

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

MILENA RIBEIRO PAIXÃO

Desenvolvimento e validação de escores para diagnóstico e prognóstico de endocardite infecciosa de câmaras cardíacas esquerdas em pacientes admitidos na unidade de emergência

São Paulo
2025

Milena Ribeiro Paixão

Desenvolvimento e validação de escores para diagnóstico e prognóstico de endocardite infecciosa de câmaras cardíacas esquerdas em pacientes admitidos na unidade de emergência

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Flávio Tarasoutchi

Coorientador: Prof. Dr. Rinaldo Focaccia Siciliano

São Paulo
2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Paixão, Milena Ribeiro

Desenvolvimento e validação de escores para diagnóstico e prognóstico de endocardite infecciosa de câmaras cardíacas esquerdas em pacientes admitidos na unidade de emergência / Milena Ribeiro Paixão; Flávio Tarasoutchi, orientador; Rinaldo Focaccia Siciliano, coorientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2025.

1.Endocardite 2.Valvas cardíacas 3.Diagnóstico clínico
4.Prognóstico 5.Medicina de emergência I.Tarasoutchi, Flávio, orient.
II.Siciliano, Rinaldo Focaccia, coorient. III.Título

USP/FM/DBD-054/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

PAIXÃO, Milena Ribeiro. **Desenvolvimento e validação de escores para diagnóstico e prognóstico de endocardite infecciosa de câmaras cardíacas esquerdas em pacientes admitidos na unidade de emergência** [doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2025.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

*Aos meus incansáveis e queridos orientadores,
e, claro, à minha enorme e amada família.*

AGRADECIMENTOS

A construção desta tese é fruto de muitos anos de dedicação. Essa jornada, que nunca foi solitária, resulta da colaboração e do apoio de muitas pessoas.

Aos professores Rinaldo Focaccia Siciliano e Flávio Tarasoutchi, trabalhar ao lado de vocês tem sido um privilégio. Rinaldo, você é um exemplo raro de honestidade, gentileza, dedicação, detalhismo e parceria. Sua generosidade em priorizar minha trajetória acadêmica reflete não apenas sua grandeza como mentor, mas também seu profundo altruísmo. Desejo que esta tese consiga espelhar, ainda que modestamente, a imensa dedicação que você deposita diariamente em sua atuação assistencial e acadêmica. Dr. Flávio, sou profundamente grata por acreditar no meu potencial, por iluminar os caminhos que se alinham à minha essência e por ser um exemplo de como a dedicação e o trabalho em equipe são alicerces das grandes conquistas. Espero que, neste trabalho, ciência e prática se encontrem com a solidez que você sempre me ensinou.

Ao meu querido amigo Bruno Besen, incansável parceiro nas jornadas estatísticas, meu enorme agradecimento por sua paciência, generosidade, incentivo e por sempre encontrar tempo para compartilhar conhecimentos e apoio. À Roberta Roepke, minha gratidão por sua ajuda na organização dos dados e pelos aprendizados únicos sobre plantas, culinária e fatos inusitados. A amizade de vocês é um presente inestimável.

Aos colegas que contribuíram para este trabalho, minha sincera admiração. Em especial, a Lucas Pocebon e Marília Marcelino, cuja dedicação incansável foi essencial para os resultados alcançados neste estudo e em outros tantos que têm sido produzidos. Minha gratidão também a todos que participaram da elaboração dos artigos concluídos e àqueles que seguem engajados no desenvolvimento das próximas publicações.

À minha família: a vocês, que me ensinam diariamente o valor da união e da cumplicidade, dedico parte do meu coração neste trabalho, pois ele é fruto de tudo o que aprendi com vocês. À minha mãe Dega, um exemplo inabalável de bondade, ética, empatia, resiliência e força moral, devo o aprendizado sobre o amor que transforma vidas. À minha mãe Helena, que sempre foi meu pilar de força e segurança, obrigada por me fazer sentir tão cuidada, acolhida e protegida. À minha

irmã Mariana, com quem compartilho a vida sem filtros e sem precisar de explicações, obrigada por me permitir ser eu mesma. Ao Alexandre, por trazer leveza e sorrisos à família com seu alto astral e gostos peculiares. Ao meu irmão Felipe, que me mantém conectada às idas e vindas da vida, obrigada por sua integridade imutável e por ser uma fonte constante de amizade e apoio. À Lívia, por sua serenidade, capricho e cuidado. Às minhas sobrinhas Gigi e Bia, que enchem nossas vidas de energia e alegria. Ao meu tio Marcelo, que foi um pai para mim, minha eterna gratidão.

Ao Léo, meu maior parceiro nesta vida, obrigada por segurar minha mão, por me incentivar, por acreditar e torcer por mim, por dividir tudo comigo e por compartilharmos as mais belas e incríveis aventuras. À minha filha Julia, por você desejo ser uma pessoa melhor a cada dia, digna do amor, da alegria e das cores que você traz à minha existência.

Aos meus sogros, Maria Lúcia e José Roberto, que me acolheram como parte da família desde o início, minha imensa gratidão por seu carinho e apoio incondicional. À minha cunhada Aline, por ser um exemplo de autenticidade e resistência.

À minha “panela”, minha segunda família, obrigada por serem minha fonte de risadas e conforto. Com vocês, as jornadas se tornam mais leves. A todos os amigos que passaram pela minha vida, saibam que cada um de vocês deixou marcas indeléveis na minha história.

A todos os profissionais com quem tive o privilégio de trabalhar e àqueles que, com dedicação e cuidado, zelam pela saúde da minha família, meu mais profundo respeito e sincera gratidão.

A todos vocês, dedico este trabalho. Ele reflete o apoio, o carinho e a presença de cada um em minha história. Obrigada por serem quem são e por fazerem parte desta jornada.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptação de *Internacional Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP : parte I (ABNT) / Agência de Bibliotecas e Coleções Digitais da Universidade de São Paulo; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora ; Giseli Adornato de Aguiar, Maria Aparecida Laet. 5. ed. -- São Paulo : ABCD/USP, 2024.

Abreviaturas dos títulos de periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

RESUMO

Paixão MR. Desenvolvimento e validação de escores para diagnóstico e prognóstico de endocardite infecciosa de câmaras cardíacas esquerdas em pacientes admitidos na unidade de emergência [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

Endocardite infecciosa é uma infecção que acomete o endocárdio, geralmente envolvendo as valvas cardíacas. O diagnóstico definitivo é obtido por exame anatomopatológico, o que se restringe a casos de cirurgia ou necrópsia. A ampla variabilidade de manifestações clínicas, a necessidade de exames complementares e a baixa sensibilidade dos critérios de Duke na admissão tornam o diagnóstico precoce um grande desafio. Embora avanços tenham sido alcançados nos métodos diagnósticos e terapêuticos, a morbidade e a mortalidade associadas à endocardite infecciosa permanecem elevadas, especialmente quando o acometimento é das câmaras cardíacas esquerdas. Assim, ferramentas simples para prever o diagnóstico de endocardite e o risco de óbito intra-hospitalar nas primeiras horas de internação podem ser úteis no manejo clínico inicial. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo desenvolver e validar dois escores: o primeiro para prever precocemente o diagnóstico de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas, e o segundo para estimar o risco de óbito intra-hospitalar. Foram selecionados casos consecutivos de pacientes com suspeita de endocardite infecciosa entre janeiro de 2011 e janeiro de 2020 em um hospital especializado em cardiologia. Para a construção do escore diagnóstico, o desfecho primário foi o diagnóstico confirmado de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de 2023 *Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases*, enquanto, para o escore prognóstico, o desfecho foi a ocorrência de óbito intra-hospitalar. As variáveis candidatas foram obtidas a partir da história médica, exame físico e parâmetros laboratoriais de admissão. A regressão logística foi utilizada para desenvolver o sistema de pontuação, com validação interna realizada por meio de *bootstrapping*. Durante o período do estudo, foram identificados 805 pacientes com suspeita de endocardite infecciosa após a aplicação dos critérios de exclusão. Destes, 530 tiveram o diagnóstico confirmado de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas. O escore diagnóstico incorporou os seguintes fatores: sexo masculino, histórico de endocardite, presença de petéquias, sopro cardíaco, suspeita de embolia, sintomas com duração superior a 14 dias, hemoglobina ≤ 12 g/dL, leucócitos $\geq 10 \times 10^9/L$, proteína C reativa ≥ 20 mg/L, hemoglobina na urina ≥ 20.000 células/mL, cada um com pontuações específicas. A área sob a curva ROC foi de 0,78 (IC 95% 0,75-0,81), e o modelo apresentou boa calibração. Já o escore prognóstico incluiu os seguintes preditores: idade avançada, ausência de febre, insuficiência cardíaca em classe funcional III ou IV, suspeita de embolia, hemoglobina ≤ 10 g/dL, leucócitos $\geq 12 \times 10^9/L$, plaquetas $\leq 150 \times 10^9/L$ e creatinina $\geq 1,3$ mg/dL, com pontuações específicas para cada variável. A área sob a curva ROC foi de 0,76 (IC 95% 0,71-0,80), e a calibração foi adequada. Para ambos os escores, foram definidos três grupos de risco: baixo, intermediário e alto. Os escores demonstraram boa capacidade de prever a probabilidade de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas em casos suspeitos, bem como o risco de óbito hospitalar nos indivíduos diagnosticados com endocardite infecciosa.

Palavras-chave: 1. Endocardite. 2. Valvas cardíacas. 3. Diagnóstico clínico. 4. Prognóstico. 5. Medicina de emergência.

ABSTRACT

Paixão, MR. Development and validation of scores for the diagnosis and prognosis of infective endocarditis of the left heart chambers in patients admitted to the emergency unit [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2025.

Infective endocarditis is an infection affecting the endocardium, usually involving the heart valves. A definitive diagnosis is obtained through an anatomopathological examination, which is limited to cases involving surgery or autopsy. The wide variability of clinical manifestations, the need for complementary tests, and the low sensitivity of the Duke criteria at admission make early diagnosis challenging. Although advancements have been made in diagnostic and therapeutic methods, the morbidity and mortality associated with infective endocarditis remain high, especially when the left-sided heart chambers are affected. Thus, simple tools to predict the diagnosis of endocarditis and the risk of in-hospital death within the first hours of admission may be useful in initial clinical management. In this context, the present study aimed to develop and validate two scoring systems: the first to predict the early diagnosis of left-sided infective endocarditis and the second to estimate the risk of in-hospital death. Consecutive cases of patients with suspected infective endocarditis between January 2011 and January 2020 were selected from a specialized cardiovascular hospital. For the diagnostic scoring system, the primary outcome was the confirmed diagnosis of left-sided infective endocarditis based on the 2023 *Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases* criteria, whereas for the prognostic score, the outcome was the occurrence of in-hospital death. Candidate variables were obtained from the admission medical history, physical examination, and laboratory parameters. Logistic regression was used to develop the scoring system, with internal validation performed through bootstrapping. During the study period, 805 patients with suspected infective endocarditis were identified after applying the exclusion criteria. Of these, 530 were confirmed to have infective endocarditis of the left heart chambers. The diagnostic score incorporated the following factors: male sex, history of endocarditis, presence of petechiae, cardiac murmur, suspected embolism, symptoms lasting longer than 14 days, hemoglobin ≤ 12 g/dL, leukocytes $\geq 10 \times 10^9$ /L, C-reactive protein ≥ 20 mg/L, and hemoglobin in urine $\geq 20,000$ cells/mL, each with specific point allocations. The area under the ROC curve was 0.78 (95% CI, 0.75-0.81), and the model showed good calibration. The prognostic score included the following predictors: advanced age, absence of fever, heart failure in functional class III or IV, suspected embolism, hemoglobin ≤ 10 g/dL, leukocytes $\geq 12 \times 10^9$ /L, platelets $\leq 150 \times 10^9$ /L, and creatinine ≥ 1.3 mg/dL, each with specific point allocations. The area under the ROC curve was 0.76 (95% CI, 0.71-0.80), and calibration was adequate. For both scores, three risk groups were defined: low, intermediate, and high. The scores demonstrated a good ability to predict the probability of left-sided infective endocarditis in suspected cases and the risk of in-hospital death in individuals diagnosed with infective endocarditis.

