

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA  
INSTITUTO DE CARDIOLOGIA EDSON SAAD  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA-CARDIOLOGIA

ANÁLISE DOS FATORES RELACIONADOS À MORTALIDADE  
HOSPITALAR E SOBREVIVÊNCIA NA ENDOCARDITE INFECCIOSA.

PLÍNIO RESENDE DO CARMO JÚNIOR

RIO DE JANEIRO  
2022



# ANÁLISE DOS FATORES RELACIONADOS À MORTALIDADE HOSPITALAR E SOBREVIVÊNCIA NA ENDOCARDITE INFECCIOSA.

PLÍNIO RESENDE DO CARMO JÚNIOR

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina – Cardiologia - Faculdade de Medicina e Instituto do Coração Edson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Cardiologia.

Orientadores: Profa. Gláucia Maria Moraes de Oliveira  
Prof. Cláudio Querido Fortes  
Prof. Basílio de Bragança Pereira

RIO DE JANEIRO  
2022

## CIP - Catalogação na Publicação

RJ95a Resende do Carmo Júnior, Plínio  
ANÁLISE DOS FATORES RELACIONADOS À MORTALIDADE  
HOSPITALAR E SOBREVIDA NA ENDOCARDITE INFECCIOSA /  
Plínio Resende do Carmo Júnior. -- Rio de Janeiro,  
2022.  
107 f.

Orientadora: Gláucia Maria Moraes de Oliveira.  
Coorientador: Cláudio Querido Fortes.  
Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio  
de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós  
Graduação em Medicina (Cardiologia), 2022.

1. Endocardite Infecciosa. 2. Aprendizado de  
Máquina. 3. Sobrevida. 4. Causas Múltiplas de Óbito.  
I. Moraes de Oliveira, Gláucia Maria , orient. II.  
Querido Fortes, Cláudio , coorient. III. Título.

PLÍNIO RESENDE DO CARMO JÚNIOR

ANÁLISE DOS FATORES RELACIONADOS À MORTALIDADE HOSPITALAR E  
SOBREVIDA NA ENDOCARDITE INFECCIOSA

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina – Cardiologia - Faculdade de Medicina e Instituto do Coração Edson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Cardiologia.

Aprovada por:

---

Prof. Dr. Henrique Murad, Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Prof. Dr. Fausto J Pinto, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

---

Prof. Dr. Ronaldo de Souza Leão Lima, Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Prof. Dr. Mauro Paes Leme, Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Prof. Dr. Roberto Coury Pedrosa, Universidade Federal do Rio de Janeiro

RIO DE JANEIRO  
2022

Aos meus queridos pais Plínio e Celina,  
alicerces seguros para a caminhada da  
vida.

Aos meus amores eternos Chiara e Lucas,  
razão da minha existência. Vocês tornam  
minha vida mais leve.

À minha Irmã Celeste e ao meu cunhado  
Cláudio pelo companheirismo e amizade  
constantes.

A Deus, criador do Universo, centro do  
meu equilíbrio.

## AGRADECIMENTOS

---

À minha querida mulher Prof<sup>ª</sup>. Maria Chiara Chindamo pela paciência, companheirismo e ajuda ao longo de todo este trabalho. Exemplo de profissionalismo e competência.

À querida Prof<sup>ª</sup>. Gláucia Maria Moraes de Oliveira pela orientação cuidadosa durante a realização deste trabalho. Exemplo de excelência e liderança profissional, comprometimento e dedicação à Pós-graduação e à Universidade. Minha gratidão, respeito e admiração.

Ao querido Prof. Cláudio Querido Fortes pela sua orientação e pela confiança em compartilhar comigo o seu Banco de Dados. Uma referência no estudo da Endocardite Infecciosa. Minha amizade e gratidão.

Ao querido Prof. Emérito Basílio de Bragança Pereira por dividir comigo seu grande conhecimento no estudo da Estatística. Exemplo de inovação e visão na análise de dados em ciências médicas. Minha amizade e gratidão.

À querida Prof<sup>ª</sup>. Emília Matos pela realização da análise estatística, orientação e revisão de cada etapa deste trabalho. Exemplo de competência, dedicação e disponibilidade. Minha amizade e gratidão.

Ao Prof. Emérito Nelson Souza e Silva, exemplo de competência e dedicação à Universidade. Uma referência profissional e moral para os seus alunos. Minha gratidão por ter sempre acreditado e confiado em mim.

Ao Prof. Mauro Paes Leme, exemplo de capacidade profissional e dedicação à Universidade. Minha amizade e gratidão durante o meu trabalho à frente da Coordenação do Serviço de Cardiologia e Vice-direção do Instituto de Cardiologia Edson Saad.

Ao meu amigo Dr. Juliano Carvalho que me sucedeu na coordenação do Serviço de Cardiologia. Exemplo de profissionalismo, capacidade e equilíbrio. Minha eterna amizade.

Às queridas secretárias do Serviço de Cardiologia Aline e Heloísa pela dedicação ao nosso serviço.

A todos os colegas do Serviço de Cardiologia pelo convívio e aprendizado ao longo de todos esses anos.

Ao meu querido cunhado Cláudio Klein e à minha querida irmã Prof<sup>ª</sup>. Maria Celeste Resende pela revisão, organização e formatação deste trabalho. Meu eterno afeto e gratidão.

“Medicina é a arte da incerteza e a ciência da probabilidade”

William Osler



## RESUMO

---

Apesar de todos os avanços diagnósticos e terapêuticos, a mortalidade por endocardite infecciosa (EI) permanece elevada. A identificação precoce de pacientes com EI com maior risco de mortalidade intra-hospitalar e das causas de óbitos é essencial para orientar o manejo e melhorar o prognóstico da doença. Foi realizada a análise retrospectiva de uma coorte prospectiva com EI avaliada de agosto de 1978 a março de 2015, no Hospital Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro - Brasil, com o objetivo de analisar as variáveis relacionadas à mortalidade intra-hospitalar, sobrevida e causas múltiplas de óbitos. Foram empregadas técnicas estatísticas de aprendizado de máquina e de análise de causas de óbitos. Foram incluídos 653 pacientes com as seguintes características: média de idade  $41,3 \pm 19,2$  anos; 420 (64,0%) homens; 449 (69,0%) com EI definitiva; 204 (31,0%) com EI possível; 442 (67,6%) com EI adquirida na comunidade; 113 (17,0%) nosocomial e 98 (15,4%) indeterminada. A mortalidade hospitalar foi de 36,0%. Variáveis como estigmas periféricos, EI nosocomial, ausência de vegetação e cirurgia na presença de complicações neurológicas estiveram associadas à mortalidade hospitalar em análises de aprendizado de máquina. A sobrevida mediana da EI foi de 3,8 anos. O tratamento cirúrgico impactou na melhora da sobrevida, porém sem diferença significativa. Nas árvores de sobrevida, pôde-se identificar subgrupos de pacientes com sobrevidas distintas. Pacientes com as faixas etárias acima de 61 anos e abaixo de 38 anos, mas que apresentavam comorbidades prévias, endocardite nosocomial e endocardite protética, tiveram menor sobrevida. O óbito hospitalar esteve associado às complicações inerentes à EI e à hospitalização como complicações cirúrgicas da EI, infecção, acidente vascular cerebral, insuficiência renal e insuficiência cardíaca. A isquemia miocárdica, a hipertensão arterial sistêmica e as neoplasias contribuíram para as causas de óbito não hospitalar. O uso de técnicas de aprendizado de máquina e a análise de causas de óbitos representam ferramentas importantes e alternativas para o melhor entendimento da evolução e desfecho de patologias complexas e menos prevalentes como a EI.

**Palavras-chave:** Endocardite Infecciosa; Aprendizado de Máquina; Sobrevida; Causas Múltiplas de Óbito.

## ABSTRACT

---

Despite all diagnostic and therapeutic advances, mortality associated to infective endocarditis (IE) remains high. Early identification of patients with IE at higher risk of in-hospital mortality as well as causes of death is essential to guide disease management and improve prognosis. A retrospective analysis of a prospective cohort with IE was performed from August 1978 to March 2015, at Hospital Clementino Fraga Filho, Federal University of Rio de Janeiro - Brazil. The aim of the study was to analyze variables associated with in-hospital mortality, survival and multiple causes of death. Statistical methods for machine learning and multiple cause-of-death analysis were performed. We included 653 patients meeting the following criteria: mean age  $41.3 \pm 19.2$  years; 420 (64.0%) male; 449 (69.0%) with definitive IE diagnosis; 204 (31.0%) with possible IE; 442 (67.6%) with community-acquired IE; 113(17.0%) nosocomial IE and 98 (15.4%) indeterminate. In-hospital mortality rate was 36.0%. Variables, such as peripheral stigmata of IE, nosocomial IE, absence of vegetation, and surgical treatment in the presence of neurological complications, were associated with in-hospital mortality in machine learning analysis. Median survival of IE was 3.8 years. Surgical treatment had a positive impact on survival, but with no significant difference. Differing survival rates were identified in the survival tree analysis. Patients over 61 and under 38 years, with comorbidities, nosocomial endocarditis or prosthetic endocarditis, presented shorter survival. In-hospital mortality was associated with IE surgical complications, infection, stroke, kidney failure and heart failure. In addition, myocardial ischemia, arterial hypertension and neoplasms contributed to non-hospital death. The use of statistical methods for machine learning and multiple cause-of-death analyses represent important and alternative tools to better understand the evolution and outcome of complex and low-prevalence pathologies such as IE.

**Key words:** Infectious Endocarditis; Machine Learning; Survival; Multiple Causes of Death.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

<b>18F-FDG</b>	18 fluoro- D-glicose
<b>AC</b>	Árvore de classificação
<b>APACHE II</b>	<i>Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II</i>
<b>AS</b>	Árvore de sobrevida
<b>AVC</b>	Acidente vascular cerebral
<b>CID</b>	Código Internacional da doença
<b>CONEP</b>	Conselho Nacional de ética em pesquisa
<b>DO</b>	Declaração de óbito
<b>EI</b>	Endocardite infecciosa
<b>ESC</b>	<i>European Society of Cardiology</i>
<b>ETE</b>	Ecocardiografia transefagica
<b>ETT</b>	Ecocardiografia transtorácica
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>EURO-ENDO</b>	<i>European infective endocarditis</i>
<b>HACEK</b>	<i>Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophillus, H. paraphrophillus, H. influenzae, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae e K. denitrificans</i>
<b>HAS</b>	Hipertensão arterial sistêmica
<b>HUCFF</b>	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
<b>IC</b>	Insuficiência cardíaca
<b>ICES-PCS</b>	<i>International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study</i>
<b>IR</b>	Insuficiência renal
<b>IRD</b>	Insuficiência renal dialítica
<b>ML</b>	<i>Machine Learning</i>
<b>PCR</b>	<i>Polimerase chain reaction</i>
<b>PCR-T</b>	Proteína C reativa titulada
<b>PET/CT</b>	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
<b>POET</b>	<i>Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis</i>
<b>ROC</b>	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
<b>SAPS II</b>	<i>Simplified Acute Physiology Score II</i>
<b>SPECT/CT</b>	<i>Single photon emission computed tomography</i>
<b>UFRJ</b>	Universidade Federal do Rio de Janeiro

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2.</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>14</b>
<b>2.1.</b>	<b>DIAGNÓSTICO DE EI .....</b>	<b>14</b>
2.1.1.	Patogênese, Apresentação Clínica, Características Epidemiológicas e Definição .....	14
<b>2.2.</b>	<b>ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DA EI.....</b>	<b>17</b>
2.2.1.	Crterios Diagnósticos .....	17
<b>2.3.</b>	<b>MICROBIOLOGIA DA EI .....</b>	<b>20</b>
<b>2.4.</b>	<b>MÉTODOS DE IMAGEM NA EI .....</b>	<b>21</b>
<b>2.5.</b>	<b>TRATAMENTO DA EI .....</b>	<b>22</b>
2.5.1.	Princípios Gerais da Antibioticoterapia na EI .....	22
<b>2.6.</b>	<b>TRATAMENTO CIRÚRGICO DA EI.....</b>	<b>23</b>
<b>2.7.</b>	<b>PROGNÓSTICO DA EI.....</b>	<b>26</b>
<b>2.8.</b>	<b>TÉCNICAS DE <i>MACHINE LEARNING</i> .....</b>	<b>28</b>
<b>2.9.</b>	<b>DESAFIOS DA EI .....</b>	<b>30</b>
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>34</b>
<b>4.</b>	<b>ARTIGOS E MATERIAL SUPLEMENTAR .....</b>	<b>35</b>
<b>4.1.</b>	<b>ARTIGO 1 – DESFECHOS HOSPITALARES DA ENDOCARDITE INFECCIOSA DE 1978 A 2015: ANÁLISE POR TÉCNICAS DE MACHINE LEARNING.....</b>	<b>35</b>
<b>4.2.</b>	<b>ARTIGO 2 - CAUSAS MÚLTIPLAS DE ÓBITO E FATORES ASSOCIADOS À SOBREVIDA NA ENDOCARDITE INFECCIOSA. ....</b>	<b>55</b>
<b>4.3.</b>	<b>MATERIAL SUPLEMENTAR 1 – MODELO DE COX.....</b>	<b>74</b>
<b>4.4.</b>	<b>MATERIAL SUPLEMENTAR 2 – TABELA DE CONTINGÊNCIA RELACIONANDO AS CAUSAS BÁSICAS E MÚLTIPLAS DE ÓBITO HOSPITALAR.....</b>	<b>75</b>
<b>4.5.</b>	<b>MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – TABELA DE CONTINGÊNCIA RELACIONANDO AS CAUSAS BÁSICAS E MÚLTIPLAS DE ÓBITO NÃO HOSPITALAR.....</b>	<b>76</b>
<b>5.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>77</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>84</b>

<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>85</b>
<b>ANEXO A – COMUNICADO DE ACEITAÇÃO DO ARTIGO .....</b>	<b>95</b>
<b>ANEXO B – ARTIGO 1 EM INGLÊS.....</b>	<b>96</b>
<b>ANEXO C – APROVAÇÃO DO CONEP .....</b>	<b>106</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Apesar do inquestionável avanço diagnóstico e terapêutico da endocardite infecciosa (EI) nas últimas décadas, o prognóstico desta doença mantém-se reservado. Taxas elevadas de mortalidade hospitalar variando de 15 a 20% nos países desenvolvidos<sup>1-3</sup> e de até 40% nos países em desenvolvimento foram reportadas em uma recente revisão sistemática<sup>4</sup>.

Diversas questões relacionadas à EI permanecem indefinidas, seja por tratar-se de uma patologia relativamente incomum, com espectro clínico variado e grande potencial de complicações, como pela ausência de estudos clínicos randomizados<sup>2</sup>. Com relação às questões não completamente definidas, é possível citar principalmente a dificuldade diagnóstica e prognóstica, mesmo com evolução dos métodos propedêuticos<sup>2</sup>, a indicação do tratamento cirúrgico precoce<sup>5-7</sup>, o acompanhamento dos pacientes com complicações neurológicas<sup>8</sup> e o prognóstico da EI a longo prazo<sup>2</sup>.

De acordo com alguns estudos<sup>3,9-11</sup>, o perfil epidemiológico dos pacientes com EI tem-se modificado na última década, havendo uma tendência a apresentações clínicas com maior gravidade. Os pacientes têm faixa etária mais elevada, há maior prevalência de comorbidades, de EI nosocomial, de valvas protéticas e dispositivos intracardíacos.

A maioria dos estudos<sup>3,9,12-14</sup> avalia a influência das complicações clínicas apresentadas na evolução da doença, porém são escassas as análises<sup>11,15</sup> sobre o impacto das características apresentadas pelo paciente no momento do diagnóstico, associadas com as complicações e com a mortalidade hospitalar.

Estudos sobre a sobrevida a longo prazo dos pacientes com EI e os seus fatores associados, em especial com relação ao impacto do tratamento cirúrgico na sobrevida são menos frequentes<sup>16-18</sup>. Uma revisão sistemática publicada em 2017 evidenciou uma mortalidade de 40% em 1 ano e de até 70% em 10 anos<sup>19</sup>.

Recentemente, técnicas de inteligência artificial foram utilizadas na área da saúde para analisar bancos de dados, auxiliando na interpretação da associação de variáveis, bem como na tomada de decisão<sup>20,21</sup>. Estas técnicas, conhecidas como machine learning, ou aprendizado de máquina, utilizam ferramentas computacionais que podem construir algoritmos baseados na frequência e associação de dados observados, determinando padrões de doença com relação a um desfecho.<sup>20</sup> Uma

abordagem atual estende o conceito tradicional de aprendizado de máquina na tomada de decisão automatizada, para o aprendizado por meio de construção de modelos preditivos<sup>22</sup>. Muitas práticas clínicas são baseadas em um modelo estatístico tradicional, enquanto outras decisões clínicas são baseadas no espectro do aprendizado de máquina, estabelecendo uma relação entre as duas técnicas<sup>22</sup>. Essa metodologia pode auxiliar na análise preditiva do prognóstico de uma doença<sup>20</sup>, principalmente na EI, onde algumas questões permanecem sem definição.

O Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ) representa um Centro de referência para tratamento de doenças infecto-parasitárias e por este motivo apresenta condições favoráveis para o estudo de pacientes com EI:

1. Disponibilidade de um robusto banco de dados iniciado há cerca de três décadas com número expressivo de pacientes;
2. Qualidade do atendimento prestado incluindo laboratório de microbiologia de excelência e acesso a exames ecocardiográficos;
3. Missão acadêmica que garante a normatização de condutas terapêuticas baseadas nas melhores recomendações de literatura vigentes;
4. Presença de um time de especialistas com expertise em EI e Cirurgia Cardíaca.

Foram elaborados dois estudos com o objetivo de contribuir para uma melhor compreensão do prognóstico a curto e longo prazo da EI. Utilizou-se modelos de aprendizado de máquina, capazes de explorar a associação entre variáveis de uma condição patológica que podem impactar no entendimento do prognóstico da doença.

O foco do estudo, intitulado “**Desfechos hospitalares da Endocardite Infecçiosa de 1978 a 2015: análise por técnicas de *machine learning***”, foi pesquisar como a apresentação clínica pode influenciar no curso da evolução da EI. Este artigo foi aceito para publicação na *Canadian Journal of Cardiology* (Anexo A).

Procurando expandir o conhecimento das causas que interferem na sobrevida da EI, foi realizado um segundo estudo intitulado “**Causas múltiplas de óbito e fatores associados à sobrevida na Endocardite Infecçiosa**”. Neste estudo, além das técnicas de aprendizado de máquina, foi utilizada a análise de dados da declaração de óbito (DO). Este artigo está em fase de submissão.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. Diagnóstico de EI

#### 2.1.1. Patogênese, Apresentação Clínica, Características Epidemiológicas e Definição

Endocardite infecciosa (EI) é uma infecção do endotélio cardíaco, comumente daquele que reveste as valvas cardíacas, sendo menos frequente o comprometimento do endocárdio mural e também a infecção que ocorre nos dispositivos intracardíacos, próteses valvares e remendos cardíacos sintéticos ou biológicos. Sua patogênese é explicada a partir da formação de um trombo, com infecção secundária por microrganismos que circulam transitoriamente na corrente sanguínea, formando vegetações que podem ocasionar lesões das estruturas cardíacas e tecidos adjacentes ou sofrer embolizações sistêmicas<sup>10</sup>.

A apresentação clínica diversificada da EI e o perfil epidemiológico em evolução fazem com que esta patologia ainda seja, atualmente, um diagnóstico desafiador. A apresentação clínica da EI é altamente variável de acordo com o microrganismo causador, a presença ou ausência de doença cardíaca pré-existente, a existência de valvas protéticas ou dispositivos cardíacos e o modo de apresentação aguda ou subaguda<sup>2</sup>.

Pode apresentar-se como doença aguda ou subaguda. Na forma aguda, a doença tem uma evolução rápida e progressiva, caracterizada por febre alta, calafrios, sepse e complicações sistêmicas. Esta apresentação por si só é indistinguível de outras causas de sepse. No entanto, na presença de um sopro cardíaco novo ou de manifestações embólicas, o diagnóstico de EI aguda deve ser considerado. Em contraste, a forma subaguda pode ser de difícil diagnóstico. Os pacientes apresentam sintomas inespecíficos como fadiga, dispnéia, artralgia ou perda de peso ao longo de várias semanas a meses<sup>10</sup>. Embora a endocardite seja comumente associada a um sopro cardíaco devido à regurgitação valvar, novos sopros estão presentes em menos da metade dos casos (Tabela 1)<sup>10</sup>. Até 90% dos pacientes apresentam febre, frequentemente associada a sintomas de calafrios, e anorexia. Sopros cardíacos são encontrados em até 85% dos pacientes e em torno de 25% dos pacientes têm complicações embólicas no momento do diagnóstico. A esplenomegalia é um achado



relativamente frequente, mas pouco específico. Sinais clássicos de EI ainda podem ser vistos em apresentações subagudas, embora os estigmas periféricos de EI sejam cada vez menos comuns, uma vez que os pacientes geralmente se apresentam em um estágio mais inicial da doença. As manchas de Janeway (máculas eritematosas em região palmar e plantar), petéquias (mais frequentes em extremidades, palato ou membrana conjuntiva), *splinters* hemorrágicos (lesões amarronzadas ou avermelhadas lineares nos leitos ungueais) são fenômenos vasculares. Os nódulos de Osler (nódulos violáceos dolorosos subcutâneos nas polpas digitais de mãos e pés), Manchas de Roth (lesões hemorrágicas exsudativas com área de palidez central) e glomerulonefrite são fenômenos imunológicos. Os nódulos de Osler e as manchas de Janeway são achados diagnósticos clássicos, mas não estão presentes na maioria dos casos quando diagnosticados isoladamente, porém podem estar presentes em até 11% quando avaliadas em conjunto<sup>10</sup>. No entanto, fenômenos vasculares e imunológicos, como petéquias, *splinters* hemorrágicos, manchas de Roth e glomerulonefrite são mais frequentes, porém são achados menos específicos. Os êmbolos no cérebro, pulmão ou baço ocorrem em 30% dos pacientes e surgem mais frequentemente no curso da doença. Portanto, a EI deve ser suspeitada em qualquer paciente que apresente febre e fenômenos embólicos<sup>1,2,10,23</sup>. Na tabela a seguir (Tabela1) são enumerados os principais sinais clínicos da EI e sua frequência<sup>10</sup>.

**Tabela 1** - Sinais Clínicos e Complicações da EI

Sinais	Pacientes (%)
Febre	86-96
Sopro Novo	48
Piora de um Sopro Antigo	20
Hematúria	26
Evento Embólico Vascular	17
Esplenomegalia	11
Hemorragias subungueais ( <i>Splinters</i> ).	8
Nódulos de Osler	3
Lesões de <i>Janeway</i>	5
Manchas de Roth	2
Complicações	
AVC	17-20
Embolização Sistêmica	23-33
Abscesso Intracardíaco	14-20
Anormalidade de Condução Cardíaca	8

**Fonte:** Adaptado de Wang e col.<sup>10</sup>

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de EI estão listados no quadro<sup>10</sup>. Define-se como EI nosocomial a que ocorre em pacientes hospitalizados por mais de 48 horas antes do aparecimento de sinais ou sintomas consistentes com EI. EI não nosocomial associada aos cuidados de saúde refere-se a pacientes com sinais ou sintomas consistentes com EI, desenvolvida antes da hospitalização, em pacientes com extenso contato fora do hospital com intervenções ou cuidados de saúde. EI Comunitária é definida como aquela que acomete pacientes com menos de 48h de internação e que não preenchem os critérios descritos para EI nosocomial associadas aos cuidados de saúde<sup>1</sup>.

**Quadro 1 - Fatores de risco para aquisição de EI e EI Associada a Cuidados de Saúde**

---

Idade acima de 60 anos

Sexo masculino

Doença cardíaca estrutural

Doença valvar (por exemplo, doença cardíaca reumática, prolapso da valva mitral, degenerativa)

Doença cardíaca congênita (por exemplo, defeito do septo ventricular, valva aórtica bicúspide)

Valva protética

Endocardite infecciosa prévia

Uso de drogas intravenosas

Hemodiálise crônica

Dispositivo cardiovascular permanente

Infecção de pele

Falta de cuidados com a saúde oral ou patologia dentária

**Nosocomial:** as que ocorrem em pacientes hospitalizados por mais de 48 horas antes do aparecimento de sinais ou sintomas consistentes com EI.

**Não nosocomial associadas a cuidados de saúde:** as que ocorrem em pacientes com sinais ou sintomas consistentes com EI, desenvolvida antes da hospitalização, em pacientes com extenso contato fora do hospital com intervenções ou cuidados de saúde.

**Comunitária:** as que ocorrem em pacientes com menos de 48h de internação e que não preenchem os critérios descritos para EI nosocomial associadas a cuidados de saúde.

---

**Fonte:** Adaptado de Wang e col<sup>10</sup>

A incidência de EI aumentou de 9,3 por 100.000 habitantes em 1998 para 15 por 100.000 em 2011 nos EUA<sup>24</sup>. O aumento da incidência está associado ao incremento de procedimentos hospitalares invasivos, como uso de cateteres intravasculares e hemodiálise<sup>9,25</sup>. Além disso, a proporção de EI relacionada às valvas protéticas e aos dispositivos cardíacos tem aumentado com relação às valvas nativas<sup>25</sup>. EI decorrente de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis é definida como uma infecção envolvendo o eletrodo intravascular, com ou sem envolvimento de uma valva cardíaca e geralmente é causada por *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) ou *Staphylococcus* coagulase -negativos. Pode estar associada à infecção da loja do dispositivo ou à infecção causada por via hematogênica em bacteremias transitórias<sup>26</sup>. Porém, a EI associada à comunidade ainda é responsável por aproximadamente 70% dos casos e está principalmente associada a bactérias orais, gastrointestinais e cutâneas<sup>1,27</sup>.

A EI pela sua variada apresentação continua sendo um desafio diagnóstico, devendo ser suspeitada em diferentes situações clínicas.

## 2.2. Abordagem diagnóstica da EI

### 2.2.1. Critérios Diagnósticos

Os critérios de Duke, descritos inicialmente para fins de pesquisa, fornecem a base para o diagnóstico da EI<sup>28,29</sup>. Os critérios de Duke surgiram em 1994 e em 2001 foram modificados por Li e col, que excluíram o ecocardiograma não típico dos critérios menores e redefiniram a classificação de “possível”. Os critérios de Duke são classificados como critérios maiores ou menores e são recomendados para facilitar o diagnóstico da EI<sup>29</sup>.

Esses critérios foram baseados em achados clínicos, ecocardiográficos e biológicos, como os resultados de hemoculturas, sorologias e histopatológicos. Com a aplicação dos critérios de Duke os pacientes são classificados como :

1. EI definitiva: (2 critérios maiores, 1 critério maior e 3 menores ou 5 menores) e
2. EI possível: (1 critério maior e 1 menor ou 3 menores) (Tabela 2).

Esta classificação tem uma sensibilidade de aproximadamente 80% em geral quando os critérios são avaliados ao final do acompanhamento do paciente em

estudos epidemiológicos<sup>30</sup>. No entanto, os critérios de Duke modificados demonstram uma sensibilidade diagnóstica inferior, especialmente na fase inicial do diagnóstico e em EI de próteses e dispositivos intracardíacos, pela dificuldade de definir imagens de vegetação nos exames ecocardiográficos<sup>31</sup>. Avanços recentes em técnicas de imagem com a utilização de 18F-FDG PET/CT e SPECT/CT (cintilografia com leucócitos marcados) podem aumentar a definição de imagens em dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis, valvas protéticas e de complicações extracardíacas<sup>32,33</sup>. A adição dos resultados dessas modalidades de imagem pode melhorar a sensibilidade dos critérios de Duke modificados em casos difíceis, tanto que foram sugeridos no último *guideline* da *European Society of Cardiology* (ESC) em 2015 (Tabela 3)<sup>2</sup>.

**Tabela 2** - Definição de Endocardite Infecciosa (EI) de acordo com os critérios e Duke Modificados (Li e col.)<sup>29</sup>

---

EI Definitiva

Critérios Patológicos

- Lesões patológicas; vegetação ou abscesso intracardíaco com histopatológico com EI ativa.

Critérios Clínicos

- 2 critérios maiores ou
- 1 critério maior 3 e menores ou
- 5 critérios menores

EI Possível

- 1 critério maior e 1 menor ou
- 3 critérios menores

EI Rejeitada

- Diagnóstico alternativo firmado ou
  - Resolução dos sintomas sugestivos de EI com terapia antibiótica  $\leq$  4 dias ou
  - Nenhuma evidência histopatológica de EI na peça cirúrgica ou autópsia com terapia antibiótica  $\leq$  4 dias ou
  - Ausência de critérios para EI possível como acima
- 

**Fonte:** European Society Cardiology Guidelines for the management of infective endocarditis<sup>2</sup>.

**Tabela 3** - Critérios de Duke Modificados (Li e col.)<sup>29</sup>

## Critérios Maiores

## I- Culturas de Sangue positivas para EI

- a) Microrganismos típicos consistentes com EI em duas amostras separadas de hemocultura
  - *Streptococcus* do grupo viridans, *Streptococcus gallolyticus* (*Streptococcus bovis*), grupo HACEK, os *Staphylococcus* spp. ou
  - *Enterococcus* adquirido em comunidade na ausência de foco primário ou
- b) Microrganismo consistente com EI de culturas persistentemente positivas
  - $\geq 2$  hemoculturas positivas colhidas com diferença  $> 12$ h ou
  - Todas as 3 ou a maioria  $\geq 4$  culturas separadas de sangue (com a 1ª e última amostra colhidas com  $\geq 1$ h) ou
- c) 1 cultura simples para *Coxiella burnetti* ou títulos de IgG  $> 1:800$

## II- Imagem positiva para EI

- a) Ecocardiograma positivo para EI:
  - Vegetação
  - Abscesso, aneurisma, fístula intracardiaca;
  - Perfuração valvar ou aneurisma;
  - Deiscência parcial nova de prótese valvar
- b) Atividade anormal em torno do sítio da prótese implantada detectada por F-FDG PET/CT (somente se a prótese foi implantada  $\geq 3$  meses) ou cintigrafia com leucócitos marcados Spect/CT
- c) Lesões paravalvares definitivas pela TC cardíaca

## Critérios Menores

1. Predisposição tal como cardiopatia predisponente ou uso de drogas.
2. Febre definida como temperatura  $> 38^{\circ}$  C.
3. Fenômenos vasculares (incluindo os detectados por imagem somente): êmbolos arteriais maiores, infartos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraniana, hemorragia conjuntival e lesões de Janeway.
4. Fenômenos imunológicos: glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth, Fator Reumatoide.
5. Evidências microbiológicas que não preenchem os critérios microbiológicos maiores acima ou evidência sorológica de infecção ativa com microrganismo consistente com EI.

TC = Tomografia Computadorizada, FDG = Fluordexosiglicose, HACEK = *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophillus*, *H. paraphrophillus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Klingella kingae* e *K denitrificans*; EI = Endocardite Infecçiosa, Ig = Imunoglobulina, PET = Positron Emission Tomography, Spect = Single Photon Emission Computerized Tomography. Adaptado de Li e col.

