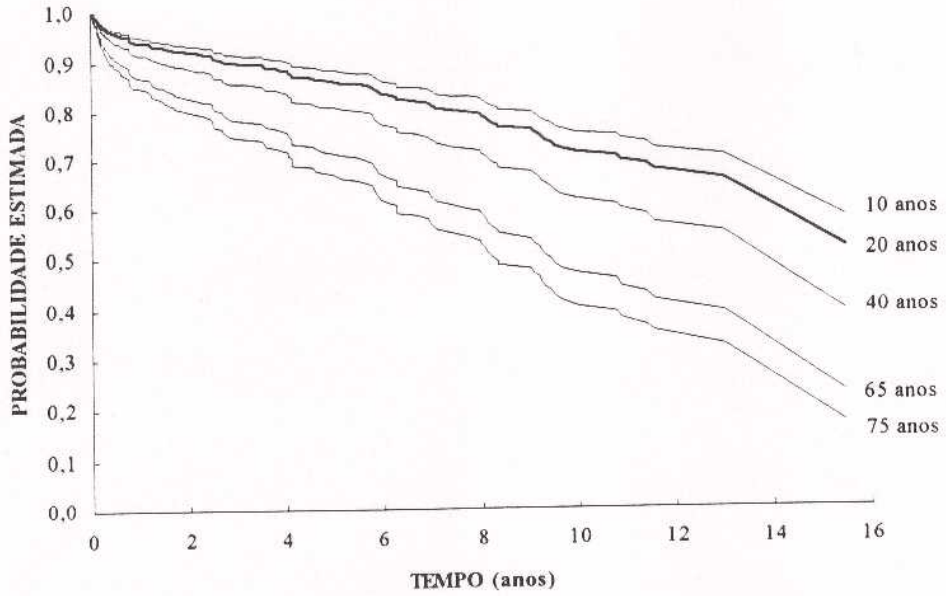

Figura 20. Probabilidade estimada (regressão de Cox) de sobrevida livre de nova endocardite para mulheres, quanto à idade.

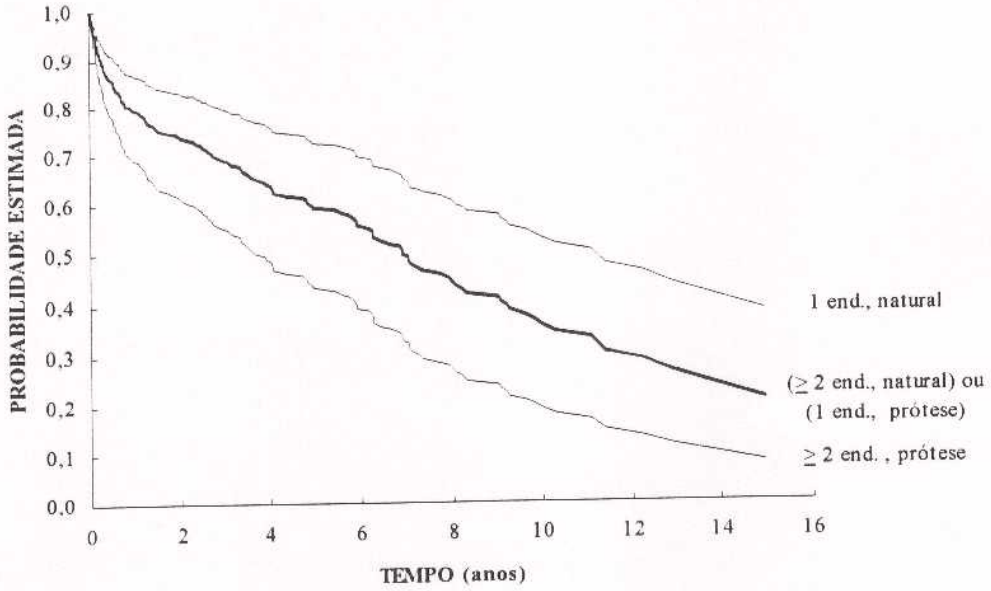

Figura 21. Probabilidade estimada (regressão de Cox) de sobrevida livre de operação/reoperação, quanto à repetição de endocardite (end.) e ao estado cardíaco (estrutura natural ou prótese).