Keywords: 1. Endocarditis. 2. Heart valves. 3. Clinical diagnosis. 4. Prognosis. 5. Emergency medicine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma de seleção dos participantes a partir de coorte de 912 casos suspeitos de endocardite infecciosa. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020	43
Figura 2 -	Distribuição percentual dos 805 participantes de acordo com as características clínicas à admissão hospitalar. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020	44
Figura 3 -	Distribuição percentual das causas dos 160 óbitos intra-hospitalares em pacientes com endocardite infecciosa de câmaras cardíacas esquerdas pelos critérios de 2023 <i>Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases</i> . InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020	50
Figura 4 -	Distribuição percentual dos diagnósticos diferenciais de endocardite rejeitada. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020	50
Figura 5 -	Probabilidade de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de 2023 <i>Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases</i> de acordo com a pontuação no escore diagnóstico. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020	53
Figura 6 -	Distribuição da frequência de participantes de acordo com a pontuação no escore diagnóstico categorizados como endocardite rejeitada ou endocardite pelos critérios de 2023 <i>Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases</i> . InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020	53
Figura 7 -	Cinto de calibração do escore diagnóstico derivado da análise de 805 episódios suspeitos de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de 2023 <i>Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases</i> . InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020	54
Figura 8 -	Comparação das curvas ROC dos escores diagnóstico e Marseille: análise na população total de casos suspeitos de endocardite infecciosa e no subgrupo com suspeita associada à doença valvar cardíaca. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020	56
Figura 9 -	Probabilidade de óbito intra-hospitalar por todas as causas de acordo com a pontuação no escore prognóstico. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020	58

Figura 10 - Distribuição da frequência de participantes de acordo com a pontuação no escore prognóstico categorizados em alta hospitalar e óbito intra-hospitalar. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020	59
Figura 11 - Cinto de calibração do escore prognóstico derivado da análise de 530 episódios de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de 2023 <i>Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases</i> . InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020	60
Figura 12 - Análise de sobrevida em 30 dias pelo método de Kaplan-Meier dos pacientes com endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de 2023 <i>Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases</i> estratificados pelos grupos de risco definidos pelo escore prognóstico. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020	61
Figura 13 - Comparação das curvas ROC dos escores prognóstico e ACEF aplicados à população total de casos de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de 2023 <i>Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases</i> . InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Definição de endocardite infecciosa pelos critérios de <i>2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases</i>	24
Tabela 2 -	Definição dos termos utilizados nos critérios de endocardite infecciosa de <i>2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases</i>	25
Tabela 3 -	Preditores de óbito na endocardite infecciosa	28
Tabela 4 -	Características basais dos 805 participantes com suspeita de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020	45
Tabela 5 -	Características basais dos 530 participantes diagnosticados com endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de <i>2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases</i> . InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020	47
Tabela 6 -	Características etiológicas e ecocardiográficas dos 530 participantes diagnosticados com endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de <i>2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases</i> . InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020	48
Tabela 7 -	Análise de regressão logística univariada e multivariada dos fatores associados ao diagnóstico de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de <i>2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases</i> . InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011a 2020	51
Tabela 8 -	Pontuação do escore diagnóstico derivado da análise de 805 participantes com suspeita de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020	52
Tabela 9 -	Distribuição de pacientes e prevalência de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de <i>2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases</i> conforme os grupos de risco definidos pelo escore diagnóstico. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020	54
Tabela 10 -	Desempenho do escore diagnóstico aplicado nas primeiras horas da admissão comparado com os critérios de <i>2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases</i> aplicado nos primeiros dias da admissão hospitalar. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020	55

Tabela 11 -	Análise de regressão logística univariada e multivariada dos fatores associados ao óbito intra-hospitalar nos casos de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de Duke- <i>International Society for Cardiovascular Infectious Diseases</i> . InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020	57
Tabela 12 -	Pontuação do escore prognóstico derivado da análise de 530 episódios de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de 2023 <i>Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases</i> . InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020	58
Tabela 13 -	Distribuição de pacientes e prevalência de óbito intra-hospitalar nos casos de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de 2023 <i>Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases</i> conforme os grupos de risco definidos pelo escore prognóstico. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACEF	<i>Age, Creatinine, Ejection Fraction</i>
AUROC	Área sob a curva característica de operação do receptor
CDI	Cardiodesfibrilador implantável
CICr	Clearance de creatinina
CREED	<i>Clinical Rule for Infective Endocarditis in the Emergency Department</i>
EuroSCORE II	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II</i>
<i>Et al.</i>	e outros
HACEK	<i>Haemophilus species, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens e Kingella kingae</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
InCor HC-FMUSP	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	Intervalo de confiança
ICE	International Collaboration on Endocarditis
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
18F-FDG PET/CT	Tomografia por emissão de pósitrons utilizando 18F-fluordesoxiglicose
PCR	Proteína C reativa
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture</i>
ROC	Característica de operação do receptor
RV	Razão de verossimilhança
TAVI	<i>Transcatheter Aortic Valve Implant</i>
SHARPEN	<i>Systolic BP, Heart Failure, Age, Renal Function, Pneumonia, Elevated Peak CRP, and Non-Intravenous Drug Abusers</i>
SPECT/CT	Tomografia por emissão de fóton único
SNC	Sistema Nervoso Central

STS	<i>Society of Thoracic Surgery</i>
TC	Tomografia computadorizada
TRIPOD	<i>Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis</i>
VPN	Valor preditivo positivo
VPP	Valor preditivo negativo
2023 Duke-ISCVID	<i>2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases</i>

LISTA DE SÍMBOLOS E UNIDADES

%	Porcentagem
$\leq$	Menor ou igual
$<$	Menor
$\geq$	Maior ou igual
$>$	Maior
mm	Milímetros
mg	Miligrama
g	Grama
mL	Mililitro
dL	Decilitro
L	Litro
min	Minuto

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	22
1.1	Dados epidemiológicos	22
1.2	Diagnóstico de endocardite infecciosa	22
1.2.1	Histórico e estado atual	22
1.2.2	Escores preditores diagnósticos	26
1.2.2.1	Escore de Marseille	26
1.2.2.2	Escore CREED	27
1.3	Prognóstico na endocardite infecciosa	27
1.3.1	Histórico e estado atual	27
1.3.2	Escores preditores prognósticos	29
1.3.2.1	Escores no contexto cirúrgico	29
1.3.2.2	Escore ICE	29
1.3.2.3	Escore SHARPEN	30
1.3.2.4	Escore ENDOVAL	30
1.3.2.5	Escore ACEF	30
2	HIPÓTESE	32
3	OBJETIVOS	34
3.1	Objetivos primários	34
3.2	Objetivos secundários	34
4	MÉTODOS	36
4.1	Desenho do estudo e população	36
4.1.1	Critérios de inclusão para o escore diagnóstico	36
4.1.2	Critérios de inclusão para o escore prognóstico	37
4.1.3	Critérios de exclusão para ambos os escores	37
4.2	Seguimento	37
4.3	Desfechos	37

4.4	Coleta de dados	38
4.5	Análise estatística	39
4.5.1	Cálculo amostral	39
4.5.2	Preparação de dados	39
4.5.3	Apresentação de dados	39
4.5.4	Construção dos escores	40
4.5.5	Análises secundárias	40
4.6	Aspectos éticos	41
5	RESULTADOS	43
5.1	Descrição da população do estudo	43
5.1.1	Descrição dos casos suspeitos de endocardite infecciosa	44
5.1.2	Descrição dos casos classificados como endocardite infecciosa	46
5.1.3	Descrição dos casos classificados como endocardite rejeitada	50
5.2	Escore diagnóstico	51
5.2.1	Derivação do escore diagnóstico	51
5.2.2	Poder de discriminação e calibração do escore diagnóstico	54
5.2.3	Validação interna do escore diagnóstico	55
5.2.4	Comparação do escore diagnóstico com os critérios de 2023 Duke-ISCVID aplicados nos primeiros dias da admissão hospitalar	55
5.2.5	Comparação do escore diagnóstico com o escore de Marseille	55
5.3	Escore prognóstico	56
5.3.1	Derivação do escore prognóstico	56
5.3.2	Poder de discriminação e calibração do escore prognóstico	60
5.3.3	Validação interna do escore prognóstico	60
5.3.4	Análise de sobrevida em 30 dias	60
5.3.5	Análise da incorporação de variáveis ecocardiográficas no desempenho do modelo prognóstico	61
5.3.6	Comparação do escore prognóstico com o escore ACEF	61
6	DISCUSSÃO	64

6.1	Principais achados do estudo	64
6.2	Seleção das variáveis	64
6.3	Escore diagnóstico	65
6.3.1	Comparação com os critérios de 2023 Duke-ISCVID	65
6.3.2	Comparação com o escore de Marseille	66
6.3.3	Comparação com o escore CREED	67
6.4	Escore prognóstico	67
6.4.1	Incorporação de dados ecocardiográficos	68
6.4.2	Comparação com o escore ACEF	68
6.4.3	Comparação com os escores ICE, SHARPEN e ENDOVAL	68
6.5	Potenciais implicações clínicas dos escores diagnóstico e prognóstico	70
6.6	Limitações do estudo	71
7	CONCLUSÃO	73
	REFERÊNCIAS	75
	ANEXOS	82
	Artigo publicado: escore diagnóstico	82

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Dados epidemiológicos

Endocardite infecciosa é uma doença de diagnóstico complexo e potencialmente fatal¹⁻⁴. As regiões do endocárdio mais frequentemente acometidas são as valvas nativas e protéticas, correspondendo a mais de 85% dos eventos. Nos demais casos, o sítio primário pode estar relacionado a outras regiões do endotélio cardíaco (endocárdio mural, cordas tendíneas, defeito septal), cateteres e dispositivos intracardíacos, ou ter sua localização indeterminada^{5,6}.

A incidência anual de endocardite infecciosa é estimada em 1,5 a 15 para 100.000 pessoas^{2,7-15}. Diversos estudos epidemiológicos sugerem um aumento de incidência nas últimas três décadas, especialmente em indivíduos mais velhos e com mais comorbidades¹⁰⁻¹⁷.

1.2 Diagnóstico de endocardite infecciosa

1.2.1 Histórico e estado atual

Os aspectos clínicos da endocardite infecciosa foram descritos pela primeira vez no século XVI por Jean François Fernel, um médico francês renascentista habilidoso na identificação da história natural das doenças^{18,19}. Em seguida, a presença de vegetações, microrganismos, embolias sépticas e manifestações imunológicas foram progressivamente correlacionados com a endocardite infecciosa^{16,19}. Estes conhecimentos foram sumarizados nas Leituras Gulstoninas de Osler ao *Royal College of Physicians* em 1885^{1,20}.

O padrão ouro para diagnóstico de endocardite infecciosa continua sendo a análise histológica do endocárdio, de tecido intracardíaco ou de vegetação embolizada obtidos após cirurgia ou necropsia. Esta análise é realizada em 20% a 50% dos casos e nenhum outro exame isolado é capaz de confirmar a doença^{6,7,9}. Por este motivo, o diagnóstico de endocardite infecciosa sem confirmação anatomopatológica é feito através da associação de dados clínicos; exames laboratoriais para pesquisa de microrganismos; e demonstração do envolvimento do endocárdio por métodos de imagem, como a ecocardiografia, tomografia computadorizada, ou tomografia por emissão de pósitrons²¹⁻²⁵.

Nas leituras de Osler, foi descrita uma divisão entre as formas simples e maligna de endocardite infecciosa, referentes à evolução clínica subaguda e aguda, respectivamente¹. Esta proposta, entretanto, carecia de dados objetivos para definir e uniformizar o diagnóstico de endocardite infecciosa. A primeira padronização diagnóstica foi desenvolvida em 1981 por von Reyn *et al.* do Beth Israel Hospital. Foram utilizados dados clínicos e laboratoriais, estabelecendo as seguintes categorias de endocardite infecciosa: definida, provável, possível e rejeitada²¹.

Com a implementação da ecocardiografia à prática clínica, houve a necessidade de revisão dos “critérios de von Reyn”. Em 1994 Durack *et al.*²² da *Duke University*, elaboraram e validaram uma nova proposta para o diagnóstico de endocardite infecciosa, conhecida como “critérios de Duke”. Foram acrescentados achados de ecocardiografia; ajustadas as variáveis clínicas; criado sistema de pontuação de probabilidade diagnóstica; e reestruturada a nomenclatura das categorias de probabilidade de endocardite infecciosa em definida, possível e rejeitada. A categoria endocardite infecciosa definida anteriormente composta exclusivamente por confirmação patológica passou a compreender casos confirmados por critérios clínicos, aumentando a proporção de endocardite definida de 51 para 80% dos eventos. Embora o objetivo inicial tenha sido facilitar a comunicação em pesquisas epidemiológicas e clínicas, os critérios de Duke se tornaram amplamente utilizados na prática assistencial²⁶. Em 2000, Li *et al.*²³ aprimoraram os critérios para minimizar algumas limitações. Um dos principais problemas era a elevada sensibilidade e baixa especificidade da categoria endocardite possível, que contemplava uma grande proporção de casos. Deste modo, foram feitos ajustes nas categorias endocardite possível e rejeitada. Além disso, houve a reformulação de alguns critérios maiores e menores, incluindo-se a cultura ou sorologia para *Coxiella burnetii* nos critérios maiores e a recomendação de ecocardiograma transesofágico para próteses valvares, suspeita de abscesso paravalvar e ecocardiograma transtorácico sem evidência de envolvimento endocárdico.