**Fonte:** European Society Cardiology Guidelines for the management of infective endocarditis<sup>2</sup>.

### 2.3. Microbiologia da EI

A determinação do patógeno causador da EI é de importância primordial, orientando a terapêutica antimicrobiana e ajudando a identificar a origem da infecção da corrente sanguínea<sup>2,34</sup>. Todos os esforços devem ser seguidos a fim de maximizar o rendimento das hemoculturas. Pelo menos 3 sets de hemoculturas colhidos em sítios separados de punção venosa devem ser obtidos antes do início da terapia antimicrobiana. No mínimo, 20mL de sangue deve ser retirado por punção venosa, porque o rendimento relativo aumenta linearmente com o volume de cultura de sangue. Quando um microorganismo for identificado, as hemoculturas devem ser repetidas após 48-72 h para verificar a eficácia do tratamento. Métodos de culturas automatizados realizam monitoramento contínuo do crescimento bacteriano, o que garante uma rápida informação ao médico que está acompanhando o paciente<sup>2</sup>.

O *S.aureus* é a principal causa de EI em valva nativa e protética em países desenvolvidos de alta renda, sendo responsável por 25-40% dos casos, seguido do *Streptococcus* do grupo viridans (15%) e *enterococcus* (11%)<sup>1,23,24,35</sup>. O *S.aureus* é responsável por quadros agudos e por grande poder valvar destrutivo<sup>2,23</sup>. O *enterococcus* representa um desafio de tratamento causado por uma crescente resistência antimicrobiana e pela predileção por complicações agudas, tanto valvares como sistêmicas<sup>36</sup>. Os microrganismos mais frequentemente associados à EI adquirida na comunidade são do grupo dos *Streptococcus*. O *S. Aureus* e os estafilococos coagulase-negativos são os microrganismos mais relacionados à EI nosocomial<sup>23</sup>. Os estafilococos coagulase-negativos, por outro lado, têm um papel proeminente nas infecções protéticas e dispositivos cardíacos<sup>23</sup>. Patógenos mais desafiadores de tratar, como bactérias gram-negativas e fungos, são responsáveis por um menor número de casos de EI, mas estão aumentando proporcionalmente<sup>24</sup>.

Os microrganismos do grupo HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella*) podem causar EI e são um grupo de bactérias Gram-negativas fastidiosas que costumavam exigir muito tempo para crescer em cultura<sup>37</sup>. Com os sistemas de hemoculturas automatizadas, as bactérias HACEK podem crescer nos primeiros 5 dias de hemoculturas de rotina<sup>37,38</sup>.

Endocardite Fúngica, causada predominantemente por *Candida* e *Aspergillus* pode ser de difícil identificação, devido à baixa sensibilidade de crescimento em

hemoculturas<sup>39</sup>. Enquanto *Candida* pode ser detectada por hemocultura, *Aspergillus* geralmente depende de cultura de valva e histopatologia ou biópsia de uma lesão embólica<sup>10</sup>. As hemoculturas que são negativas para endocardite podem representar um desafio diagnóstico. A etiologia varia de acordo com a região, refletindo diferenças em patógenos locais, início de antibióticos antes de colher as hemoculturas e uso de testes especiais para o diagnóstico<sup>10</sup>. Esta avaliação diagnóstica inclui estudos sorológicos, ensaios de reação em cadeia da polimerase (PCR) no sangue e em amostras histopatológicas de valvas cardíacas, especialmente para identificar patógenos como *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp. e *Tropheryma whipplei*, microrganismos que dificilmente crescem em hemoculturas<sup>38</sup>.

Achados de coortes nacionais<sup>13,40</sup> evidenciam que os germes mais prevalentes nas hemoculturas de pacientes com EI são o *S.aureus* (20-30%) e *Streptococcus* do grupo viridans (10-20%), semelhante aos dados de coortes internacionais<sup>1-3</sup>. Em relação à hemocultura, resultados positivos são encontrados com frequências que variam de 65-89% nas publicações nacionais<sup>12,40,41</sup> e de 79% no registro europeu de endocardite infecciosa (EURO-ENDO), publicado recentemente<sup>3</sup>.

Existem controvérsias com relação ao impacto da negatividade da hemocultura na evolução hospitalar da EI, como evidenciado por estudo de uma coorte espanhola com 749 pacientes<sup>42</sup>, reascendendo a discussão da importância de identificar o agente infeccioso no curso da doença. A justificativa para este achado é que os esquemas antibióticos atuais para tratamento da EI, mesmo empíricos, contemplam a maioria dos microrganismos causadores da EI.

Vários estudos demonstram que está havendo uma mudança do paradigma da EI: de uma doença infecciosa principalmente de origem dentária à uma infecção relacionada à assistência à saúde<sup>23,43,44</sup>.

#### 2.4. Métodos de Imagem na EI

A ecocardiografia é a modalidade de imagem mais importante para o diagnóstico de EI e suas complicações. Os achados ecocardiográficos incluem vegetações, abscesso, fístula, perfuração de folheto, regurgitação valvar e deiscência da valva protética. A sensibilidade da ecocardiografia transtorácica (ETT) para estabelecer um diagnóstico de EI nativa é de aproximadamente 70%, mas é apenas de 50% para o diagnóstico de endocardite de valva protética, devido à baixa

resolução<sup>2</sup>. O valor preditivo negativo do ETT é alto (97%) quando a qualidade da imagem é adequada<sup>45</sup>. A Ecocardiografia transesofágica (ETE) tem melhor visualização e maior resolução espacial, resultando em maior sensibilidade (95%) com especificidade semelhante (90%) ao ETT para estabelecer um diagnóstico de EI<sup>2,46</sup>. O ETE é preferível quando a sensibilidade do ETT é baixa, como na presença de valva protética ou dispositivos intracardíacos. Em pacientes com janela ecocardiográfica inadequada no ETT ou classificados como EI possível por critérios de Duke modificados ou bacteremia por *S aureus*, o ETE é indicado<sup>31</sup>. Em função da baixa sensibilidade do ETT para o diagnóstico de abscesso intracardíaco, o ETE deve ser realizado, visando o tratamento cirúrgico que é indicado na disfunção valvar grave e complicações perivalvares<sup>2,10,31</sup>. A tomografia computadorizada cardíaca tem excelente resolução espacial, permitindo a visualização de complicações paravalvares como abscesso ou aneurisma, gerando menos artefato de imagem da valva protética do que o ETE<sup>47,48</sup>. No entanto, é menos sensível do que o ETE para detectar pequenas vegetações<sup>49</sup>. O *SPECT/CT* com leucócitos marcados ou o *PET/CT* com F18-fluro-2-desoxi-D-glicose tem boa sensibilidade para detectar complicações cardíacas e extracardíacas<sup>50</sup>. Em um estudo, o *PET-CT* aumentou a sensibilidade dos critérios Duke modificados, reclassificando a EI possível para EI definitiva, porém não em EI de dispositivos eletrônicos cardíacos ou próteses<sup>51</sup>.

## 2.5. Tratamento da EI

### 2.5.1. Princípios Gerais da Antibioticoterapia na EI

A terapia ideal para EI requer antibióticos bactericidas por um período prolongado de tempo, em geral de 4 a 6 semanas. A duração exata e o uso de um único medicamento versus combinação de drogas varia de acordo com o patógeno envolvido, presença de resistência a antibióticos e se a infecção envolve uma valva nativa ou protética<sup>2,10</sup>. A antibioticoterapia para tratamento de EI protética deve durar pelo menos seis semanas, período maior do que a EI de endocardite valvar nativa que é de 2 a 6 semanas<sup>10,34</sup>. Em muitos casos, a terapia inicial da EI é empírica; tipicamente, os resultados das hemoculturas são monitorados por vários dias até que um patógeno seja identificado. Durante esse tempo, a terapia antimicrobiana é administrada com a expectativa que o esquema seja revisado assim que um patógeno for definido e resultados de suscetibilidade de culturas sejam obtidos<sup>34</sup>. A escolha de



um esquema antibiótico empírico deve ser orientada para características epidemiológicas do paciente, achados microbiológicos e regime antibiótico previamente utilizado<sup>34,52</sup>. Portanto, consulta de um especialista em doenças infecciosas deve ocorrer no momento do início da terapia empírica para ajudar a definir um regime antimicrobiano<sup>2,34</sup>. É razoável iniciar a contagem de dias para a duração da terapia antimicrobiana no primeiro dia em que as hemoculturas forem negativas nos casos em que as hemoculturas foram inicialmente positivas. Obtém-se 2 conjuntos de hemoculturas a cada 24 a 48 horas até que a infecção da corrente sanguínea seja eliminada. Contudo, se um paciente é submetido a cirurgia de valva e o tecido valvar ressecado tem crescimento de microrganismo ou na presença de abscesso perivalvar, então, deve-se iniciar a contagem do tempo da terapia antimicrobiana a partir desse momento. Se a cultura do tecido ressecado for negativa, inclui-se o número de dias de tratamento administrado para infecção da valva nativa antes da substituição desta na contagem total do tratamento<sup>34</sup>.

Recomendações específicas de regimes de antibioticoterapia para tratamento de EI são complexas, estão bem descritas nos dois principais guidelines da sociedade Européia e Americana de Cardiologia e devem orientar o tratamento<sup>2,34</sup>.

Recentemente, foi publicado um estudo randomizado de não inferioridade com 400 pacientes, estudo POET (*Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis*), que discute a possibilidade de tratamento oral após duas semanas de antibioticoterapia intravenosa em pacientes selecionados<sup>53</sup>.

O tratamento bem sucedido da EI depende da erradicação microbiana por agentes antimicrobianos. A cirurgia contribui com a remoção do material infectado e drenagem de abscessos, além da correção dos defeitos estruturais decorrentes da infecção ( lesões valvares, fístulas)<sup>10</sup>.

## 2.6. Tratamento Cirúrgico da EI

As indicações para o tratamento cirúrgico da EI são baseadas em estudos observacionais de acordo com os guidelines da sociedade européia e americana de cardiologia<sup>2,34,54</sup>. As principais indicações para cirurgia, reparo ou substituição da valva, incluem complicações agudas, com disfunção valvar, resultando em insuficiência cardíaca (IC) ou persistência do quadro infeccioso, a despeito da antibioticoterapia específica. Estas complicações estão associadas a um maior risco de mortalidade ou morbidade quando tratadas apenas com antibioticoterapia. A

cirurgia é realizada durante a fase hospitalar em até 50% dos casos quando a EI acomete o lado esquerdo do coração, mais comumente para correção da regurgitação valvar grave<sup>1,66,67</sup>. Outras complicações não tratadas de forma eficaz, apenas com antibioticoterapia, incluem abscesso, eventos embólicos recorrentes com vegetações maiores do que 10 mm, microrganismo multirresistente ou bacteremia persistente<sup>2,5,34</sup>. Classicamente, a endocardite fúngica era considerada uma indicação cirúrgica isolada, porém em uma metanálise publicada em 2005 concluiu-se que o tratamento da EI fúngica pode ser realizado sem intervenção cirúrgica<sup>55</sup> com drogas antifúngicas mais potentes<sup>55</sup>.

Os eventos neurológicos são as complicações mais temidas na EI, com frequência variando de 10 a 50% e mortalidade de 20 a 58%<sup>56-58</sup>. Porém, o tempo para realização de cirurgia cardíaca após o AVC permanece incerto<sup>5,58,59</sup>. Em um trabalho publicado com 857 pacientes, selecionados do *International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study* com EI, que evoluíram com AVC, os autores concluíram que não há benefício em adiar cirurgias em pacientes com AVC isquêmico e que mais estudos são necessários para avaliar se o tamanho da lesão isquêmica pode influenciar o desfecho<sup>6</sup>. Com relação ao AVC hemorrágico, um período de 4 semanas após o evento para a realização da cirurgia é o recomendado<sup>60</sup>. Recentemente, foi publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia por Alegria e col. uma análise retrospectiva de uma coorte portuguesa com 148 episódios de EI<sup>61</sup>. Neste estudo, 20% da população apresentou embolização para Sistema Nervoso Central, sendo 76% AVC isquêmico. Destes, 35% foram submetidos à cirurgia de troca valvar, sendo a mortalidade semelhante aos pacientes que não foram submetidos ao procedimento cirúrgico. O tempo médio para a intervenção cirúrgica foi de 36 dias. O autor comenta que estes dados devem ser analisados com cautela, já que pacientes mais graves podem ter sido excluídos do tratamento cirúrgico, resultando em um viés de seleção. Como comentado por Fortes em um editorial da mesma publicação<sup>62</sup>, não existem até o momento dados que permitam a criação de recomendações mais robustas quanto à abordagem dos pacientes com endocardite que desenvolveram uma complicação neurológica. Uma revisão sistemática publicada na *Canadian Journal Cardiology* em 2018 selecionou 27 estudos observacionais que avaliaram cirurgia precoce ou tardia em pacientes que tiveram injúria cerebral<sup>63</sup>. Os autores concluíram que a cirurgia deve ser adiada por um período de 7 a 17 dias, se possível, para pacientes que evoluíram com AVC isquêmico e 21 dias para pacientes que

evoluíram com AVC hemorrágico, com o objetivo de reduzir mortalidade perioperatória e piora da lesão cerebral. Estudos randomizados são necessários para uma melhor definição do melhor intervalo de segurança para a abordagem cirúrgica dos pacientes com EI que evoluem com lesão cerebral e necessitam de intervenção cirúrgica<sup>63</sup>. Um aspecto observado nos estudos é que há uma redução dos fenômenos embólicos após o início do tratamento antibiótico<sup>8</sup>.

A maioria dos estudos recomenda a cirurgia precoce nos pacientes que evoluem com IC grave<sup>64-66-68</sup>. De acordo com a *European Society of Cardiology*<sup>2</sup>, a cirurgia deve ser realizada em caráter de emergência, independentemente do quadro infeccioso, quando os pacientes estão em edema pulmonar persistente ou choque cardiogênico, apesar da terapia medicamentosa. Nas situações de IC compensada a cirurgia deve ser realizada em caráter de urgência. Porém, não há uma definição clara na literatura com relação ao intervalo de tempo para considerar uma intervenção cirúrgica como precoce<sup>64-66-68</sup>. Em um estudo randomizado realizado na Coreia do Sul<sup>5</sup>, cujos pacientes apresentavam EI do lado esquerdo com lesão valvar grave e grandes vegetações, avaliou-se o benefício da cirurgia precoce comparada ao tratamento convencional. Foram 37 pacientes no braço cirúrgico e 38 no braço conservador; a intervenção cirúrgica ocorreu 48h, no máximo, após a randomização. Os autores concluíram que a cirurgia reduziu a mortalidade global, especialmente pela diminuição dos fenômenos embólicos.

Alguns desses estudos foram realizados utilizando o escore de propensão, para reduzir o viés de seleção dos estudos observacionais não randomizados<sup>67,68</sup>. A análise dos estudos publicados evidencia uma redução da mortalidade hospitalar dos pacientes que foram submetidos à intervenção precoce, contudo nenhum estudo randomizado com número significativo de casos foi realizado<sup>64</sup>. O estado hemodinâmico do paciente no momento da cirurgia de troca valvar é o principal determinante da mortalidade operatória<sup>65,69,70</sup>; o momento ideal da realização do procedimento cirúrgico é antes da instabilidade hemodinâmica por grave lesão valvar ou extensão da infecção para o tecido perivalvar. Ecocardiogramas seriados são úteis para monitorar a necessidade de substituição valvar<sup>65</sup>. Em um estudo de uma coorte nacional, analisou-se 365 pacientes submetidos à cirurgia no Instituto do Coração da Universidade de São Paulo e concluiu-se que quando indicada a cirurgia, esta deve ser instituída o mais precoce possível, e todo o tecido infectado deve ser removido<sup>71</sup>.

Contudo, as diretrizes que indicam a cirurgia precoce para tratamento da EI valvar grave foram baseadas, na sua maioria, em estudos observacionais<sup>2,54</sup>.

## 2.7. Prognóstico da EI

Houve um grande avanço diagnóstico e terapêutico para a EI nas últimas décadas, porém o prognóstico desta doença mantém-se reservado, com elevadas taxas de mortalidade hospitalar, variando de 15 a 20% nos países desenvolvidos<sup>1-3</sup> até 40% em dois anos nos países em desenvolvimento, como publicada em uma recente revisão sistemática<sup>4</sup>. Uma recente coorte italiana no período de 2011 a 2017 reportou uma mortalidade hospitalar de 37,5%<sup>72</sup>.

Com relação às complicações mais frequentes da EI, podemos descrever a IC 32 % dos casos, seguida de embolizações sistêmicas com 23% dos casos e AVC com 17% dos casos, como as descritas no ICE (*The International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study*)<sup>1</sup>, após a observação de uma coorte prospectiva com 2.781 pacientes, com participação de 58 hospitais em 25 países, incluindo o Brasil. O Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, com o Prof. Cláudio Querido Fortes, participou desse registro. Estes dados diferem de um recente estudo prospectivo europeu, o EURO-ENDO (*European infective endocarditis*) registry<sup>3</sup>, com 3116 pacientes, que evidenciou os eventos embólicos como as complicações de maior frequência (20,6%), seguida de insuficiência renal (IR) (17,7%) e da IC (14,1%).

Em um estudo de avaliação de uma coorte prospectiva de 351 pacientes com diagnóstico definitivo ou possível de EI, concluiu-se que os seguintes fatores foram preditivos de uma maior mortalidade hospitalar: diabetes, o APACHE II score, (*Age, Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score*), *Staphylococcus aureus* como agente etiológico, sexo feminino e eventos embólicos<sup>11</sup>. Em um outro estudo da Universidade de Singapura<sup>14</sup>, desenhou-se um escore de risco para prever a mortalidade hospitalar da EI, denominado *SHARPEN SCORE*. As seguintes variáveis compuseram esse escore (*Systolic BP, Heart failure, Age, Renal function, Pneumonia, Elevated peak CRP and Non-intravenous drug abusers; SHARPEN SCORE*). Em uma análise de uma coorte nacional da Universidade de Minas Gerais, em que se avaliou prospectivamente 203 pacientes, concluiu-se que a proteína C reativa e o tamanho da vegetação foram fatores prognósticos precoces independentes da mortalidade hospitalar na EI<sup>15</sup>.

Com relação ao prognóstico dos pacientes que foram selecionados para o tratamento cirúrgico, foi realizado um estudo<sup>73</sup> com 19.453 pacientes submetidos à cirurgia no período de 2002 a 2008 em hospitais americanos, com o objetivo de construir-se um escore de risco cirúrgico. A mortalidade global foi de 8,2% e os fatores de risco para a mortalidade pós-operatória em ordem decrescente foram: cirurgia de urgência ou choque cardiogênico, hemodiálise pré-operatória, insuficiência renal ou nível de creatinina maior que 2,0, uso de inotrópico pré-operatório ou uso de suporte circulatório, endocardite ativa, envolvimento de múltiplas valvas, diabetes insulino dependente, arritmia, cirurgia cardíaca prévia, estado de urgência sem choque cardiogênico, diabetes não insulino-dependente, hipertensão e doença pulmonar crônica.

Recentemente, foi publicada nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia<sup>74</sup> uma análise dos escores de risco cirúrgico usados nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Os escores foram validados para uma coorte de 107 pacientes, e os autores concluíram que o EuroScore Logístico, que aplica uma função logarítmica para cada variável, foi o que teve a melhor predição do risco. Nesse mesmo volume, foi publicado um editorial por Martins e col<sup>75</sup> sugerindo que um estudo multinacional no Brasil seria de suma importância, com maior número de pacientes para propor e validar um escore de risco com a população brasileira, que tem um perfil epidemiológico diferente. Os pacientes com EI em nosso país diferem drasticamente daqueles dos países da América do Norte ou da Europa, principalmente por serem mais jovens, apresentarem maior prevalência de valvulopatia reumática, maior frequência de EI causada por *Streptococcus* do grupo viridans, e pelo retardo no diagnóstico.

Estudos sobre a sobrevida a longo prazo dos pacientes com EI e os seus fatores associados, em especial com relação ao impacto do tratamento cirúrgico na sobrevida são menos frequentes<sup>16-18</sup>. Uma revisão sistemática publicada em 2017 evidenciou uma mortalidade de 40% em 1 ano e de até 70% em 10 anos<sup>19</sup>.

Um estudo de uma coorte retrospectiva com 212 pacientes internados com EI, no período de 1980 e 1995, observou uma mortalidade de 50% em 10 anos, sendo que os preditores de menor mortalidade foram: cirurgia precoce, idade menor do que 55 anos, ausência de insuficiência cardíaca e a presença inicial de mais sintomas de EI<sup>16</sup>. Em um registro dinamarquês com 5576 pacientes acompanhados entre 1996 e 2014, comparando o grupo tratado com cirurgia e tratamento clínico, encontrou-se uma mortalidade de 41,6% e 61,3%, respectivamente. Os pacientes do grupo cirúrgico

estiveram associados a menor risco de morte por IC e AVC quando comparados com o grupo de tratamento clínico<sup>17</sup>. Uma análise prospectiva com 616 pacientes com EI, no período de 1990 a 2012, com um segmento médio de 2,6 anos, identificou como fatores de risco independente para a mortalidade: idade avançada, sexo masculino, infecção em valva mecânica, infecção por *S. aureus*, presença de vegetação, AVC e bloqueio atrioventricular. A infecção por *Streptococcus* e o procedimento cirúrgico foram associados à redução da mortalidade<sup>18</sup>. Já um outro estudo com 546 pacientes com EI, entre 1980 e 1998, que analisou o impacto da cirurgia na sobrevida em 6 meses, não encontrou benefício da cirurgia na sobrevida dos pacientes<sup>7</sup>. Um estudo sueco avaliou retrospectivamente 254 pacientes com EI que foram submetidos à cirurgia no período de 2008 e 2015, que tiveram mortalidade em 30 dias de 8,7%, sobrevida em 1 e 5 anos de 86% e 75%, respectivamente. Não houve diferença no grupo de EI nativa e EI protética. Os autores concluem que a cirurgia para EI ainda está associada à alta mortalidade e que os resultados a longo prazo são aceitáveis<sup>76</sup>. Em um estudo espanhol onde avaliou-se 538 (32,5%) pacientes com indicação cirúrgica, mas que não foram submetidos à cirurgia, demonstrou-se que a mortalidade foi maior quando a indicação cirúrgica era por IC, comparada à persistência da infecção e ao risco de embolia recorrente<sup>77</sup>. Em um estudo observacional de 383 pacientes que foram submetidos consecutivamente à cirurgia para EI na Universidade de Toronto, no período de 1978 a 2004, Tirone David e col. concluíram que a cirurgia para EI ainda é um desafio, com alta morbimortalidade<sup>78</sup>. Nessa série não houve diferença da mortalidade cirúrgica nos diversos períodos analisados.

## 2.8. Técnicas de *Machine Learning*

O aprendizado de máquina, tradução do termo em inglês *Machine Learning* (ML), é uma das áreas da inteligência artificial (IA) que utiliza técnicas para estudar problemas complexos com um grande número de dados, com o objetivo de identificar a interação entre padrões comuns de variáveis. Em contraste com a estatística tradicional, o aprendizado de máquina é focado na construção de sistemas automatizados de decisão que ajudam a fazer, em algumas situações, previsões mais precisas do que a pontuação estimada de um escore de risco<sup>79</sup>.

Recentemente, técnicas de IA têm sido utilizadas na área da saúde para avaliar bancos de dados, auxiliando na interpretação da associação de variáveis<sup>20,21</sup>. Essas técnicas, conhecidas como aprendizado de máquina, utilizam ferramentas

computacionais que podem construir algoritmos baseados na frequência e associação dos dados observados, determinando padrões de uma doença em relação ao seu prognóstico<sup>20</sup>. Esses algoritmos são construídos a partir de dados extraídos de modelos estatísticos tradicionais, determinando padrões de variáveis associadas que facilitam o entendimento de doenças complexas e que podem auxiliar na interpretação de dados estatísticos tradicionais<sup>20-22</sup>. A identificação dessas variáveis em conjunto pode revelar dependência causal entre variáveis não detectadas pelas estatísticas tradicionais. Uma abordagem atual estende o conceito tradicional de aprendizado de máquina de tomada de decisão automatizada para o aprendizado por meio de uma melhor compreensão de como os dados se correlacionam<sup>22</sup>.

Em um estudo publicado em 2018, avaliou-se o impacto da utilização de técnica de ML para prever a mortalidade de pacientes em terapia intensiva com dados clínicos obtidos na admissão desses pacientes, com um valor preditivo de 90% e sensibilidade de 85%, quando comparados ao SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score II*)<sup>80</sup>. Em uma publicação recente na área de oncologia, estudou-se a validação de técnica de ML para prever a mortalidade de pacientes oncológicos em seis meses, com uma área sobre a curva ROC de 89%<sup>81</sup>. Em um outro estudo da Universidade de Minas Gerais recentemente publicado, avaliou-se o impacto da utilização de técnica de ML na mortalidade da EI<sup>82</sup>. Nesse estudo, utilizou-se uma ferramenta de árvore de decisão com pontos de corte de citocinas inflamatórias, como a Interleucina 5 (IL)-15 e a *C-C motif chemokine ligand* (CCL4) além de um marcador inflamatório não específico, como a proteína C reativa titulada (PCR-T). Os autores concluíram que a construção de um algoritmo incluindo as citocinas inflamatórias, além da PCR-T, tem um valor potencial na estratificação de risco da EI.

As árvores de decisão (*Classification and Regression Trees - CART*) são técnicas de aprendizado estatístico, onde são construídos fluxogramas. Os modelos baseados em árvores constituem um método não paramétrico de identificação visual de variáveis preditoras com maior associação com o desfecho contínuo (árvores de regressão) ou categórico (árvores de classificação). O método usa uma hierarquia de divisões dos pontos de dados de acordo com o intervalo ou categorias do desfecho, fornecendo uma determinada rota da árvore<sup>52</sup>. As árvores de sobrevivência são uma extensão dessa classe de modelos, adequadas para analisar dados cujo desfecho é o tempo de sobrevivência<sup>82</sup>.

Em muitos estudos, é interessante identificar subgrupos populacionais que são relativamente homogêneos com respeito a um desfecho. A natureza desses subgrupos pode fornecer informações sobre os mecanismos de efeito e sugerir metas para intervenções individualizadas. No entanto, identificar subgrupos relevantes pode ser um desafio nos métodos clássicos de estatística<sup>83</sup>. Árvores de decisão são uma ferramenta útil para identificar subgrupos homogêneos definidos por combinações de características individuais, com a vantagem de serem ferramentas de fácil interpretação e visualização. As árvores de decisão têm a vantagem estatística de ser uma técnica não paramétrica, que não invoca suposições sobre a forma funcional dos dados, ou melhor, não impõe pressupostos ou condições da amostra, como normalidade<sup>84</sup>. De uma forma prática, os dados falam por si só.

Existem também programas computacionais, como exemplo o R<sup>85</sup>, que podem importar dados extraídos de modelos estatísticos clássicos, como a análise log linear, onde as variáveis têm o mesmo peso, e construir figuras que avaliam a interdependência entre variáveis. É um outro exemplo de aprendizado de máquina capaz de facilitar o entendimento visual de dados de uma patologia.

Técnicas de aprendizado de máquina são ferramentas metodológicas que podem antecipar o prognóstico de uma patologia como a EI, onde muitas questões ainda não estão completamente esclarecidas.

## 2.9. Desafios da EI

Destacam-se a seguir algumas questões relacionadas à EI, ainda não completamente esclarecidas, descritas pelos especialistas: a sensibilidade e validação dos critérios modificados de Duke utilizados para o diagnóstico de EI; o manuseio das complicações neurológicas, especialmente diante da indicação cirúrgica; o impacto do procedimento cirúrgico precoce no prognóstico da doença a curto e longo prazo; o tamanho da vegetação como indicação isolada de cirurgia e o papel dos novos métodos de imagem no diagnóstico e prognóstico da doença<sup>2,34,54,59,70,86</sup>.

Em uma revisão sobre EI, publicada em 2015, San Roman e col<sup>70</sup> descrevem uma frase proferida em 1885 pelo Sir William Osler, considerado o pai da medicina hipocrática moderna, em uma palestra sobre endocardite infecciosa (EI):“Poucas doenças apresentam maiores dificuldades diagnósticas como a EI, dificuldades que em muitos casos são praticamente intransponíveis”<sup>87</sup>. Os autores comentam que,



mesmo após passados mais de 150 anos, estas palavras são completamente aplicáveis. Os autores ressaltam que os principais motivos para estas afirmações são que a EI é uma patologia relativamente infrequente, com manifestações sistêmicas e que as conclusões dos estudos são baseadas em análises retrospectivas. Nenhuma recomendação das diretrizes sobre EI tem nível de evidência de estudos clínicos randomizados<sup>2,54</sup>. Apesar das melhorias indiscutíveis em seu tratamento, nenhuma outra doença cardiovascular carrega pior resultado a curto prazo do que a EI do lado esquerdo do coração. A mortalidade hospitalar continua na faixa de 20% a 30%, apesar da inclusão de novas drogas antibióticas e da introdução da cirurgia em seu manuseio inicial. Mesmo com a introdução de novos antibióticos mais potentes e avanços nos métodos cirúrgicos, a mortalidade hospitalar da EI permaneceu estável nas últimas décadas<sup>70</sup>.

A maioria dos estudos descreve resultados de curto prazo, enquanto os dados de mortalidade de longo prazo são menos frequentes. Em um estudo publicado em 2021<sup>88</sup>, os autores avaliaram retrospectivamente 270 pacientes com diagnóstico de EI entre 2000 e 2007, com média de segmento de 8,5 anos. A taxa de sobrevida foi de 71,1%, 55,2%, 43,3%, respectivamente em 1, 5 e 10 anos. Os fatores independentes associados à redução da sobrevida foram: idade, diabetes mellitus, hemodiálise, IC, AVC, tratamento conservador em pacientes com indicação cirúrgica e infecção por microrganismos não estreptocócicos. Em um registro dinamarquês publicado em 2018, avaliou-se 5576 pacientes com diagnóstico de EI entre 1996 e 2014 que tiveram alta hospitalar. Desses pacientes, 4220 foram tratados clinicamente e 1356 submetidos a tratamento cirúrgico. A mortalidade em 10 anos foi de 63,1% e 41,6%, respectivamente. A causa cardiovascular (IC e AVC) foi a mais frequente nos dois grupos, sendo menor nos pacientes que foram submetidos à cirurgia<sup>17</sup>. Existe uma tendência na literatura de considerar a cirurgia como fator determinante de melhor prognóstico a longo prazo<sup>16-19,88,89</sup>.

A EI é uma doença complexa e dificilmente poderia-se afirmar que sua mortalidade tem uma causa única pois, com grande frequência, estão presentes outras doenças que associadas ou não entre si, contribuem direta ou indiretamente no processo que leva à morte como em outras patologias<sup>91</sup>.