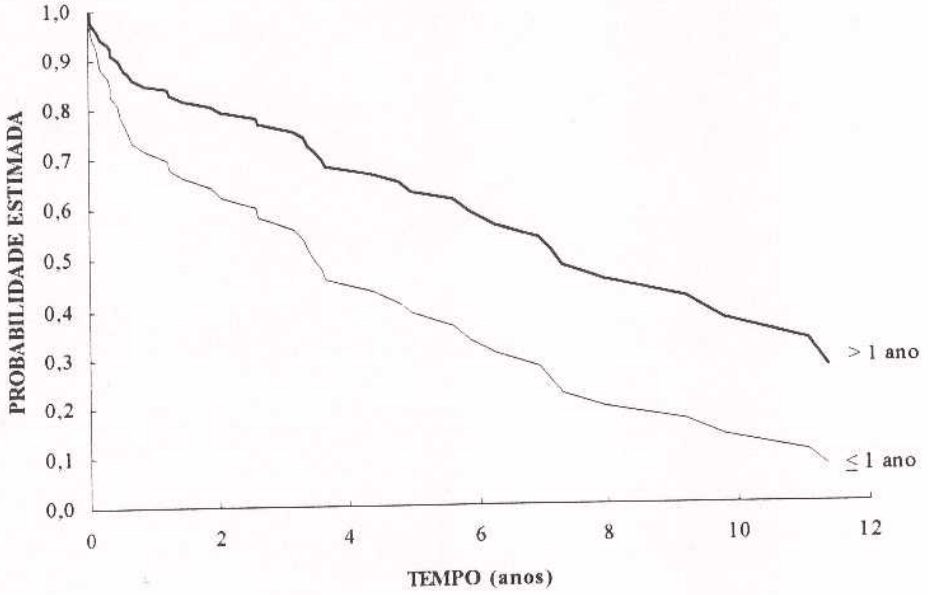

Figura 22. Probabilidade estimada (regressão de Cox) de sobrevida livre de operação ou reoperação em infecção de prótese, antes ou depois de um ano do implante.

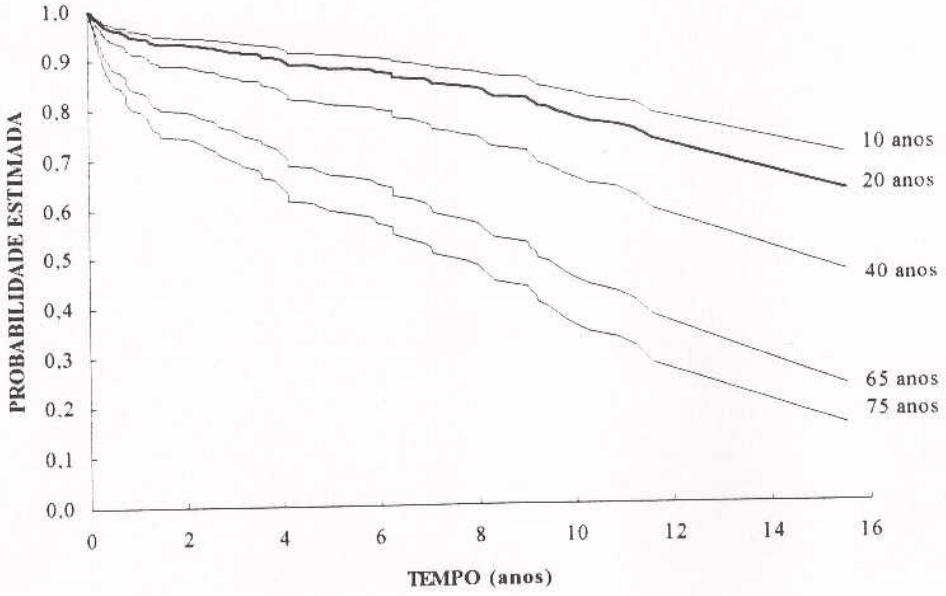

Figura 23. Probabilidade estimada (regressão de Cox) de sobrevida para doentes que sofreram um único episódio de endocardite, quanto à idade.