Em 2015, Habib *et al.*²⁴ pela Sociedade Europeia de Cardiologia incluíram ao critério maior “envolvimento do endocárdio” a tomografia por emissão de pósitrons utilizando 18F-fluordesoxiglicose (18F-FDG PET/CT); leucócitos radiomarcados por tomografia por emissão de fóton único (SPECT/CT) e tomografia computadorizada (TC) cardíaca.

Por fim, em 2023, Fowler *et al.*²⁵ apresentaram uma proposta com novas atualizações, renomeando os critérios como *2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases* (2023 Duke-ISCVID) – Tabelas 1 e 2. As principais mudanças nos critérios maiores incluem: a ampliação da lista de microrganismos típicos e testes microbiológicos; a incorporação dos exames de 18F-FDG PET/CT e tomografia cardíaca; e a inclusão de alterações intraoperatórias na ausência de critérios maiores de imagem ou confirmação microbiológica ou histológica subsequente. Nos critérios menores, destacam-se: a adição de fatores predisponentes para endocardite, incluindo histórico prévio da doença e dispositivos implantáveis intravasculares; a inclusão de abscessos cerebrais e esplênicos como fenômenos vasculares; a detecção de alterações em 18F-FDG PET/CT realizadas em menos de 3 meses após procedimentos cardíacos; e a presença de novo sopro cardíaco compatível com insuficiência valvar. Além disso, foi eliminada a recomendação de coletar culturas sanguíneas temporalmente separadas.

Tabela 1 – Definição de endocardite infecciosa pelos critérios de *2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases*

Endocardite definida
Critério patológico • Demonstração direta de microrganismo no contexto de sinais clínicos de endocardite ativa em uma vegetação, tecido cardíaco, valva protética, enxerto de aorta ascendente com acometimento valvar concomitante, dispositivo eletrônico intracardíaco ou êmbolo arterial. • Evidência histológica de endocardite ativa em uma vegetação, tecido cardíaco, valva protética, enxerto de aorta ascendente com acometimento valvar concomitante, dispositivo eletrônico intracardíaco ou êmbolo arterial. Critério clínico • 2 critérios maiores ou • 1 critério maior e ≥ 3 critérios menores ou • 5 critérios menores.
Endocardite possível
• 1 critério maior e 1 critério menor ou • 3 critérios menores.
Endocardite rejeitada
• Diagnóstico claro de outro foco infeccioso ou • Resolução completa dos sintomas em ≤ 4 dias de tratamento antibiótico ou • Ausência de sinais anatomopatológicos de endocardite na cirurgia ou necrópsia com antibioticoterapia ≤ 4 dias ou • Não preenche os critérios anteriores.

Fonte: Fowler *et al.* (2023)

Tabela 2 – Definição dos termos utilizados nos critérios de endocardite infecciosa de 2023 Duke-
International Society for Cardiovascular Infectious Diseases

Critérios Maiores

1. Microbiológico

- a. Hemoculturas: ≥ 2 positivas para microrganismos típicos* ou ≥ 3 para microrganismos não típicos
- b. Testes laboratoriais positivos para *Coxiella burnetii*, espécies de *Bartonella* ou *Tropheryma whippelii*

2. Envolvimento do endocárdio

- a. Ecocardiograma ou tomografia cardíaca: vegetação, abscesso, pseudoaneurisma, fístula intracardíaca, perfuração ou aneurisma valvar, regurgitação nova ou deiscência nova de prótese valvar.
- b. 18F-FDG PET/CT: captação anormal em valva nativa, prótese valvar, enxerto aórtico com acometimento valvar concomitante, dispositivo intravascular ou outro material protético intracardíaco.

3. Cirúrgico: evidência de endocardite documentada por inspeção direta durante cirurgia cardíaca, sem atender aos critérios maiores de imagem ou posterior confirmação histológica ou microbiológica.

Critérios Menores

- 1. Predisposição: endocardite prévia, prótese valvar, plástica valvar prévia, cardiopatia congênita, doença valvar com regurgitação maior do que leve ou estenose por qualquer causa, dispositivos intracardíacos, miocardiopatia hipertrófica e uso de droga intravenosa.
- 2. Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$.
- 3. Fenômeno vascular (incluindo detectados apenas por imagem): embolia arterial, infarto séptico pulmonar, aneurisma micótico, hemorragia intracraniana, hemorragia conjuntival e lesões de Janeway.

Critérios Menores

- 4. Fenômeno imunológico: glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth e fator reumatoide positivo.
- 5. Evidência microbiológica: hemocultura positiva para microrganismo não contemplado nos critérios maiores; evidência de microrganismo compatível com endocardite infecciosa em local estéril fora do coração; ou achado isolado de bactéria cutânea por reação em cadeia de polimerase em valva ou fio, sem outras evidências clínicas ou microbiológicas.
- 6. Atividade metabólica anormal no 18F-FDG PET/CT dentro de 3 meses após intervenção cardíaca cirúrgica.
- 7. Sopro novo compatível com insuficiência valvar.

Fonte: Fowler et al. (2023)

Legenda: **Streptococcus* (exceto *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus pyogenes*), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Enterococcus faecalis*, *Granulicatella* e *Abiotrophia* spp., *Gemella* spp. e grupo HACEK (*Haemophilus* species, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*). Para materiais protéticos intracardíacos, também são considerados patógenos típicos: estafilococos coagulase-negativos, *Corynebacterium striatum* e *Corynebacterium jeikeium*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Cutibacterium acnes*, micobactérias não tuberculosas (especialmente *Mycobacterium chimaerae*) e *Candida* spp; 18F-FDG PET/CT – tomografia por emissão de pósitrons utilizando 18F-fluordesoxiglicose.

Embora os critérios de Duke sejam extremamente úteis, demandam disponibilidade de exames de imagem e microbiológicos, os quais podem não estar imediatamente disponíveis ou demorar algum tempo para que os resultados sejam disponibilizados. Além disso, estudos recentes que aplicaram tais critérios à admissão do paciente com suspeita de endocardite infecciosa, identificaram baixa sensibilidade para o diagnóstico nos primeiros dias²⁷⁻²⁹. Por este motivo, não devem substituir o julgamento clínico na tomada de decisão quanto à conduta inicial.

1.2.2 Escores preditores diagnósticos

Nos últimos anos, duas ferramentas diagnósticas foram desenvolvidas com o objetivo de auxiliar na identificação precoce de endocardite infecciosa no departamento de emergência: o escore de Marseille^{30,31} e o escore CREED³². Cada um possui características distintas em sua concepção, aplicabilidade e limitações.

1.2.2.1 Escore de Marseille

Em 2008, foi desenvolvido o escore de Marseille³⁰, uma ferramenta destinada a identificar pacientes com alta probabilidade de endocardite infecciosa no momento da admissão hospitalar. O escore foi derivado de uma coorte retrospectiva composta por 1.807 casos suspeitos de endocardite infecciosa, atendidos ou hospitalizados nos serviços públicos de Marselha entre outubro de 1999 e janeiro de 2006. Este estudo pioneiro foi posteriormente ajustado e revalidado em 2018³¹, focando exclusivamente em indivíduos com doença valvar, apresentando um desempenho razoável. Apesar de sua relevância histórica, o escore de Marseille apresenta algumas limitações. Entre elas, destaca-se a inclusão de variáveis raras, como o baqueteamento digital, que estavam ausentes na coorte de validação. Além disso, faltam esclarecimentos no artigo sobre o momento em que ocorreram os eventos embólicos e a estratégia empregada para seu diagnóstico, embora tenha sido idealizado para ser uma ferramenta de aplicação à admissão. Quando o escore foi desenvolvido, a metodologia para o desenvolvimento de escores ainda não estava bem consolidada, havendo atualmente estratégias estatisticamente mais robustas. Por fim, o escore ainda não foi validado em outras populações, havendo dúvidas sobre sua validade externa.

1.2.2.2 Escore CREED

O escore CREED³², acrônimo para *Clinical Rule for Infective Endocarditis in the Emergency Department*, foi recentemente desenvolvido para prever a probabilidade de endocardite infecciosa em pacientes com febre atendidos no departamento de emergência. Ele foi derivado de uma análise retrospectiva envolvendo 15.689 pacientes febris atendidos na emergência entre 2015 e 2019, dos quais 267 (1,7%) foram diagnosticados com endocardite infecciosa. O estudo identificou 12 preditores associados à doença. Posteriormente, entre 2020 e 2021, o escore foi validado prospectivamente em 13.163 pacientes, com 130 (1,0%) diagnósticos confirmados de endocardite. O desempenho do escore na validação foi consistente, com uma área sob a curva característica de operação do receptor (ROC) de 0,881. Entretanto, a febre é o critério indispensável para a utilização do escore, o que restringe sua aplicabilidade em pacientes que não apresentam esse sintoma, mesmo que exibam outras manifestações clássicas de endocardite infecciosa.

1.3 Prognóstico na endocardite infecciosa

1.3.1 Histórico e estado atual

Os acontecimentos históricos de maior impacto na redução de letalidade da endocardite infecciosa ocorreram na década de 1940 com o início do uso da penicilina e na década de 1960 com a abordagem valvar cirúrgica¹⁹. Apesar do aperfeiçoamento nas estratégias diagnósticas e terapêuticas, a mortalidade intra-hospitalar é estimada em 13 a 26% nos países de alta renda^{6,13,14,33-35} e pode chegar a 48% nos países de baixa e média renda³⁶⁻³⁸. Em 2019, o *Global Burden of Disease Study* estimou que a endocardite infecciosa foi responsável por 66.300 óbitos (IC 95%: 46.200 a 75.900 óbitos) e 1,72 milhão (IC 95%: 1,36 – 1,94 milhão) anos de vida ajustado por incapacidade³⁹. No mesmo período, foi a décima primeira causa de morte cardiovascular no Brasil com 1,1 óbitos para cada 100.000 habitantes⁴⁰.

As complicações relacionadas à endocardite infecciosa ocorrem em até 74% dos casos e são mais frequentes quando há atraso no diagnóstico e/ou no tratamento clínico e cirúrgico^{36,41}. Dentre as complicações locais destacam-se o abscesso, a fístula, a disfunção valvar e a deiscência de prótese; e à distância os eventos embólicos, o aneurisma micótico, sepse e choque cardiogênico e/ou séptico^{5,6,41}. Cerca de 40% dos indivíduos com endocardite infecciosa desenvolverão uma

complicação maior, como embolia sistêmica, insuficiência cardíaca, bloqueio atrioventricular, necessidade de diálise e choque cardiogênico e/ou séptico^{42,43}. A endocardite infecciosa de câmaras direitas caracteriza-se por menores incidências de embolização sistêmica, comprometimento hemodinâmico, necessidade de intervenção cirúrgica e letalidade^{44,45}.

O tratamento da endocardite infecciosa traz grande impacto ao paciente, ao sistema de saúde e à economia. A antibioticoterapia é de pelo menos 4 a 6 semanas para valva nativa e prótese, respectivamente. A maior parte das vezes o regime é exclusivamente hospitalar e o período de internação pode se estender na presença de complicações^{34,41}. Alguns centros descrevem o tempo de permanência hospitalar médio de até 45 dias⁴⁶. O tratamento cirúrgico da valva cardíaca ocorre em 23 a 54% dos casos^{6,10,34,38,46}. Uma parcela ainda maior de pacientes apresenta a indicação de cirurgia, mas até 26% destes opta por não a realizar ou apresenta algum impedimento, como instabilidade hemodinâmica e sangramento intracraniano^{6,46}.

A instituição precoce de um tratamento clínico e/ou cirúrgico adequado reduz significativamente as chances de complicações e o impacto socioeconômico associado à endocardite infecciosa^{35,47}. Deste modo, a identificação de indivíduos sob maior risco de óbito poderia minimizar o impacto da endocardite infecciosa. Diversos estudos avaliaram os preditores de óbito em endocardite infecciosa^{6,10,33,34,38,41-43,47}, conforme descrito na Tabela 3.

Tabela 3 – Preditores de óbito na endocardite infecciosa

Categoria	Fatores de risco
Características clínicas	Idade avançada, prótese valvar prévia, diabetes mellitus, doença renal aguda e crônica, diálise
Parâmetros laboratoriais	Leucocitose, proteína C reativa aumentada
Microbiologia	Infecção por <i>Staphylococcus sp</i> e bactérias gram-negativas não HACEK
Dados ecocardiográficos	Acometimento de câmaras cardíacas esquerdas, abscesso ou outras complicações paravalvares, vegetação maior ou igual a 10mm
Complicações	Acidente vascular cerebral e outros eventos embólicos, insuficiência cardíaca, choque séptico, choque cardiogênico, necessidade de ventilação mecânica
Cirurgia	Falha em realizar a cirurgia quando indicada

Fontes: Mansur *et al.* (1996), Delahaye *et al.* (2007), Park *et al.* (2016), Olmos *et al.* (2017), Mostaghim *et al.* (2017), Habib *et al.* (2019), Alkhouli *et al.* (2020), Mir *et al.* (2022), Santos *et al.* (2024).