Estudar a causa de óbitos por causas básicas e múltiplas dos pacientes com EI pode auxiliar no entendimento da menor sobrevida desses pacientes. Esta metodologia tem sido utilizada por alguns autores para identificar condições que

contribuem para a mortalidade<sup>91-94</sup>. Segundo estes estudos, estas estatísticas utilizam, tradicionalmente, o conceito de causa básica de morte. Este enfoque baseado em uma causa única tem sido empregado por permitir comparação entre diferentes regiões e por ser uma forma de preenchimento universal da DO. Em contrapartida, análise da mortalidade sob o enfoque das causas múltiplas de morte possibilita a identificação de doenças e condições associadas que podem ter contribuído no processo de morte. Outro problema referente à seleção da causa básica de morte está relacionado ao preenchimento da DO. A maneira correta de preenchimento da DO, em algumas situações, é desconhecida pelo médico, o que faz com que a causa básica seja informada e, portanto, identificada de maneira incorreta. Dessa forma, a análise das múltiplas causas pode levar a um conhecimento de causas que contribuíram para a morte. Essas informações, além de serem obtidas a partir das causas mencionadas nas declarações de óbito, podem ser também pesquisadas em prontuários médicos, laudos de necrópsia ou resultados de exames laboratoriais<sup>91</sup>.

De acordo com as notas técnicas do Ministério da Saúde<sup>90</sup> sobre mortalidade geral e causas múltiplas de mortalidade, os dados de óbitos disponíveis são oriundos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), sistema este gerido pelo Departamento de Análise de Situação de Saúde, da Secretaria de Vigilância em Saúde, em conjunto com as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. A causa básica é definida como a doença ou lesão que iniciou a cadeia de acontecimentos patológicos que conduziram diretamente à morte, ou às circunstâncias do acidente ou violência que produziram a lesão fatal. As causas da morte são preenchidas pelo médico e posteriormente recebem um código segundo a CID-10, pelos analistas do SIM. As áreas sombreadas em frente a cada linha não devem ser preenchidas pelo médico, mas por técnicos codificadores. A declaração das causas de morte é feita no “Modelo Internacional de Certificado Médico da Causa de Morte”, utilizado em todos os países e recomendado pela Assembleia Mundial de Saúde, em 1948.

Tradicionalmente, as estatísticas de mortalidade segundo causas de morte são produzidas atribuindo-se ao óbito uma só causa, chamada causa básica, definida anteriormente. A causa básica, em vista de recomendação internacional, deve ser declarada na última linha da parte I da DO, enquanto, as causas múltiplas relacionadas deverão ser declaradas nas linhas anteriores<sup>90</sup>. As estatísticas de mortalidade por causas múltiplas aproveitam todas as causas mencionadas nos atestados - básicas e associadas. A causa básica é a que dá origem a uma sucessão

de patologias, as chamadas conseqüenciais. As causas associadas são constituídas pelas afecções conseqüenciais e contribuintes. Estas últimas não entram na cadeia iniciada pela causa básica, e no atestado devem ser declaradas na Parte II da DO<sup>90</sup>.

Uma aplicação importante do enfoque das causas múltiplas de morte é a verificação da associação entre as doenças presentes no momento da morte. Quanto à medida da associação entre as causas diversos estudos utilizaram diferentes metodologias<sup>91</sup>. Entretanto, segundo Olson e col<sup>95</sup>. é difícil determinar quando a associação de uma condição com outra tem significância estatística, pois as técnicas estatísticas utilizadas para a determinação de associações significativas partem da premissa de que as variáveis do estudo são independentes e, portanto, tais técnicas não seriam aplicáveis para o estudo das causas múltiplas de morte. A maior limitação compartilhada por todos os estudos sobre causas básicas e múltiplas de morte é que a qualidade e comparabilidade dos dados que são preenchidos nas DO não são uniformes e podem conter erros <sup>94</sup>.

Após ampla pesquisa nas fontes de busca indexadas, não encontramos referências direcionadas ao estudo de causas múltiplas de óbito em EI.

A EI é uma doença que ainda nos dias atuais está relacionada a um prognóstico reservado tanto a curto como a longo prazo. O melhor entendimento desta complexa doença é fundamental para modificarmos a sua evolução.

### **3. OBJETIVOS**

1. O objetivo do primeiro estudo foi identificar pacientes com EI de alto risco para mortalidade hospitalar utilizando modelos de aprendizado de máquina.
2. O objetivo do segundo estudo foi avaliar a sobrevida dos pacientes com EI e os seus fatores relacionados, em conjunto com a análise das causas múltiplas dos óbitos hospitalares e não hospitalares.

## 4. ARTIGOS E MATERIAL SUPLEMENTAR

### 4.1. Artigo 1 – DESFECHOS HOSPITALARES DA ENDOCARDITE INFECCIOSA DE 1978 A 2015: ANÁLISE POR TÉCNICAS DE MACHINE LEARNING.

Plinio Resende do C. Jr,<sup>1</sup> Claudio Querido Fortes<sup>2</sup>, Emilia Matos do Nascimento<sup>3</sup>, Catarina Sousa<sup>4</sup>, Natalia Rodrigues Querido Fortes<sup>5</sup>, Diego Centenaro Thomaz<sup>6</sup>, Basilio de Bragança Pereira<sup>7</sup>, Fausto J. Pinto<sup>8</sup>, Glauca Maria Moraes de Oliveira<sup>9</sup>

1. Departamento de Cardiologia / ICES, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil MD MSc; plinio.resende@rededor.com.br

2. Departamento de Doenças Infecciosas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil MD PhD; querido.fortes@gmail.com

3. Departamento de Estatística / UEZO, Centro Universitário Estadual da Zona Oeste, RJ Brasil PhD; emiliamatos@yahoo.com

4. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Portugal MD; catarinasousacardio@gmail.com

5. Hospital Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil MD; nataliaqueridofortes@gmail.com

6. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil MD; diegothomaz2@gmail.com

7. Departamento de Estatística / ICES, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil PhD; basiliopereira@gmail.com

8. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Portugal MD; PhD faustopin@gmail.com

9. Departamento de Cardiologia / ICES, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil MD; PhD glauciamoraesoliveira@gmail.com

Palavras-chave: Endocardite Infecciosa - Mortalidade Hospitalar - Aprendizado de Máquina

Autor Correspondente: Dr. Plinio Resende C. Jr, Av. Lucio Costa, 3602 Bloco 2/1304 RJ-Brasil CEP 22630-010, Tel: (55) 21996086978, Fax: (55) 2124969072

E-mail: plinio.resende@rededor.com.br

**Introdução:** O reconhecimento precoce de pacientes que evoluirão com maior risco de mortalidade hospitalar na endocardite infecciosa (EI) é fundamental para orientar a conduta terapêutica e melhorar o prognóstico da doença.

**Objetivo:** Identificar as características na admissão hospitalar capazes de prever desfechos hospitalares, complicações e morte na EI utilizando modelo de *machine learning*.

**Métodos:** Análise retrospectiva de uma coorte de pacientes acompanhados em instituição pública universitária brasileira, no período de 1978 a 2015, classificada de acordo com os critérios de Duke modificados. Parâmetros clínicos, dados ecocardiográficos e culturas sanguíneas foram avaliados na admissão hospitalar. Foram utilizadas árvores de classificação (AC) para explicar a associação entre as características clínicas e a mortalidade hospitalar, e o modelo log linear com o Grafo correspondente para avaliar o grau de dependência entre os desfechos hospitalares da EI.

**Resultados:** Este estudo analisou 653 pacientes: 449 (69,0%) com EI definitiva; 204 (31,0%) com EI possível; idade média de  $41,3 \pm 19,2$  anos; 420 (64%) homens. Modo de aquisição de EI: adquirido na comunidade (67,6%), nosocomial (17,0%), indeterminado (15,4%). Complicações ocorreram em 547 pacientes (83,7%), sendo as mais frequentes insuficiência cardíaca (47,0%), complicações neurológicas (30,7%) e insuficiência renal dependente de diálise (6,5%). A mortalidade hospitalar foi de 36,0%. A análise da AC identificou subgrupos com maior mortalidade hospitalar: pacientes com EI adquirida na comunidade e estigmas periféricos na admissão; e pacientes com EI nosocomial. No modelo log linear, o tratamento cirúrgico foi relacionado à maior mortalidade hospitalar em pacientes com doenças neurológicas.

**Conclusão:** A utilização de um modelo de aprendizado de máquina permitiu a identificação de subgrupos de pacientes com maior risco de mortalidade intra-hospitalar. Estigmas periféricos, EI nosocomial, ausência de vegetação e cirurgia na presença de complicações neurológicas são preditores de resultados fatais em análises baseadas em aprendizado de máquina.

## Introdução:

Apesar do inquestionável avanço diagnóstico e terapêutico da endocardite infecciosa (EI) nas últimas décadas, o prognóstico desta doença mantém-se reservado, com elevadas taxas de mortalidade<sup>1,2</sup>. Várias questões relacionadas à EI permanecem indefinidas, seja por tratar-se de uma patologia relativamente incomum, com espectro clínico variado e grande potencial de complicações, como pela ausência de estudos clínicos randomizados. Estes aspectos contribuem para que a EI ainda seja um desafio prognóstico<sup>2</sup>.

De acordo com alguns estudos<sup>3-6</sup>, o perfil epidemiológico da EI evoluiu na última década, tendendo a apresentações clínicas mais graves. A maioria dos estudos<sup>3,4,7-9</sup> avaliou a influência das complicações clínicas no curso da doença. Um desses estudos, da Duke University, identificou os seguintes fatores independentes de morte: diabetes, *Staphylococcus aureus*, escore Apache II e eventos embólicos. Mais recentemente, uma pontuação foi projetada para prever a mortalidade, e sete parâmetros [pressão arterial sistólica, insuficiência cardíaca, idade, função renal, pneumonia, proteína C reativa de pico elevado e usuários de drogas não intravenosas (SHARPEN)] foram independentemente associados com mortalidade hospitalar<sup>9</sup>. No entanto, são escassos os estudos<sup>6,10</sup> sobre o impacto das características dos pacientes presentes no momento do diagnóstico, que estão associadas a complicações e mortalidade intra-hospitalar.

Recentemente, técnicas de computação de inteligência artificial têm sido utilizadas na área da saúde para avaliar bancos de dados, auxiliando na interpretação da associação de variáveis<sup>11,12</sup>. Essas técnicas, conhecidas como aprendizado de máquina, utilizam ferramentas computacionais que podem construir algoritmos baseados na frequência e associação dos dados observados, determinando padrões de uma doença em relação ao seu prognóstico<sup>11</sup>. Esses algoritmos são construídos a partir de dados extraídos de modelos estatísticos tradicionais, determinando padrões de variáveis associadas que facilitam o entendimento de doenças complexas e que podem auxiliar na interpretação de dados estatísticos tradicionais<sup>11-13</sup>. A identificação dessas variáveis em conjunto pode revelar dependência causal entre variáveis não detectadas pelas estatísticas tradicionais. Uma abordagem atual estende o conceito tradicional de aprendizado de máquina de tomada de decisão automatizada para o aprendizado por meio de propriedades de dados<sup>13</sup>. Essa metodologia pode ajudar os

médicos a antecipar o prognóstico de uma doença<sup>11</sup>, principalmente na EI, onde algumas questões permanecem sem solução. Até onde sabemos, esta técnica tem sido pouco aplicada no campo da estratificação de IE.

O objetivo deste estudo é avaliar os resultados intra-hospitalares, complicações e mortalidade da EI, com base em suas apresentações clínicas iniciais empregando técnicas de aprendizado de máquina<sup>11-13</sup>.

## **Material e Métodos:**

### **População estudada:**

Análise retrospectiva de uma coorte prospectiva de 653 pacientes com EI acompanhados até a alta ou óbito hospitalar, no período de agosto de 1978 a março de 2015, no Hospital Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil. Os pacientes foram acompanhados por uma equipe multidisciplinar seguindo um programa clínico padronizado de investigação e tratamento da EI. O HUCFF é um hospital terciário universitário que, ao longo dos anos, manteve em média 400 leitos hospitalares, com uma unidade de terapia intensiva especializada em cardiologia e um serviço de cirurgia cardiovascular, prestando atendimento integral aos pacientes com diagnóstico de EI. Todos os pacientes admitidos com o diagnóstico de EI foram incluídos neste estudo, exceto aqueles com o segundo episódio de EI. O diagnóstico de EI baseou-se nos critérios de Duke modificados (definitivos ou possíveis)<sup>14</sup>. Os pacientes incluídos no estudo antes de 2000 foram reclassificados de acordo com os critérios de Duke modificados.

As variáveis foram selecionadas considerando o perfil epidemiológico da população, fatores predisponentes para EI, manifestações clínicas, agentes etiológicos e principais complicações. As seguintes variáveis foram analisadas: idade, sexo, modo de aquisição de EI (adquirida na comunidade ou nosocomial), presença de comorbidades prévias, cardiopatia predisponente, microrganismo causador. Os sinais clínicos avaliados foram febre, sopro cardíaco e presença de estigmas periféricos. Devido à baixa frequência de fenômenos embólicos (êmbolos periféricos, hemorragias subconjuntivais, lesão de Janeway) e de fenômenos imunológicos (nódulos de Osler, manchas de Roth) isoladamente, eles foram todos agrupados na mesma categoria de estigmas periféricos. Os achados ecocardiográficos consistiram em diagnóstico de valvopatia, presença de vegetação no primeiro ETT e regurgitação



valvar  $\geq$  moderada no primeiro ETT. A fração de ejeção não foi incluída na lista inicial de variáveis coletadas e, portanto, não foi recuperável em todos os casos. A insuficiência cardíaca (IC) foi diagnosticada com base nos achados clínicos, resposta à terapia específica e análise ecocardiográfica qualitativa da função ventricular. A insuficiência renal consistiu na deterioração da função renal com necessidade de tratamento dialítico. Todos os casos de complicações neurológicas foram suspeitos clinicamente e confirmados por tomografia computadorizada. A equipe multidisciplinar dedicada coletou todos os dados por meio da revisão de prontuários físicos e confirmou o diagnóstico de estigmas periféricos.

A coorte foi analisada como um conjunto de dados total e também dividida em dois grupos de acordo com os períodos de tempo (1978-1999 e 2000-2015), devido à modificação dos critérios de Duke para diagnóstico de EI<sup>14</sup> e ao desenvolvimento de novas tecnologias, como as técnicas de microbiologia automatizada<sup>15</sup>, novos meios de cultura e o advento de dispositivos de ecocardiografia com mais recursos diagnósticos<sup>16</sup>.

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HUCFF (CONEP nº 986/2001). O anonimato dificulta o rastreamento dos pacientes.

### **Análise Estatística:**

As características da população foram descritas como média e desvio padrão para variáveis contínuas, e como frequência e porcentagem para variáveis categóricas. A análise de regressão logística foi utilizada para determinar as variáveis independentes associadas à mortalidade intra-hospitalar, seguida da regularização *Elastic Net* para identificar inicialmente as variáveis relacionadas ao desfecho. A regressão logística final foi então estimada pelo uso de máxima verossimilhança. A árvore de classificação<sup>17,18</sup>, uma ferramenta estatística não paramétrica e uma técnica de aprendizado de máquina, foi usada para analisar identificar variáveis relacionadas ao desfecho. Para avaliar o padrão de dependência entre as variáveis (complicações e óbito), foram aplicados o modelo log linear e a representação Gráfica de Florestas Aleatórias (grafo)<sup>19</sup>, que representa outra técnica de aprendizado de máquina. O grau da associação de resultados foi determinado pelo coeficiente V de Cramer (modificação do coeficiente de contingência). Foi adotado o nível de significância de 5% e intervalo de confiança de 95%. Para análise estatística e implementação das árvores de classificação, foi utilizado o pacote Partykit no software R: R Core Team

(2019). Para implementação da representação do grafo, foi utilizado o pacote de software igraph para pesquisa de redes complexas<sup>19</sup>.

## Resultados:

A população deste estudo foi composta de 653 pacientes, 449 (69,0%) preencheram critérios definitivos de EI e 204 (31,0%) critérios possíveis para EI. Foram excluídos 13 pacientes da amostra total por terem sido transferidos para outro hospital, o que dificultou o seu seguimento. A Tabela 1 mostra as características gerais da população deste estudo.

A idade média dos pacientes era de  $41,3 \pm 19,2$  anos, e 420 (64%) eram do sexo masculino. EI adquirida na comunidade foi diagnosticada em 442 pacientes (67,6%) e EI nosocomial em 113 (17%). As comorbidades estiveram presentes em 189 pacientes (29%), sendo as mais prevalentes a insuficiência renal dependente de diálise (IRD), afetando 53 pacientes (8%), e o diabetes, afetando 49 pacientes (7,5%). Cardiopatia predisponente foi identificada em 348 pacientes (53%), sendo as mais frequentes cardiopatias congênitas (valva aórtica bicúspide e prolapso mitral) em 134 pacientes (20%) e valvopatia reumática em 52 pacientes (8%). Neste estudo, todos os casos de prolapso mitral foram classificados como doença congênita, embora a maioria deles pudesse ser categorizada como doença degenerativa.

Quanto à apresentação clínica, a febre esteve presente em 561 pacientes (86%), o sopro cardíaco em 544 (83%) e os estigmas periféricos em 188 (28,7%). As hemoculturas foram positivas em 361 pacientes (55%), negativas em 260 (40%) e inconclusivas em 32 (5%). A distribuição dos microrganismos causadores foi a seguinte: *Staphylococcus aureus*, 114 pacientes (17,5%); *Streptococcus* do grupo viridans, 99 (15%); *Enterococcus faecalis*, 39 (6%); *Streptococcus gallolyticus*, 20 (3%); e outros, 90 (13,7%). A distribuição das valvas cardíacas afetadas foi a seguinte: valva mitral, 271 pacientes (41%); valva aórtica, 148 (22%); valva tricúspide, 60 pacientes (9%). A EI protética foi diagnosticada em 75 pacientes (11%), e 97 pacientes (14,8%) tiveram mais de uma valva afetada.

As complicações foram identificadas em 547 (83,7%) pacientes, sendo as mais frequentes as seguintes: IC, 309 pacientes (47%); complicações neurológicas, 201 pacientes (30,7%), como acidente vascular cerebral embólico (14%), complicações neurológicas infecciosas (10,5%) e acidente vascular cerebral hemorrágico (6,2%); embolia para outros órgãos, 90 pacientes (13,7%); e DRF, 43 pacientes (6,5%). O

tratamento cirúrgico foi realizado em 196 (30%) pacientes, e a mortalidade hospitalar foi de 36%. A Tabela 2 mostra as complicações e desfechos da coorte estudada.

Quando analisadas as características gerais da população dividida em dois períodos (tabela 1), observou-se que os pacientes incluídos a partir do ano de 2000 tinham faixa etária mais elevada, maior prevalência de EI nosocomial, maior frequência de comorbidades, de endocardite protética e de comprometimento de mais de uma valva cardíaca. Identificou-se também maior positividade de hemoculturas e maior alocação em critérios definitivos de Duke e aumento da frequência do *Enterococcus faecalis*. Com relação às complicações e desfechos da coorte (Tabela 2), houve aumento da prevalência de IRD, do tratamento cirúrgico e da mortalidade hospitalar após o ano de 2000.

A regressão logística após a regularização *Elastic Net* evidenciou as seguintes variáveis independentes associadas à mortalidade hospitalar: febre, idade (> 53 anos), modo de aquisição de EI, presença de estigmas periféricos, ausência de vegetação no primeiro TTE e diagnóstico de EI baseado em critérios de Duke. A árvore de classificação selecionou subgrupos de pacientes com características semelhantes, construindo um algoritmo que identificou pacientes com taxas de mortalidades distintas (Figura 1 Árvore de classificação). A presença de febre, EI adquirida na comunidade e estigmas periféricos (n = 165) identificou um subgrupo significativo de pacientes com desfecho fatal (36,4%). A árvore de classificação foi capaz de distinguir imediatamente o grupo com estigmas periféricos como tendo alta mortalidade. Na ausência de estigmas periféricos, outras variáveis selecionaram dois subgrupos com alta mortalidade: (1) pacientes com EI adquirida na comunidade, diagnóstico definido de EI de acordo com os critérios de Duke com idade superior a 53 anos (n = 62), mortalidade de 43,5%; (2) pacientes com EI adquirida na comunidade, diagnóstico definitivo de EI, com idade inferior a 53 anos e ausência de vegetação no primeiro ETT (n = 36), 38,9% de mortalidade. Outro subgrupo com alta mortalidade foi o de pacientes com febre e endocardite nosocomial (n = 68), mortalidade de 51,5%.

A Figura 2 (modelo gráfico log linear e representação GRaFo) mostra o grau de dependência entre as variáveis (complicações e óbito). Os pesos nas bordas correspondem aos coeficientes V de Cramer, uma medida de dependência entre variáveis discretas. A Figura 2 mostra uma interação dois a dois (linhas azuis) e uma interação três a três (linhas vermelhas) de variáveis dependentes. Na análise de toda a coorte (Figura 2 A), IC associada à IRD e ao tratamento cirúrgico. Complicações

neuroológicas, IC e IRD associadas à mortalidade. Na interação três a três de mortalidade, tratamento cirúrgico e complicações neuroológicas, observou-se uma maior dependência entre mortalidade e complicação neuroológica. Ao individualizar a análise para o grupo 1978-1999 (Figura 2B) e para o grupo 2000-2015 (Figura 2C), o primeiro mostrou a relação de dependência três a três do tratamento cirúrgico, mortalidade e complicações neuroológicas. O maior grau de dependência foi observado entre mortalidade e complicações neuroológicas. Além disso, as relações de dependência encontradas na Figura 2A e na Figura 2B foram as mesmas, diferindo apenas em relação aos coeficientes V de Cramer. No grupo 2000-2015 (Figura 2C), existiu uma relação de dependência entre o tratamento cirúrgico e a mortalidade, condicionada à presença de IC e das demais variáveis.

**Tabela 1** - Características gerais da população estudada (1978-2015) e dividida em dois períodos (1978-1999 e 2000-2015).

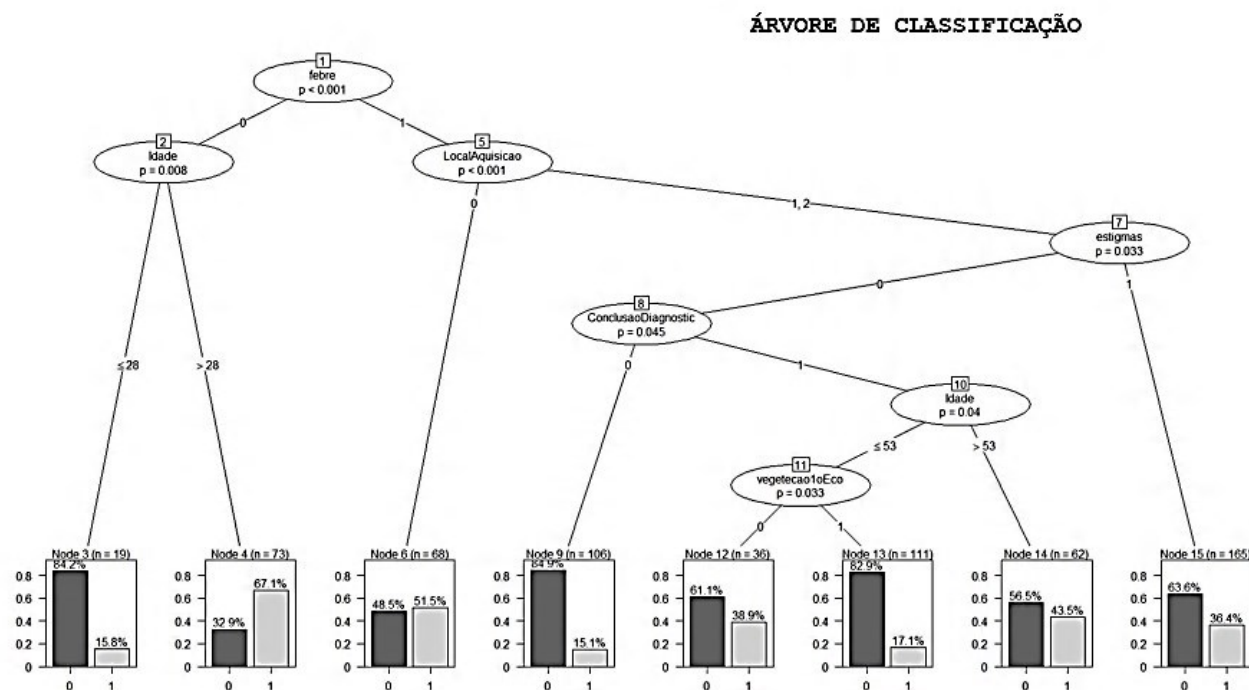
<i>Variáveis</i> n (%)	1978-2015	1978-1999	2000-2015	p (≠ entre os dois períodos)
n (%)	653 (100)	452 (69,2)	201(30,8)	< 0,0001
Sexo masculino	420 (64)	289 (64)	131 (65)	0,7610
Idade (anos)	41,3 ± 19,2	37,5 ± 18,6	49,7 ± 17,8	< 0,0001
Tempo Internação (dias)	48,3 ± 51,1	41,4 ± 57,1	61,2 ± 69,7	0,6390
Δt Cirurgia (dias)	18,4 ± 21,0	15,2 ± 18,6	23,8 ± 23,3	0,0060
<b>Local de Aquisição</b>				
Comunitária	442 (67,6)	314 (69,0)	129 (64,0)	0,1816
Nosocomial	113 (17,0)	95 (21,0)	70 (35,0)	< 0,0001
Indeterminado	98 (15,4)	43 (10,0)	2 (1,0)	< 0,0001
<b>Comorbidades</b>				
Diabetes	53 (8,0)	22 (5,0)	26 (13,0)	< 0,0001
Insuf. renal dialítica	49 (7,5)	13 (3,0)	38 (19,0)	< 0,0001
HIV	23 (3,5)	18 (4,0)	6 (3,0)	0,9710
<b>Cardiopatia Predisponente</b>				
Doença cardíaca congênita	134 (20,0)	95 (21,0)	36 (18,0)	0,2710
Valvulopatia reumática	52 (8,0)	31 (7,0)	20 (10,0)	0,1180
<b>Apresentação Clínica</b>				
Febre	561 (86,0)	403 (89,0)	158 (78,0)	< 0,0001
Sopro	544 (83,0)	389 (86,0)	155 (77,0)	0,0050
Estigmas periféricos	188 (28,7)	144 (32,0)	44 (22,0)	0,0090
<b>Hemoculturas</b>				
Positivas	361 (55,0)	226 (50,0)	135 (67,0)	< 0,0001
Negativas	260 (40,0)	197 (43,0)	63 (31)	0,0032
Inconclusivas	32 (5,0)	29 (7,0)	3 (2)	0,0071
<b>Microrganismos</b>				
<i>Staphylococcus aureus</i>	114 (17,5)	81 (18,0)	35 (17,0)	0,8076
<i>Streptococcus viridans</i>	99 (15,0)	70 (15,0)	29 (14,4)	0,7277
<i>Enterococcus faecalis</i>	39 (6,0)	15 (3,3)	24 (11,9)	< 0,0001
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	20 (3,0)	12 (2,6)	8 (4,0)	0,3643
Outros Microrganismos	89 (13,7)	48 (11,0)	39 (19,9)	0,0025
<b>Ecocardiograma</b>				
Insuficiência Valvar ≥ moderada)	356 (54,0)	239 (53,0)	117 (58,0)	0,2070
Vegetação no 1º ETT	451 (69,0)	301 (67,0)	150 (75,0)	0,0460
<b>Localização da Endocardite</b>				
Mitral	271 (41,0)	186 (41,0)	85 (42,0)	0,7853
Aórtica	148 (22,0)	110 (24,0)	38 ( 18,9)	0,1260
Tricúspide	60 (9,0)	48 (10,6)	12 ( 6,0)	0,0576
Prótese	75 (11,0)	31 (6,9)	44 ( 21,8)	< 0,0001
Dispositivo Intravascular	5 (0,8)	1 (0,2)	4 ( 2,5)	0,0051
Localização ≥ 1 valva	97 (14,8)	54 (12,0)	43 (21,0)	0,0020
<b>Critério de Duke</b>				
Definitivo	449 (69,0)	293 (65,0)	156 (78,0)	0,0013
Possível	204 (31,0)	159 (35,0)	45 (22,0)	0,0013

**Fonte:** Elaborada pelo próprio Autor.

**Tabela 2** - Complicações da endocardite na população total (1978-2015) e dividida em dois períodos (1978-1999 e 2000-2015).

Variáveis n (%)	653 (100)	1978-1999	2000-2015	p (≠ entre os dois períodos)
Presença de Complicação	547 (83,7)	379 (84)	168 (84)	0,9320
Insuficiência Cardíaca	309 (47,0)	218 (48)	91 (45)	0,3850
Complicação Neurológica	201 (30,7)	146 (32)	55 (27)	0,1480
AVE Embólico	91(14,0)	55 (12)	36 (17)	0,0870
AVE Hemorrágico	41 (6,2)	25 (6)	16 (8)	0,2380
Embolização para outro Órgão	90 ( 13,7)	64 (14)	26 (13)	0,8630
Insuficiência Renal Dialítica	43 ( 6,5)	18 (4)	25 (13)	< 0,0001
Tratamento Cirúrgico	196 (30,0)	125 (28)	71 (36)	0,0190
(Mortalidade Hospitalar)	235 (36,0)	157 (34)	78 (38)	0,0240

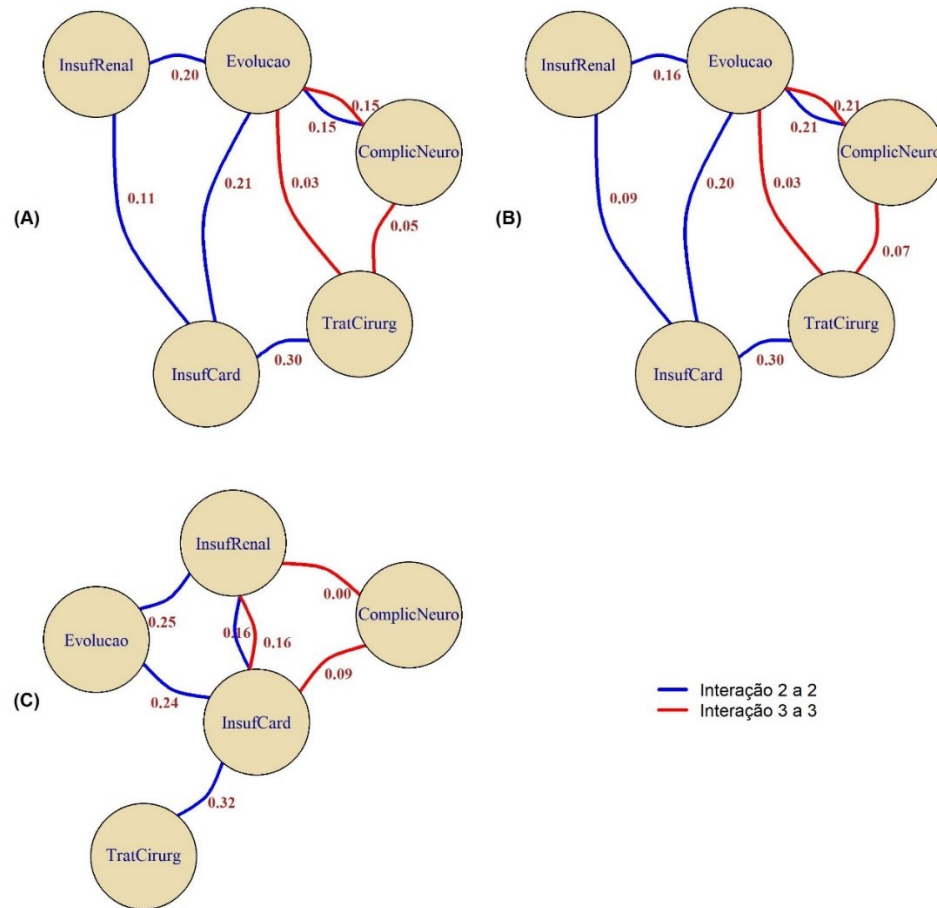
**Fonte:** Elaborada pelo próprio Autor.