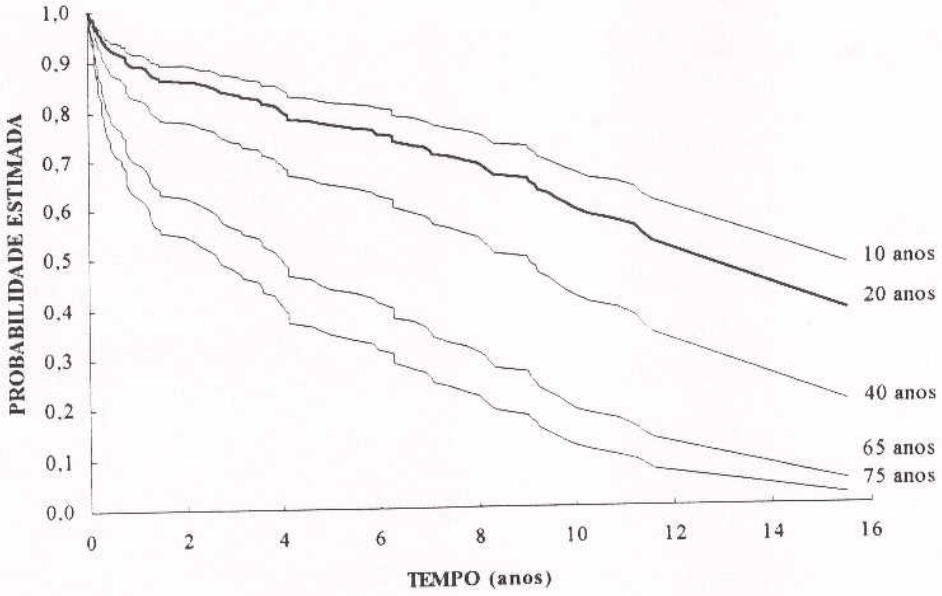

Figura 24. Probabilidade estimada (regressão de Cox) de sobrevida para doentes que sofreram dois ou mais episódios de endocardite, quanto à idade.

IX - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARANKI, S.F.; SANTINI, F.; ADAMS, D.H.; RIZZO, R.J.; COUPER, G.S.; KINCHLA, N.M.; GILDEA, J.S.; COLLINS JR, J.J.; COHN, L.H. Aortic valve endocarditis. Determinants of early survival and late mortality. **Circulation**, 90(part 2):II-175-II182, 1994.

ARANKI, S.; 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;** 92[suppl II]:II143-II149, 1995.

BADDOUR, L.M. Twelve-year review of recurrent native-valve infective endocarditis: a disease of the modern antibiotic era. **Rev Infect Dis;** Nov Dec, 10(6): 1163-1170, 1988.

BLACKSTONE, E.H.; KIRKLIN, J.W. Death and other time-related events after valve replacement. **Circulation;** 72:753-767, 1985.

BRANDENBURG, R.O.; GIULIANI, E.R.; WILSON, W.R.; GERACI, J.E. Infective endocarditis - a 25 year overview of diagnosis and therapy. **J Am Coll Cardiol;** 1:280-291, 1983.

BUNN, P.; LUNN, J. Late follow up of 64 patients with subacute bacterial endocarditis treated with penicillin. **Am J Med Sci;** 243:549-556, 1962

CALDERWOOD, S.B.; SWINSKI, L.A.; WATERNAUX, C.M.; KARCHMER, A.W.; BUCKLEY, M.J. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. **Circulation;** 72:31-37, 1985.