1.3.2 Escores preditores prognósticos

Diversos escores foram desenvolvidos para a avaliação prognóstica da endocardite infecciosa. A maioria deles é voltada para a avaliação de riscos associados ao tratamento cirúrgico, enquanto outros podem ser aplicados independentemente da estratégia terapêutica adotada. A principal limitação dessas ferramentas reside na ausência de escores validados e eficazes para aplicação precoce. Todos os escores desenvolvidos até o momento incluem dados obtidos durante o curso do tratamento da doença ou, apesar da aplicabilidade precoce, apresentam baixo desempenho, limitando a utilidade dessas ferramentas para a tomada de decisões iniciais.

1.3.2.1 Escores no contexto cirúrgico

Há um grande número de escores que avaliam o risco de óbito e de complicações após o tratamento cirúrgico cardíaco de indivíduos com endocardite infecciosa^{10,48-57}. Alguns deles incluíram pacientes com endocardite em suas análises, como o *The Society of Thoracic Surgery* (STS) risk score⁴⁸ e o *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II* (EuroSCORE II)⁵⁰. Outros foram desenvolvidos especificamente para esse grupo de pacientes, como o EndoSCORE⁵³ e o risk-Endocarditis score¹⁰.

1.3.2.2 Escore ICE

O escore desenvolvido pela *International Collaboration on Endocarditis* (ICE)³⁴ teve o objetivo de avaliar o risco de mortalidade em 6 meses. Sua coorte multicêntrica de derivação incluiu 4.049 indivíduos, enquanto a validação contou com 1.197 pacientes. As variáveis incluídas incluem idade, história de diálise, endocardite nosocomial, endocardite de prótese, sintomas > 1 mês da admissão (fator protetor), *S. aureus*, *S. viridans* (fator protetor), vegetação aórtica, vegetação mitral, insuficiência cardíaca classe III ou IV da *New York Heart Association* (NYHA), acidente vascular cerebral, complicação paravalvar, bacteremia persistente e tratamento cirúrgico (fator protetor). O modelo apresentou uma área sob a curva característica de operação do receptor (AUROC) de 0,715 na derivação e 0,682 na validação, mostrando desempenho semelhante a outros escores prognósticos.

1.3.2.3 Escore SHARPEN

O escore SHARPEN⁵⁸ (*Systolic BP, Heart Failure, Age, Renal Function, Pneumonia, Elevated Peak CRP, and Non-Intravenous Drug Abusers*) é uma ferramenta preditora de mortalidade intra-hospitalar. Baseia-se nas variáveis hipotensão na admissão, insuficiência cardíaca durante a hospitalização, idade, disfunção renal, pneumonia nosocomial, pico elevado de proteína C reativa (PCR) e uso de drogas injetáveis. O modelo demonstrou uma AUROC de 0,86 (IC 95%: 0,80-0,91) na coorte de derivação e 0,76 (IC 95%: 0,67-0,85) na validação em uma população brasileira⁴⁶.

1.3.2.4. Escore ENDOVAL

O escore ENDOVAL⁵⁹ incorpora variáveis como idade, endocardite em válvula protética, comorbidades, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, choque séptico, infecção por *Staphylococcus aureus* ou fungos, complicações perianulares, disfunção ventricular e vegetação. O modelo apresentou bom desempenho, com uma AUROC de 0,823 (IC 95%: 0,774-0,873) na coorte de derivação e 0,753 (IC 95%: 0,659-0,847) na validação.

1.3.2.5 Escore ACEF

Em resposta à necessidade de uma avaliação precoce do risco de mortalidade, foi desenvolvido o escore ACEF⁶⁰, acrônimo para *Age* (idade), *Creatinine* (creatinina) e *Ejection Fraction* (fração de ejeção). Calculado pela fórmula: idade/fração de ejeção ventricular esquerda (%) + 1 ponto para creatinina > 2 mg/dL, ele classifica os pacientes em baixo risco (< 0,6; mortalidade de 4,2%), intermediário (0,6-0,8; 5%) e alto risco (> 0,8; 14,4%), apresentando uma AUROC de 0,706 (IC 95%: 0,651-0,763) na validação.

2 HIPÓTESE

2 HIPÓTESE

A combinação de dados clínicos e de exames laboratoriais disponíveis em unidades de emergência organizados na forma de escores permite prever o diagnóstico de endocardite infecciosa de câmaras cardíacas esquerdas e o risco de óbito intra-hospitalar nas primeiras horas da admissão hospitalar.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos primários

1. Desenvolver e validar um escore para prever precocemente a probabilidade de diagnóstico de endocardite infecciosa de câmaras cardíacas esquerdas.
2. Desenvolver e validar um escore para prever precocemente o risco de óbito intra-hospitalar na endocardite infecciosa de câmaras cardíacas esquerdas.

3.2 Objetivos secundários

Escore diagnóstico

1. Avaliar o desempenho do escore diagnóstico desenvolvido neste estudo em comparação com os critérios de 2023 Duke-ISCVID²⁵ aplicados no momento da admissão de pacientes com suspeita clínica de endocardite infecciosa.
2. Analisar o desempenho do escore de Marseille³¹ na predição do diagnóstico de endocardite infecciosa na presente amostra de casos suspeitos e comparar com a performance do escore diagnóstico desenvolvido neste estudo.

Escore prognóstico

3. Avaliar o impacto da incorporação de variáveis ecocardiográficas no desempenho do modelo prognóstico.
4. Analisar o desempenho do escore ACEF⁶⁰ na predição do risco de óbito intra-hospitalar na presente amostra de casos de endocardite infecciosa e comparar com a performance do escore prognóstico desenvolvido neste estudo.

4 MÉTODOS

4 METODOS

4.1 Desenho do estudo e população

Foram analisados casos suspeitos de endocardite infecciosa atendidos na Unidade de Emergência do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HC-FMUSP), um hospital terciário especializado em doenças cardiovasculares e ensino. Os pacientes foram selecionados no período de janeiro de 2011 a janeiro de 2020, com base em visitas médicas realizadas diariamente nos dias úteis na Unidade de Emergência e no registro prospectivo de casos mantido pela Unidade de Controle de Infecção Hospitalar, como parte de suas atividades regulares de vigilância. Para a realização desta análise retrospectiva, foram extraídas informações adicionais relevantes dos prontuários médicos.

Especialistas em doenças infecciosas e valvopatias colaboram de forma integrada com a equipe de cardiologistas do departamento de emergência na rotina hospitalar. A investigação diagnóstica foi conduzida em conformidade com as diretrizes vigentes à época. Para este estudo, os casos foram revisados e reclassificados com base nos critérios de 2023 Duke-ISCVID²⁵.

A construção e a apresentação do sistema de pontuação seguiram as diretrizes recomendadas pelo *“Guide for presenting clinical prediction models for use in clinical settings”* e pela declaração *“Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis”* (TRIPOD)⁶¹.

4.1.1 Critérios de inclusão para o escore diagnóstico

Os critérios de inclusão foram: idade igual ou superior a 18 anos, ausência de foco infeccioso evidente identificado nas avaliações clínicas e laboratoriais iniciais, além da presença de pelo menos um dos seguintes fatores:

- a) presença de uma condição predisponente para endocardite infecciosa (como doença valvar preexistente, endocardite prévia ou uso de drogas intravenosas), acompanhada por um ou mais dos seguintes sintomas: febre documentada ou relatada, suspeita de novo evento embólico ou

insuficiência cardíaca aguda ou subaguda em classe funcional III ou IV da NYHA;

- b) febre associada a um sopro cardíaco e/ou suspeita de embolia sistêmica em pacientes sem condição predisponente para endocardite infecciosa.

4.1.2 Critérios de inclusão para o escore prognóstico

Os critérios de inclusão foram pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, classificados como portadores de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas de acordo com os critérios de 2023 Duke-ISCVID²⁵. Foram incluídos casos classificados como definidos e possíveis, uma vez que ambos são tratados de forma equivalente na prática clínica.

4.1.3 Critérios de exclusão para ambos os escores

Pacientes com endocardite exclusivamente do lado direito foram excluídos devido a manifestações clínicas e prognóstico distintos. Também foram excluídos pacientes que haviam recebido terapia antibiótica intravenosa nas 72 horas anteriores à inclusão, uma vez que isso poderia alterar os resultados laboratoriais, comprometendo a avaliação precisa da probabilidade de endocardite infecciosa e do risco de óbito.

4.2 Seguimento

Todos os casos foram acompanhados até alta hospitalar ou o óbito intra-hospitalar. Os casos classificados como “endocardite rejeitada” foram monitorados por 30 dias após a alta, com foco na ocorrência de readmissão por persistência de sintomas ou diagnóstico subsequente de endocardite infecciosa.

4.3 Desfechos

O desfecho primário para o escore diagnóstico foi a classificação de endocardite como possível ou definitiva, conforme os critérios de 2023 Duke-ISCVID²⁵. Já o desfecho primário para o escore prognóstico foi o óbito intra-hospitalar por qualquer causa.

4.4 Coleta de dados

Os episódios selecionados para o estudo foram revisados e inseridos no sistema eletrônico *Research Eletronic Data Capture* (REDCap)^{62,63}. As variáveis coletadas foram:

- a) Anamnese e exame físico: sexo, idade, comorbidades (hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença renal crônica, diálise), insuficiência cardíaca classe funcional III ou IV pela NYHA, endocardite infecciosa ou doença valvar cardíaca prévia (reumática, degenerativa, prolapso de valva mitral, valva aórtica bicúspide, cardiopatia congênita não cianogênica, cardiopatia congênita cianogênica, causa desconhecida), tipo de prótese valvar ou dispositivo intracardíaco (prótese biológica, prótese mecânica, tubo de aorta ascendente, implante transcater de valva aórtica (TAVI), marcapasso ou cardiodesfibrilador implantável, tubo aórtico, cateter de diálise ou outros dispositivos intracardíacos), duração dos sintomas, febre aferida ou relatada, sopro cardíaco, petéquias, déficit agudo do sistema nervoso central (alterações súbitas de função motora, sensorial, cognitiva, de fala ou visual), sinais de isquemia de membro (ausência de pulso, palidez, cianose, dor intensa aguda ou redução da temperatura);
- b) Exames laboratoriais: hemoglobina, leucócitos, plaquetas, creatinina, proteína C reativa, proteinúria, hematúria;
- c) Dados ecocardiográficos: fração de ejeção, disfunção valvar, localização e tamanho de vegetação, abscesso, disfunção periprotética nova, perfuração ou ruptura valvar e fístula entre câmaras cardíacas;
- d) Outros exames complementares: ultrassonografia, TC e 18F-FDG PET/CT;
- e) Etiologia da endocardite infecciosa: microrganismos identificados em hemocultura, sorologia, cultura de valva cardíaca e/ou no anatomopatológico (AP);
- f) Cirurgia cardíaca: indicação de cirurgia, motivo de indicação da cirurgia, execução da cirurgia, razão para não realização de cirurgia, achados anatomopatológicos da valva operada;
- g) Óbito: causa do óbito e ocorrência de óbito intra-hospitalar.

4.5 Análise estatística

4.5.1 Cálculo amostral

De acordo com as recomendações de Riley *et al.*⁶⁴, seria necessária uma amostra de pelo menos 597 pacientes para atingir uma margem de erro de, no máximo, 0,05 em torno da proporção estimada do desfecho geral. Isso garantiria um pequeno erro absoluto médio (menor que 10%) nas probabilidades previstas ao aplicar os resultados a outros indivíduos do público-alvo, além de abordar de forma eficaz preocupações relacionadas ao sobreajuste, considerando uma proporção de desfecho de 0,65, 15 parâmetros e um Cox–Snell R^2 de 0,20.

4.5.2 Preparação de dados

Antes da análise de dados, todos os dados faltantes e valores extremos anômalos foram cuidadosamente avaliados. Para lidar com dados ausentes, assumindo que a ausência ocorreu de forma aleatória, foi utilizada imputação múltipla por meio de equações encadeadas em 10 conjuntos de dados imputados para o escore diagnóstico. Dada a baixa proporção de dados ausentes nas variáveis selecionadas para o desenvolvimento do modelo prognóstico, foi realizada uma análise de casos completos.

Em pacientes submetidos à diálise, os valores de hematúria e proteinúria foram excluídos intencionalmente, pois não refletiam glomerulonefrite ou disfunção renal aguda. Para garantir a inclusão desses indivíduos no modelo, foi criada uma variável indicadora.