**Figura 1:** Árvore de Classificação. Interação entre as variáveis. Febre (0 = ausente 1 = Presente), idade (0 = ausente 1 = Presente), estigmas (0 = ausente 1 = Presente), vegetação<sup>1</sup> Eco (0 = ausente 1 = Presente). Local aquisição (0 = Nosocomial, 1 = comunitária, 2 = indeterminado), Conclusão diagnóstica (0 = possível 1 = definitivo). Alta Hospitalar = 0 Óbito = 1 (Nós terminais).

As variáveis foram agrupadas na árvore de classificação, permitindo a identificação de subgrupos de pacientes com características semelhantes e nos quais foram encontradas diferentes taxas de mortalidade: Nodo 15 = Febre + IE adquirida na comunidade + Estigmas periféricos (n = 165), 36,4% de mortalidade; Nodo 14 = Febre + IE adquirida na comunidade + Diagnóstico definitivo de IE + Idade > 53 anos (n = 62), mortalidade de 43,5%; Nodo 12 = Febre + IE adquirida na comunidade + Diagnóstico de IE definitiva + Idade < de 53 anos + Ausência de vegetação no primeiro TTE (n = 36), 38,9% de mortalidade; Nodo 6 = Febre + IE nosocomial (n = 68), 51,5% de mortalidade.

**Fonte:** Elaborada pelo próprio Autor.



u

### Representação da Figura 2

Essa representação avalia o grau de dependência entre as variáveis (complicações e óbito). Na análise de toda a coorte (Figura 2 A), na interação 2 a 2, a IC mostrou dependência da IRD ( $V = 0,11$ ) e do tratamento cirúrgico ( $V = 0,30$ ). Complicações neurológicas, IC e IRD associadas à mortalidade ( $V = 0,21, 0,20, 0,15$ , respectivamente). Na interação 3 a 3, o tratamento cirúrgico foi dependente da mortalidade na presença de complicações neurológicas ( $V = 0,15$ ). As relações de dependência encontradas na Figura 2A e na Figura 2B são as mesmas. No grupo 2000-2015 (Figura 2C), existe uma relação de dependência entre o tratamento cirúrgico e a mortalidade, condicionada à presença de IC e das demais variáveis

**Figura 2:** Modelo log linear gráfico. 1978-2015 (A), 1978-1999 (B) e 2000-2015 (C). Pesos nas arestas correspondem ao coeficiente V de Cramer. InsufCard =IC; InsufRenal dialítica = IRD; ComplicNeuro = Complicações neurológicas; TratCirurg = Tratamento Cirúrgico; evolucao = Mortalidade.

**Fonte:** Elaborada pelo próprio Autor.



## Discussão:

A endocardite infecciosa é uma doença cardiovascular relativamente incomum. Apesar de todos os avanços diagnósticos e terapêuticos em relação à EI, seu prognóstico permanece reservado, com mortalidade hospitalar média de 20% nos países desenvolvidos<sup>1-3</sup> e de até 40% nos países em desenvolvimento<sup>20</sup>. Nessa coorte de pacientes, a taxa de mortalidade hospitalar foi de 36%. Esta taxa foi superior à relatada nos países desenvolvidos, mas dentro da faixa relatada para países em desenvolvimento<sup>20</sup>, e semelhante a uma coorte italiana publicada recentemente (37,5%)<sup>21</sup>. A elevada taxa de mortalidade nesta coorte pode ser explicada pela gravidade dos pacientes em relação ao perfil populacional dos estudos realizados em países desenvolvidos. Ainda assim, por ser um centro de referência terciário para o manejo de doenças infecciosas, a maior taxa de mortalidade encontrada poderia ser explicada pela presença de um viés de seleção inerente ao atendimento de doenças mais graves.

Alguns achados deste estudo foram semelhantes aos de outros estudos<sup>1,2,22,23</sup>, como a elevada frequência de febre e sopro cardíaco, predomínio do sexo masculino, presença de condições predisponentes, acometimento mais frequente da valva mitral seguido da valva aórtica, conforme publicado pelo *International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study (ICE-PCS)*<sup>1</sup> e em uma revisão sistemática recente<sup>23</sup>. No entanto, a população desse estudo caracterizou-se pelo acometimento de indivíduos mais jovens e pela significativa prevalência de doenças reumáticas, semelhante aos achados de outras coortes nacionais<sup>7-9</sup>. Com relação aos achados de hemoculturas, a positividade foi menor do que a encontrada na recente publicação de uma coorte prospectiva no estudo Euro-Endo (*European infective endocarditis*)<sup>3</sup>. As possíveis causas para a menor positividade das hemoculturas foram o uso prévio de antibióticos e a presença de organismos que não cresceram em meios de culturas de rotina<sup>15,24</sup>. Nesta coorte, os microrganismos mais prevalentes foram *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* do grupo viridans, semelhante ao relatado na literatura<sup>1,3,7-9,23</sup>. Os pacientes que preencheram os critérios definitivos para EI, de acordo com os critérios modificados de Duke<sup>14</sup> foram menos frequentes do que os descritos na literatura<sup>1,3</sup>, possivelmente pelo fato do seguimento da coorte ter sido iniciado em um período em que não havia a disponibilidade do exame ecocardiográfico com aparelhos com alta definição de imagem, além das técnicas microbiológicas com menor

rendimento das hemoculturas, que são os dois pilares mais importantes para caracterizar um caso como definitivo<sup>14</sup>. Novos critérios de imagem como PET e SPECT / CT com leucócitos radiomarcados e tomografia computadorizada foram incluídos nas Diretrizes da *European Society of Cardiology* de 2015 para o tratamento da EI, com o objetivo de aumentar a sensibilidade diagnóstica<sup>2</sup>. Para esta coorte, essas técnicas de imagem não estavam disponíveis e, portanto, não foram avaliadas.

As principais complicações descritas neste estudo (Tabela 2) como IC, complicações neurológicas e IRD, tiveram taxas semelhantes às dos estudos publicados na literatura<sup>1,2,22,23</sup>, sendo a IC a mais prevalente, encontrada em 47% dos casos. Nesta coorte, a cirurgia foi realizada em 30% dos pacientes, enquanto em outras coortes o procedimento cirúrgico ocorreu em até 50% dos casos<sup>25-27</sup>. Existe uma tendência na literatura da indicação de cirurgia precoce para correção da disfunção valvar, como fator de melhor prognóstico para a evolução da EI<sup>25-28</sup>.

O reconhecimento precoce dos fatores associados à mortalidade é fundamental para melhorar o prognóstico da EI. A utilização de metodologias de inteligência artificial, como a árvore de classificação<sup>17,18</sup> e a representação em forma de GRaFo<sup>19</sup>, permitiu a identificação de subgrupos de maior risco de mortalidade com base em características específicas da apresentação inicial da EI e do desenvolvimento de complicações ao longo do curso da doença. Poucos estudos avaliaram o impacto da apresentação clínica inicial da EI no prognóstico<sup>6,10</sup>. Portanto, além da metodologia paramétrica, foi utilizada uma análise não paramétrica, a árvore de classificação, para identificar fatores na admissão hospitalar que pudessem estar associados à evolução desfavorável durante a internação. Árvores de decisão e classificação representam uma metodologia capaz de dividir a amostra estudada em subgrupos com características em comum<sup>17,18</sup>. Considerando a grande variedade de manifestações clínicas de EI, uma árvore de classificação para agrupar essas características, facilitando sua associação com o desfecho de EI, pode ser útil na prática clínica.

A presença de estigmas periféricos na apresentação clínica inicial identificou um subgrupo de pacientes com alta mortalidade hospitalar. Na análise da árvore de classificação, o subgrupo de pacientes com EI adquirida na comunidade apresentou alta mortalidade hospitalar (36,4%) para as admissões que já apresentavam febre e estigmas periféricos. Na ausência de estigmas periféricos, outras variáveis, como diagnóstico de EI definitiva, idade > 53 anos e ausência de vegetação no primeiro ETT, estiveram associadas à maior mortalidade (43,5%). Por outro lado, pacientes com

diagnóstico de possível EI pelos critérios de Duke apresentaram menor mortalidade (15,1%), semelhante a pacientes com idade inferior a 53 anos que apresentavam vegetação no primeiro ETT (17,1%). Provavelmente a ausência de vegetação no primeiro ETE retardou o início do antibiótico com implicações prognósticas. O subgrupo de pacientes com EI nosocomial apresentou a maior taxa de mortalidade (51,5%), provavelmente por apresentarem EI mais grave. Os critérios de Duke utilizados para diagnosticar EI podem representar um fator prognóstico adicional, achado não relatado na literatura. Favorecendo essa hipótese e com base nos achados da árvore de classificação, a presença de estigmas periféricos, considerado critério menor para o diagnóstico de EI, foi um marcador precoce de mortalidade hospitalar.

Ao analisar-se a associação de complicações de EI e mortalidade intra-hospitalar pela representação em forma de GRaFo, a IC, complicações neurológicas e IRD foram relacionadas à mortalidade intra-hospitalar. O tratamento cirúrgico está relacionado à mortalidade, condicionada à presença de IC, complicações neurológicas e IRD, sendo maior o grau de dependência com as complicações neurológicas. Considerando que a indicação cirúrgica precoce tem sido cada vez mais recomendada na literatura<sup>25-31</sup>, nosso achado sugere que a cirurgia deva ser postergada em pacientes com complicações neurológicas. Neste estudo, as complicações neurológicas embólicas, infecciosas e hemorrágicas foram analisadas em conjunto, o que não nos permitiu determinar sua influência individual na mortalidade cirúrgica. Além disso, a literatura atual é ambígua quanto à segurança da circulação extracorpórea em pacientes com lesão neurológica recente, principalmente, naqueles com lesões hemorrágicas ou com lesões isquêmicas com alto risco de transformação hemorrágica<sup>31</sup>. Além disso, outras séries mostraram que a cirurgia cardíaca precoce, após acidente vascular cerebral isquêmico, isoladamente não é contra-indicada<sup>29,32</sup>. Estudos futuros são necessários para avaliar melhor o impacto do AVC no prognóstico cirúrgico de pacientes com EI.

Nesta coorte, o tratamento cirúrgico isolado não aumentou a mortalidade intra-hospitalar. Não se pode descartar que a maior gravidade da doença selecionou os pacientes que poderiam ter melhor evolução com o tratamento cirúrgico. Apesar dos dois grandes avanços para o diagnóstico da EI (a ecocardiografia bidimensional / transesofágica e as hemoculturas automatizadas), a mortalidade por EI não diminuiu substancialmente ao longo dos anos. Isso pode ser devido à maior complexidade dos

pacientes hospitalizados, maior prevalência de dispositivos invasivos e seleção de patógenos resistentes a partir do uso generalizado de antimicrobianos, com maior probabilidade de complicações.

Um dos maiores desafios do tratamento da EI é o início da terapia antimicrobiana baseada em sinais e sintomas; entretanto, para qualquer patologia infecciosa mais grave, o uso precoce de antimicrobianos impacta o resultado<sup>1-3,22,33,34</sup>. Este estudo pode recomendar o início precoce da terapia antimicrobiana de acordo com as diretrizes<sup>2,22</sup> para o manejo da EI com base no achado de estigmas periféricos, pois sua associação com aumento da mortalidade intra-hospitalar foi bem demonstrada. A árvore de classificação forneceu uma imagem do problema e permitiu a identificação de um critério diagnóstico menor de EI como preditor de mortalidade. A necessidade de aumentar a sensibilidade dos critérios diagnósticos da EI é evidente devido à alta mortalidade ainda associada a essa patologia<sup>1-3,20,21,33-35</sup>.

Este estudo identificou a mudança do perfil epidemiológico dos pacientes com EI a partir de 2000, relatada em outros estudos<sup>3-5,33,36-38</sup>. Observou-se maior prevalência de comorbidades e EI nosocomial, maior frequência de EI valvar protética, aumento na positividade de hemoculturas e no número de procedimentos cirúrgicos para correção de disfunção valvar. Em relação aos microrganismos causadores, houve um crescimento mais frequente de *Enterococcus faecalis*, microrganismo mais relacionado à EI nosocomial e com maior potencial para complicações, tanto sistêmicas quanto relacionadas à lesão valvar<sup>39</sup>.

Algumas limitações deste estudo devem ser consideradas. O longo acompanhamento desta coorte não permitiu a recuperação de dados sobre alguns parâmetros ecocardiográficos, como tamanho da vegetação, presença / ausência de abscesso e fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A taxa de hemoculturas positivas foi menor do que a relatada na literatura, mas este achado foi questionado recentemente em um estudo espanhol<sup>37</sup> que não encontrou relação entre hemocultura negativa e mortalidade. O viés de seleção de pacientes com indicação cirúrgica pode ter ocorrido uma vez que alguns pacientes não foram submetidos à cirurgia devido à gravidade clínica. Uma coorte com duração tão longa e de um único centro é influenciada pelas limitações diagnósticas e disponibilidades terapêuticas em cada período de acompanhamento. Porém, reflete melhor a sistematização do tratamento por equipe multiprofissional de um único centro. Este estudo representa uma das maiores coortes de pacientes com EI de um único centro e prospectivamente

acompanhados por uma equipe multidisciplinar dedicada à EI publicada até o momento. Devido à natureza complexa da EI, essas características são muito valorizadas nas principais diretrizes internacionais<sup>2,22</sup>.

As técnicas de aprendizado de máquina são ferramentas promissoras que, por meio do reconhecimento de padrões comuns das características de uma doença, podem auxiliar no entendimento de patologias complexas como a EI.

### **Conclusões:**

Nesta grande coorte de pacientes com EI, usando análise baseada em aprendizado de máquina, subgrupos foram identificados com as seguintes características comuns que se correlacionaram com o aumento da mortalidade hospitalar: estigmas periféricos, EI nosocomial, ausência de vegetação e cirurgia na presença de complicações neurológicas. O aprendizado de máquina pode agregar valor ao nosso melhor julgamento clínico no campo das doenças raras como a EI.

### **Referências:**

1. MURDOCH, David RMD, MSc. et al. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study. **Archives of Internal Medicine**, v.169, n. 5, p. 463-473, 2009.
2. HABIB, Gilbert et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). **European Heart Journal**, v. 36, n. 44, p. 3075–23, 2015.
3. HABIB, Gilbert et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORPEURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. **European Heart Journal**, v. 40, p. 3222–3233, 2019.
4. FERNÁNDEZ-HIDALGO, Nuria et al. Contemporary Epidemiology and Prognosis of Health Care–Associated Infective Endocarditis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 47, n. 10, p. 1287-97, 2008.
5. WANG, Andrew MD; GACA, Jeffrey G. MD; CHU, Vivian H. MD, MHS. Management Considerations in Infective Endocarditis: A Review. **Journal of the American Medical Association**, v. 320, n. 1, p. 72-83, 2018.
6. CHU, Vivian H. MD et al. Early Predictors of In-Hospital Death in Infective Endocarditis. **Circulation**, v. 109, p. 1745-1749, 2004.

7. MARQUES, Ana et al. Fatores de Risco para Mortalidade Hospitalar na Endocardite Infecciosa. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 1, p. 1-8, 2020.
8. DAMASCO, Paulo Vieira et al. Epidemiological and clinical profile of infective endocarditis at a Brazilian tertiary care center: an eight-year prospective study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, 2019.
9. CHEE, Qiao-Zhi et al. The SHARPEN clinical risk score predicts mortality in patients with infective endocarditis: An 11-year study. **International Journal of Cardiology**, v. 191, p. 273-276, 2015.
10. NUNES, Maria Carmo Pereira et al. Outcomes of infective endocarditis in the current era: Early predictors of a poor prognosis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 68, p. 102-107, 2018.
11. RAJKOMAR, Alvin M.D.; DEAN, Jeffrey Ph.D.; KOHANE, Isaac, M.D., Ph.D. Machine Learning in Medicine. **New England Journal of Medicine**, v. 380, p. 1347-58, 2019.
12. CHEN, C. Ascent of machine learning in medicine. **Nature Materials**, v. 18, 2019.
13. BEAM, Andrew L; KOHANE, Isaac S. Big Data and Machine Learning in Health Care. **Journal of the American Medical Association**, v. 319, n. 13, p. 1317-1318, 2018.
14. LI, Jennifer S. et al. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 30, p. 633-8, 2000.
15. LIESMAN, R et al. Laboratory Diagnosis of Infective Endocarditis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 55, n. 9, p. 2599-608, 2017.
16. HABIB, Gilbert et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. **European Journal of Echocardiography**, v. 11, p. 202-219, 2010.
17. VENKATASUBRAMANIAM, Ashwini et al. Decision trees in epidemiological research. **Emerging Themes in Epidemiology**, v. 20, n. 14, p. 11, 2017.
18. LEMON, Stephenie C. Ph.D. et al. Classification and Regression Tree Analysis in Public Health: Methodological Review and Comparison With Logistic Regression. **Annals of Behavioral Medicine**, v. 26, n. 3, p. 172-181, 2003.
19. CSARDI, G; NEPUSZ, T. The igraph software package for complex network research. **InterJournal**, Complex Systems, 1695. Disponível em: <https://igraph.org>. Acesso em: 17 dez. 2021.

20. NJUGUNA, B et al. Infective endocarditis in low-and middle-income countries. **Cardiology Clinics**, v. 35, n. 1, p. 153-63, 2017.
21. SERRA, Nicola et al. Infective Endocarditis: Preliminary Results of a Cohort Study in the Southern Italian Population. **Cureus**, v. 12, n. 5, p. e8338, mai. 2020.
22. NISHIMURA, Rick A. MD et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvar Heart Disease: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**, v. 129, p. 2440-2492, 2014.
23. SOUSA, Catarina de; RIBEIRO, Ruy M.; PINTO, Fausto. O peso da endocardite infecciosa em Portugal nos últimos 30 anos – uma revisão sistemática de estudos observacionais. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 40, p. 205-217, 2021.
24. HOUPIKIAN, P; RAOULT, D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. **Medicine**, v. 84, p. 162-73, 2005.
25. CAHILL, Thomas J; PRENDERGAST, Bernard D. et al. Infective endocarditis. **Lancet**, v. 387, n. 10021, p. 882-93, 2016.
26. MARTINEZ, A et al. Effect of the type of surgical indication on mortality in patients with infective endocarditis who are rejected for surgical intervention. **International Journal of Cardiology**, v. 282, p. 24-30, 2019.
27. LAMAS, C. Endocardite Infecciosa: Ainda uma Doença Mortal. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 1, p. 9-11, 2020.
28. KANG, Duk-Hyun et al. Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis. **New England Journal of Medicine**, v. 366, p. 2466-73, 2012.
29. BARSIC, Bruno et al. Influence of the Timing of Cardiac Surgery on the Outcome of Patients with Infective Endocarditis and Stroke. **Clinical Infectious Diseases**, v. 56, n. 2, p. 209–17, 2013.
30. TLEYJEH, Imad M. MD, MSc. et al. The Impact of Valve Surgery on 6-Month Mortality in Left-Sided Infective Endocarditis. **Circulation**, v. 115, p. 1721-1728, 2007.
31. BONAROS, Nikolaos et al. Infective endocarditis and neurologic events: indications and timing for surgical interventions. **European Heart Journal Supplements**, v. 22 (Supplement M), p. M19–M25, 2020.
32. GACA, Jeffrey G. MD et al. Outcomes for endocarditis surgery in North America: A simplified risk scoring system. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 141, p. 98-106, 2011.

33. CHAMBERS, Henry F. M.D.; BAYER, Arnold S. M.D. Native-Valve Infective Endocarditis. **New England Journal of Medicine**, v. 383, p. 567-76, 2020.
34. NUNES, M; GELAPE, C; FERRARI, T. Profile of infective endocarditis at a tertiary Care centre in Brazil during a seven-year period: prognostic factors and in-hospital outcome. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 14, p. e394-e398, 2010.
35. CAHILL, Thomas J., MBBS et al. Challenges in Infective Endocarditis. **Journal of America College of Cardiology**, v. 69, n. 3, p. 325-44, 2017.
36. SAN ROMÁN, J. A et al. Critical Questions about Left-Sided Infective Endocarditis. **Journal of America College of Cardiology**, v. 66, n. 9, p. 1068-76, 2015.
37. FERRERA, Carlos et al. Reassessment of Blood Culture-Negative Endocarditis: Its Profile Is Similar to That of Blood Culture-Positive Endocarditis. **Revista Española de Cardiología**, v. 65, n. 10, p. 891-900, 2012.
38. SELTON-SUTY, C et al. Preeminence of Staphylococcus aureus in Infective Endocarditis: A 1-Year Population-Based Survey. **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. 9, p. 1230-9, 2012.
39. DAHL, Anders MD et al. Enterococcus faecalis Infective Endocarditis. A Pilot Study of the Relationship Between Duration of Gentamicin Treatment and Outcome. **Circulation**, v. 127, p. 1810-1817, 2013.



## 4.2. Artigo 2 - CAUSAS MÚLTIPLAS DE ÓBITO E FATORES ASSOCIADOS À SOBREVIDA NA ENDOCARDITE INFECCIOSA.

### Introdução:

Apesar da evolução da antibioticoterapia e do tratamento cirúrgico, a endocardite infecciosa (EI) mantém prognóstico reservado<sup>1</sup>. Existem vários estudos sobre a mortalidade precoce, porém dados de sobrevida a longo prazo dos pacientes que tiveram EI e seus fatores associados são escassos<sup>1-3</sup>. Recentemente, técnicas de inteligência artificial têm sido utilizadas na área de saúde para interpretar como as variáveis se associam, determinando padrões que se relacionam com um desfecho<sup>4,5</sup>. Estas técnicas, conhecidas como aprendizado de máquina, são capazes de construir algoritmos que facilitam a interpretação dos resultados de um banco de dados e podem ajudar no entendimento de patologias complexas como a EI<sup>4-7</sup>.

Em uma revisão sistemática publicada em 2017, evidenciou-se uma mortalidade de 40% em 1 ano e de até 70% em 10 anos<sup>8</sup>. De acordo com esse estudo, pacientes com EI por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), EI protética ou que apresentavam complicações valvares graves evoluíram com menor sobrevida. Uma análise prospectiva com 616 pacientes com EI, realizado no período de 1990 a 2012 e com um segmento médio de 2,6 anos, identificou os seguintes fatores de risco independentes para a mortalidade: idade avançada, sexo masculino, infecção em valva mecânica, infecção por *S. aureus*, presença de vegetação, AVC e bloqueio atrioventricular. A infecção por *Streptococcus* e o procedimento cirúrgico foram associados à redução da mortalidade<sup>9</sup>.

Além da análise da sobrevida dos pacientes com EI e seus fatores associados, é importante identificar as causas de óbitos destes pacientes com o objetivo de implementar medidas capazes de modificar o prognóstico desta doença. A análise da mortalidade sob o enfoque das causas múltiplas pode auxiliar na identificação de doenças presentes no momento do óbito de pacientes com EI prévia, e que possam ter contribuído para um desfecho individual desfavorável<sup>10-14</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores relacionados à sobrevida de pacientes com EI, utilizando técnicas de aprendizado de máquina, e estudar as causas de óbitos destes pacientes.

**Material e Métodos:****População estudada:**

Análise retrospectiva de uma coorte prospectiva de 200 pacientes com EI acompanhados de 2000 a 2015, no Hospital Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil. Os pacientes foram acompanhados por uma equipe multidisciplinar seguindo um programa clínico padronizado de investigação e tratamento da EI.

O HUCFF é um Hospital de ensino que, ao longo das últimas décadas, manteve uma média de 400 leitos, contando com serviço de referência em infectologia, terapia intensiva cardiológica e cirurgia cardíaca. Todos os pacientes admitidos no hospital com diagnóstico do primeiro episódio de EI foram incluídos no estudo. O diagnóstico de EI foi baseado nos critérios de Duke modificados, possível ou definitivo.

As seguintes variáveis foram analisadas: idade, sexo, modo de aquisição de EI (adquirida na comunidade ou nosocomial), presença de comorbidades prévias, resultado de hemoculturas (positiva ou negativa), microrganismo causador (*Staphylococcus aureus* x outros microrganismos), tipo de endocardite (protética x nativa), presença de complicações e tratamento cirúrgico.

O diagnóstico de insuficiência cardíaca (IC) foi realizado com base nos achados clínicos, na resposta à terapia específica e na análise ecocardiográfica qualitativa da função ventricular. A insuficiência renal (IR) consistiu na deterioração da função renal com necessidade de tratamento dialítico. Todas as complicações neurológicas foram suspeitadas clinicamente e confirmadas por tomografia computadorizada de crânio. A equipe multidisciplinar coletou todos os dados por meio da avaliação dos pacientes e revisão de prontuários.

**Dados de Mortalidade:**

Dados da mortalidade e das causas relacionadas ao óbito foram extraídos do banco do sistema de informação de óbitos (SIM) do Ministério da Saúde<sup>11</sup> e do Portal de nascimentos e óbitos do Tribunal de Justiça do Estado do RJ, no período de 01/01/2000 até 31/07/2021 (<http://www4.tjrj.jus.br>). Foram analisados os Códigos internacionais de doença (CID) das causas múltiplas de óbito, descritas em todas as linhas da declaração de óbito (DO) de pacientes que tiveram diagnóstico de EI na

internação. Os CID mais frequentes foram classificados nos seguintes grupos de patologias: EI, IC, IR, acidente vascular cerebral (AVC), HAS, isquemia miocárdica, outras patologias cardiovasculares, complicações da cirurgia cardíaca, choque com exceção de choque cardiogênico, diabetes, neoplasias e infecção. A causa básica foi representada pelo diagnóstico declarado na última linha da parte da DO.

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HUCFF (CONEP nº 986/2001).

### **Análise Estatística:**

As características epidemiológicas gerais da população foram descritas como média e desvio padrão ou mediana para variáveis contínuas, e como frequência e porcentagem para variáveis categóricas. Utilizou-se a curva de Kaplan-Meier para estimar a sobrevida ao longo do tempo, e o teste de Tarone-Ware para comparar as curvas de sobrevida. Modelos de Cox foram implementados para identificar as covariáveis com maior associação com o tempo de sobrevida. O primeiro modelo utilizou a regularização Elastic net, para seleção prévia de variáveis. Outros modelos de Cox foram reestimados por máxima verossimilhança, retendo as variáveis com associação com o tempo de sobrevida até a obtenção do modelo final. Adicionalmente, dois modelos não paramétricos de árvore de sobrevida foram implementados. O primeiro modelo com todas as variáveis consideradas no estudo. O segundo era composto pelas variáveis explicativas que fizeram parte do modelo de Cox final. Foi adotado o nível de significância de 5%.

Foram elaboradas duas tabelas de contingência, a partir das quais dois grafos foram confeccionados, o primeiro para óbito hospitalar e o segundo para óbito não hospitalar. Grafo é uma estrutura visual usada para representar um modelo onde existem relações entre os dados de uma amostra<sup>15</sup>.

Realizou-se uma análise de correspondência para os grupos de patologias extraídas dos CID. Os gráficos de fatores da análise de correspondência foram construídos a partir das tabelas de contingência, expressando o agrupamento destas variáveis entre si. Na interpretação da análise de correspondência as variáveis com significância são aquelas distantes do ponto de origem e das retas coordenadas x e y<sup>16</sup>..

A análise dos dados foi realizada com o uso dos seguintes pacotes do software estatístico R (R Core Team, 2021): partykit (Hothorn & Zeileis, 2015), para as árvores de sobrevida; ca (Nenadic & Greenacre, 2007) e FactoMineR (Lê, Josse & Husson, 2008) para a análise de correspondência; e igraph para os grafos<sup>11-15</sup>.

## Resultados:

A população deste estudo foi composta por 200 pacientes, dos quais 155 (77,5%) preencheram os critérios diagnósticos para EI definitiva e 45 (22,5%) preencheram os critérios diagnósticos para EI possível. A média de idade dos pacientes foi de  $49,9 \pm 17,8$  anos, e 130 (65,0%) eram do sexo masculino. A EI adquirida na comunidade foi diagnosticada em 128 pacientes (64,0%); EI nosocomial em 70 (35%) e indeterminada em 2 (1%) pacientes. Comorbidades estiveram presentes em 81 pacientes (40,5%), sendo as mais prevalentes a insuficiência renal dependente de diálise (IRD), afetando 39 pacientes (19,0%) e o diabetes, presente em 26 pacientes (13,0%). As hemoculturas evidenciaram crescimento de microrganismo em 134 amostras (67,0%), sendo os mais frequentemente isolados o *Staphylococcus aureus* (35;17,0%), *Streptococcus* do grupo viridans (29;14,4%) e o *Enterococcus faecalis* (24;11,9%). A endocardite protética ocorreu em 56 pacientes (28,0%). A Tabela 1 apresenta as características gerais da população deste estudo.

Com relação à evolução, observou-se que 131 pacientes (65,5%) apresentaram complicações, sendo as mais frequentes a IC, as complicações neurológicas, a embolização para outros órgãos que não o sistema nervoso central (SNC) e a IRD. O tratamento cirúrgico foi realizado em 73 pacientes (36,5%). A sobrevida em cinco anos foi de 41,5% e em dez anos, de 28,0%. A mediana de sobrevida dos pacientes que foram a óbito hospitalar foi de 28,8 dias (IC 95% 18,9-37,2) e para óbito não hospitalar foi de 46,4 meses (IC 95% 26,2-63,9). A Tabela 2 apresenta a evolução dos pacientes e a Figura 1 as curvas de sobrevida. Embora a curva de Kaplan-Meier tenha evidenciado uma sobrevida maior no grupo de tratamento cirúrgico, não houve diferença estatística ( $p=0,6$ ). Também não foi observada diferença significativa de sobrevida entre pacientes com hemoculturas positivas x hemoculturas negativas, crescimento de *Staphylococcus aureus* x outros microrganismos e pacientes que evoluíram com complicações hospitalares x ausência de complicações hospitalares.

O impacto dos fatores potencialmente associados à sobrevida foi avaliado através do modelo de Cox (material suplementar 1) e de dois modelos de árvore de sobrevida, diferindo apenas pelas variáveis independentes (Figura 2). Observa-se que a menor sobrevida ocorreu em pacientes com idade superior a 61 anos, independente da presença de outros fatores. Porém, a presença de histórico de comorbidades ou endocardite de prótese exerceu influência no tempo de sobrevida com idade até 38 anos (Figura 2A). Da mesma forma, observou-se que pacientes com idade inferior a 38 anos e endocardite nosocomial tiveram menor sobrevida (Figura 2B).