CALDERWOOD, S.B.; SWINSKI, L.A.; KARCHMER, A.W.; WATERNAUX, C.M.; BUCKLEY, M.J. Prosthetic valve endocarditis. Analysis of factors affecting outcome of therapy. **J Thorac Cardiovasc Surg;** 92:776-783, 1986.

CATES, J.E.; CHRISTIE, R.V. Subacute bacterial endocarditis. A review of 442 patients treated in 14 centres appointed by the Penicillin trials Committee of the Medical Research Council. **Quart J Med**; 20:93-130, 1951.

CUKINGNAM, R.A.; CAREY, J.S.; WITTIG, J.H.; CIMOCHOWSKI, G.E. Early valve replacement in active infective endocarditis. **J Thorac Cardiovasc Surg;** 85: 163-173, 1983.

DÉCOURT, L.V. Cirurgia cardíaca e endocardites infecciosas: uma atividade com duas faces. **Arq Bras Cardiol;** 30:381-385, 1977.

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;** 16:394-401, 1995.

DELAHAYE, F.; ECOCHARD, R.; GEVIGNEY, G.; BARJHOUX, C.; MALQUARTI, V.; SARADARIAN, W.; DELAYE, J. The long term prognosis of infective endocarditis. **Eur Heart J;** 16(suppl B):48-53, 1995.

DELAHAYE, J.P.; BEUCHOT, T.; DELAHAYE, F.; GEVIGNEY, G.D.; ETIENNE, J.; MALQUARTI, V.; FINET, G. Les endocardites infectieuses récidivantes. **Arch Mal Coeur;** 82:543-549, 1989.

DONZELOT, E.; LE BOZEC, J.M.; KAUFMANN, H.; ESCALLE, J.E. Le prognostic de l'endocardite infectieuse subaigüe traitée par les antibiotiques. Résultats due traitement de 202 cas. **Arch Mal Coeur;** 46:97-107, 1953

DURACK, D.T. Current issues in prevention of infective endocarditis. **Am J Med** June 28;78(suppl 6B):149-156, 1985.

DURACK, D.T.; LUKES, A.S.; BRIGHT, D.K. and the Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis:utilization of specific echocardiographic findings. **Am J Med;** 96:200-209, 1994.

EVERETT, E.D.; HIRSHMANN, J.V. Transient bacteremia and endocarditis prophylaxis. A review. **Medicine;** 56:61-77, 1977.

FANG, G.; KEYS, T.F.; GENTRY, L.O.; HARRIS, A.A.; RIVERA, N.; GETZ, K.; FUCHS, P.C.; GUSTAFSON, M.; WONG, E.S.; GOETZ, A.; WAGENER, M.M.; YU, V.L. Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteremia. A prospective multicenter study. **Ann Inter Med;** Oct 1; 119 (7, Part 1): 560-567, 1993.

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;** March;3(2):165-171, 1994.

GERSONY, W.M.; HAYES, C.J.; DRISCOLL, D.J.; KEANE, J.F.; KIDD, L.; O'FALLON, M.; PIERONI, D.R.; WOLFE, R.R.; WEIDMAN, W.H. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis or ventricular septal defect. **Circulation;** 87 [suppl I]:I121-I126, 1993.

GONZALEZ-JUANATEY, J.R.; GARCIA-ACUNA, J.M.; GARCIA-BENGOECHEA, J.; RUBIO, J.; DURAN, D.; SIERRA, J.; FERNANDEZ-VAZQUEZ, F.; GIL. M. Endocarditis with pericardial bioprostheses: clinico-pathologic characteristics, immediate and long-term prognosis. **J Heart Valve Dis;** March; 3(2): 172-178, 1994.