As variáveis contínuas de interesse foram transformadas em categóricas para tornar o escore facilmente aplicável à beira leito. Os pontos de corte foram definidos com base na distribuição não linear das variáveis, utilizando *splines* cúbicos restritos com 4 nós e valores previamente descritos na literatura.

As análises estatísticas foram conduzidas no software Stata SE® (StataCorp, College Station, TX, EUA), versão 16.0.

4.5.3 Apresentação de dados

As variáveis categóricas foram apresentadas como contagens e proporções, as variáveis contínuas de distribuição normal foram apresentadas como médias e

desvios-padrão e as variáveis contínuas de distribuição não normal como medianas e intervalos interquartil.

4.5.4 Construção dos escores

A seleção de variáveis preditoras foi realizada integrando dados de literatura e a experiência de cardiologistas, infectologistas e um intensivista. Para testar a hipótese de associação entre as variáveis categóricas e os desfechos, foram utilizados os testes chi-quadrado, *t student* e Wilcoxon-Mann-Whitney, conforme apropriado. A análise multivariada foi realizada através de regressão logística e a seleção de variáveis foi feita pelo método de seleção *backward stepwise*, removendo variáveis com $p < 0,05$. As variáveis consideradas de grande relevância clínica foram forçadas de volta ao modelo. O sistema de pontuação final foi construído atribuindo pesos a cada variável, com base nos coeficientes beta da regressão logística.

Os pacientes foram categorizados em três grupos distintos de risco para os desfechos, avaliando a distribuição numérica e gráfica do risco e testando o ponto de corte ideal para diferenciação dos grupos, de acordo com decisões clínicas necessárias à beira do leito.

A discriminação dos escores foi checada pela análise da área sob a curva ROC e a calibração pelo cinto de calibração ("*calibration belt*"). A validação interna dos dados foi feita através de 500 reamostragens por *bootstrap* como reavaliação da área sob a curva ROC, a calibração global ("*calibration-in-the-large*") e a inclinação da curva de calibração ("*calibration slope*").

Para o escore prognóstico foi gerada uma curva de sobrevivência de Kaplan-Meier limitada a 30 dias, para avaliar as probabilidades de sobrevivência entre os três grupos de risco (baixo, intermediário e alto).

Todos os testes foram bilaterais, sendo considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$. Não foram realizados ajustes para múltiplas comparações.

4.5.5 Análises secundárias

Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, e razões de verossimilhança foram calculados para o modelo e comparados com os critérios

de admissão 2023 Duke-ISCVID²⁵, que utilizaram informações disponíveis nos primeiros dias após a suspeita clínica de endocardite.

O escore de Marseille³¹ foi aplicado à amostra atual de casos suspeitos de endocardite infecciosa, e seu desempenho foi comparado ao do escore diagnóstico desenvolvido neste estudo. Devido à ausência de informações sobre esplenomegalia e baqueteamento digital nos dados coletados, essas variáveis foram excluídas da análise. Foram calculados a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, além das razões de verossimilhança, com uma comparação aos critérios 2023 Duke-ISCVID²⁵ na admissão, baseados nos dados disponíveis nos primeiros dias após a suspeita clínica de endocardite.

Avaliamos o impacto da incorporação de variáveis ecocardiográficas de mau prognóstico no desempenho do modelo prognóstico.

Além disso, a amostra de casos confirmados de endocardite infecciosa foi analisada com o escore ACEF⁶⁰, e seu desempenho foi comparado ao do escore prognóstico desenvolvido neste estudo.

4.6 Aspectos éticos

Este estudo foi conduzido segundo a Declaração de Helsinki e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HC-FMUSP registrado sob o protocolo SDC 5084/20/113 e CAAE 40804120.1.0000.0068. A coleta do termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensada devido à natureza retrospectiva da análise de dados, sem exposição de dados individuais.

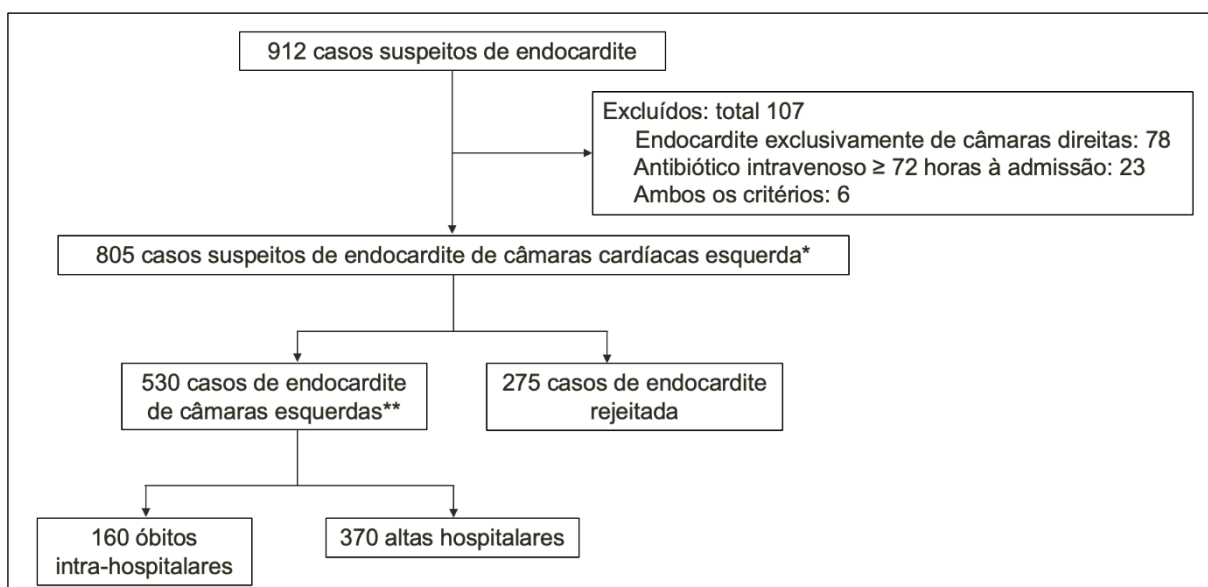
5 RESULTADOS

RESULTADOS

5.1 Descrição da população do estudo

No total, 912 casos suspeitos de endocardite infecciosa foram identificados entre janeiro de 2011 e janeiro de 2020. Após a exclusão de 107 pacientes (78 com endocardite infecciosa do lado direito, 23 que haviam recebido antibioticoterapia intravenosa por 72 horas antes da inclusão e 6 casos atendendo a ambos os critérios), a população final para o escore diagnóstico foi composta por 805 casos suspeitos de endocardite infecciosa do lado esquerdo. Entre esses, 530 (65,8%) foram diagnosticados com endocardite infecciosa, enquanto 275 (34,2%) tiveram o diagnóstico rejeitado. A Figura 1 apresenta o fluxograma dos participantes do estudo.

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos participantes a partir de coorte de 912 casos suspeitos de endocardite infecciosa. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020

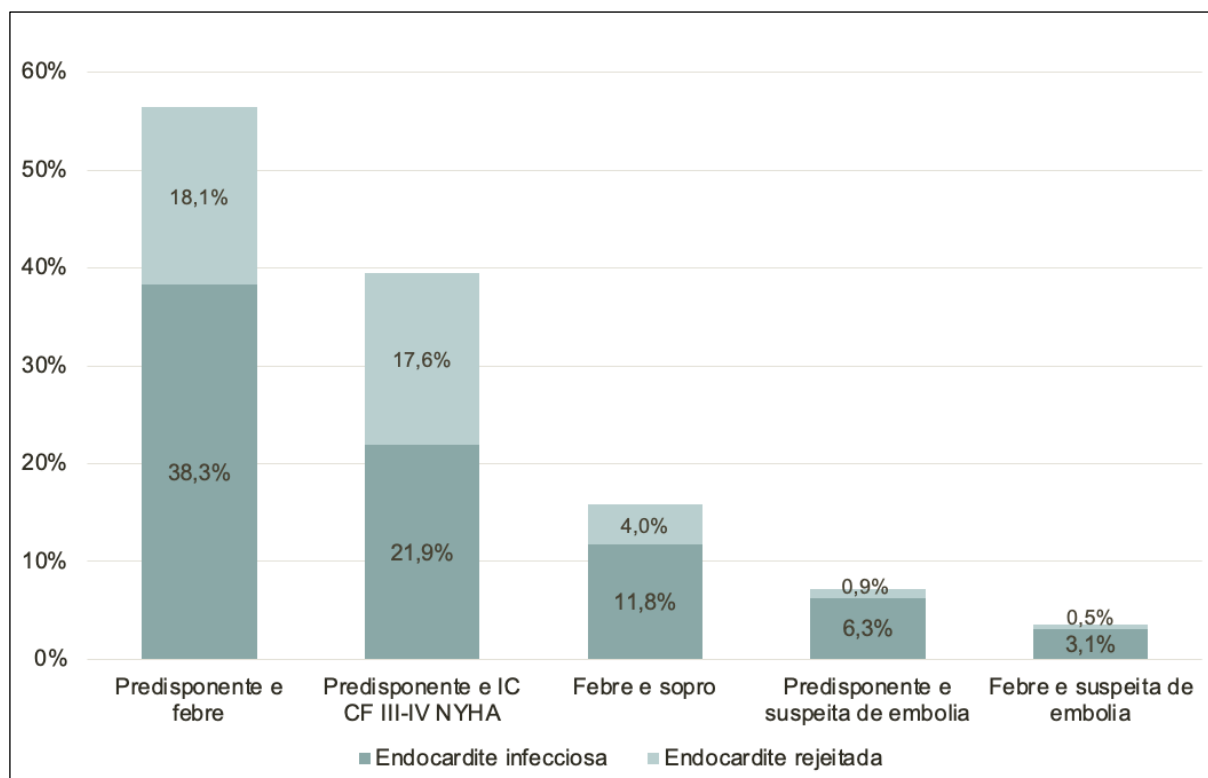


Fonte: Produção da autora (2025)

Legenda: * casos incluídos no escore diagnóstico; ** casos incluídos no escore prognóstico

As proporções de casos diagnosticados com endocardite infecciosa ou rejeitados de acordo com as características clínicas à admissão estão apresentados na Figura 2.

Figura 2 – Distribuição percentual dos 805 participantes de acordo com as características clínicas à admissão hospitalar. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020



Fonte: Produção da autora (2025)

Legenda: *Predisponente – endocardite prévia, prótese valvar, plástica valvar prévia, cardiopatia congênita, doença valvar com regurgitação maior do que leve ou estenose por qualquer causa, dispositivos intracardíacos, miocardiopatia hipertrófica e uso de droga intravenosa.

5.1.1 Descrição dos casos suspeitos de endocardite infecciosa

A mediana de idade dos pacientes foi de 56 anos (intervalo interquartil: 40; 73), com predomínio de homens (58,6%). A presença de condições predisponentes para endocardite foi observada em 84,2% dos casos. As principais valvopatias foram atribuídas à doença reumática (38,4%), seguida por doença degenerativa (20,4%) e prolapso da valva mitral (8,8%). Os sintomas mais frequentes foram febre (67,5%) e sopro cardíaco (74,8%), com uma proporção significativa de participantes (45,6%) apresentando insuficiência cardíaca classe III ou IV da NYHA à admissão. As características basais dos participantes estão detalhadas na Tabela 4. Houve dados ausentes para creatinina (2 de 805, 0,25%), PCR (3 de 805, 0,57%), hematúria (76 de 805, 9,44%) e proteinúria (77 de 805, 9,57%).