Na figura 3, apresenta-se a relação entre as causas básicas e múltiplas de óbito através de grafos, orientados no sentido da causa básica para a causa múltipla de óbito. A espessura do arco reflete a magnitude da associação. As principais causas básicas de óbito hospitalar foram a EI e as lesões valvares, associadas às seguintes causas múltiplas de óbito na ordem de frequência: complicações cirúrgicas da EI, complicações infecciosas, IR, IC, choque e AVC (Figura 3A). As maiores frequências de causas básicas de óbito não hospitalar foram a EI, as lesões valvares, a doença isquêmica miocárdica e as neoplasias, relacionadas às seguintes causas múltiplas de óbito: complicações infecciosas, IC, IR, choque, HAS e pneumonia (Figura 3B).

Os gráficos de fatores da análise de correspondência foram construídos a partir das tabelas de contingência (material suplementar 2 e 3), expressando o agrupamento destas variáveis entre si. Analisando-se o óbito hospitalar, observou-se a associação entre as causas básicas EI e complicações cirúrgicas da EI, com as causas múltiplas infecção, IC, AVC, IR, isquemia e doença crônica (Figura 4). Na análise de correspondência das causas de óbitos não hospitalares, não foi possível estabelecer-se uma associação significativa entre um grupo de causas básicas e múltiplas de óbito (Figura 5).

**Tabela 1** – Características gerais da população estudada (2000-2015).

<b>Variáveis</b>	<b>n (%)</b>
<b>n</b>	200
<b>Sexo masculino</b>	130 (65)
<b>Idade (anos)</b>	49,9 ± 17,8
<b>Local de Aquisição</b>	
<b>Comunitária</b>	128 (64,0)
<b>Nosocomial</b>	70 (35,0)
<b>Indeterminado</b>	2 (1,0)
<b>Comorbidades</b>	81 (40,5)
<b>IRD</b>	38 (19,0)
<b>Diabetes</b>	26 (13,0)
<b>HIV</b>	6 (3,0)
<b>Hemoculturas</b>	
<b>Positivas</b>	134 (67,0)
<b>Negativas</b>	63 (31,0)
<b>Inconclusivas</b>	3 (2,0)
<b>Microrganismos</b>	
<b><i>Staphylococcus aureus</i></b>	35 (17,0)
<b><i>Streptococcus viridans</i></b>	29 (14,4)
<b><i>Enterococcus faecalis</i></b>	24 (11,9)
<b><i>Streptococcus gallolyticus</i></b>	8 (4,0)
<b>Outros Microrganismos</b>	39 (19,9)
<b>Critério de Duke</b>	
<b>Definitivo</b>	155 (77,5)
<b>Possível</b>	45 (22,5)
<b>EI Protética</b>	56 (28,0)

Δt = Tempo decorrido da admissão à cirurgia; IRD = Insuficiência Renal Dialítica; EI = Endocardite Infecciosa Protética

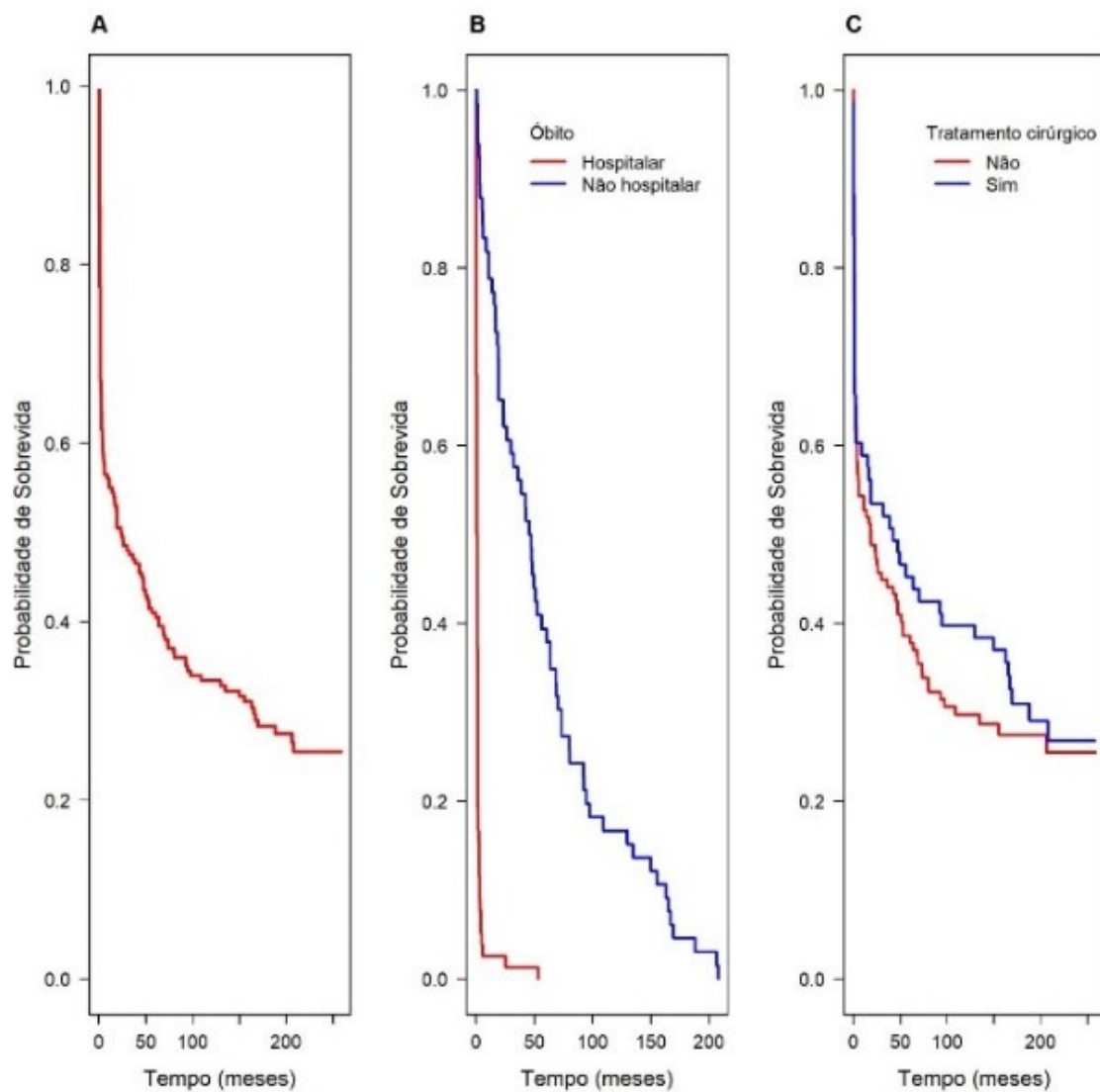
**Fonte:** Elaborada pelo próprio Autor.

**Tabela 2** – Evolução da endocardite na população estudada (2000-2015)

<i>Variáveis</i>	<i>n (%)</i>
<b>Presença de Complicação</b>	131 (65,5)
<b>Insuficiência Cardíaca</b>	90 (45,0)
<b>Complicação Neurológica</b>	54 (27,0)
<b>AVE Embólico</b>	35 (18,0)
<b>AVE Hemorrágico</b>	16 (8,0)
<b>Embolização para outro Órgão</b>	27 (13,5)
<b>IRD</b>	26 (13,0)
<b>Tratamento Cirúrgico</b>	73 (36,5)
<b>Δt Cirurgia (Medianas dias)</b>	14
<b>Mortalidade Geral</b>	144 (72,0)
<b>Hospitalar</b>	78 (39,0)
<b>Não hospitalar</b>	66 (33,0)
<b>Sobrevida em 5 anos</b>	83 (41,5)
<b>Sobrevida em 10 anos</b>	58 (29,0)

AVE = acidente vascular encefálico; Embolização para outro órgão = qualquer órgão com exceção do sistema nervoso central; IRD = insuficiência renal dialítica.

**Fonte:** Elaborada pelo próprio Autor.

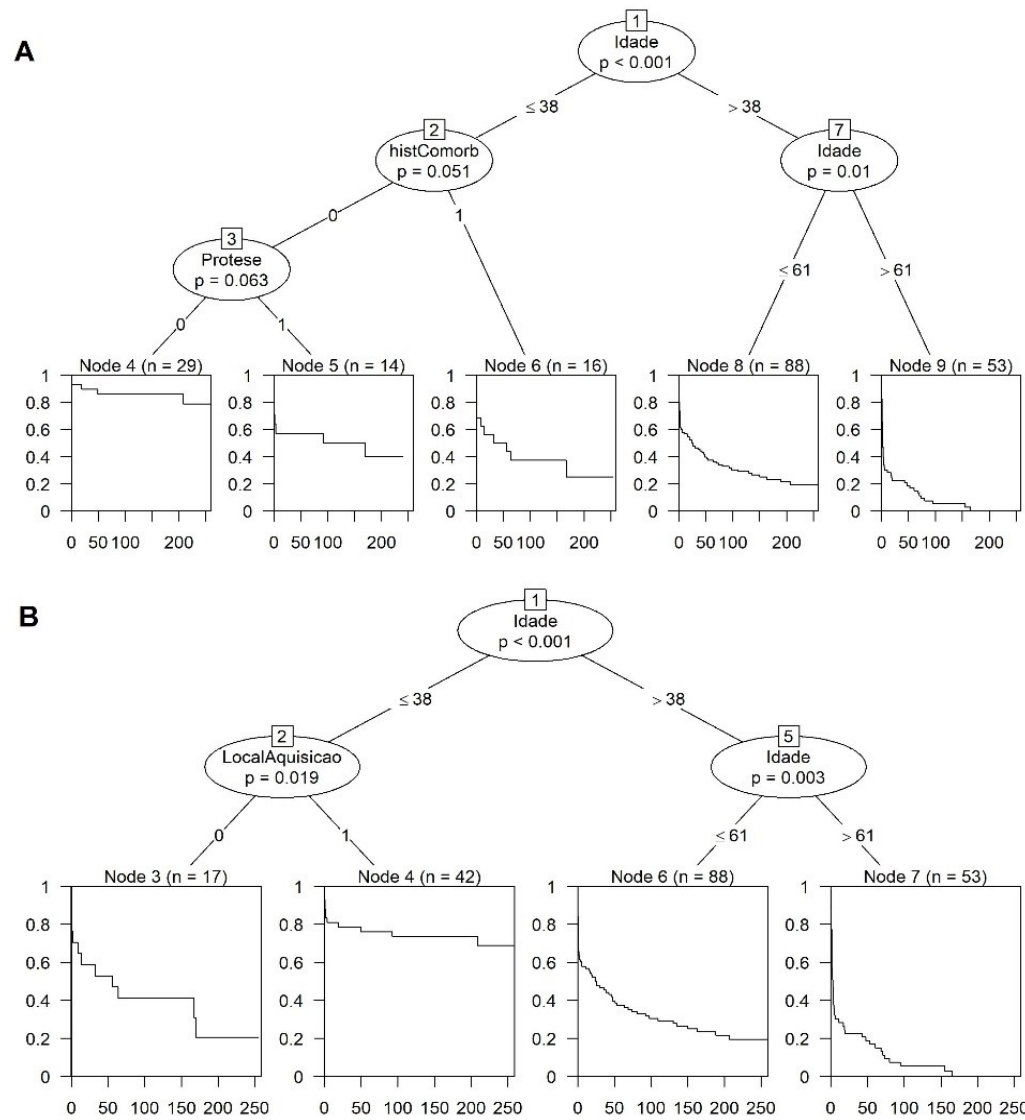


**Figura1:** Curvas de Sobrevida de Kaplan Meier

A = sobrevida geral B= sobrevida do óbito hospitalar e não hospitalar C= sobrevida do tratamento cirúrgico ou não.

**Fonte:** Elaborada pelo próprio Autor.

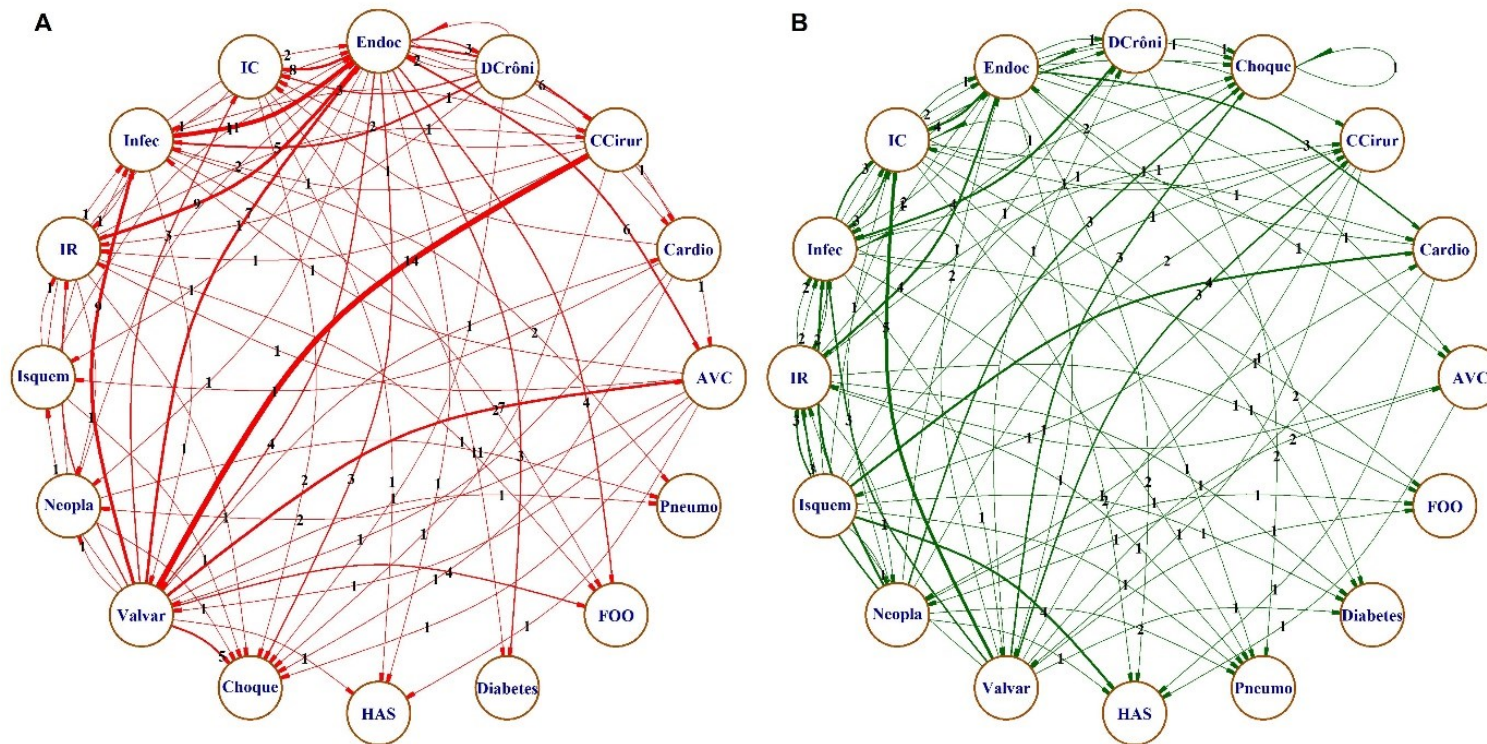




### Árvores de sobrevida (AS)

**Figura 2:** Árvores de sobrevida. Variáveis independentes: (A) Sexo, Idade, Local de Aquisição (Comunitária = 1 ou Nosocomial = 0), Histórico de Comorbidades, Hemoculturas, Micro-organismos Principais, Prótese, Diagnóstico, Complicações e Tratamento Cirúrgico; (B) Idade, Local Aquisição e Diagnóstico.

Fonte: Elaborada pelo próprio Autor.

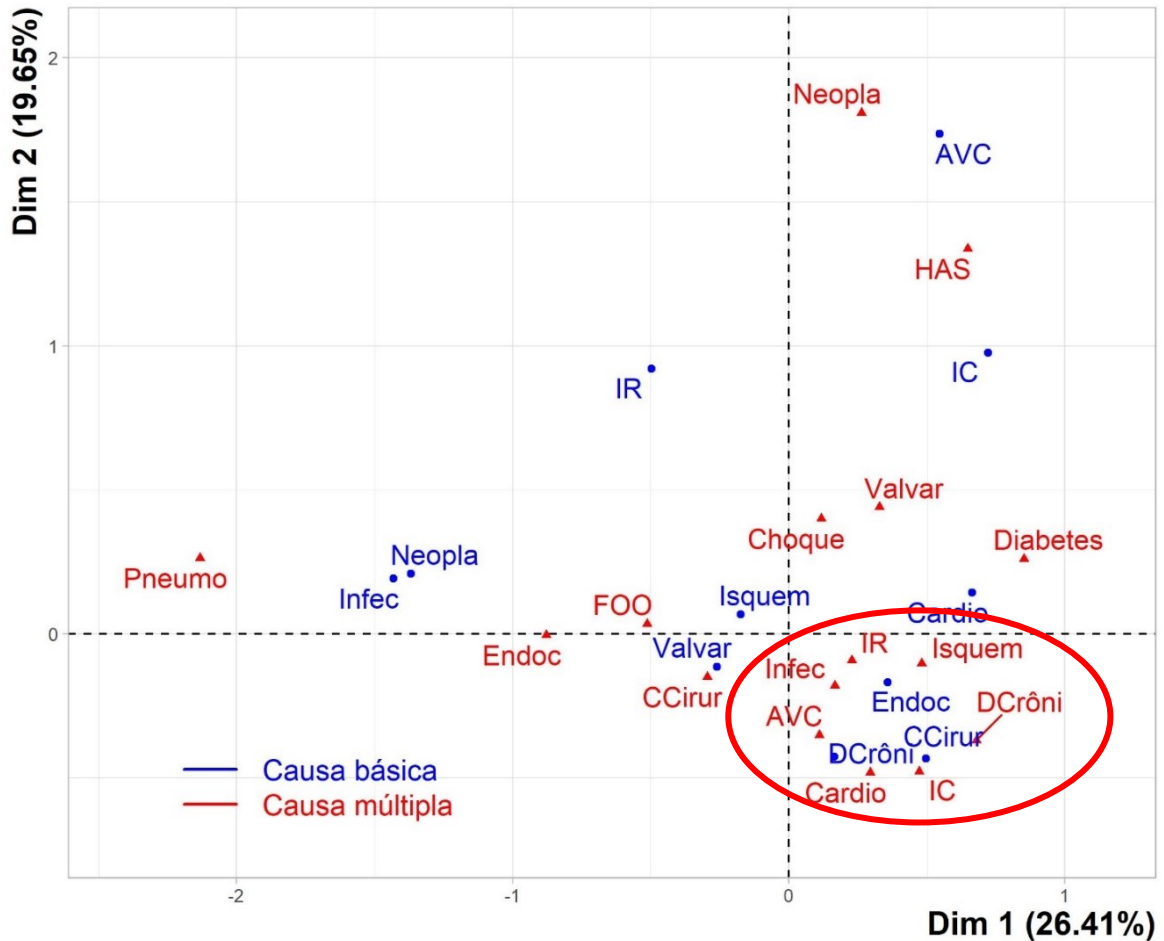


**Figura 3:** Grafo de causas básicas e múltiplas de óbitos hospitalares e não hospitalares

**A** = óbitos hospitalares **B** = não hospitalares

Endoc = endocardite; IC = insuficiência cardíaca; IR = insuficiência renal; AVC = acidente vascular cerebral; Cardio = patologias cardiovasculares excluindo HAS, AVC e Doença Isquêmica miocárdica; CCirur = complicação cirúrgica da EI Choque = com exceção de choque cardiogênico; DCrôni = doença crônica; HAS = hipertensão arterial sistêmica; Diabetes =diabetes; Neopla = neoplasia; Infecção = infecção; Pneumo = pneumonia.

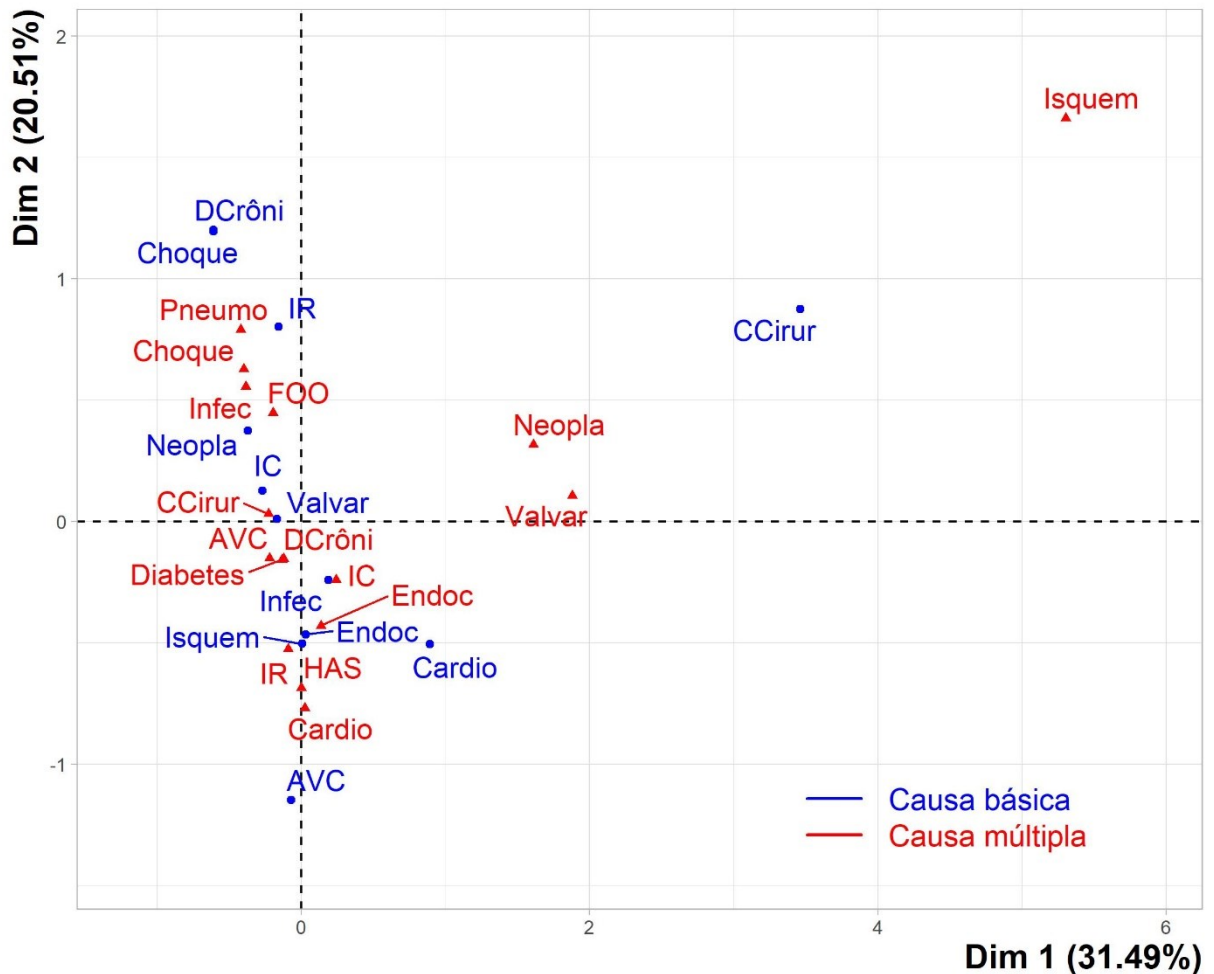
**Fonte:** Elaborada pelo próprio Autor.



**Figura 4:** Gráfico de fatores da análise de correspondência entre Causas básicas e múltiplas de óbitos hospitalares

Endoc = endocardite; IC = insuficiência cardíaca; IR = insuficiência renal; AVC = acidente vascular cerebral; Cardio = patologias cardiovasculares excluindo HAS, AVC e Doença Isquêmica miocárdica; CCirur = complicação cirúrgica da EI; Choque = com exceção de choque cardiogênico; DCrôni = doença crônica; HAS = hipertensão arterial sistêmica; Diabetes =diabetes; Neopla = neoplasia; Infecção = infecção.

**Fonte:** Elaborada pelo próprio Autor.



**Figura 5:** Gráfico de fatores da análise de correspondência entre causas básicas e múltiplas de óbitos não hospitalares

Endoc = endocardite; IC = insuficiência cardíaca; IR = insuficiência renal; AVC = acidente vascular cerebral; Cardio = patologias cardiovasculares excluindo HAS, AVC e Doença Isquêmica miocárdica; CCirur = complicação cirúrgica da EI Choque = com exceção de choque cardiogênico; Crôni = doença crônica; HAS = hipertensão arterial sistêmica; Diabetes =diabetes; Neopla = neoplasia; Infecção = infecção; Pneumo = pneumonia.

**Fonte:** Elaborada pelo próprio Autor.

## Discussão:

A EI é uma patologia complexa, com uma sobrevida reduzida, apesar de toda a evolução do desenvolvimento do tratamento clínico e cirúrgico. Nesta coorte, observou-se uma sobrevida em torno de 40% em cinco anos e de 30 % em dez anos, com mediana da sobrevida de 3,8 anos. A taxa de sobrevida observada ficou na faixa inferior comparada a outros estudos publicados que foi de 27% a 48% em dez anos<sup>1,4</sup>. A comparação direta da mortalidade da EI é difícil, em função das diferentes características das populações estudadas<sup>1</sup>.

Com relação às características epidemiológicas da coorte estudada, observou-se uma faixa etária baixa, comparável à de países em desenvolvimento, como recentemente discutido no *Global Burden of Disease Study*<sup>20</sup>. Segundo os autores do estudo, a prevalência de doença reumática nos países em desenvolvimento pode justificar este achado. Foi demonstrado em várias coortes nacionais que as faixas etárias são menores dos que as descritas nos países desenvolvidos<sup>21-23</sup>.

Em relação aos resultados bacteriológicos, houve menor positividade das hemoculturas comparada ao registro europeu<sup>24</sup>, mas semelhantes às coortes nacionais<sup>22-24</sup>. Como descrito em outros estudos, os germes mais prevalentes foram *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* do grupo viridans e *Enterococcus faecalis*<sup>21-26</sup>.

As taxas das principais complicações relatadas neste estudo, como IC, complicações neurológicas e IRD, foram semelhantes às relatadas em outras publicações<sup>25-28</sup>, com predomínio da IC. Neste estudo, 36,5% dos pacientes foram submetidos à cirurgia comparado às taxas de até 50% dos pacientes em outras coortes<sup>25,29-31</sup>. Evidenciou-se um aumento da taxa de endocardite protética, o que tem sido descrito também por outros autores<sup>32,33</sup>.

Com relação ao impacto do tratamento cirúrgico na sobrevida dos pacientes com EI, observou-se uma tendência de aumento na sobrevida de pacientes que foram submetidos ao procedimento cirúrgico, porém sem atingir uma significância estatística. Existe uma tendência na literatura de indicar a cirurgia mais precocemente nos pacientes que evoluem com IC por disfunção valvar grave<sup>1,2,9,34,35</sup>. De acordo com a maioria dos estudos<sup>1,2,9,34-38</sup>, a cirurgia teria um impacto positivo na sobrevida dos pacientes. Nesta coorte, a mediana do tempo para a realização da cirurgia foi elevada (14 dias), o que pode ter impactado nos resultados da sobrevida destes pacientes. É

possível que com uma coorte maior de pacientes e com a realização mais precoce da troca valvar, o benefício do tratamento cirúrgico pudesse ser melhor observado.

Na análise agrupada das variáveis clínicas e epidemiológicas utilizando uma metodologia de aprendizado de máquina, observou-se que a faixa etária foi um fator independente na sobrevida dos pacientes. Pacientes com idade entre 38 e 61 anos tiveram maior sobrevida do que aqueles com idade superior a 61 anos. Em pacientes com idade inferior a 38 anos, fatores como endocardite nosocomial, presença de comorbidades e endocardite protética estiveram associados à menor sobrevida. Diferente do estudo de Pericart e col.<sup>9</sup>, não houve associação de menor sobrevida com a EI causada por *Staphylococcus aureus* quando comparada com outros microrganismos. No presente estudo, a EI protética apresentou menor sobrevida, achado não observado por Perrotta e col.<sup>34</sup>

Examinar as causas de óbitos na EI por causas básicas e múltiplas pode auxiliar no entendimento da menor sobrevida desses pacientes. Essa metodologia foi utilizada por alguns autores para identificar condições que contribuíssem para a mortalidade em outras patologias<sup>10-14</sup>. Nesta coorte, observou-se que o óbito hospitalar esteve associado às complicações inerentes à EI e à hospitalização como complicações cirúrgicas da EI, infecção, AVC, IR e IC. Com relação à causa de óbitos não hospitalares, não observou-se associação entre causas básicas e múltiplas de óbito, porém a isquemia, a HAS, e as neoplasias apresentaram maior representação, ainda que sem significância estatística. É possível que esta associação não tenha sido bem estabelecida, em função da amostra reduzida e curta sobrevida dos pacientes.

Nos dados recentemente levantados no *Global Burden of Disease Study in Endocarditis*<sup>20</sup>, discuti-se a prematuridade de óbito dos pacientes com EI e o impacto da alta prevalência da HAS nessa população. Deste modo, a análise de causas múltiplas de óbitos hospitalares e não hospitalares permitiu identificar as complicações da EI diretamente relacionadas ao óbito hospitalar precoce, além de reconhecer uma possível contribuição de patologias crônicas como HAS, isquemia miocárdica e as neoplasias, no prognóstico da doença a longo prazo, mesmo tratando-se de uma patologia de base aguda e de origem infecciosa. Esta metodologia pode, portanto, auxiliar no entendimento das condições associadas das causas de óbito de pacientes que tiveram diagnóstico de EI.

Podemos enumerar algumas limitações deste estudo. Esta coorte representa a experiência de um único centro, e a baixa prevalência da EI limita o tamanho da



população estudada, apesar do prolongado tempo de acompanhamento. A análise das causas de óbito depende da precisão das informações registradas na DO, sendo sua padronização um desafio. A pesquisa do SIM permite a avaliação apenas dos óbitos ocorridos no Estado do Rio de Janeiro.

Este estudo é o primeiro na literatura que analisa os óbitos sob a ótica da cadeia de eventos que o determinaram, no curto e no longo prazo. O uso de técnicas de aprendizado de máquina e a análise de causas de óbitos representam ferramentas importantes e alternativas para o entendimento da evolução e desfecho de patologias complexas e menos prevalentes como a EI, como observamos no presente estudo.

### **Conclusões:**

A sobrevida dos pacientes com EI nesta coorte foi reduzida. Fatores como a idade, presença de comorbidades, aquisição nosocomial da EI e a endocardite protética tiveram impacto na redução da sobrevida. Por outro lado, o tratamento cirúrgico esteve relacionado à maior sobrevida. Além das clássicas complicações relacionadas ao óbito hospitalar, a isquemia, a HAS e as neoplasias contribuíram para as causas de óbito não hospitalar.