GRINBERG M, MANSUR AJ, YAMANO JS, RATI MAN, MARCIAL MB, VERGINELLI G, ZERBINI EJ, DÉCOURT LV. Substituição valvar precoce de valva cardíaca infectada. Análise de 27 casos. **Arq Bras Cardiol;** 1979;33:11-16.

GROVER, F.L.; COHEN, D.J.; OPRIAN, C.; HENDERSON, W.G, SETHI, G.; HAMMERMEISTER, K.E. et al. Determinants of occurrence of and survival from prosthetic valve endocarditis. **J Thorac Cardiovasc Surg;** 108:207-214, 1994.

HAYDOCK, D.; BARATT-BOYES, B.; MACEDO, T.; KIRKLIN, J.W.; BLACKSTONE, E. Aortic valve replacement for active infectious endocarditis in 108 patients. A comparison of freehand allografts with mechanical prostheses and bioprostheses. **J Thorac Cardiovasc Surg;** 103:130-139, 1992.

HECHT, S.; BERGER, M. Right sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. **Ann Intern Med**; 117:560-566, 1992.

HOEN, B.; SELTON-SUTY, C.; LACASSIN, F.; ETIENNE, J.; BRIANÇON, S.; LEPORT, C.; CANTON, P. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. **Clin Infect Dis;** 20:501-506, 1995.

IVERT, T.S.A.; DISMUKES, W.E.; COBBS, C.G.; BLACKSTONE, E.H.; KIRKLIN, J.W.; BERGDAHL, L.A.L. Prosthetic valve endocarditis. **Circulation;** 69:223-232, 1984.

JACOB, J.L.B.; LORGA, A.M.; SILVEIRA, L.C.; PARRO, J.R.A.; ARDITO, R.V.; NICOLAU, J.C. Valvular surgery during infective endocarditis. Surgical mortality and long term follow-up. **Vasc Surg;** 28(5):341-348, 1994.

KAYE, D. Cure rates and long-term prognosis. In: KAYE D. **Infective endocarditis**. Baltimore, University Park Press, 201-211, 1976.

LARBALESTIER, R.I.; KINCHLA, N.M.; ARANKI, S.F.; COUPER, G.S.; COLLINS JR, J.J.; COHN, L.H. Acute Bacterial Endocarditis. Optimizing Surgical Results. **Circulation;** 86[suppl II]:II68-II74, 1992.

LEE, E.T. **Statistical methods for survival data analysis**. Belmont, California, Estados Unidos da América: Lifetime Learning Publications, 1980.

LEVISON, M.E.; KAYE, D.; MANDELL, G.L.; HOOK, E.W. Characteristics of patients with multiple episodes of bacterial endocarditis. **JAMA;** 211: 1355-1357, 1970.

MANSUR, A.J.; GRINBERG, M.; ASSIS, R.V.C.; STOLF, N.A.G.; PILEGGI, F. Late failure of bioprosthesis excision for treatment of recurrence of *Pseudomonas aeruginosa* tricuspid valve endocarditis previously treated by valve replacement. **Am Heart J;** 114:666-668, 1987.

MANSUR, A,J.; SAFI JR, J.; MARKUS, M.R.P.; AIELLO, V.D.; GRINBERG, M.; POMERANTZEFF, P.M.A. Late failure of surgical treatment of bioprosthetic valve *Candida tropicalis* endocarditis. **Clin Infect Dis**, Feb; 22(2): 380-381, 1996.

MANSUR, A.J. Avaliação da probabilidade de óbito em portadores de endocardite infecciosa [**Tese de Doutorado**]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 1987:101 p.

MANSUR, A.J.; GRINBERG, M.; LUZ, P.L.; BELLOTTI, G. The complications of infective endocarditis. A reappraisal in the 1980s. **Arch Intern Med;** 152:2428-2432, 1992.