Tabela 4 – Características basais dos 805 participantes com suspeita de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020

(continua)

Características	Total n=805	Endocardite rejeitada n=275	Endocardite n=530	p valor
Idade média – anos (intervalo interquartil)	56 (40-73)	57 (41-73)	56 (39-73)	0,49
Sexo masculino – no. (%)	472 (58,6%)	135 (49,1)	337 (63,6)	<0,001
Transferência de outro hospital – no. (%)	68 (8,4)	16 (5,8)	52 (9,8)	0,053
Condição coexistente ou fator de risco – no. (%)				
Hipertensão arterial sistêmica	424 (52,7)	146 (53,1)	278 (52,5)	0,86
Diabetes mellitus	148 (18,4)	49 (17,8)	99 (18,7)	0,76
Doença renal crônica não dialítica (ClCr < 60 mL/min)	79 (9,8)	25 (9,1)	54 (10,2)	0,62
Diálise	43 (5,3)	9 (3,3)	34 (6,4)	0,060
Condição predisponente para endocardite* – no. (%)	678 (84,2)	243 (88,4)	435 (82,1)	0,037
Reumática	309 (38,4)	123 (44,7)	186 (35,1)	0,008
Degenerativa	164 (20,4)	55 (20)	109 (20,6)	0,85
Prolapso mitral	71 (8,8)	16 (5,8)	55 (10,4)	0,031
Valva aórtica bivalvularizada	35 (4,3)	6 (2,2)	29 (5,5)	0,030
Cardiopatía congênita não cianogênica	17 (2,1)	6 (2,2)	11 (2,1)	0,92
Cardiopatía congênita cianogênica	16 (2)	5 (1,8)	11 (2,1)	0,80
Prótese valvar biológica	378 (47)	136 (49,5)	242 (45,7)	0,31
Prótese valvar mecânica	48 (6)	13 (4,7)	35 (6,6)	0,29
Prótese de aorta ou outro material protético intracardiaco	9 (1,1)	0 (0)	9 (1,7)	0,030
TAVI	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,2)	0,47
Doença valvar de causa desconhecida	67 (8,3)	27 (9,8)	40 (7,5)	0,27
Uso de droga intravenosa	3 (0,4)	0 (0)	3 (0,6)	0,21
Endocardite prévia	136 (16,9)	39 (14,2)	97 (18,3)	0,14
Marcapasso ou CDI	60 (7,5)	26 (9,5)	34 (6,4)	0,12
Cateter de diálise	30 (3,7)	8 (2,9)	22 (4,2)	0,38
Sinais e sintomas – no. (%)				
Febre	543 (67,5)	165 (60,0)	378 (71,3)	0,001
Insuficiência cardíaca classe funcional III ou IV pela NYHA	367 (45,6)	150 (54,5)	217 (40,9)	<0,001
Petéquias	54 (6,7)	5 (1,8)	49 (9,2)	<0,001
Sopro cardíaco	602 (74,8)	169 (61,5)	433 (81,7)	<0,001
Suspeita de embolia (déficit SNC e/ou isquemia de membro)	92 (11,4)	4 (1,5)	130 (24,5)	<0,001
Sintomas ≥ 14 dias à admissão	378 (47)	100 (36,4)	278 (52,5)	<0,001
Primeira manifestação clínica ≤ 1 ano da cirurgia cardíaca	46 (5,7)	0 (0)	46 (8,7)	<0,001
Exames laboratoriais – no. (%)				
Hemoglobina ≤ 12 g/dL	492 (61,1)	125 (45,5)	367 (69,2)	<0,001
Leucócitos ≥ 10x10 ⁹ /L	408 (50,7)	116 (42,2)	292 (55,1)	<0,001
Plaquetas – x10 ⁹ /L (intervalo interquartil)	198 (139-278)	198 (139-280)	197 (139-273)	0,51
Proteína C reativa ≥ 20 mg/L	702 (87,5)	213 (77,5)	498 (92,8)	<0,001

(n=802)

Tabela 4 – Características basais dos 805 participantes com suspeita de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020

<i>(continuação)</i>				
Características	Total n=805	Endocardite rejeitada n=275	Endocardite n=530	p valor
Creatinina – mg/dL (n=803)	1,17 (0,92-1,60)	1,19 (0,93-1,61)	1,16 (0,91-1,59)	0,49
Proteína ≥ 0,05 g/L, urina (n=728)	235 (34,3)	72 (29,4)	163 (37,0)	0,043
Hemoglobina ≥ 20.000 células/mL, urina (n=729)	165 (24,1)	37 (15,2)	128 (29,0)	<0,001

(conclusão)

Legenda: ClCr – *clearance* de creatinina; TAVI, do inglês *Transcatheter aortic valve implant* – implante transcater de bioprótese aórtica; CDI - cardiodesfibrilador implantável; NYHA – *New York Heart Association*; SNC – sistema nervoso central; *condição predisponente para endocardite – endocardite prévia, prótese valvar, plástica valvar prévia, cardiopatia congênita, doença valvar com regurgitação maior do que leve ou estenose por qualquer causa, dispositivos intracardíacos, miocardiopatia hipertrófica e uso de droga intravenosa.

5.1.2 Descrição dos casos classificados como endocardite infecciosa

Dentre os 530 pacientes diagnosticados com endocardite infecciosa incluídos no estudo, 82,3% foram classificados como definidos e 17,7% como possíveis de acordo com os critérios 2023 Duke-ISCVID²⁵. A confirmação histológica de endocardite infecciosa ocorreu em 48,9% dos episódios.

A mediana de idade dos participantes com endocardite infecciosa de câmaras esquerdas foi de 56 anos (intervalo interquartil: 39; 73), com 46,6% apresentando 60 anos ou mais e predomínio do sexo masculino (63,6%). Condições predisponentes para endocardite infecciosa estavam presentes em 82,1% dos casos. As valvopatias mais prevalentes neste grupo foram: doença valvar reumática (35,1%), degenerativa (20,6%) e prolapso de valva mitral (10,4%). Endocardite prévia ocorreu em 18,3% dos casos. As comorbidades mais frequentes foram hipertensão arterial (52,5%) e diabetes mellitus (18,7%).

A maioria dos participantes diagnosticados com endocardite infecciosa buscou atendimento após 14 dias ou mais do início dos sintomas. Entre as manifestações clínicas observadas, destacaram-se sopro cardíaco em 81,7% dos casos, febre em 71,3%, insuficiência cardíaca em classe III ou IV pela NYHA em 40,9%, suspeita de embolia para o sistema nervoso central ou membros em 16,2%, e petéquias em 9,2%. As características basais dos pacientes com endocardite infecciosa estão detalhadas na Tabela 5.

Tabela 5 – Características basais dos 530 participantes diagnosticados com endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de 2023 *Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases*. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020

Características	(continua)			
	Total n=530	Sobreviventes n=370	Óbitos n=160	p valor
Idade média – anos (intervalo interquartil)	56 (39-73)	54 (37-71)	59 (44-76)	<0,001
Idade ≥ 60 anos	247 (46,6)	155 (41,9)	92 (57,5)	<0,001
Sexo masculino – no. (%)	337 (63,6)	241 (65,1)	96 (60,0)	0,26
Transferência de outro hospital – no. (%)	52 (9,8)	37 (10,0)	15 (9,4)	0,82
Condição coexistente ou fator de risco – no. (%)				
Hipertensão arterial sistêmica	278 (52,5)	179 (48,4)	99 (61,9)	0,004
Diabetes	99 (18,7)	54 (14,6)	45 (28,1)	<0,001
Doença renal crônica não dialítica (ClCr < 60 mL/min)	54 (10,2)	32 (8,6)	22 (13,8)	0,075
Diálise	34 (6,4)	19 (5,1)	15 (9,4)	0,067
Condição predisponente para endocardite* – no. (%)	435 (82,1)	306 (82,7)	129 (80,6)	0,7
Reumática	186 (35,1)	136 (36,8)	50 (31,2)	0,22
Degenerativa	109 (20,6)	74 (20,0)	35 (21,9)	0,62
Prolapso mitral	55 (10,4)	37 (10,0)	18 (11,2)	0,66
Valva aórtica bivalvularizada	29 (5,5)	19 (5,1)	10 (6,2)	0,60
Cardiopatia congênita cianogênica	11 (2,1)	7 (1,9)	4 (2,5)	0,65
Cardiopatia congênita não cianogênica	11 (2,1)	11 (3,0)	0 (0)	0,028
Prótese valvar biológica	242 (45,7)	171 (46,2)	71 (44,4)	0,70
Prótese valvar mecânica	35 (6,6)	24 (6,5)	11 (6,9)	0,87
TAVI	1 (0,2)	1 (0,3)	0 (0)	0,51
Prótese de aorta ou outro material protético intracardiaco	9 (1,7)	7 (1,9)	2 (1,2)	0,6
Doença valvar de causa desconhecida	40 (7,5)	25 (6,8)	15 (9,4)	0,29
Uso de droga intravenosa	3 (0,6)	2 (0,5)	1 (0,6)	1,00
Endocardite prévia	97 (18,3)	74 (20)	23 (14,4)	0,12
Marcapasso ou CDI	34 (6,4)	23 (6,2)	11 (6,9)	0,78
Cateter de diálise	22 (4,2)	11 (3,0)	11 (6,9)	0,039
Sinais e sintomas – no. (%)				
Febre	378 (71,3)	285 (77,0)	93 (58,1)	<0,001
Insuficiência cardíaca classe funcional III ou IV pela NYHA	217 (40,9)	133 (35,9)	84 (52,5)	<0,001
Petéquias	49 (9,2)	35 (9,5)	14 (8,8)	0,80
Sopro cardíaco	433 (81,7)	300 (81,1)	133 (83,1)	0,58
Suspeita de embolia (déficit SNC e/ou isquemia de membro)	86 (16,2)	50 (13,5)	36 (22,5)	0,073
Sintomas ≥ 14 dias à admissão	278 (52,5)	196 (53,0)	82 (51,2)	0,72
Primeira manifestação clínica ≤ 1 ano da cirurgia cardíaca	46 (8,7)	25 (6,8)	21 (13,1)	0,028
Exames laboratoriais – no. (%)				
Hemoglobina ≤ 10 g/dL	183 (34,5)	105 (28,4)	78 (48,8)	<0,001
Leucócitos ≥ 12x10 ⁹ /L	195 (36,8)	115 (31,1)	80 (50,0)	<0,001
Plaquetas ≤ 150 x10 ⁹ /L	165 (31,1)	102 (27,6)	63 (39,4)	0,007
Proteína C reativa ≥ 100 mg/L (n=527)	245 (46,5)	158 (42,8)	87 (55,1)	0,01

Tabela 5 – Características basais dos 530 participantes diagnosticados com endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de 2023 *Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases*. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020

Características	(continuação)			
	Total n=530	Sobreviventes n=370	Óbitos n=160	p valor
Creatinina ≥ 1.3 mg/dL (n=529)	206 (41,6)	117 (33,4)	89 (61,4)	<0,001
Proteína ≥ 0.05 g/L, urina (n=475)	163 (37)	111 (35,2)	52 (41,6)	0,21
Hemoglobina ≥ 20.000 células/mL, urina (n=474)	128 (29)	90 (28,3)	38 (30,6)	0,63

(conclusão)

Legenda: CICr – *clearance* de creatinina; TAVI, do inglês *Transcatheter aortic valve implant* – implante transcater de bioprótese aórtica; CDI - cardiodesfibrilador implantável; NYHA – *New York Heart Association*; SNC – sistema nervoso central; *condição predisponente para endocardite – endocardite prévia, prótese valvar, plástica valvar prévia, cardiopatia congênita, doença valvar com regurgitação maior do que leve ou estenose por qualquer causa, dispositivos intracardíacos, miocardiopatia hipertrófica e uso de droga intravenosa.

A etiologia da endocardite infecciosa foi identificada em 79,6% dos pacientes. Nestes, os principais microrganismos identificados foram: *Streptococcus* spp. do grupo viridans em 26%, *Staphylococcus aureus* em 11,5%, *Streptococcus gallolyticus* em 8,3%, *Enterococcus* spp. em 7,7%, HACEK 1,1%, *Bartonella* spp. 1,7%, *Coxiella burnetti* 0,2% e fungos em 2,6%. Em 23 casos houve mais de um microrganismo atribuído à endocardite infecciosa.

O ecocardiograma realizado na admissão revelou sinais compatíveis com endocardite infecciosa em 66,8% dos casos, com presença de vegetação em 55,4%. A mediana do tamanho das vegetações foi de 12 mm (intervalo interquartil: 8–17 mm). Regurgitação valvar moderada a importante foi identificada em 60,9% dos casos, abscesso em 12,9%, regurgitação paravalvar em 11,9%, perfuração ou ruptura valvar em 7,7% e fístula em 3,1%. A valva aórtica foi acometida em 54,9% dos casos e a valva mitral em 51,9%. As características etiológicas e ecocardiográficas dos episódios de endocardite infecciosa estão detalhadas na Tabela 6.