## Referências:

1. NETZER, R O M et al. Infective endocarditis: determinants of long-term outcome. **Heart**, v. 88, p. 61-66, 2002.
2. ØSTERGAARD, Lauge et al. Long-term causes of death in patients with infective endocarditis who undergo medical therapy only or surgical treatment: a nationwide population-based study. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, p. 1-7, 2018.
3. SAID, S et al. Outcomes of surgery for infective endocarditis: a single-centre experience of 801 patients. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 0, p. 1-5, 2017.
4. RAJKOMAR, Alvin M.D.; DEAN, Jeffrey Ph.D.; KOHANE, Isaac, M.D., Ph.D. Machine Learning in Medicine. **New England Journal of Medicine**, v. 380, p. 1347-58, 2019.
5. CHEN, C. Ascent of machine learning in medicine. **Nature Materials**, v. 18, 2019.
6. BEAM, Andrew L; KOHANE, Isaac S. Big Data and Machine Learning in Health Care. **Journal of the American Medical Association**, v. 319, n. 13, p. 1317-1318, 2018.
7. LEMON, Stephenie C. Ph.D. et al. Classification and Regression Tree Analysis in Public Health: Methodological Review and Comparison With Logistic Regression. **Annals of Behavioral Medicine**, v. 26, n. 3, p. 172-181, 2003.
8. ABEGAZ, Tadesse Melaku et al. Short- and long-term outcomes in infective endocarditis patients: a systematic review and meta-analysis. **BMC Cardiovascular Disorders**, n. 291, 2017.
9. PERICART, Lauriane MD et al. Long-Term Outcome and Valve Surgery for Infective Endocarditis in the Systematic Analysis of a Community Study. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 102, n. 2, p. 496-504, 2016.
10. ISHITANI, L; FRANÇA, E. The Use of Multiple Causes of Death in Public Health. **Informe Epidemiológico do SUS**, v. 10, n. 4, p. 163-175, 2001.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Manual de Instruções para o Preenchimento da Declaração de Óbito**. Mortalidade Geral Causas múltiplas de mortalidade Notas Técnicas. 3.ed. Brasília, 2001. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_declaracao\\_obitos.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_declaracao_obitos.pdf). Acesso em: 1 dez. 2021.
12. PIFFARETTI, Clara et al. Quantifying cause-related mortality by weighting multiple causes of death. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, p. 870-879B, 2016.



13. DÉSESQUELLES Aline F. et al. Analysing Multiple Causes of Death: Which Methods For Which Data? An Application to the Cancer-Related Mortality in France and Italy. **European Journal of Population**, v. 28, p. 467-498, 2012.
14. DÉSESQUELLES, Aline F. et al. Mortality from Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Dementias in France and Italy: A Comparison Using the Multiple Cause-of-Death Approach. **Journal of Aging and Health**, v. 26, n. 2, p. 283-315, 2014.
15. CSARDI, G; NEPUSZ, T. The igraph software package for complex network research. **InterJournal**, Complex Systems, 1695. Disponível em: <https://igraph.org>. Acesso em: 17 dez. 2021.
16. NENADIC, O; GREEANACRE, M. Correspondence Analysis in R, with two-and three-dimensional graphics: The ca package. **Journal of Statistical Software**, v. 20, n. 3, p. 1-13, 2007.
17. R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. **R Foundation for Statistical Computing**, Vienna, Austria. Disponível em: <https://www.R-project.org/>. Acesso em: 16 dez. 2021.
18. LÊ, S; JOSSE, J; HUSSON, F. FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. **Journal of Statistical Software**, v. 25, n. 1, p. 1-18, 2008.
19. HOTHORN, T; ZEILEIS, A. partykit: A Modular Toolkit for Recursive Partytioning in R. **Journal of Machine Learning Research**, v. 16, p. 3905-3909, 2015.
20. YANG, Xiarong et al. Global magnitude and temporal trend of infective endocarditis, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 00, p. 1-10, 2021.
21. DAMASCO, Paulo Vieira et al. Epidemiological and clinical profile of infective endocarditis at a Brazilian tertiary care center: an eight-year prospective study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, 2019.
22. NUNES, Maria Carmo Pereira et al. Outcomes of infective endocarditis in the current era: Early predictors of a poor prognosis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 68, p. 102-107, 2018.
23. NUNES, M; GELAPE, C; FERRARI, T. Profile of infective endocarditis at a tertiary Care centre in Brazil during a seven-year period: prognostic factors and in-hospital outcome. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 14, p. e394-e398, 2010.
24. HABIB, Gilbert et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORPEURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. **European Heart Journal**, v. 40, p. 3222–3233, 2019.

25. MURDOCH, David RMD, MSc. et al. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis—Prospective Cohort Study. **Archives of Internal Medicine**, v.169, n. 5, p. 463-473, 2009.
26. SOUSA, Catarina de; RIBEIRO, Ruy M.; PINTO, Fausto. O peso da endocardite infecciosa em Portugal nos últimos 30 anos – uma revisão sistemática de estudos observacionais. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 40, p. 205-217, 2021.
27. HABIB, Gilbert et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). **European Heart Journal**, v. 36, n. 44, p. 3075–23, 2015.
28. NISHIMURA, Rick A. MD et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvar Heart Disease: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**, v. 129, p. 2440-2492, 2014.
29. CAHILL, Thomas J; PRENDERGAST, Bernard D. et al. Infective endocarditis. **Lancet**, v. 387, n. 10021, p. 882-93, 2016.
30. PRENDERGAST, Bernard D. DM. FRCP; TORNOS, Pilar MD, FESC. Surgery for Infective Endocarditis: Who and When? **Circulation**, v. 121, p. 1141-1152, 2010.
31. CABELL, Christopher H. MD, MHS et al. Use of surgery in patients with native valve infective endocarditis: Results from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. **American Heart Journal**, v. 150, p. 1092-8, 2005.
32. PANT, Sadip MD. et al. Trends in Infective Endocarditis Incidence, Microbiology, and Valve Replacement in the United States From 2000 to 2011. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 65, n.19, p. 270-6, 2015.
33. DAHL, Anders MD et al. Enterococcus faecalis Infective Endocarditis. A Pilot Study of the Relationship Between Duration of Gentamicin Treatment and Outcome. **Circulation**, v. 127, p. 1810-1817, 2013.
34. PERROTTA, Sossio et al. Surgical Treatment for Infective Endocarditis: A Single-Centre Experience. **Thoracic Cardiovascular Surgery**, v. 65, n. 03, p. 166-173, 2017.
35. THUNY, Franck et al. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. **Lancet**, v. 379, n. 9819, p. 965-975, 2012.
36. MOREIRA, Rita Ilhão et al. Infective endocarditis: Surgical management and prognostic predictors. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 37. n. 5, p. 387-394, 2018.

37. PIVATTO JÚNIOR, Fernando et al. Análise de Escores de Risco para Predição de Mortalidade em Pacientes Submetidos à Cirurgia Cardíaca por Endocardite. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 3, p. 518-524, 2020.
38. PANG, Philip Y K et al. Surgical management of infective endocarditis: an analysis of early and late outcomes. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 47, n. 5, p. 826-32, 2015.

### 4.3. Material Suplementar 1 – Modelo de Cox

Variáveis independentes	$\beta$	$\exp(\beta)$	IC (95%)	$se(\beta)$	p
Idade	0,04	1,04	1,03 - 1,05	0,01	< 0,0001 ***
LocalAquisicao1	-0,44	0,64	0,46 - 0,90	0,17	0,0104 *
LocalAquisicao2	-0,21	0,81	0,19 - 3,40	0,73	0,7744
Diagnostico1	0,59	1,80	1,17 - 2,77	0,22	0,0073 **

#### 4.4. Material Suplementar 2 – Tabela de contingência relacionando as causas básicas e múltiplas de Óbito hospitalar

Causas básicas	Causas Múltiplas																
	AVC	Cardio	CCirur	Choque	DCrôni	Diabetes	Endoc	FOO	HAS	IC	Infec	IR	Isquem	Neopla	Pneumo	Valvar	Σ
AVC	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	2	0	1	7
Cardio	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	4
CCirur	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	6
DCrôni	0	1	0	1	0	0	2	0	0	3	5	1	0	0	0	0	13
Endoc	6	2	6	3	3	3	1	4	1	8	11	9	1	1	0	4	63
IC	0	0	0	2	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	5
Infec	0	0	1	0	0	0	2	2	0	0	0	1	0	0	2	1	9
IR	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	5
Isquem	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	4
Neopla	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	1	0	5
Valvar	7	1	14	5	0	0	7	4	1	3	9	3	1	1	1	0	57
Σ	14	4	22	17	3	4	16	11	4	17	30	17	3	5	4	7	178

**Fonte:** Elaborada pelo próprio Autor

#### 4.5. Material Suplementar 3 – Tabela de contingência relacionando as causas básicas e múltiplas de Óbito não hospitalar

Causas básicas	Causas múltiplas															$\Sigma$	
	AVC	Cardio	CCirur	Choque	DCrôni	Diabetes	Endoc	FOO	HAS	IC	Infec	IR	Isquem	Neopla	Pneumo		Valvar
AVC	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2
Cardio	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	3
CCirur	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	4
Choque	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
DCrôni	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	2	0	7
Endoc	1	3	2	1	1	2	1	0	2	4	2	4	0	0	0	1	24
IC	1	0	0	1	0	1	1	0	2	1	3	0	0	0	1	0	11
Infec	0	1	0	0	1	0	2	1	0	3	1	2	0	0	1	1	13
IR	0	0	1	2	0	1	0	1	0	0	2	0	0	1	1	0	9
Isquem	0	4	1	1	0	1	1	0	4	2	2	3	0	1	1	0	21
Neopla	0	0	2	3	1	0	0	1	1	1	4	3	0	0	2	0	18
Valvar	2	1	3	3	1	1	2	1	0	5	3	1	0	0	0	0	23
<b><math>\Sigma</math></b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>13</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>11</b>	<b>17</b>	<b>21</b>	<b>14</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>136</b>

**Fonte:** Elaborada pelo próprio Autor

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A endocardite infecciosa é uma doença cardiovascular relativamente incomum, mas sua incidência tem aumentado nos últimos anos<sup>9,24,25,86</sup>. Apesar de todos os avanços diagnósticos e terapêuticos, seu prognóstico permanece reservado, com taxas elevadas de mortalidade hospitalar<sup>1-4</sup>. Nesta coorte de pacientes, a taxa de mortalidade hospitalar foi de 36%, maior do que a relatada em países desenvolvidos, mas dentro da faixa descrita para países em desenvolvimento como o Brasil<sup>13,15,40,41</sup> e semelhante a uma coorte italiana recentemente publicada que registrou 37,5%<sup>72</sup>. A elevada taxa de mortalidade nesta coorte pode ser explicada pela gravidade dos pacientes em comparação com os perfis populacionais dos estudos realizados em países desenvolvidos. O HUCFF/UFRJ, onde esses pacientes foram tratados, é um centro terciário de referência em doenças infecciosas, podendo este fato ser considerado um viés de seleção para tratamento de pacientes mais graves.

Alguns achados desse estudo foram semelhantes aos de outros estudos como os publicados pelo *International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study* (ICE-PCS)<sup>1</sup> e em uma recente revisão sistemática portuguesa<sup>23</sup>. A febre e o sopro cardíaco foram as apresentações clínicas mais frequentes. Houve predominância do sexo masculino e comprometimento mais prevalente da valva mitral seguida pela valva aórtica. No entanto, a população deste estudo foi caracterizada pelo envolvimento de indivíduos mais jovens e pela prevalência significativa de doenças reumáticas, semelhante aos achados de outras coortes nacionais<sup>13,15,40,41</sup>. Wang e col<sup>10</sup>. em um artigo de revisão sobre EI, reportou taxas de 2 a 17% de estigmas periféricos, como Lesões de *Janeway* e hemorragias conjuntivais (fenômenos vasculares), nódulos de *Osler* e Manchas de *Roth* (fenômenos imunológicos) e fenômenos embólicos periféricos. Nesta coorte, estes achados foram agrupados como estigmas periféricos e estiveram presentes em 28,7% dos casos.

A positividade da hemocultura foi menor nesta coorte do que a encontrada no registro europeu<sup>3</sup>, mas comparável a outras coortes nacionais<sup>13,15,40,41</sup>. As possíveis causas para este achado foram o uso prévio de antimicrobianos e a infecção por microrganismos causadores de EI que não crescem em meios de culturas de rotina<sup>10,37,38</sup>. Nesta coorte, os microrganismos mais prevalentes foram *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* do grupo viridans, semelhante ao relatado na literatura<sup>1,3,13,15,23,40,41</sup>.

Um menor número de pacientes foi diagnosticado com EI definitiva, tomando como base os critérios de Duke modificados<sup>29</sup> comparado ao descrito na literatura<sup>1,3</sup>. Esta menor frequência pode ser explicada pelo fato da coorte ter sido iniciada em um período anterior à disponibilidade da ecocardiografia de alta definição e das técnicas microbiológicas mais eficientes, sendo esses métodos utilizados para a conclusão de um diagnóstico definitivo de EI<sup>29</sup>. Novos critérios de imagem, como a cintigrafia com leucócitos marcados e a tomografia computadorizada com múltiplos detectores, foram incluídos nas Diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia em 2015, com o objetivo de aumentar a sensibilidade diagnóstica<sup>2</sup>. Nesta coorte, essas técnicas de imagem não estavam disponíveis, portanto, não foram avaliadas.

As taxas das principais complicações relatadas neste estudo, como IC, complicações neurológicas e IRD, foram semelhantes às relatadas em outros estudos<sup>1,2,23,34</sup>, sendo a IC a mais prevalente em 47% dos casos. Estes dados diferem de um recente estudo prospectivo europeu: o EURO-ENDO (*European infective endocarditis registry*)<sup>3</sup>, com 3.116 pacientes, que evidenciou os eventos embólicos como as complicações mais frequentes (20,6%), seguida de IR (17,7%) e de IC (14,1%). Neste estudo, 30% dos pacientes foram submetidos à cirurgia, enquanto em algumas coortes, até 50% dos pacientes, foram submetidos ao procedimento cirúrgico<sup>1,60,66,67</sup>. Existe uma tendência na literatura de que a indicação precoce da cirurgia para corrigir a disfunção valvar na EI é um fator que melhora o prognóstico da doença<sup>60,63,66-68</sup>.

No presente estudo, identificou-se a mudança do perfil epidemiológico dos pacientes com EI a partir de 2000, como relatado em outras séries<sup>3,10,23,40,43,44</sup>. Encontrou-se maior prevalência de comorbidades, de EI nosocomial, de EI valvar protética, de positividade de hemoculturas e de cirurgias. Houve um aumento na identificação do *Enterococcus faecalis*, microorganismo frequentemente associado à EI nosocomial, com maior potencial para complicações, tanto sistêmicas quanto relacionadas à lesão valvar<sup>24,36,38</sup>.

O reconhecimento precoce dos fatores associados à mortalidade é fundamental para melhorar o prognóstico da EI. A utilização de metodologias de inteligência artificial, como árvore de classificação<sup>82-84</sup> e a representação em forma de grafo<sup>85</sup>, permitiu a identificação de subgrupos de maior risco de mortalidade a partir de características específicas na apresentação inicial da EI e do desenvolvimento de complicações ao longo do curso da doença. Poucos estudos avaliaram o impacto



prognóstico da apresentação clínica inicial da EI<sup>14,15</sup>. Deste modo, além da metodologia paramétrica, foi utilizada uma análise não paramétrica, a árvore de classificação, para identificar fatores na admissão hospitalar que pudessem estar associados à evolução desfavorável durante a internação. Árvores de decisão e classificação representam uma metodologia capaz de dividir a amostra estudada em subgrupos com características em comum<sup>82-84</sup>. Considerando a grande variedade de manifestações clínicas da EI, esta metodologia pode revelar a dependência causal entre variáveis, não detectadas pelas estatísticas tradicionais, o que pode ser útil na prática clínica<sup>22</sup>.

Na apresentação clínica inicial identificou-se subgrupos de pacientes com diferentes taxas de mortalidade hospitalar. Na análise da árvore de classificação, observou-se um subgrupo de pacientes com EI adquirida na comunidade que já na admissão hospitalar apresentava febre e estigmas periféricos, com alta taxa de mortalidade hospitalar (36,4%). Na ausência de estigmas periféricos, outras variáveis, como o diagnóstico de EI definitiva, idade > 53 anos e ausência de vegetação no primeiro TTE, estiveram associadas à alta mortalidade (43,5%). Por outro lado, pacientes com diagnóstico de EI possível apresentaram menor taxa de mortalidade (15,1%), semelhante aos pacientes com idade menor do que 53 anos e que apresentavam vegetação no primeiro TTE (17,1%). Provavelmente, a ausência de vegetação no primeiro TEE atrasa o início do antibiótico com consequências prognósticas. O subgrupo de pacientes com EI nosocomial apresentou a maior taxa de mortalidade (51,5%), possivelmente por apresentarem maior comorbidade. Os critérios de Duke usados para diagnosticar EI podem representar um marcador prognóstico, achado não relatado na literatura. A presença de estigmas periféricos, considerada um critério menor para o diagnóstico de EI, foi um marcador precoce de mortalidade hospitalar. Um dos maiores desafios do tratamento da EI é o início da terapia antimicrobiana baseada em sinais e sintomas; no entanto, para qualquer patologia infecciosa grave, o uso precoce de antimicrobianos tem um impacto na redução da mortalidade<sup>2,54</sup>. A árvore de classificação forneceu uma imagem do problema e permitiu a identificação de um achado clínico, não descrito na literatura como fator prognóstico na EI.

Ao analisar-se a associação de complicações de EI com a mortalidade intra-hospitalar, usando a representação em forma de grafo, observou-se que a IC, complicações neurológicas e IRD foram relacionadas à mortalidade intra-hospitalar.

O tratamento cirúrgico associou-se à mortalidade, condicionado à presença de IC, complicações neurológicas e IRD, porém o grau de dependência com as complicações neurológicas foi maior. Considerando que a indicação cirúrgica precoce tem sido cada vez mais recomendada na literatura<sup>60,63,66-68</sup>, sugere-se a partir deste achado que a cirurgia deve ser adiada em pacientes com complicações neurológicas. Neste estudo, complicações neurológicas embólicas, hemorrágicas e infecciosas foram analisadas em conjunto, o que não nos permitiu determinar sua influência individual na mortalidade cirúrgica. A literatura atual é ambígua quanto à segurança da circulação extracorpórea em pacientes com lesão neurológica recente, particularmente naqueles com lesões hemorrágicas ou com lesões isquêmicas de alto risco para transformação hemorrágica<sup>5,58,59</sup>. Em um trabalho publicado com pacientes selecionados do *International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study* com EI que evoluíram com AVC, os autores concluíram que não há benefício em adiar cirurgias em pacientes com AVC isquêmico<sup>6</sup>. Estudos futuros são necessários para avaliar melhor o impacto do AVC no prognóstico cirúrgico de pacientes com EI<sup>61-63</sup>.

Nesta coorte, o tratamento cirúrgico isolado não aumentou a mortalidade intra-hospitalar. Não se pode descartar que a maior gravidade da doença tenha selecionado os pacientes que poderiam ter um melhor resultado com o tratamento cirúrgico.

Apesar dos dois grandes avanços para o diagnóstico de EI, que foram ecocardiografia bidimensional / transesofágica e hemoculturas automatizadas, a mortalidade por EI não diminuiu substancialmente ao longo dos anos. Isso pode ser devido a maior complexidade dos pacientes hospitalizados, maior frequência de microrganismos mais resistentes aos antimicrobianos e a maior prevalência de dispositivos invasivos, acarretando maior probabilidade de complicações.

Algumas limitações deste estudo devem ser consideradas. O longo acompanhamento desta coorte não permitiu que fossem recuperados dados sobre alguns parâmetros ecocardiográficos, como o tamanho da vegetação, presença de abscesso e fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A taxa de positividade de hemoculturas foi menor do que a relatada na literatura, mas este achado foi recentemente questionado em um estudo espanhol que não encontrou relação entre negatividade de hemocultura e mortalidade hospitalar<sup>42</sup>. Pode ter ocorrido um viés de seleção de pacientes com indicação cirúrgica que não foram submetidos ao procedimento cirúrgico em função de sua gravidade clínica, como descrito em outros estudos<sup>76,77</sup>. Uma coorte com duração tão longa e de um único centro é influenciada por

limitações diagnósticas em cada período de acompanhamento. Por outro lado, uma coorte com grande número de pacientes reflete melhor a sistematização do tratamento da EI por uma equipe multiprofissional de um centro de referência, como também favorece a análise evolutiva das mudanças do perfil epidemiológico ao longo do tempo e das consequentes implicações terapêuticas. Este estudo representa uma das maiores coortes de pacientes com EI de um centro único acompanhada prospectivamente por uma equipe multidisciplinar dedicada à EI, aspecto que tem sido valorizado nas principais diretrizes para tratamento da EI<sup>2,34,54</sup>.

Técnicas de aprendizado de máquina são ferramentas promissoras que, por meio do reconhecimento de padrões comuns das características de uma doença, podem auxiliar na compreensão de patologias complexas como a EI<sup>20-22,79-84</sup>.

Através da utilização de ferramentas de metodologia de *Machine Learning* foi possível construir fluxogramas capazes de detectar precocemente pacientes com EI que pudessem evoluir para um pior desfecho hospitalar.

A EI é uma patologia complexa, com uma sobrevida reduzida, apesar de toda a evolução do desenvolvimento do tratamento clínico e cirúrgico. Nesta coorte, observou-se uma sobrevida em torno de 40% em cinco anos e de 30 % em dez anos, com mediana da sobrevida de 3,8 anos. A taxa de sobrevida ficou na faixa inferior dos estudos publicados que é de 27% a 48% em dez anos<sup>1,4</sup>. A coorte foi acompanhada a partir do ano de 2000. Este período foi selecionado para coleta das causas de óbitos em função da disponibilidade de registro do banco de dados do SIM.

Na busca pelo entendimento dos fatores que pudessem influenciar a sobrevida da EI e explorando os dados observados no primeiro estudo, avaliou-se no segundo estudo a sobrevida dos pacientes que foram submetidos ao tratamento cirúrgico para a correção da disfunção valvar, comparando com aqueles que não foram tratados com a cirurgia. Ao analisar a relação do impacto do tratamento cirúrgico na sobrevida dos pacientes com EI, observou-se uma tendência do aumento na sobrevida de pacientes que foram submetidos ao procedimento cirúrgico, porém sem atingir uma significância estatística. Existe uma tendência na literatura de indicar a cirurgia mais precocemente nos pacientes que evoluem com IC por disfunção valvar grave<sup>1,2,26-28</sup>. Segundo a maioria dos estudos<sup>1,2,26-30</sup>, a cirurgia teria um impacto positivo na sobrevida dos pacientes. Nesta coorte, a mediana do tempo para a realização da cirurgia foi elevada (>14 dias), o que pode ter impactado nos resultados da sobrevida desses pacientes.

É possível que com uma coorte maior de pacientes o benefício do tratamento cirúrgico pudesse ser melhor observado.

Modelos de aprendizado de máquina foram utilizados para analisar condições clínicas e epidemiológicas que estivessem associadas à sobrevida. Ao analisar-se o impacto das características dos pacientes com EI que pudessem influenciar na sobrevida dos pacientes, agrupando variáveis em uma metodologia de aprendizado de máquina, observou-se que a faixa etária foi um fator independente na sobrevida dos pacientes. A idade é um fator de impacto na redução da sobrevida da EI, como citado por outros autores<sup>1,26</sup>. Porém, neste estudo, mesmo entre pacientes com faixa etária mais jovem, fatores como a presença de comorbidades e EI protética separaram grupos com sobrevidas menores. Diferente do estudo de Pericart e col.<sup>26</sup>, não se observou impacto na sobrevida com relação à EI causada por *Staphylococcus aureus* quando comparado com outros microrganismos. Nesse mesmo estudo, a EI protética apresentou menor sobrevida, achado não observado por Perrotta e col.<sup>27</sup>.

Analisar as causas básicas e múltiplas de óbitos pode contribuir para uma melhor compreensão da curta sobrevida dos pacientes com EI. Esta metodologia tem sido utilizada por alguns autores<sup>10,31-33</sup> para identificar condições que favorecem a mortalidade em algumas patologias, porém não há estudos em EI.

A análise de causas múltiplas de óbitos hospitalares e não hospitalares permitiu identificar as complicações da EI diretamente relacionadas ao óbito hospitalar precoce, além de reconhecer uma possível contribuição de patologias como HAS, isquemia e as neoplasias, no prognóstico da doença a longo prazo.

Como contribuição deste trabalho para o manejo atual da EI, podemos destacar a identificação através de modelos de aprendizado de máquinas de padrões de apresentações da EI associados ao prognóstico desta complexa patologia e a importância da análise das causas múltiplas de óbito para o melhor entendimento das causas de morte de pacientes que tiveram diagnóstico de EI.

Os modelos estatísticos tradicionais analisam as variáveis considerando a independência entre elas e o desfecho. Os modelos de aprendizado de máquina, por outro lado, permitem a interpretação baseada na associação entre as variáveis e suas dependências, o que aproxima mais do raciocínio utilizado na prática clínica.

Pesquisas futuras associando técnicas de aprendizado de máquina e modelos estatísticos tradicionais serão importantes na compreensão de lacunas relacionadas

ao prognóstico da doença, como o impacto da cirurgia na sobrevida e a contribuição das diversas condições associadas ao desfecho dos pacientes com EI.

Melhorar o prognóstico da EI é um desafio que deverá ser alcançado com o reconhecimento precoce e intervenção nos principais aspectos que influenciam a evolução desta patologia.

## 6. CONCLUSÕES

1. A utilização de modelos de aprendizado de máquina permitiu identificar subgrupos de pacientes com características comuns que se correlacionaram com o aumento da mortalidade hospitalar: presença de estigmas periféricos, EI nosocomial, ausência de vegetação e tratamento cirúrgico na presença de complicações neurológicas.

2. A sobrevida dos pacientes com EI foi reduzida. Variáveis como a idade, presença de comorbidades, aquisição nosocomial da EI e a endocardite protética tiveram impacto na redução da sobrevida. Além das clássicas condições relacionadas ao óbito hospitalar como complicações cirúrgicas da EI, infecção, AVC, IR e IC, a isquemia miocárdica, a HAS e as neoplasias contribuíram para as causas de óbito não hospitalar.

## REFERÊNCIAS

1. MURDOCH, David RMD, MSc. et al. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study. **Archivos of Internal Medicine**, v.169, n. 5, p. 463-473, 2009.
2. HABIB, Gilbert et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). **European Heart Journal**, v. 36, n. 44, p. 3075–23, 2015.
3. HABIB, Gilbert et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORPEURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. **European Heart Journal**, v. 40, p. 3222–3233, 2019.
4. BENSON, Njuguna et al. Infective Endocarditis in Low- and Middle-Income Countries. **Cardiology Clinics**, v. 35, p. 153-163, 2017.
5. KANG, Duk-Hyun et al. Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis. **New England Journal of Medicine**, v. 366, p. 2466-73, 2012.
6. BARSIC, Bruno et al. Influence of the Timing of Cardiac Surgery on the Outcome of Patients with Infective Endocarditis and Stroke. **Clinical Infectious Diseases**, v. 56, n. 2, p. 209–17, 2013.
7. TLEYJEH, Imad M. MD, MSc. et al. The Impact of Valve Surgery on 6-Month Mortality in Left-Sided Infective Endocarditis. **Circulation**, v. 115, p. 1721-1728, 2007.
8. BONAROS, Nikolaos et al. Infective endocarditis and neurologic events: indications and timing for surgical interventions. **European Heart Journal Supplements**, v. 22 (Supplement M), p. M19–M25, 2020.
9. FERNÁNDEZ-HIDALGO, Nuria et al. Contemporary Epidemiology and Prognosis of Health Care–Associated Infective Endocarditis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 47, n. 10, p. 1287-97, 2008.

10. WANG, Andrew MD; GACA, Jeffrey G. MD; CHU, Vivian H. MD, MHS. Management Considerations in Infective Endocarditis: A Review. **Journal of the American Medical Association**, v. 320, n. 1, p. 72-83, 2018.
11. CHU, Vivian H. MD et al. Early Predictors of In-Hospital Death in Infective Endocarditis. **Circulation**, v. 109, p. 1745-1749, 2004.
12. MARQUES, Ana et al. Fatores de Risco para Mortalidade Hospitalar na Endocardite Infecciosa. **Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v.114, n.1, p.1-8, 2020.
13. DAMASCO, Paulo Vieira et al. Epidemiological and clinical profile of infective endocarditis at a Brazilian tertiary care center: an eight-year prospective study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, 2019.
14. CHEE, Qiao-Zhi et al. The SHARPEN clinical risk score predicts mortality in patients with infective endocarditis: An 11-year study. **International Journal of Cardiology**, v. 191, p. 273-276, 2015.
15. NUNES, Maria Carmo Pereira et al. Outcomes of infective endocarditis in the current era: Early predictors of a poor prognosis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 68, p. 102-107, 2018.
16. NETZER, R O M et al. Infective endocarditis: determinants of long-term outcome. **Heart**, v. 88, p. 61-66, 2002.
17. ØSTERGAARD, Lauge et al. Long-term causes of death in patients with infective endocarditis who undergo medical therapy only or surgical treatment: a nationwide population-based study. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, p. 1-7, 2018.
18. PERICART, Lauriane MD et al. Long-Term Outcome and Valve Surgery for Infective Endocarditis in the Systematic Analysis of a Community Study. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 102, n. 2, p. 496-504, 2016.
19. ABEGAZ, Tadesse Melaku et al. Short- and long-term outcomes in infective endocarditis patients: a systematic review and meta-analysis. **BMC Cardiovascular Disorders**, n. 291, 2017.



20. RAJKOMAR, Alvin M.D.; DEAN, Jeffrey Ph.D.; KOHANE, Isaac, M.D., Ph.D. Machine Learning in Medicine. **New England Journal of Medicine**, v. 380, p. 1347-58, 2019.
21. ASCENT OF MACHINE LEARNING IN MEDICINE. **Nature Materials**, v. 18, n. 5, p. 407.2019.
22. BEAM, Andrew L. PhD; KOHANE, Isaac S. MD., PhD. Big Data and Machine Learning in Health Care. **Journal of the American Medical Association**, v. 319, n. 13, p. 1317-1318, 2018.
23. SOUSA, Catarina de; RIBEIRO, Ruy M.; PINTO, Fausto. O peso da endocardite infecciosa em Portugal nos últimos 30 anos – uma revisão sistemática de estudos observacionais. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 40, p. 205-217, 2021.
24. PANT, Sadip MD. et al. Trends in Infective Endocarditis Incidence, Microbiology, and Valve Replacement in the United States From 2000 to 2011. **Journal of American Cardiology**, v. 65, n.19, p. 270-6, 2015.
25. TOYODA, Nana, MD. et al. Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. **Journal of the American Medical Association**, v. 317, n. 16, p. 1652-1660, 2017.
26. ATHAN, Eugene MD et al. Clinical Characteristics and Outcome of Infective Endocarditis Involving Implantable Cardiac Devices. **Journal of the American Medical Association**, v. 307, n. 16, p. 1727-1735, 2012.
27. DELAHAYE, François MD, PHD. et al. Systematic Search for Present and Potential Portals of Entry for Infective Endocarditis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 67, p. 151-8, 2016.
28. DURACK, David T., M.B., D. Phil. et al. New Criteria for Diagnosis of Infective Endocarditis: Utilization of Specific Echocardiographic Findings. **The American Journal of Medicine**, v. 96, p. 200-209, 1994.
29. LI, Jennifer S. et al. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 30, p. 633-8, 2000.