MATTHEW, J.; ABREO, G.; NAMBURI, K.; NARRA, L.; FRANKLIN, C. Results of surgical treatment for infective endocarditis in intravenous drug users. **Chest;** 108:73-77, 1995.

MCGIFFIN, D.C.; GALBRAITH, A.J.; MCLACHLAN, G.M.; STOWER, R.E.; WONG, M.L.; STAFFORD, E.G.; GARDNER, M.A.H.; POHLNER, P.G.; O'BRIEN, M.F. Aortic valve infection. Risk for death and recurrent endocarditis after aortic valve replacement. **J Thorac Cardiovasc Surg;** 1992;104:511-520.

MILLS, J.; UTLEY, J.; ABBOTT, J. Heart failure in infective endocarditis: predisposing factors, course and treatment. **Chest;** 66:151-157, 1974.

MORGAN, W.L.; BLAND, E.F. Bacterial endocarditis in the antibiotic era. **Circulation**, 19:753-765, 1959.

MULLANY, C.J.; CHUA, Y.L.; SCHAFF, H.V.; STECKELBERG, J.M.; ILSTRUP, D.M.; ORSZULACK, T.A.; DANIELSON, G.K.; PUGA, F.J. Early and late survival after surgical treatment of culture-positive active endocarditis. **Mayo Clin Proc;** 70:517-525, 1995.

NELSON, R.J.; HARLEY, D.P.; FRENCH, W.J.; BAYER, A.S. Favorable ten-year experience with valve procedures for active infective endocarditis. **J Thorac Cardiovasc Surg;** 87:493-502, 1984.

ORMISTON, J.A.; NEUTZE, J.M.; AGNEW, T.M.; LOWE, J.B.; KERR, A.R. Infective endocarditis: a lethal disease. **Aust N Z J Med;** Dec, 11(6):620-629, 1981.

PELLETIER JR., L.L.; PETERSDORF, R.G. Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington hospitals, 1963-1972. **Medicine;** 56:287-313, 1977.

ROSNER, B. **Fundamentals of Biostatistics**. 2.ed. Boston: Duxbury Press, 1986.

SAS Institute Inc., **SAS/STAT User's Guide**, version 6, 4th. ed, v. 2, Cary, North Caroline: SAS Institute Inc, 1989.

SHAPIRO, S.M.; YOUNG, E.; GUZMAN, S.; WARD, J.; CHIU, C.Y.; GINZTON, L.E.; BAYER, A.S. Transesophageal echocardiography in diagnosis of infective endocarditis. **Chest** ;105:377-382, 1994.

TORNOS, M.P.; PERMANYER-MIRALDA, G.; OLONA, M.; GIL, M.; GALVE, E.; ALMIRANTE, B.; SOLER-SOLER, J. Long-term complications of native valve endocarditis in non-addicts. A 15-year follow up study. **Ann Intern Med;** Oct 1;117(7): 567-572, 1992a.

TORNOS, P.; SANZ, E.; PERMANYER-MIRALDA, G.; ALMIRANTE B.; PLANES, A.M.; SOLER-SOLER, J. Late prosthetic valve endocarditis. Immediate and long term prognosis. **Chest;** Jan;101(1):37-41, 1992b.

VAN DER MEER, J.T.M.; THOMPSON, J.; VALKENBURG, H.A.; MICHEL, M.F. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. I. Patient characteristics. **Arch Intern Med**;152:1863-1868, 1992.

VERHEUL, H.A.; VAN DER BRINK, R.; VAN VREELAND, T.; MOULIJN, A.C.; DÜREN, D.R.; DUNNING, A.J. Effects of changes in management of active infective endocariditis on outcome in a 25-year period. **Am J Cardiol**; 72:682-687, 1993.

VOGLER, W.R.; DORNEY, E.R.; BRIDGES, H.A. Bacterial endocarditis. **Am J Med**; 32:910-921, 1962.