Tabela 6 – Características etiológicas e ecocardiográficas dos 530 participantes diagnosticados com endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de 2023 *Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases*. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020

Características	(continua)			
	Total n=530	Sobreviventes n=370	Óbitos n=160	p-valor
Microrganismo – no. (%)				
<i>Streptococcus viridans</i>	138 (26)	114 (30,8)	24 (15)	<0,001
<i>Staphylococcus aureus</i>	61 (11,5)	33 (8,9)	28 (17,5)	0,004

Tabela 6 – Características etiológicas e ecocardiográficas dos 530 participantes diagnosticados com endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de 2023 *Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases*. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020

(continuação)				
Características	Total n=530	Sobreviventes n=370	Óbitos n=160	p-valor
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	44 (8,3)	37 (10)	7 (4,4)	0,031
<i>Enterococcus spp.</i>	41 (7,7)	22 (5,9)	19 (11,9)	0,019
HACEK	6 (1,1)	6 (1,6)	0	0,11
Bacilos gram-negativos não-HACEK	13 (1,6)	2 (0,8)	8 (3,8)	0,003
<i>Bartonella spp.</i>	9 (1,7)	7 (1,9)	2 (1,2)	0,60
<i>Coxiella burnetii</i>	1 (0,2)	1 (0,3)	0	0,51
Fungos	14 (2,6)	9 (2,4)	5 (3,1)	0,65
Outros	118 (22,2%)	83 (22,4%)	35 (21,8%)	0,43
Ecocardiograma admissional – no. (%)				
Presença de vegetação	294 (55,4)	198 (53,5)	96 (60)	0,41
Medida da vegetação (mm) – intervalo interquartil	12 (8-17) (n=224)	12 (8-17) (n=148)	10,5 (8-17,5) (n=76)	0,98
Regurgitação valvar moderada a importante	323 (60,9)	218 (58,9)	105 (65,6)	0,15
Abscesso	67 (12,9)	43 (11,8)	24 (15,4)	0,27
Regurgitação paravalvar	49 (11,9)	32 (11)	17 (14)	0,39
Perfuração/ruptura valvar	40 (7,7)	28 (7,7)	12 (7,7)	0,99
Fístula	16 (3,1)	8 (2,2)	8 (5,2)	0,073
Valva aórtica acometida	291 (54,9)	206 (55,7)	85 (53,1)	0,59
Valva mitral acometida	275 (51,9)	180 (48,6)	95 (59,4)	0,023
Fração de ejeção – intervalo interquartil	61 (56-66)	62 (57-66)	60 (54-65)	0,043

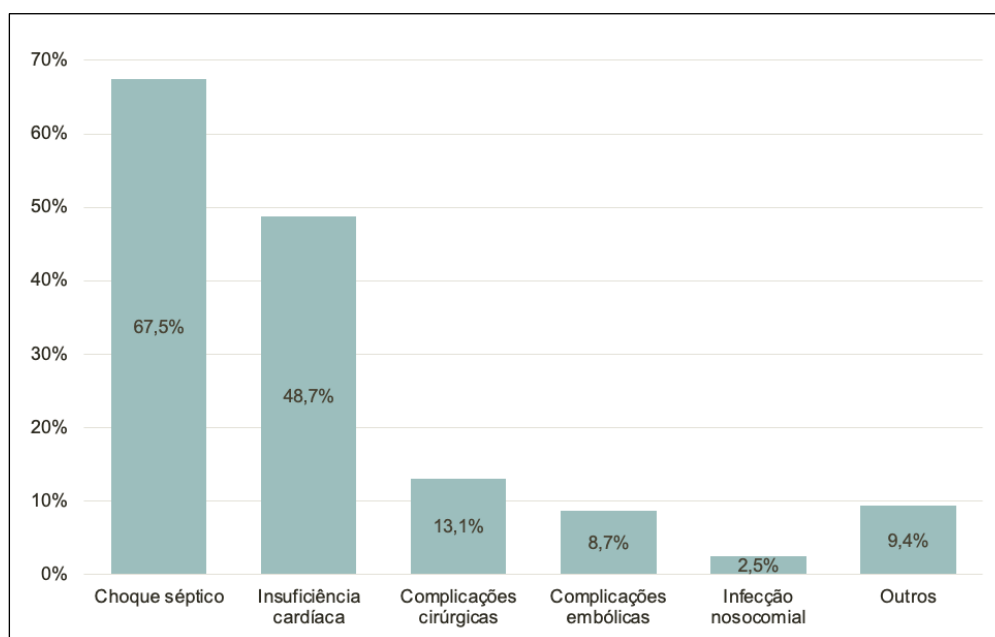
(conclusão)

Legenda: HACEK – *Haemophilus species*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*.

Até o final da hospitalização, 24,5% dos pacientes apresentaram eventos embólicos, com os seguintes locais afetados: sistema nervoso central (61,5%), baço (33,8%), membros (19,2%), rins (10%), fígado (6,2%) e coluna vertebral (2,3%).

A cirurgia cardíaca foi indicada em 65,3% dos casos e foi realizada em 55,7% da população total. Os motivos pelos quais a cirurgia não foi realizada foram: ausência de condições clínicas em 94,1% e recusa do paciente em 5,9%. A mortalidade intra-hospitalar geral foi de 30,2%. As causas de óbito estão detalhadas na Figura 3.

Figura 3 – Distribuição percentual das causas dos 160 óbitos intra-hospitalares em pacientes com endocardite infecciosa de câmaras cardíacas esquerdas pelos critérios de 2023 *Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases*. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020

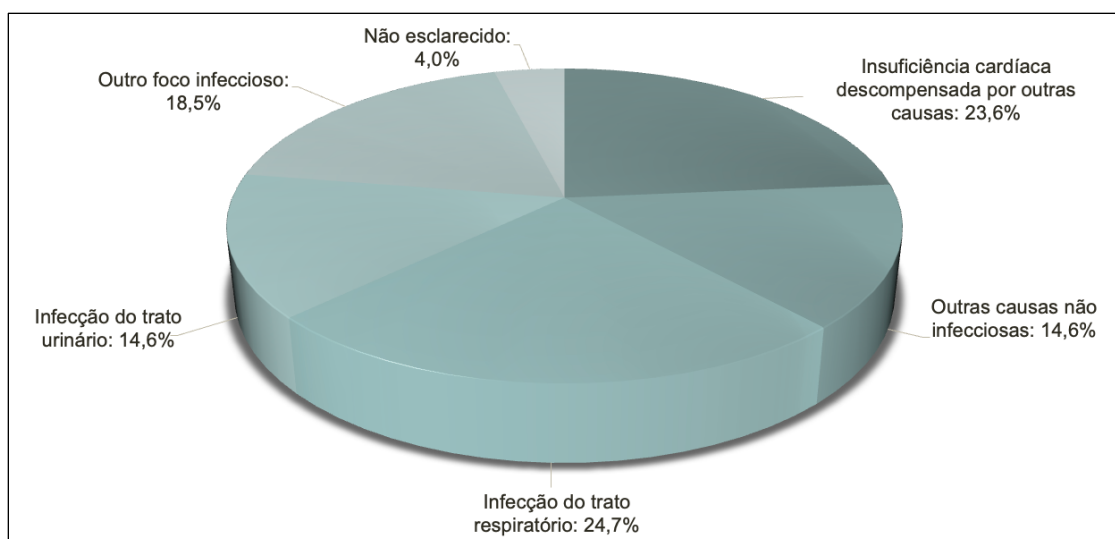


Fonte: Produção da autora (2025)

5.1.3 Descrição dos casos classificados como endocardite rejeitada

Não houve readmissões por endocardite infecciosa dentro de 30 dias após a alta entre os participantes com diagnóstico rejeitado. Os principais diagnósticos diferenciais para endocardite rejeitada estão na Figura 4.

Figura 4 – Distribuição percentual dos diagnósticos diferenciais de endocardite rejeitada. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020



Fonte: Produção da autora (2025)

Dentre os 275 pacientes com diagnóstico de endocardite rejeitada, 57,8% dos casos suspeitos tiveram causas infecciosas, destacando-se infecções respiratórias (24,7%) e do trato urinário (14,6%), seguidas, em menor proporção, por infecções intra-abdominais (2,9%), cutâneas (2,5%) e de feridas operatórias (2,5%), entre outras. Por outro lado, as causas não infecciosas corresponderam a 38,2% dos casos, com a insuficiência cardíaca por outras etiologias sendo o diagnóstico mais frequente, acompanhada, em menor proporção, por condições como síndrome pós-pleuropericardiotomia (2,2%), doenças autoimunes (1,8%) e febre reumática (0,7%), entre outras. Em 4% dos casos, o diagnóstico final permaneceu inconclusivo.

5.2 Escore diagnóstico

5.2.1 Derivação do escore diagnóstico

Os resultados da análise de regressão logística univariada e multivariada referentes aos fatores associados ao diagnóstico de endocardite infecciosa de câmaras esquerda estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7 – Análise de regressão logística univariada e multivariada dos fatores associados ao diagnóstico de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de 2023 *Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases*. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020

Característica	Univariada		Multivariada		
	Odds Ratio (IC 95%)	p-valor	Odds Ratio (IC 95%)	Coefficiente beta	p-valor
Sexo masculino	1,81 (1,35-2,43)	<0,001	2,07 (1,46-2,93)	0,73	<0,001
Diálise	2,03 (0,96-4,29)	0,065	-	-	-
Condição predisponente para endocardite infecciosa	0,68 (0,48-0,98)	0,037	-	-	-
Doença cardíaca reumática	0,67 (0,50-0,90)	0,008	-	-	-
Endocardite prévia	1,36 (0,91-2,03)	0,140	1,64 (1,01-2,55)	0,43	0,047
Febre	1,66 (1,22-2,25)	0,001	-	-	-
Insuficiência cardíaca classe funcional III ou IV pela NYHA	0,58 (0,43-0,78)	<0,001	-	-	-
Petéquia	5,50 (2,17-13,98)	<0,001	2,55 (0,89-7,33)	0,94	0,082

Tabela 7 – Análise de regressão logística univariada e multivariada dos fatores associados ao diagnóstico de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de 2023 *Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases*. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020

Característica	Univariada		(continuação)		
	Odds Ratio (IC 95%)	p-valor	Odds Ratio (IC 95%)	Coefficiente beta	p-valor
Sopro cardíaco	2,80 (2,02-3,86)	<0,001	3,35 (2,27-4,95)	1,21	<0,001
Suspeita de embolia (déficit SNC e/ou isquemia de membro)	4,89 (2,20-10,85)	<0,001	16,61 (5,87-47,03)	2,81	<0,001
Sintomas ≥ 14 dias à admissão	1,93 (1,43-2,60)	<0,001	1,60 (1,13-2,27)	0,47	0,008
Hemoglobina ≤ 12 g/dL	2,70 (2,00-3,65)	<0,001	2,19 (1,54-3,12)	0,78	<0,001
Leucócitos ≥ 10x10 ⁹ /L	1,68 (1,25-2,26)	0,001	1,57 (1,11-2,22)	0,45	0,011
Proteína C reativa ≥ 20 mg/L	3,74 (2,43-5,79)	<0,001	2,64 (1,61-4,35)	0,97	<0,001
Hemoglobina ≥ 20.000 células/mL, urina	2,28 (1,52-3,42)	<0,001	1,62 (1,02-4,35)	0,48	0,043
Proteína ≥ 0,05 g/L, urina	1,41 (1,01-1,98)	0,043	-	-	-

(conclusão)

Legenda: NYHA – *New York Heart Association*; SNC – sistema nervoso central.

As variáveis e suas respectivas pontuações construídas com base no coeficiente beta estão detalhados na Tabela 8.

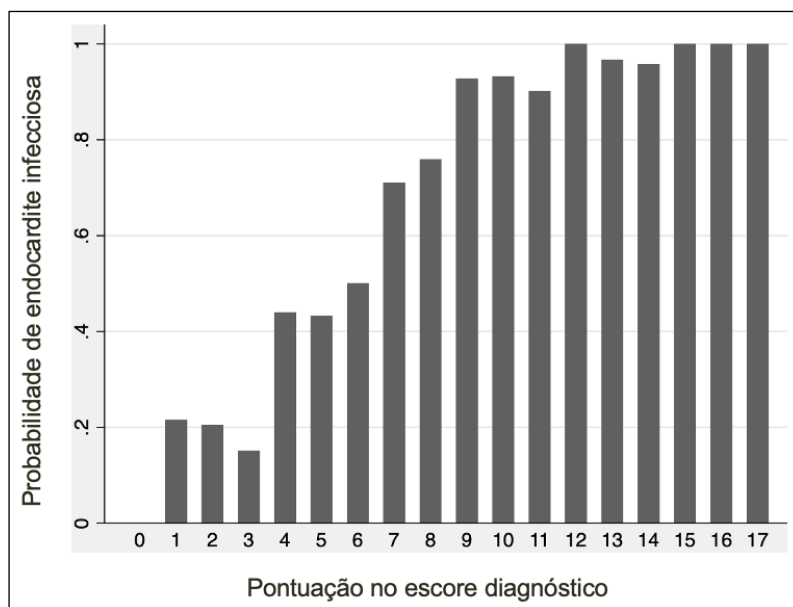
Tabela 8 – Pontuação do escore diagnóstico derivado da análise de 805 participantes com suspeita de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020

Característica	Pontuação
Sexo masculino	+1
Endocardite infecciosa prévia	+1
Petéquia	+2
Sopro cardíaco	+2
Suspeita de embolia (déficit SNC e/ou isquemia de membro)	+5
Sintomas ≥ 14 dias à admissão	+1
Hemoglobina ≤ 12 g/dL	+2
Leucócitos ≥ 10x10 ⁹ /L	+1
Proteína C reativa ≥ 20 mg/L	+2
Hemoglobina na urina ≥ 20.000 células/mL	+1

Legenda: SNC – sistema nervoso central

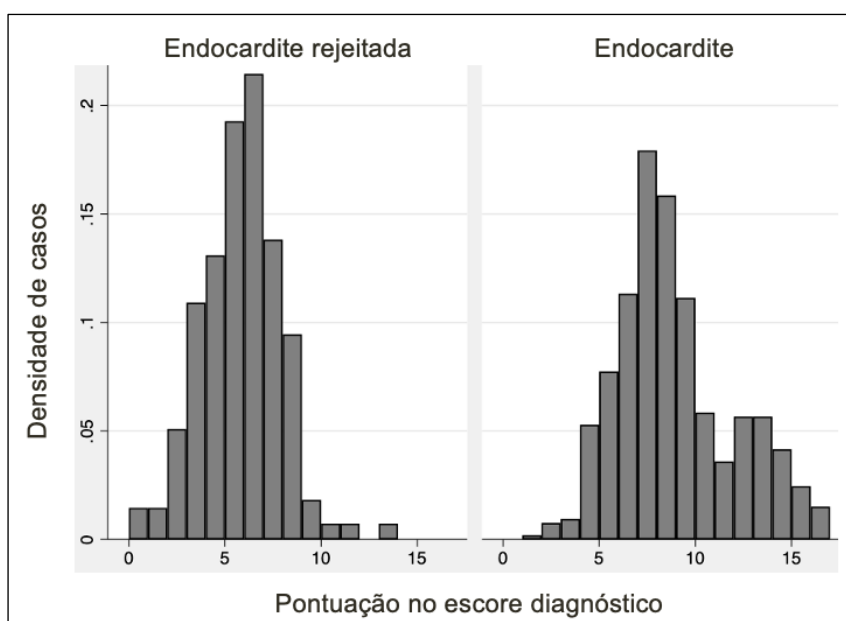
A Figura 5 apresenta a probabilidade de ocorrência de endocardite infecciosa com base na pontuação do escore diagnóstico e a Figura 6 exibe o histograma de ocorrência da doença em função da mesma pontuação.