30. HABIB, Gilbert MD. et al. Value and Limitations of the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. **Journal American College Cardiology**, v. 33, p. 2023-9, 1999.
31. HABIB, Gilbert et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. **European Journal of Echocardiography**, v. 11, p. 202-219, 2010.
32. BRUUN, Niels Eske et al. Cardiac imaging in infectious endocarditis. **European Heart Journal**, v. 35, p. 624-632, 2014.
33. HUNY, Franck et al. Imaging investigations in infective endocarditis: Current approach and perspectives. **Archives of Cardiovascular Disease**, v. 106, p. 52-62, 2013.
34. BADDOUR, Larry M. MD. et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. **Circulation**, v. 132, p. 1435-1486, 2015.
35. FOWLER JR, Vance G. MD, MHS et al. Staphylococcus aureus Endocarditis. **Journal American Medicine Association**, v. 293, p. 3012-3021, 2005.
36. DAHL, Anders MD et al. Enterococcus faecalis Infective Endocarditis. A Pilot Study of the Relationship Between Duration of Gentamicin Treatment and Outcome. **Circulation**, v. 127, p. 1810-1817, 2013.
37. CHAMBERS, Stephen T. et al. HACEK Infective Endocarditis: Characteristics and Outcomes from a Large, Multi-National Cohort. **PLoS One**, v. 8, n. 5, p. e63181, mai. 2017.
38. LIESMAN, Rachael M et al. Laboratory Diagnosis of Infective Endocarditis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 55, n. 9, set. 2017.
39. PIERROTTI, Lígia C. MD; BADDOUR, Larry M. MD. Fungal Endocarditis, 1995–2000. **CHEST**, v. 122, p. 302-310, 2002.
40. NUNESA, Maria Carmo Pereira; GELAPEB, Claudio Leo; FERRARIA, Teresa Cristina Abreu. Profile of infective endocarditis at a tertiary care center in Brazil

during a seven-year period: prognostic factors and in-hospital outcome. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 14, p. e394-e398, 2010.

41. PIVATTO JÚNIOR, Fernando et al. Análise de Escores de Risco para Predição de Mortalidade em Pacientes Submetidos à Cirurgia Cardíaca por Endocardite. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 3, p. 518-524, 2020.
42. FERRERA, Carlos et al. Reassessment of Blood Culture-Negative Endocarditis: Its Profile Is Similar to That of Blood Culture-Positive Endocarditis. **Revista Española de Cardiología**, v. 65, n. 10, p. 891-900, 2012.
43. RAJANI, Ronak; KLEIN, John L. Infective endocarditis: A contemporary update. **Clinical Medicine**, v. 20, n. 1, p. 31-5, 2020.
44. LOMAS, J. M. et al. Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 16, p. 1683-1690, 2010.
45. SIVAK, Joseph A. et al. An Approach to Improve the Negative Predictive Value and Clinical Utility of Transthoracic Echocardiography in Suspected Native Valve Infective Endocarditis. **Journal of the American Society Echocardiography**, v. 29, n. 6, p. 315-22, 2016.
46. SHIVELY, Bruce K. MD. et al. Diagnostic Value of Transesophageal Compared With Transthoracic Echocardiography in Infective Endocarditis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 19, n. 2, p. 391-7, 1991.
47. FEUCHTNER, Gudrun M. MD, PD. et al. Multislice Computed Tomography in Infective Endocarditis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 53, p. 436-44, 2009.
48. NISHIMURA, Rick A. MD et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvar Heart Disease: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**, v. 129, p. 2440-2492, 2014.
49. KIM, In-Cheol, MD, PhD. et al. Comparison of Cardiac Computed Tomography With Transesophageal Echocardiography for Identifying Vegetation and Intracardiac Complications in Patients With Infective Endocarditis in the Era of 3-Dimensional Images. **Circulation Cardiovascular Imaging**, v. 11, n. 3, p. e006986, 2018.

50. SALAUN, Erwan MD; HABIB, Gilbert MD. Beyond Standard Echocardiography in Infective Endocarditis. **Circulation Cardiovasc Imaging**, v. 11, n. 3, p. e007626, 2018.
51. SABA, Ludivine, MD et al. Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Diagnosis of Prosthetic Valve Endocarditis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 61, n. 23, p. 2374-82, 2013.
52. BAI, Anthony D. et al. Impact of Infectious Disease Consultation on Quality of Care, Mortality, and Length of Stay in Staphylococcus aureus Bacteremia: Results From a Large Multicenter Cohort Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 60, n. 10, p. 1451-61, 2015.
53. BUNDGAARD, H. et al. Long-Term Outcomes of Partial Oral Treatment of Endocarditis. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 14, p. 1373-1374, 2019.
54. NISHIMURA, Rick A. MD, MACC, FAHA, Co-Chair. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary. **Circulation**, v. 129, n. 23, p. 2440-92, 2014.
55. STEINBACH, William J. et al. A meta-analysis of medical versus surgical therapy for Candida endocarditis. **Journal of Infection**, v. 51, n. 3, p. 230-47, 2005.
56. SALVO, Giovanni Di, MD et al. Echocardiography Predicts Embolic Events in Infective Endocarditis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 37, n. 4, p. 1069-76, 2001.
57. THUNY, Franck MD et al. Risk of Embolism and Death in Infective Endocarditis: Prognostic Value of Echocardiography. **Circulation**, v. 112, n. 1, p. 69-75, 2005.
58. HEIRO, Maija MD et al. Neurologic Manifestations of Infective Endocarditis: A 17-Year Experience in a Teaching Hospital in Finland. **Archives of Internal Medicine**, v. 160, n. 18, p. 2781-2787, 2000.
59. CAHILL, Thomas J., MBBS et al. Challenges in Infective Endocarditis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 69, n. 3, p. 325-44, 2017.
60. CAHILL, Thomas J; PRENDERGAST, Bernard D. et al. Infective endocarditis. **Lancet**, v. 387, n. 10021, p. 882-93, 2016.

61. ALEGRIA, Sofia et al. Complicações Neurológicas em Pacientes com Endocardite Infecciosa: Perspectivas de um Centro Terciário. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 4, p. 682-691, 2021.
62. FORTES, Claudio Querido; FORTES, Natália Rodrigues Querido. Abordagem ao Paciente com Endocardite Infecciosa e Complicação Neurológica – O Grande Dilema que persiste até hoje. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 4, p. 692-694, 2021.
63. TAM, Derrick Y. MD et al. Early vs Late Surgery for Patients With Endocarditis and Neurological Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 34, n. 9, p. 1185-1199, 2018.
64. THUNY, Franck et al. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. **Lancet**, v. 379, n. 9819, p. 965-975, 2012.
65. MYLONAKIS, Eleftherios, M.D.; CALDERWOOD, Stephen, B., M.D. Infective Endocarditis in Adults. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 8, p. 1318-1330, 2001.
66. PRENDERGAST, Bernard D. DM. FRCP; TORNOS, Pilar MD, FESC. Surgery for Infective Endocarditis: Who and When? **Circulation**, v. 121, p. 1141-1152, 2010.
67. CABELL, Christopher H. MD, MHS et al. Use of surgery in patients with native valve infective endocarditis: Results from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. **American Heart Journal**, v. 150, p. 1092-8, 2005.
68. LALANI, Tahaniyat MBBS, MHS et al. Analysis of the Impact of Early Surgery on In-Hospital Mortality of Native Valve Endocarditis: Use of Propensity Score and Instrumental Variable Methods to Adjust for Treatment-Selection Bias. **Circulation**, v. 121, p. 1005-1013, 2010.
69. ALEXIOU, Christos FRCS. et al. Surgery for Active Culture-Positive Endocarditis: Determinants of Early and Late Outcome. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 69, p. 1448-54, 2000.
70. ROMÁN, J. Alberto San MD, PHD. et al. Critical Questions About Left-Sided Infective Endocarditis. **Journal of the American College Cardiology**, v. 66, p. 1068-76, 2015.

71. DIAS, Altamiro Ribeiro et al. Surgical treatment of active infectious endocarditis: a study of 361 surgical cases. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, V. 18, n. 2, p. 172-177, 2003.
72. SERRA, Nicola et al. Infective Endocarditis: Preliminary Results of a Cohort Study in the Southern Italian Population. **Cureus**, v. 12, n. 5, p. e8338, mai. 2020.
73. GACA, Jeffrey G. MD et al. Outcomes for endocarditis surgery in North America: A simplified risk scoring system. **The Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery**, v. 141, p. 98-106, 2011.
74. PIVATTO JÚNIOR, Fernando et al. Análise de Escores de Risco para Predição de Mortalidade em Pacientes Submetidos à Cirurgia Cardíaca por Endocardite. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 3, p. 518-524, 2020.
75. MARTINS, Alexandre Bahia Barreiras; LAMAS, Cristiane da Cruz. Escores Prognósticos de Mortalidade na Cirurgia Cardíaca para Endocardite Infecciosa. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 3, p. 525-529, 2020.
76. PERROTTA, Sossio et al. Surgical Treatment for Infective Endocarditis: A Single-Centre Experience. **The Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery**, v. 65, n. 03, p. 166-173, 2017.
77. RAMOS-MARTÍNEZ, Antonio et al. Effect of the type of surgical indication on mortality in patients with infective endocarditis who are rejected for surgical intervention. **International Journal of Cardiology**, v. 282, p. 24-30, 2019.
78. DAVID, Tirone E. MD. et al. Surgical treatment of active infective endocarditis: A continued challenge. **The Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery**, v. 133, p. 144-9, 2007.
79. KRITTANAWONG, Chayakrit MD. Artificial Intelligence in Precision Cardiovascular Medicine. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 69, n. 21, p. 2657-6, 2017.
80. MEYER, Alexander et al. Machine learning for real-time prediction of complications in critical care: a retrospective study. **Lancet Respiratory Medicine**, v. 6, n. 12, p. 905-914, 2018.

81. MANZ, Christopher R. MD et al. Validation of a Machine Learning Algorithm to Predict 180 - Day Mortality for Outpatients With Cancer. **JAMA Oncology**, v. 6, n. 11, p. 1723-1730, 2020.
82. WILMOTT, Paul. **Machine Learning: An Applied Mathematics Introduction**. USA: Panda Ghana Publishing, 2019.
83. VENKATASUBRAMANIAM, Ashwini et al. Decision trees in epidemiological research. **Emerging Themes in Epidemiology**, v. 20, n. 14, p. 11, 2017.
84. LEMON, Stephenie C. Ph.D. et al. Classification and Regression Tree Analysis in Public Health: Methodological Review and Comparison With Logistic Regression. **Annals of Behavioral Medicine**, v. 26, n. 3, p. 172-181, 2003.
85. R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponível em: <<https://www.R-project.org/>>. Acesso em: 16 dez. 2021.
86. CHAMBERS, Henry F. M.D.; BAYER, Arnold S. M.D. Native-Valve Infective Endocarditis. **New England Journal of Medicine**, v. 383, p. 567-76, 2020.
87. OSLER, William M.D. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. **The British Medical Journal**, v. 1, n. 1262, p. 467-470, 1885.
88. TAHON, Jeroen et al. Long-term follow-up of patients with infective endocarditis in a tertiary referral center. **International Journal Cardiology**, v. 331, p. 176-182, 2021.
89. MOREIRA, Rita Ilhão et al. Infective endocarditis: Surgical management and prognostic predictors. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 37, n. 5, p. 387-394, 2018.
90. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Manual de Instruções para o Preenchimento da Declaração de Óbito**. Mortalidade Geral Causas múltiplas de mortalidade Notas Técnicas. 3.ed. Brasília, 2001. Disponível em: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_declaracao\\_obitos.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_declaracao_obitos.pdf). Acesso em: 1 dez. 2021.
91. ISHITANI, L; FRANÇA, E. The Use of Multiple Causes of Death in Public Health. **Informe Epidemiológico do SUS**, v. 10, n. 4, p. 163-175, 2001.

92. DÉSESQUELLES Aline F. et al. Analysing Multiple Causes of Death: Which Methods For Which Data? An Application to the Cancer-Related Mortality in France and Italy. **European Journal of Population**, v. 28, p. 467-498, 2012.
93. DÉSESQUELLES, Aline F. et al. Mortality from Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Dementias in France and Italy: A Comparison Using the Multiple Cause-of-Death Approach. **Journal of Aging and Health**, v. 26, n. 2, p. 283-315, 2014.
94. PIFFARETTI, Clara et al. Quantifying cause-related mortality by weighting multiple causes of death. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, p. 870-879B, 2016.
95. OLSON, Florence E. et al. A study of multiple causes of death in California. **Journal of Chronic Diseases**, v. 15, p. 157-170, 1962.
96. YANG, Xiarong et al. Global magnitude and temporal trend of infective endocarditis, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 00, p. 1-10, 2021.



**ANEXO A – Comunicado de Aceitação do Artigo**

Ms. Ref. No.: CJCO-D-21-00134R1

Title: In-hospital Outcomes of Infective Endocarditis from 1978 to 2015: analysis through machine learning techniques

CJC Open

Dear Plinio,

I am pleased to inform you that your paper "In-hospital Outcomes of Infective Endocarditis from 1978 to 2015: analysis through machine learning techniques" has been accepted for publication in CJC Open.

Below are any final comments from the editor, reviewers and editorial manager. Please read any comments from the editorial manager carefully as authors sometimes have to make additional technical changes to accepted manuscripts before they can be sent to our production team.

You should be receiving proofs from our publisher, Elsevier, within the next 4-8 weeks. Please make sure to correct and return them promptly, within 48 hours of receipt, to avoid delays in publication.

We appreciate and value your contribution to CJC Open. We regularly invite authors of recently published manuscript to participate in the peer review process. If you were not already part of the journal's reviewer pool, you have now been added to it. We look forward to your continued participation in our journal, and we hope you will consider us again for future submissions.

Yours sincerely,

Michelle M. Graham, MD, FRCPC, FCCS

Editor-in-Chief

CJC Open

Dear Author

Please use this PDF proof to check the layout of your article. If you would like any changes to be made to the layout, you can leave instructions in the online proofing interface. First, return to the online proofing interface by clicking "Edit" at the top page, then insert a Comment in the relevant location. Making your changes directly in the online proofing interface is the quickest, easiest way to correct and submit your proof.

Please note that changes made to the article in the online proofing interface will be added to the article before publication, but are not reflected in this PDF proof.

If you would prefer to submit your corrections by annotating the PDF proof, please download and submit an annotatable PDF proof by clicking the link below.

 [Annotate PDF](#)



CJC Open ■ (2021) 1–9

## Original Article

# In-hospital Outcomes of Infective Endocarditis from 1978 to 2015: Analysis Through Machine-Learning Techniques

Plinio Resende, Jr, MD, MSc,<sup>a</sup> Claudio Querido Fortes, MD, PhD,<sup>b</sup>

Emilia Matos do Nascimento, PhD,<sup>c</sup> Catarina Sousa, MD,<sup>d</sup>

Natalia Rodrigues Querido Fortes, MD,<sup>e</sup> Diego Centenaro Thomaz, MD,<sup>f</sup>

Basilio de Bragança Pereira, PhD,<sup>g</sup> Fausto J. Pinto, MD, PhD,<sup>d</sup> and

Glauca Maria Moraes de Oliveira, MD, PhD<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Cardiology/ICES, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>b</sup> Department of Infectious Diseases, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>c</sup> Department of Statistics/UEZO, State University Center of West Zone, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>d</sup> Faculty of Medicine, University of Lisbon, Lisbon, Portugal

<sup>e</sup> Clementino Fraga Filho Hospital, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>f</sup> School of Medicine, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>g</sup> Department of Statistics/ICES, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

## ABSTRACT

**Background:** Early identification of patients with infective endocarditis (IE) at higher risk for in-hospital mortality is essential to guide management and improve prognosis.

**Methods:** A retrospective analysis was conducted of a cohort of patients followed up from 1978 to 2015, classified according to the modified Duke criteria. Clinical parameters, echocardiographic data, and blood cultures were assessed. Techniques of machine learning, such as the classification tree, were used to explain the association

## RÉSUMÉ

**Contexte :** Le dépistage précoce des patients atteints d'endocardite infectieuse (EI) présentant un risque élevé de mortalité à l'hôpital est essentiel pour orienter la prise en charge et améliorer le pronostic.

**Méthodologie :** Une analyse rétrospective a été réalisée sur une cohorte de patients suivis de 1978 à 2015 et classés selon les critères de Duke modifiés. Les paramètres cliniques, les données des échocardiographies et les hémocultures ont été évalués. Des techniques d'apprentissage automatique, comme l'arbre de classification,

Infective endocarditis (IE) is a relatively uncommon pathology, and several questions related to it remain unanswered, such what the impact is of its initial presentation on in-hospital mortality, what the risk of surgical treatment is, especially in the presence of neurologic complications, and how complications interact to explain disease prognosis.<sup>1,2</sup> The varied clinical spectrum of IE, and the great potential

for complications, in addition to the scarcity of randomized clinical trials on IE, ensures that it remains a prognostic challenge.

Despite the unquestionable diagnostic and therapeutic advances in the management of IE in past decades, its prognosis remains unclear, with high mortality rates.<sup>1-3</sup> According to some studies,<sup>3-6</sup> the epidemiologic profile of IE evolved in the past decade, tending toward more severe clinical presentations. Most studies<sup>3,4,7-9</sup> of IE have assessed the influence of clinical complications on the course of the disease. One of those studies, from Duke University, has identified the following independent risk factors for death: diabetes, *Staphylococcus aureus*, Apache II score, and embolic events. More recently, a score has been designed to predict mortality, and 7 parameters (systolic blood pressure, heart failure, age, renal function, pneumonia, elevated peak C-reactive protein, and non-intravenous drug abuse [SHARPEN]) were

Received for publication June 1, 2021. Accepted August 2, 2021.

**Ethics Statement:** This study was submitted to and approved by the Clementino Fraga Filho Hospital Committee on Ethics and Research (CONEP # 996 2001).

Corresponding author: Dr Plinio Resende C., Jr, Av Lucio Costa, 3602 Bloco 2/1304, Rio de Janeiro- CEP 22630-010, Brazil. Tel.: (55) 21996086978; fax: (55)2124969072.

E-mail: [plinio.resende@rededor.com.br](mailto:plinio.resende@rededor.com.br)

See page 8 for disclosure information.

<https://doi.org/10.1016/j.cjco.2021.08.017>

2589-790X/© 2021 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of the Canadian Cardiovascular Society. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

between clinical characteristics and in-hospital mortality. Additionally, the log-linear model and graphical random forests (GRaFo) representation were used to assess the degree of dependence among in-hospital outcomes of IE.

**Results:** This study analyzed 653 patients: 449 (69.0%) with definite IE; 204 (31.0%) with possible IE; mean age,  $41.3 \pm 19.2$  years; 420 (64%) men. Mode of IE acquisition: community-acquired (67.6%), nosocomial (17.0%), undetermined (15.4%). Complications occurred in 547 patients (83.7%), the most frequent being heart failure (47.0%), neurologic complications (30.7%), and dialysis-dependent renal failure (6.5%). In-hospital mortality was 36.0%. The classification tree analysis identified subgroups with higher in-hospital mortality: patients with community-acquired IE and peripheral stigmata on admission; and patients with nosocomial IE. The log-linear model showed that surgical treatment was related to higher in-hospital mortality in patients with neurologic complications.

**Conclusions:** The use of a machine-learning model allowed identification of subgroups of patients at higher risk for in-hospital mortality. Peripheral stigmata, nosocomial IE, absence of vegetation, and surgery in the presence of neurologic complications are predictors of fatal outcomes in machine learning-based analysis.

independently associated with inpatient mortality.<sup>9</sup> However, there is a scarcity of studies<sup>6,10</sup> on the impact of patient characteristics at the time of diagnosis, which are associated with complications and in-hospital mortality.

Recently, artificial intelligence computation techniques have been used in healthcare to assess databases, helping in the interpretation of the association of variables.<sup>11,12</sup> These techniques, known as machine learning, use computational tools that can build algorithms based on the frequency and association of observed data, determining patterns of a disease in relation to its prognosis.<sup>11</sup> These algorithms are built using data extracted from traditional statistical models, determining patterns of associated variables that facilitate understanding of complex diseases and can help in interpretation of traditional statistical data.<sup>11-13</sup> The identification of these variables together can reveal causal dependence among variables not detected by traditional statistics. A current approach extends the traditional machine-learning concept of automated decision-making to learning through data properties.<sup>13</sup> This methodology can help physicians anticipate the prognosis of a disease,<sup>11</sup> especially in IE, for which some questions remain unanswered. To the best of our knowledge, this technique has been applied very little in the field of IE stratification.

The objective of this study is to assess the in-hospital outcomes, complications, and mortality of IE, based on its initial clinical presentations, by using machine-learning techniques.<sup>11-13</sup>

## Materials and methods

### Population studied

Retrospective analysis was performed of a prospective cohort of 653 patients with IE, assessed by a dedicated

ont été utilisées pour expliquer l'association entre les caractéristiques cliniques et la mortalité hospitalière. De plus, le modèle log-linéaire et la représentation graphique en forêts aléatoires ont été utilisés pour évaluer le degré de dépendance entre les résultats hospitaliers et l'EI. **Résultats :** Cette étude a permis d'analyser 653 patients : 449 (69,0 %) avec une EI avérée; 204 (31,0 %) avec une EI possible; âge moyen de  $41,3 \pm 19,2$  ans; 420 (64 %) étaient des hommes. Mode d'acquisition de l'EI : communautaire (67,6 %), nosocomial (17,0 %), indéterminé (15,4 %). Des complications sont survenues chez 547 patients (83,7 %), les plus fréquentes étant l'insuffisance cardiaque (47,0 %), les complications neurologiques (30,7 %) et l'insuffisance rénale dépendante de la dialyse (6,5 %). La mortalité hospitalière était de 36,0 %. L'analyse de l'arbre de classification a permis d'identifier des sous-groupes présentant une mortalité hospitalière plus élevée : les patients présentant une EI communautaire et des stigmates périphériques à l'admission; et les patients présentant une EI nosocomiale. Le modèle log-linéaire a montré que le traitement chirurgical était lié à une mortalité hospitalière plus élevée chez les patients présentant des complications neurologiques.

**Conclusions :** L'utilisation d'un modèle d'apprentissage automatique a permis d'identifier des sous-groupes de patients présentant un risque plus élevé de mortalité à l'hôpital. Les stigmates périphériques, l'EI nosocomiale, l'absence de végétation et la chirurgie en présence de complications neurologiques sont des prédicteurs d'issue fatale dans l'analyse basée sur l'apprentissage automatique.

multidisciplinary IE team, from August 1978 to March 2015, at the Clementino Fraga Filho Hospital (HUCFF) of the Rio de Janeiro Federal University, Rio de Janeiro, Brazil. The HUCFF is a tertiary, university-affiliated hospital, which, over the years, kept an average of 400 hospital beds, with an intensive care unit specializing in cardiology, and a cardiovascular surgery service, providing comprehensive care to patients diagnosed with IE. All patients admitted with the diagnosis of IE were included in this study, except those with a second episode of IE. The diagnosis of IE was based on the modified Duke criteria (definite or possible).<sup>14</sup> Patients included in the study before 2000 were reclassified according to the modified Duke criteria.

The variables were selected with consideration of the population epidemiologic profile, predisposing factors for IE, clinical manifestations, etiologic agents, and main complications. The following variables were analyzed: age, sex, mode of IE acquisition (community-acquired or nosocomial), presence of previous comorbidities, predisposing heart disease, causative microorganism. The clinical signs assessed were fever, cardiac murmur, and presence of peripheral stigmata. Because of the low frequency of embolic phenomena (peripheral emboli, subconjunctival hemorrhages, Janeway lesion) and immune phenomena (Osler's nodules, Roth's spots) in isolation, these were all grouped under the same category of peripheral stigmata. The echocardiographic findings consisted of heart valve disease diagnosis, presence of vegetation on the first transthoracic echocardiography (TTE), and valvar regurgitation  $\geq$  moderate on the first TTE. Ejection fraction was not included in the initial list of collected variables and, therefore, was not retrievable in all cases. Heart failure (HF) was diagnosed based on clinical findings, response to specific therapy, and qualitative echocardiographic analysis of ventricular function. Renal failure consisted of deterioration of

renal function requiring dialysis treatment. All cases of neurologic complications were clinically suspected and confirmed by computed tomography. The dedicated multidisciplinary team collected all data by review of physical charts and confirmed the diagnosis of peripheral stigmata.

The cohort was analyzed as a total dataset and as divided into 2 groups, according to time period (1978-1999 and 2000-2015), because of the modification to the Duke criteria for IE diagnosis<sup>14</sup> and the development of new technologies, such as automated microbiology techniques,<sup>15</sup> new culture media, and the advent of echocardiography devices with more diagnostic resources.<sup>16</sup>

This study was submitted to and approved by the HUCFF Committee on Ethics and Research (CONEP # 996 2001). Anonymization hinders the tracking of patients.

### Statistical analysis

The characteristics of the population were described as mean and standard deviation for continuous variables, and as frequency and percentage for categorical variables. Logistic regression analysis was used to determine the independent variables associated with in-hospital mortality; this analysis was followed by elastic-net regularization to initially identify the variables related to the outcome. Final logistic regression was then estimated by use of maximum likelihood. Classification tree,<sup>17,18</sup> a nonparametric statistical tool and a machine-learning technique, was used to analyze factors related to outcome. To assess the dependence degree between the variables (complications and death), the log-linear model and graphical random forests (GRaFo)<sup>19</sup> representation, another technique of machine learning, were applied. The weight of the association of outcomes was determined by Cramer's V coefficient (modification of the contingency coefficient). The 5% significance level and 95% confidence interval were adopted. For statistical analysis and implementation of the classification trees, the Partykit package in R software: R Core Team (2019) was used. For implementation of the GRaFo representation, the igraph software package for complex network research was used.<sup>19</sup>

### Results

This study population comprised 653 patients, 449 of whom (69.0%) met the diagnostic criteria for definite IE, and 204 of whom (31.0%) met the diagnostic criteria for possible IE. From the total sample, 13 patients were excluded because they were transferred to another hospital, which hindered their follow-up. Table 1 shows the general characteristics of this study population.

The patients' mean age was  $41.3 \pm 19.2$  years, and 420 (64%) were male. Community-acquired IE was diagnosed in 442 patients (67.6%), and nosocomial IE in 113 (17%). Comorbidities were present in 189 patients (29%); the most prevalent were dialysis-dependent renal failure (DRF), affecting 53 patients (8%), and diabetes, affecting 49 patients (7.5%). Predisposing heart disease was identified in 348 patients (53%); the most frequent types were congenital heart disease (bicuspid aortic valve and mitral prolapse) in 134 patients (20%) and rheumatic heart valve disease in 52 patients (8%). In this study, all cases of mitral prolapse were

classified as congenital disease, although most of them could be categorized as degenerative disease.

Regarding clinical presentation, fever was present in 561 patients (86%), cardiac murmur in 544 (83%), and peripheral stigmata in 188 (28.7%). Blood cultures were positive in 361 patients (55%), negative in 260 (40%), and inconclusive in 32 (5%). The distribution of the causative microorganisms was as follows: *S. aureus*, 114 patients (17.5%); *Streptococcus viridans*, 99 (15%); *Enterococcus faecalis*, 39 (6%); *Streptococcus gallolyticus*, 20 (3%); and others, 90 (13.7%). The distribution of affected heart valves was as follows: mitral valve, 271 patients (41%); aortic valve, 148 patients (22%); tricuspid valve, 60 patients (9%). Prosthetic IE was diagnosed in 75 patients (11%), and 97 patients (14.8 %) had more than one valve affected.

Complications were identified in 547 (83.7%) patients, and the most frequent were as follows: HF, 309 patients (47%); neurologic complications, 201 patients (30.7%), such as embolic stroke (14%), infectious neurologic complications (10.5%), and hemorrhagic stroke (6.2%); embolism to other organs, 90 patients (13.7%); and DRF, 43 patients (6.5%). Surgical treatment was performed in 196 patients (30%), and the in-hospital mortality rate was 36%. Table 2 shows the complications and outcomes of the cohort studied.

Differences in the general characteristics of the study population divided into 2 periods (Table 1) were that the 2000-2015 patients were older, had a higher prevalence of nosocomial IE, had a higher frequency of comorbidities and prosthetic IE, and had more than one heart valve affected. In addition, in the 2000-2015 group, a greater number of positive blood cultures and definite IE diagnoses according to Duke criteria were identified, and *E. faecalis* was the causative microorganism more often. Regarding complications and outcomes in the whole cohort (Table 2), the prevalence of DRF, the frequency of surgical treatment, and the in-hospital mortality showed an increase after 2000.

Logistic regression after elastic-net regularization evidenced the following independent variables associated with in-hospital mortality: fever, age ( $> 53$  years), mode of IE acquisition, presence of peripheral stigmata, absence of vegetation on the first TTE, and IE diagnosis based on Duke criteria. The classification tree selected subgroups of patients with similar characteristics, building an algorithm that identified patients with distinct mortality rates (Fig. 1). The presence of fever, community-acquired IE, and peripheral stigmata ( $n = 165$ ) identified a significant subgroup of patients with fatal outcome (36.4%). The classification tree was able to immediately distinguish the group with peripheral stigmata as having high mortality. In the absence of peripheral stigmata, other variables selected 2 subgroups with high mortality as follows: 43.5% mortality for patients with community-acquired IE, definite IE diagnosis according to Duke criteria, and age  $> 53$  years ( $n = 62$ ); and 38.9% mortality for patients with community-acquired IE, definitive IE diagnosis, age  $< 53$  years, and absence of vegetation on the first TTE ( $n = 36$ ). Another subgroup presenting high mortality (51.5%) was that of patients with fever and nosocomial endocarditis ( $n = 68$ ).