VON REYN, C.F.; LEVY, B.S.; ARBEIT, R.D.; FRIEDLAND, G.; CRUMPACKER, C.S. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. **Ann Intern Med;** 94(part 1):505-518, 1981.

WATANAKUNAKORN, C.; BURKERT, T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980-1990. A review of 210 episcdes. **Medicine;** 72:90-102, 1993.

WELTON, D.E.; YOUNG, J.B.; GENTRY, W.O.; RAIZNER, A.E.; ALEXANDER, J.K.; CHAHINE, R.A.; MILLER, R.R. Recurrent native valve endocarditis. Analysis of predisposing factors and clinical features. **Am J Med**; June, 66:932-938, 1979.

WILSON, W.R.; GILBERT, D.N.; BISNO, A.L.; FREEDMAN, L.R.; SMITH, C.; DRUSANO, G.; KAYE, D. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of infective endocarditis. **Clin Infect Dis** ;15 (Suppl 1): S89-95, 1992.

WITCHITZ, S.; REIDIBOYM, M.; BOUVET, E.; WOLFF, M.; VACHON, F. Évolution ;des facteurs pronostiques de l'éndocardite infectieuse sur une période de 16 ans. A propos de 471 observations. **Arch Mal Coeur;** 85:959-965, 1992.

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;** Sep;108(3):688-694, 1995.

YU, V.L.; FANG, G.D.; KEYS, T.F.; HARRIS, A.A.; GENTRY, L.O.; FUCHS, P.C.; WAGENER, M.M.; WONG, E.S. Prosthetic valve endocarditis: superiority of surgical valve replacement versus medical therapy only. **Ann Thorac Surg**; 58:1073-1077, 1994.

The probability of survival free of endocarditis at 5, 10 and 15 years of follow up was 75.6±2.4%, 54.6±3.6% and 48.1±4.3% respectively. The probability of survival free of recurrent endocarditis decreases as the age increases (≤ 20, 20-65, ≥ 65 years)(p = 0.0026) and is higher for women (p=0.038). The risk factors for a new episode of infective endocarditis and death were increasing age (p=0.0003; risk ratio 1.02) and male sex (p=0.0229: risk ratio 1.61). In patient with prosthetic valve endocarditis, the risk factors was the time elapsed between operation and endocarditis less than one year (p=0.0264); risk ratio 2.05).

The probability of survival free of a cardiac operation at 5, 10 and 15 years of follow up was 67.5±2.7%, 46.9±3,7% e 31.6±6,3% respectively. The probability of survival free of cardiac operation decreases for patients with recurrent endocarditis (p=0.0157), for patients with prosthetic valve endocarditis (p=0.0091) and for patients with endocarditis in the first year after prosthetic heart valve insertion (0.0234). The risk factors for operation and reoperation in the follow up were recurrent endocarditis (p=0.0169; risks ratio 1.62) and prosthetic valve endocarditis (p=0.0099; risk ratio 1.61). The probability of survival decreases for patients with endocarditis in the first postoperative year after prosthesis insertion (p=0.0264; risks ratio 2.05).

The probability of survival at 5, 10 and 15 years was 79.6±2.3%, 65.1±3.4% e 58.6±4.0% respectively. The probability of survival decreases as the age increases (≤ 20, 20-65, ≥ 65 years) (p=0.0003), and for the patients with

recurrent endocarditis (p=0.0007). The risk factos for death in the follow up were increasing age (p=0.0001; risk ratio 1.03) and recurrent infective endocarditis (p=0.0015, risk ratio 2.06).

The probability of survival, free of recurrent endocarditis, cardiac operation or death at 5, 10 and 15 years was 48.5±3.4%, 17.9±3.2% e 6.0±4.5% respectively.

The cumulative instantaneous hazard function estimate of the risk of the events increases at constant rate over time.

Recurrent endocarditis reduces the probability of survival free of operation and death. However, the clinical variables studied did not demonstrate risk factors for recurrent endocarditis.