Figure 2 (graphical log-linear model and GRaFo representation) shows the degree of dependence between the variables (complications and death). The weights on the edges



**Table 1.** General characteristics of the whole population studied (1978-2015), and divided into 2 groups according to time periods (1978-1999 and 2000-2015)

Variable	1978–2015	1978–1999	2000–2015	<i>P</i> ( $\neq$ in the 2 periods)
Number of patients	653 (100)	452 (69.2)	201 (30.8)	< 0.0001
Male sex	420 (64.3)	289 (63.9)	131 (65.1)	0.7610
Age, y	41.3 $\pm$ 19.2	37.5 $\pm$ 18.6	49.7 $\pm$ 17.8	< 0.0001
Hospital length of stay, d	48.3 $\pm$ 51.1	41.4 $\pm$ 57.1	61.2 $\pm$ 69.7	0.6390
$\Delta t$ surgery,* d	18.4 $\pm$ 21.0	15.2 $\pm$ 18.6	23.8 $\pm$ 23.3	0.0060
<b>Mode of acquisition</b>				
Community-acquired	443 (67.8)	314 (69.4)	129 (64.1)	0.1816
Nosocomial	113 (17.3)	43 (17.0)	70 (34.8)	< 0.0001
Undetermined	97 (14.8)	95 (21.0)	2 (1.0)	< 0.0001
<b>Comorbidities</b>				
Diabetes	189 (28.9)	108 (23.8)	81 (40.2)	< 0.0001
DRF	49 (7.5)	22 (4.8)	27 (13.0)	< 0.0001
HIV	53 (8.1)	15 (3.3)	38 (18.9)	< 0.0001
HIV	23 (3.5)	16 (3.5)	7 (3.4)	0.9710
<b>Predisposing heart disease</b>				
Congenital heart disease	348 (53.2)	237 (52.4)	111 (55.2)	0.5090
Rheumatic valve disease	134 (20.5)	98 (21.6)	36 (17.9)	0.2710
Rheumatic valve disease	52 (7.9)	31 (12.3)	21 (10.4)	0.1180
<b>Clinical presentation</b>				
Fever	561 (85.9)	404 (89.3)	157 (78.1)	< 0.0001
Cardiac murmur	544 (83.3)	389 (86.0)	155 (77.1)	0.0050
Peripheral stigmata	188 (28.7)	144 (31.8)	44 (21.8)	0.0090
<b>Blood cultures</b>				
Positive	361 (55.2)	226 (50.0)	135 (67.1)	< 0.0001
Negative	260 (39.8)	197 (43.5)	63 (31.3)	0.0032
Unconclusive	32 (5.3)	29 (6.4)	3 (1.5)	0.0071
<b>Microorganisms</b>				
<i>Staphylococcus aureus</i>	114 (17.4)	80 (17.6)	34 (16.9)	0.8076
<i>Streptococcus viridans</i>	99 (15.1)	70 (15.4)	29 (14.4)	0.7277
<i>Enterococcus faecalis</i>	39 (5.9)	15 (3.3)	24 (11.9)	< 0.0001
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	20 (3.0)	12 (2.6)	8 (4.0)	0.3643
Others	90 (13.7)	50 (11.0)	40 (19.9)	0.0025
<b>Echocardiography</b>				
Valve regurgitation $\geq$ moderate	356 (54.5)	239 (52.8)	117 (58.2)	0.2070
Vegetation on the 1st TTE	452 (69.2)	302 (66.8)	150 (74.6)	0.0460
<b>Endocarditis site</b>				
Mitral valve	271 (41.5)	186 (41.1)	85 (42.2)	0.7853
Aortic valve	148 (22.6)	110 (24.3)	38 (18.9)	0.1260
Tricuspid valve	60 (9.1)	48 (10.6)	12 (5.9)	0.0576
Prosthesis	75 (11.4)	31 (6.8)	44 (21.8)	< 0.0001
Intravascular device	6 (0.9)	1 (0.2)	5 (2.4)	0.0051
More than 1 valve	97 (14.8)	54 (11.9)	43 (21.3)	0.0020
<b>IE diagnosis based on Duke criteria</b>				
Definite	449 (68.7)	293 (64.8)	156 (77.3)	0.0013
Possible	204 (31.2)	159 (35.1)	45 (22.3)	0.0013

Values are n (%) or mean ( $\pm$  SD), unless otherwise indicated.

DRF, dialysis-dependent renal failure; HIV, human immunodeficiency virus; TTE, transthoracic echocardiography.

\*  $\Delta t$  surgery: time elapsed from admission to surgery.

correspond to Cramer's V coefficients, a measure of dependence between discrete variables. Figure 2 shows a 2-by-2 interaction (blue lines) and a 3-by-3 interaction (red lines) of dependent variables. In the analysis of the whole cohort (Fig. 2A), HF was associated with DRF and surgical treatment. Neurologic complications, HF, and DRF were associated with mortality. On the 3-by-3 interaction of mortality, surgical treatment, and neurologic complications, a greater dependence between mortality and neurologic complications was observed. Separate analysis for the 1978-1999 group (Fig. 2B) and the 2000-2015 group (Fig. 2C) shows, for the former, a 3-by-3 dependence relationship of surgical treatment, mortality, and neurologic complications. The highest degree of dependence was observed between mortality and neurologic complications. In addition, the dependence relationships found in Figure 2A and Figure 2B are the same, differing only in regard to the Cramer's V coefficients. In the 2000-2015 group (Fig. 2C), there is a dependence

relationship between surgical treatment and mortality, conditioned to the presence of HF and of the other variables.

## Discussion

IE is a relatively uncommon cardiovascular disease. Despite all the diagnostic and therapeutic advances regarding IE, its prognosis remains unclear, with a mean in-hospital mortality of 20% in developed countries<sup>1-3</sup> and as much as 40% in developing countries.<sup>20</sup> In this cohort of patients, the hospital mortality rate was 36%. It was higher than that reported for developed countries, but within the range reported for developing countries,<sup>20</sup> and it was similar to that of a recently published Italian cohort (37.5%).<sup>21</sup> The elevated mortality rate in this cohort can be explained by the severity of the patients' conditions, in comparison to the population profiles from the studies conducted in developed countries. Still, being a tertiary reference centre for infectious disease management

**Table 2. Complications of infective endocarditis in the population studied (1978-2015) and divided into 2 groups according to time period (1978-1999 and 2000-2015)**

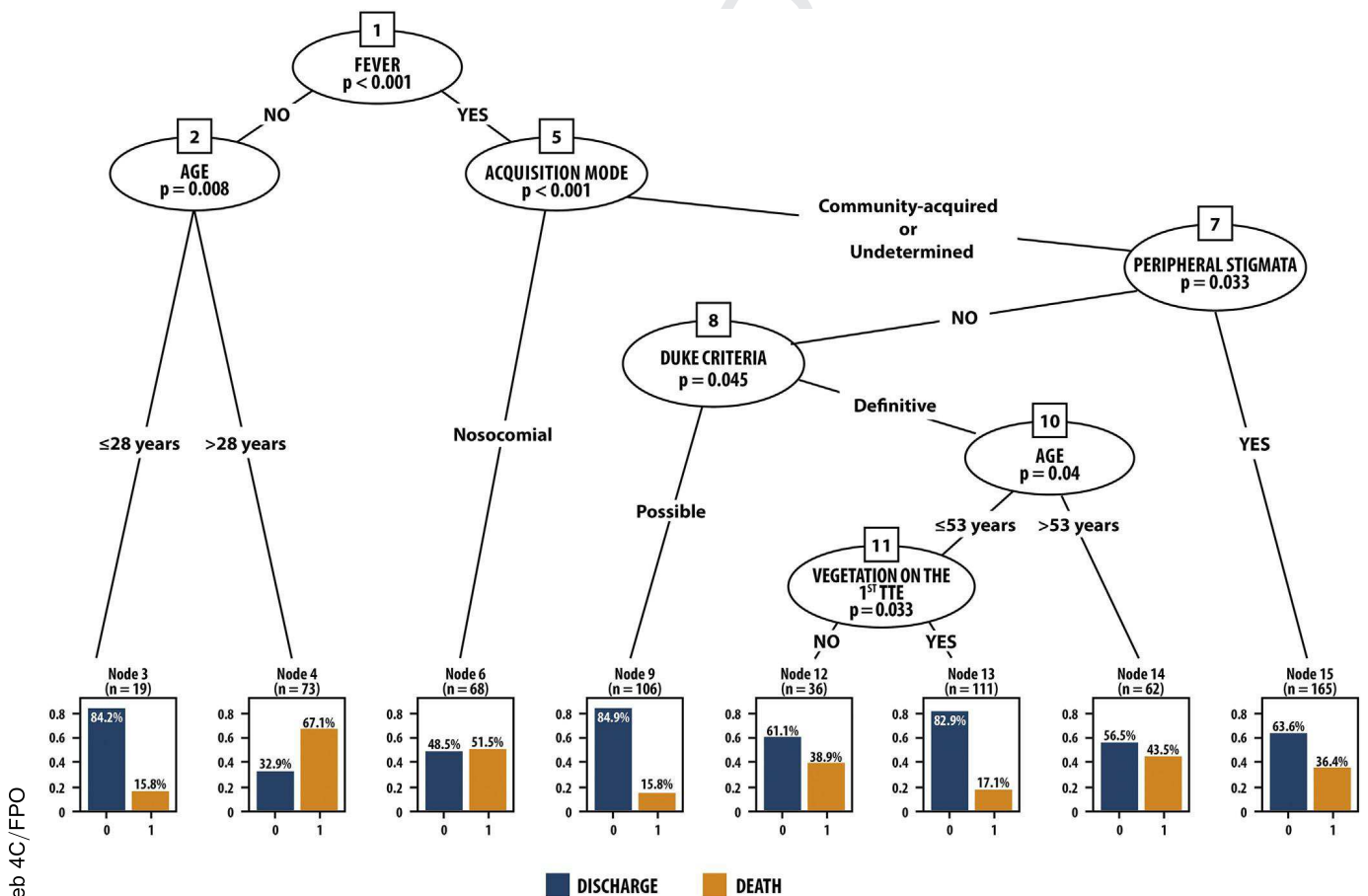
Variable	1978-2015 N = 653	1978-1999	2000-2015	P (≠ in the 2 periods)
Presence of complication	547 (83.7)	379 (83.8)	168 (83.5)	0.9320
Heart failure	309 (47.3)	219 (48.4)	90 (44.7)	0.3850
Neurological complication	201 (30.7)	147 (32.5)	54 (26.8)	0.1480
Embolic stroke	91 (13.9)	56 (12.3)	35 (17.4)	0.0870
Hemorrhagic stroke	41 (6.2)	25 (5.5)	16 (7.9)	0.2380
Embolization to other organs	90 (13.7)	63(13.9)	27 (13.4)	0.8630
Dialysis-dependent renal failure	43 (6.5)	17 (3.7)	26 (12.9)	< 0.0001
Surgical treatment	196 (30.0)	123 (27.2)	73 (36.3)	0.0190
Outcome (in-hospital mortality)	235 (36.0)	157 (34.7)	78 (38.8)	0.0240

Values are n (%), unless otherwise indicated.

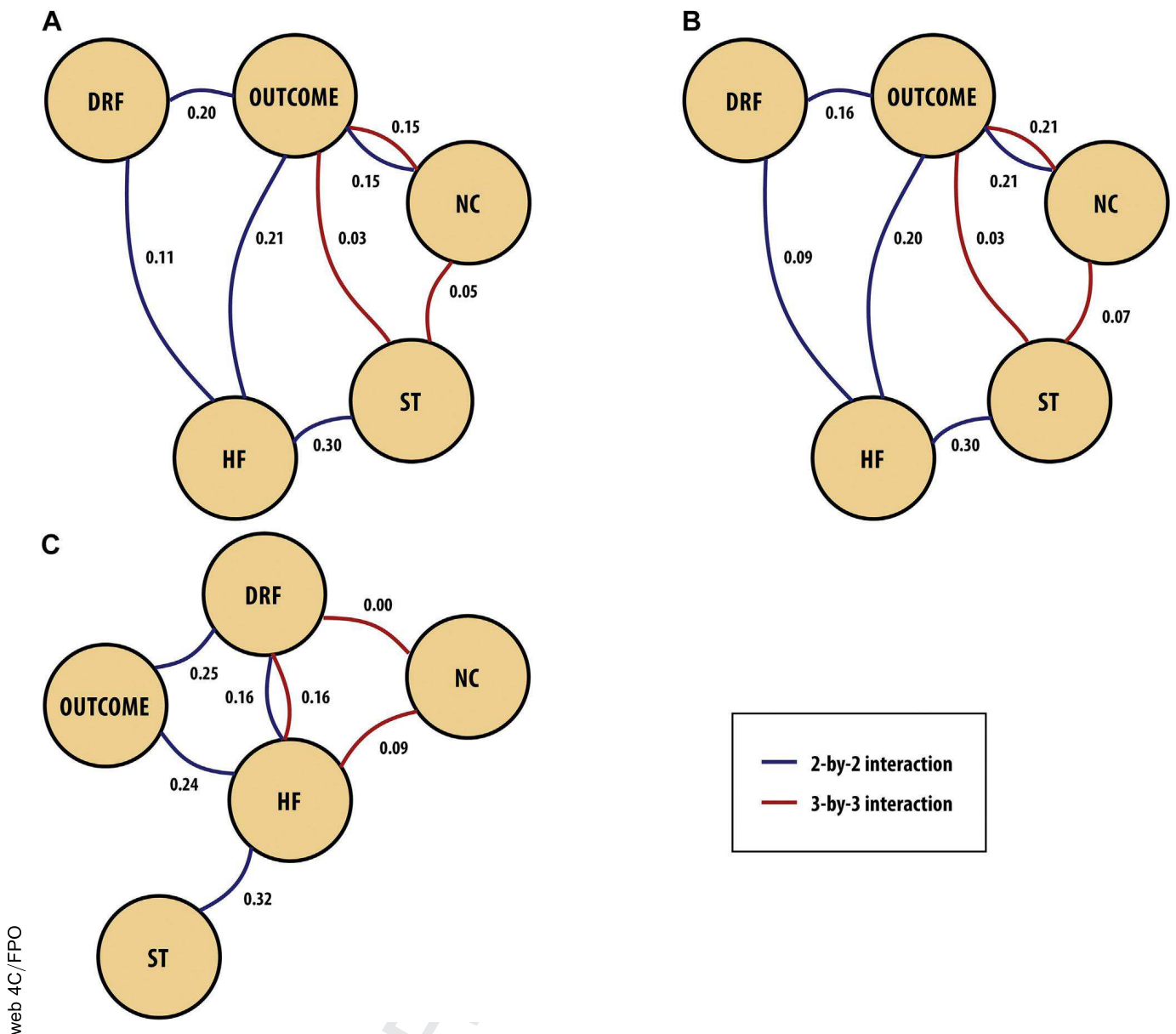
could explain this higher mortality rate, owing to the presence of an inherent selection bias toward more severe disease.

Some findings in this study were similar to those of other studies,<sup>2,22</sup> such as fever and cardiac murmur as frequent clinical presentations, predominance of male patients, and presence of predisposing conditions, the most frequent being impairment of the mitral valve followed by impairment of the aortic valve, as published in the International Collaboration on Endocarditis—Prospective Cohort Study (ICE-PCS)<sup>1</sup> and

in a systematic review recently published.<sup>23</sup> However, this study population was characterized by the involvement of younger individuals and a significant prevalence of rheumatic disease, similar to the findings of other Brazilian cohorts.<sup>7-9</sup> Regarding blood culture, a positive result was found less frequently than in the recent report from the Euro-Endo (European infective endocarditis) registry.<sup>3</sup> The possible causes for that difference were the previous use of antimicrobials and causative microorganisms that did not grow in



**Figure 1.** Classification tree. Interaction between variables: fever, age, peripheral stigmata, vegetation on the first transthoracic echocardiography (TTE), mode of acquisition, Duke criteria. Hospital discharge = 0; death = 1 (terminal nodes). The variables were grouped in the classification tree, allowing the identification of subgroups of patients with similar characteristics, for whom different mortality rates were found: Node 15 = fever + community-acquired infective endocarditis (IE) + peripheral stigmata (n = 165), 36.4% mortality; Node 14 = fever + community-acquired IE + definite IE diagnosis + age > 53 years (n = 62), 43.5% mortality; Node 12 = fever + community-acquired IE + definitive IE diagnosis + age < 53 years + absence of vegetation on the first TTE (n = 36), 38.9% mortality; Node 6 = fever + nosocomial IE (n = 68), 51.5% mortality.



web 4C/FPO

**Figure 2.** Graphical log-linear model and graphical random forests (GRaFo) representation. **(A)** 1978-2015, **(B)** 1978-1999, and **(C)** 2000-2015. <sup>045</sup> The weights on the edges correspond to Cramer's V coefficients (V). Outcome = death. This representation assesses the degree of dependence between the variables (complications and death). In the analysis of **(A)** the whole cohort, for the 2-by-2 interaction (**blue lines**), heart failure (HF) was associated with dialysis-dependent renal failure (DRF) ( $V = 0.11$ ) and with surgical treatment (ST) ( $V = 0.30$ ). Neurologic complications (NC), HF, and DRF were associated with mortality ( $V = 0.21, 0.20, 0.15$ , respectively). For the 3-by-3 interaction (**red lines**) of mortality, ST, and NC, a greater dependence between mortality and NC ( $V = 0.15$ ) was observed. The dependence relationships found in **(A)** and **(B)** are the same. In the 2000-2015 group **(C)**, there is a dependence relationship between surgical treatment and mortality, conditioned to the presence of HF and of the other variables.

the routine culture media.<sup>15,24</sup> In this cohort, the most prevalent microorganisms were *S. aureus* and *S. viridans*, similar to results reported in the literature.<sup>1,3,7-9,23</sup> A smaller number of patients were diagnosed with definite IE, based on the modified Duke criteria,<sup>14</sup> than the number reported in the literature.<sup>1,3</sup> This difference might be explained by the fact that our cohort was initiated when neither high-definition echocardiography nor more efficient microbiological blood culture techniques were available, and those methods are the cornerstone of the diagnosis of definitive IE.<sup>14</sup> New imaging criteria, such as radiolabeled white blood cell single-photon

emission computed tomography (SPECT)/computed tomography and computed tomography, have been included in the 2015 European Society of Cardiology Guidelines for the Management of IE, aimed at increasing diagnostic sensitivity.<sup>2</sup> For this cohort, those imaging techniques were not available, so they could not be applied.

The rates of the major complications reported in this study, such as HF, neurologic complications, and DRF, are similar to those reported in other studies,<sup>1,2,22,23</sup> and HF was the most prevalent (47% of the cases). In this study, 30% of the patients underwent surgery, whereas, in some cohorts, up



to 50% of the patients have undergone surgery.<sup>25-27</sup> The literature shows a trend that early indication of surgery to correct valvular dysfunction in IE is a factor in a better prognosis.<sup>25-28</sup>

The early recognition of factors associated with mortality is paramount to improve IE prognosis. The use of artificial intelligence methodologies, such as the classification tree<sup>17,18</sup> and the GRaFo representation,<sup>19</sup> allowed the identification of subgroups at higher risk for mortality, based on specific characteristics in the initial presentation of IE, and for development of complications over the course of disease. Few studies have assessed the impact of the initial clinical presentation of IE on prognosis.<sup>6,10</sup> Therefore, in addition to the parametric methodology, a nonparametric analysis—the classification tree—was used to identify factors on hospital admission that could be associated with unfavourable outcome during hospitalization. Decision and classification trees represent a methodology capable of dividing the sample studied into subgroups with characteristics in common.<sup>17,18</sup> Considering the wide variety of IE clinical manifestations, use of a classification tree to group those characteristics, facilitating their association with the IE outcome, can be helpful in clinical practice.

The presence of peripheral stigmata on the initial clinical presentation identified a subgroup of patients with high in-hospital mortality. On the classification tree analysis, the subgroup of patients with community-acquired IE who, on hospital admission, already had fever and peripheral stigmata, had a high in-hospital mortality rate (36.4%). In the absence of peripheral stigmata, other variables, such as the diagnosis of definite IE, age > 53 years, and absence of vegetation on the first TTE, were associated with higher mortality (43.5%). On the other hand, patients with the diagnosis of possible IE, based on the Duke criteria, had a lower mortality rate (15.1%), similar to that of patients under the age of 53 years who had a vegetation on the first TTE (17.1%). Probably the absence of vegetation on the first TEE delays the beginning of antibiotic treatment, with prognosis consequences. The subgroup of patients with nosocomial IE had the highest mortality rate (51.5%), probably because they had more severe IE. The Duke criteria used to diagnose IE might indicate prognosis, a finding not reported in the literature. Favouring this hypothesis, and based on the classification tree, the presence of peripheral stigmata, considered a minor criterion for the diagnosis of IE, was an early marker of in-hospital mortality.

Analysis of the association of IE complications and in-hospital mortality, using the GRaFo representation, showed that HF, neurologic complications, and DRF were related to in-hospital mortality. Surgical treatment is related to mortality, conditioned to the presence of HF, neurologic complications, and DRF, and the degree of dependence on neurologic complications was greater. Considering that early surgical indication has been increasingly recommended in the literature,<sup>25-31</sup> our finding suggests that surgery should be postponed in patients with neurologic complications. In this study, embolic, infectious, and hemorrhagic neurologic complications were analyzed together, which did not allow us to determine their individual influence on surgical mortality. In addition, the current literature is ambiguous regarding the safety of cardiopulmonary bypass in patients with recent neurologic injury, particularly in those with hemorrhagic

lesions or with ischemic lesions at high risk for hemorrhagic transformation.<sup>31</sup> Furthermore, other series show that early cardiac surgery after ischemic stroke alone is not contraindicated.<sup>29,32</sup> Future studies are needed to better assess the impact of stroke on the surgical prognosis of patients with IE.

In this cohort, the surgical treatment isolated did not increase in-hospital mortality. One cannot rule out the possibility that the higher severity of the disease selected the patients who might have a better outcome with surgical treatment. Despite the 2 great advances in diagnosis of IE—that is, 2-dimensional/transesophageal echocardiography and automated blood cultures—mortality from IE has not substantially decreased over the years. This lack of change might be due to the higher complexity of the patients hospitalized, higher prevalence of invasive devices, and the selection of resistant pathogens owing to the widespread use of antimicrobials, with higher probability of complications.

One of the greatest challenges in the treatment of IE is beginning antimicrobial therapy based on signs and symptoms; however, for any more severe infectious pathology, the early use of antimicrobials impacts the outcome.<sup>1-3,22,33,34</sup> This study can recommend the early start of antimicrobial therapy, according to the guidelines<sup>2,22</sup> for the management of IE, based on the finding of peripheral stigmata, because their association with increased in-hospital mortality has been well demonstrated. The classification tree provided an image of the problem and allowed the identification of a minor diagnostic criterion of IE as a predictor of mortality. The need to increase the sensitivity of the diagnostic criteria of IE is evident, because of the high mortality still associated with this pathology.<sup>1-3,20,21,33-35</sup>

This study identified the epidemiologic profile change of patients with IE from 2000 on, which has been reported in other studies.<sup>3-5,33,36-38</sup> This study found higher prevalence of comorbidities and nosocomial IE, higher frequency of prosthetic valve IE, and an increase in both positive blood cultures and number of surgeries. Regarding the causative microorganisms, *E. faecalis* was increasingly identified, being more often associated with nosocomial IE and having a greater potential for complications, both systemic and related to valvular lesion.<sup>39</sup>

## Limitations

Some limitations of this study should be considered. The long follow-up period for this cohort did not allow data on some echocardiographic parameters to be recovered, such as vegetation size, presence/absence of abscess, and left ventricular ejection fraction. The rate of positive blood cultures was lower than that reported in the literature, but this has been questioned recently in a Spanish study<sup>37</sup> that found no relation between negative blood culture and mortality. Bias of selection of patients with surgical indication might have occurred, as some patients were not submitted to surgery because of their clinical severity. A cohort with a duration this long and from one single centre is influenced by diagnostic limitations and therapeutic availabilities in each follow-up period. However, it better reflects the systematization of treatment by a multidisciplinary team from one single centre. This study, of those published to date, is one of the largest cohorts of patients with IE from a single centre who were prospectively followed up by a multidisciplinary team

dedicated to IE. Because of the complex nature of IE, these factors are much valued in the major international guidelines.<sup>2,22</sup>

Machine-learning techniques are promising tools that, through the recognition of common patterns of the characteristics of a disease, can assist in improving understanding of complex pathologies, such as EI.

### Conclusions

In this large cohort of patients with IE, by using machine learning-based analysis, subgroups were identified with the following common characteristics that correlated with increased in-hospital mortality: peripheral stigmata, nosocomial IE, absence of vegetation, and surgery in the presence of neurologic complications. Machine learning can add value to better our clinical judgement in the field of rare diseases.

### Acknowledgement

We are grateful to Stela Maris Costalonga, MD, who helped translate this article.

### Funding Sources

The authors have no sources of funding to declare.

### Disclosures

The authors have no conflicts of interest to disclose.

### References

- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: The International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169:463-73.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes Manuel J, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis (ESC). *Eur Heart J* 2015;36:3075-23.
- Habib G, Erba B, Lung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2019;40:3222-33.
- Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008;47:1287-97.
- Wang A, Gaca J, Chu VH, et al. Management considerations in infective endocarditis: a review. *JAMA* 2018;320:72-83.
- Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004;109:1745-9.
- Marques A, Cruz I, Caldeira D, et al. Fatores de risco para mortalidade hospitalar na endocardite infecciosa. *Arq Bras Cardiol* 2020;114:1-8.
- Damasco PV, Correal J, Campos A, et al. Epidemiological and clinical profile of infective endocarditis at a Brazilian tertiary care center: an eight-year prospective study. *Rev Soc Bras Med Trop* 2019;52:e2018375.
- Chee QZ, Tan YB, Ngiam JN, et al. The SHARPEN clinical risk score predicts mortality in patients with infective endocarditis: an 11-year study. *Int J Cardiol* 2015;191:273-6.
- Nunes MCP, Guimarães Junior MH, Pinto PH, et al. Outcomes of infective endocarditis in the current era: early predictors of a poor prognosis. *Int J Infect Dis* 2018;68:102-7.
- Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine learning in medicine. *N Engl J Med* 2019;380:1347-58.
- Chen C. Ascent of machine learning in medicine. *Nat Mater* 2019;18:407.
- Beam AL, Kohane IS. Big data and machine learning in health care. *JAMA* 2018;319:1317-8.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-8.
- Liesman R, Pritt B, Maleszewski J, Parel R. Laboratory diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 2017;55:2599-608.
- Habib G, Badano L, Tribouilloy C, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:202-19.
- Venkatasubramanian A, Wolfson J, Mitchell N, et al. Decision trees in epidemiological research. *Emerg Themes Epidemiol* 2017;14:11.
- Lemon S, Roy J, Clark M, Friedmann P. Classification and regression tree analysis in public health: methodological review and comparison with logistic regression. *Ann Behav Med* 2003;26:172-81.
- Csardi G, Nepusz T. The igraph software package for complex network research. Available at: <https://igraph.org>. Accessed xxxx.
- Njuguna B, Gardner A, Karwa R, Delahaye F. Infective endocarditis in low- and middle-income countries. *Cardiol Clin* 2017;35:153-63.
- Serra N, Colomba C, Di Carlo P, et al. Infective endocarditis: preliminary results of a cohort study in the southern Italian population. *Cureus* 2020;12:e8338.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:2440-92.
- Sousa C, Ribeiro R, Pinto F. The burden of infective endocarditis in Portugal in the last 30 years—a systematic review of observational studies. *Revista Portug Cardiol* 2021;40:205-17.
- Houpikian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine* 2005;84:162-73.
- Cahil TI, Prendergast B. Infective endocarditis. *Lancet* 2016;387:882-93.
- Martínez A, Calderón-Parra J, Miró J, et al. Effect of the type of surgical indication on mortality in patients with infective endocarditis who are rejected for surgical intervention. *Int J Cardiol* 2019;282:24-30.
- Lamas C. Endocardite infecciosa: ainda uma doença mortal. *Arq Bras Cardiol* 2020;114:9-11 [in Spanish].
- Kang DH, Kim YJ, Kim SH, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012;366:2466-73.
- Barsic B, Dickerman S, Krajcinovic V, et al. Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clin Infect Dis* 2013;56:209-17.
- Tleyjeh I, Ghomrawi H, Steckelberg J, et al. The impact of valve surgery on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Circulation* 2007;115:1721-8.

- 721 31. Bonaros N, Czerny M, Pfausler B, et al. Infective endocarditis and  
722 neurologic events: indications and timing for surgical interventions. *Eur*  
723 *Heart J Suppl* 2020;22(Suppl M):M19-25. 766
- 724 32. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, et al. Outcomes for endocarditis  
725 surgery in North America: a simplified risk scoring system. *J Thorac*  
726 *Cardiovasc Surg* 2011;141:98-106. 767
- 727 33. Chambers H, Bayer A. Native-valve infective endocarditis. *N Engl J Med*  
728 2020;383:567-76. 768
- 729 34. Nunes M, Gelape C, Ferrari T. Profile of infective endocarditis at a  
730 tertiary care center in Brazil during a seven-year period: prognostic factors  
731 and in-hospital outcome. *Int J Infect Dis* 2010;14:e394-8. 769
- 732 35. Cahill T, Baddour L, Habib G, et al. Challenges in infective endocarditis.  
733 *J Am Coll Cardiol* 2017;69:325-44. 770
- 734 36. San Román JA, Vilacosta I, López J, Sarriá C. Critical questions about  
735 left-sided infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1068-76. 771
- 736 37. Ferrera C, Vilacosta I, Fernandez C, et al. Reassessment of blood culture-  
737 negative endocarditis: its profile is similar to that of blood culture-positive  
738 endocarditis. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:891-900. 772
- 739 38. Selton-Suty C, Marie Célaré M, Moing V, et al. Preeminence of  
740 *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based  
741 survey. *Clin Infect Dis* 2012;54:1230-9. 773
- 742 39. Dahl A, Rasmussen R, Bundgaard H, et al. *Enterococcus faecalis* infective  
743 endocarditis. A pilot study of the relationship between duration of  
744 gentamicin treatment and outcome. *Circulation* 2013;127:1810-7. Q4 774
- 745 775
- 746 776
- 747 777
- 748 778
- 749 779
- 750 780
- 751 781
- 752 782
- 753 783
- 754 784
- 755 785
- 756 786
- 757 787
- 758 788
- 759 789
- 760 790
- 761 791
- 762 792
- 763 793
- 764 794
- 765 795
- 796
- 797
- 798
- 799
- 800
- 801
- 802
- 803
- 804
- 805
- 806
- 807
- 808
- 809
- 810





UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho  
Faculdade de Medicina  
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

CEP - MEMO - n.º 517/01

Rio de Janeiro, 12 de setembro de 2001.

Do : Secretário do CEP

A(o) : Sr.(a) Pesquisador(a): Prof. Claudio Querido Fortes

Assunto: Aprovação de projeto pela CONEP/MS

Referência: Projeto n.º 029/01-CEP

Título: "Estudo colaborador internacional de endocardite infecciosa"

Sr.(a) Pesquisador(a),

Encaminho à V.S.<sup>a</sup>, em anexo, cópia do Parecer n.º 986/2001, recebido em 12/09/01, o qual, informa a **APROVAÇÃO** do Projeto acima referenciado, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

Outrossim, solicito que V. Sa. apresente a este Comitê, oportunamente, o relatório anual e/ou final sobre o desenvolvimento das atividades relacionadas ao referido projeto.

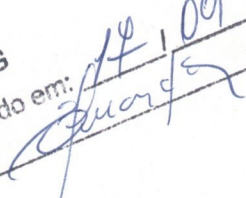
Atenciosamente,

  
Mario Teixeira Antonio - Secretário

CCM/DG

Recabido em:

Por:

14/09/2001  






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

**PARECER Nº 986/2001**

Registro CONEP = 2351 ( Este nº deverá ser citado nas correspondências referentes a este projeto )

Protocolo CEP = 029/01

Processo nº 25000.047927/2001-23

Projeto de Pesquisa: "Estudo colaborador internacional de endocardite infecciosa"

Pesquisador Responsável: Dr. Cláudio Querido Fortes

Instituição: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho / UFRJ

Área Temática Especial : Pesquisa com cooperação estrangeira.

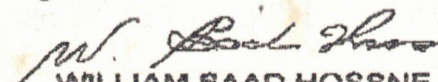
Ao se proceder à análise das respostas ao parecer CONEP nº 600/2001, relativo ao projeto em questão, considerou-se que:

- a) Foram atendidas as solicitações do referido parecer.
- b) O projeto atende aos requisitos fundamentais das Resoluções CNS 196/96 e 292/99, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos.
- c) O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição supracitada.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação : Projeto aprovado.

Brasília, 23 de agosto de 2001.

  
WILLIAM SAAD HOSSNE  
Coordenador da CONEP-MS