Figura 5 – Probabilidade de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de 2023 *Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases* de acordo com a pontuação no escore diagnóstico. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020



Fonte: Produção da autora (2025)

Figura 6 – Distribuição da frequência de participantes de acordo com a pontuação no escore diagnóstico categorizados como endocardite rejeitada ou endocardite pelos critérios de 2023 *Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases*. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020



Fonte: Produção da autora (2025)

Com base na probabilidade de endocardite infecciosa associada a cada pontuação do escore, conforme ilustrado nos gráficos anteriores, foram definidos três grupos de risco: baixo risco (0 a 3 pontos), risco intermediário (4 a 6 pontos) e alto risco (≥ 7 pontos). A Tabela 9 apresenta o número de pacientes diagnosticados com endocardite infecciosa e a prevalência correspondente para cada grupo de risco.

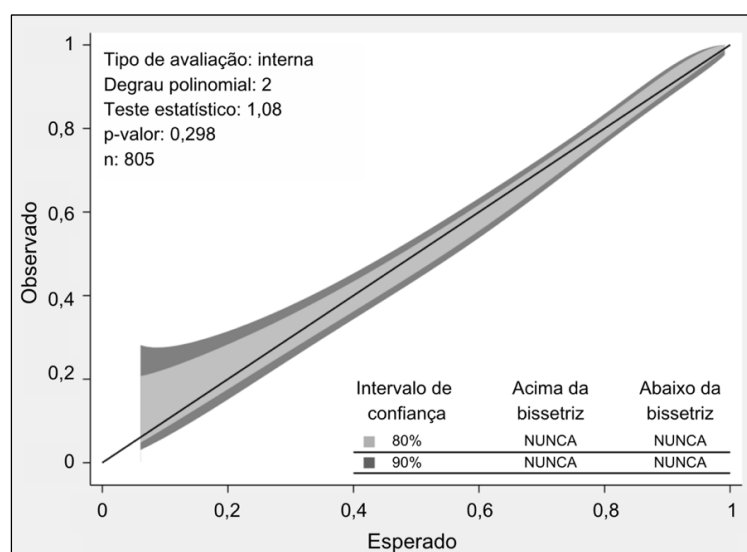
Tabela 9 – Distribuição de pacientes e prevalência de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de *2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases* conforme os grupos de risco definidos pelo escore diagnóstico. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020

Grupo de risco	Pontos	Coorte de derivação do escore diagnóstico	
		Nº de participantes (%)	Nº de endocardite infecciosa (%)
Baixo	0 a 3	55 (6,8)	9 (16,4)
Intermediário	4 a 6	249 (30,9)	115 (46,2)
Elevado	≥ 7	501 (62,2)	406 (81)
Total	0 a 18	805 (100)	530 (65,8)

5.2.2 Poder de discriminação e calibração do escore diagnóstico

O poder de discriminação do escore diagnóstico foi avaliado pela construção de curva ROC que mostrou área sob a curva de 0,78 (IC 95%: 0,75-0,81). A qualidade do ajuste do escore diagnóstico, avaliada pela comparação entre os eventos observados e esperados, está ilustrada no cinto de calibração – Figura 7.

Figura 7 – Cinto de calibração do escore diagnóstico derivado da análise de 805 episódios suspeitos de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de *2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases*. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020



Fonte: Produção da autora (2025)

5.2.3 Validação interna do escore diagnóstico

A validação interna da amostra foi realizada por amostragem por *bootstrap* com 500 replicações. O poder de discriminação foi avaliado pela análise da curva ROC com área sob a curva de 0,77. A calibração foi avaliada pelo *calibration in-the-large* de 0,003 e o *slope* de 0,965.

5.2.4 Comparação do escore diagnóstico com os critérios de 2023 Duke-ISCVID aplicados nos primeiros dias da admissão hospitalar

A acurácia do escore diagnóstico foi comparada aos critérios de 2023 Duke-ISCVID²⁵ no momento da admissão, conforme apresentado na Tabela 10.

Tabela 10 – Desempenho do escore diagnóstico aplicado nas primeiras horas da admissão comparado com os critérios de 2023 *Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases* aplicado nos primeiros dias da admissão hospitalar. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020.

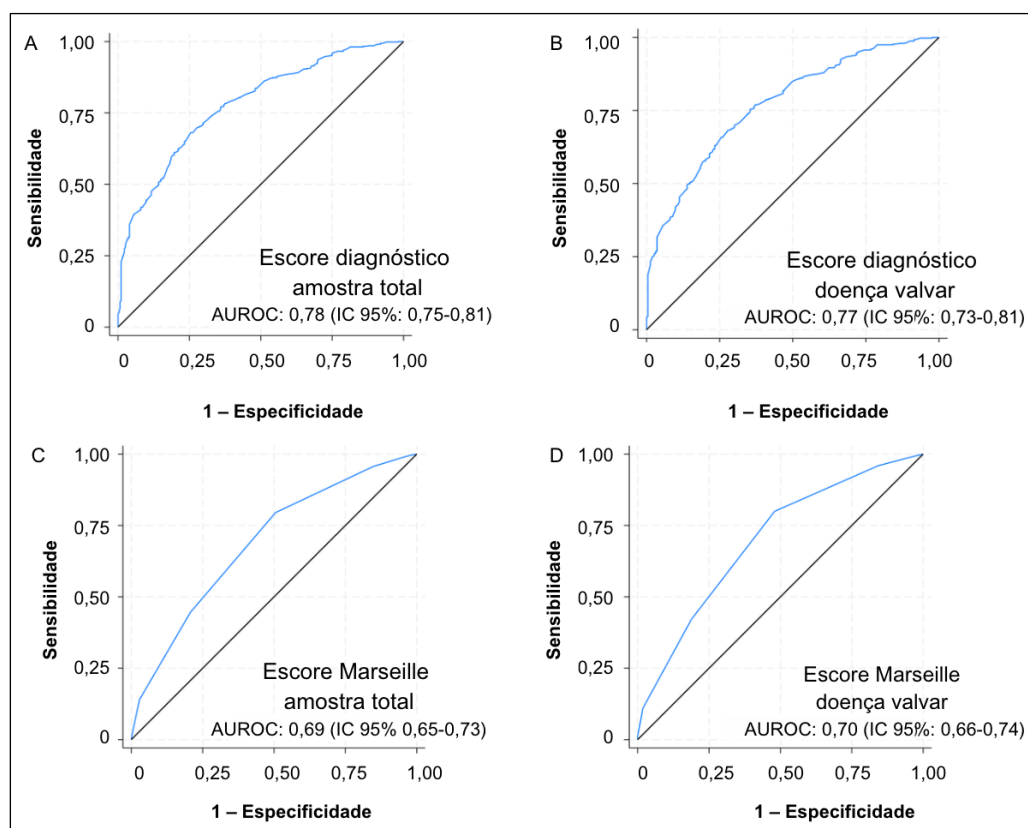
Escore	Sensibilidade	Especificidade	VPN	VPP	RV+	RV-
2023 Duke-ISCVD admissional	51,1%	99,3%	99,3%	51,3%	70,3	0,49
Escore diagnóstico: elevado risco	74,7%	62,6%	56,2%	79,4%	1,99	0,40
Escore diagnóstico: intermediário-elevado risco	98,3%	15,6%	82,7%	69,2%	1,17	0,11

Legenda: VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo; RV+: razão de verossimilhança positiva; RV-: razão de verossimilhança negativa

5.2.5 Comparação do escore diagnóstico com o escore de Marseille

O escore Marseille³¹ foi avaliado quanto ao seu desempenho tanto na população geral do nosso estudo quanto especificamente entre indivíduos com doença valvar cardíaca. A Figura 8 ilustra a comparação das curvas ROC dos escores diagnóstico e Marseille³¹ em ambas as populações.

Figura 8 – Comparação das curvas ROC dos escores diagnóstico e Marseille: análise na população total de casos suspeitos de endocardite infecciosa e no subgrupo com suspeita associada à doença valvar cardíaca. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020



Fonte: Produção da autora (2025)

Legenda: A: Escore diagnóstico aplicado em toda a população do estudo. B: Escore prognóstico aplicado na população com doença valvar cardíaca. C: Escore Marseille aplicado em toda a população do estudo. D: Escore Marseille aplicado na população com doença valvar cardíaca. AUROC: Área sob a curva ROC; IC: Intervalo de confiança. A linha azul representa a curva ROC, enquanto a linha preta indica a linha de referência para classificação aleatória.

5.3 Escore prognóstico

5.3.1 Derivação do escore prognóstico

Os resultados da análise de regressão logística univariada e multivariada referentes aos fatores associados ao óbito intra-hospitalar nos pacientes com endocardite infecciosa de câmaras esquerda estão apresentados na Tabela 11. Variáveis com p-valor inferior a 0,05 foram excluídas do modelo, com exceção da idade ≥ 60 anos, cujo p-valor foi de 0,076, por ser um fator consistentemente associado ao maior risco de óbito, conforme descrito na literatura.

Tabela 11 – Análise de regressão logística univariada e multivariada dos fatores associados ao óbito intra-hospitalar nos casos de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020

Característica	Univariada		Multivariada		
	Odds Ratio (IC 95%)	p-valor	Odds Ratio (IC 95%)	Coefficiente beta	p-valor
Idade ≥ 60 anos	1,88 (1,29-2,73)	0,001	1,46 (0,96-2,23)	0,38	0,076
Hipertensão arterial sistêmica	1,73 (1,19-2,53)	0,004	-	-	-
Diabetes mellitus	2,29 (1,46-3,59)	<0,001	-	-	-
Doença renal crônica não dialítica (ClCr < 60 mL/min)	1,68 (0,94-3,00)	0,077	-	-	-
Diálise	1,91 (0,95-3,86)	0,071	-	-	-
Endocardite prévia	0,67 (0,40-1,12)	0,126	-	-	-
Ausência de febre	0,41 (0,28-0,62)	<0,001	2,24 (1,44-3,49)	0,81	<0,001
Insuficiência cardíaca classe funcional III ou IV pela NYHA	1,97 (1,35-2,87)	<0,001	1,88 (1,22-2,89)	0,63	0,004
Suspeita de embolia (déficit SNC e/ou isquemia de membro)	1,68 (1,03-2,74)	0,039	1,77 (1,01-3,08)	0,57	0,046
Primeira manifestação clínica ≤ 1 ano da cirurgia cardíaca	2,08 (1,12-3,85)	0,019	-	-	-
Hemoglobina ≤ 10 g/dL	2,4 (1,64-3,52)	<0,001	2,00 (1,31-3,04)	0,69	0,001
Leucócitos ≥ 12x10 ⁹ /L	2,22 (1,52-3,24)	<0,001	2,11 (1,38-3,22)	0,75	0,019
Plaquetas ≤ 150 x10 ⁹ /L	1,71 (1,15-2,52)	0,007	1,69 (1,09-2,62)	0,53	<0,001
Creatinina ≥ 1,3 mg/dL	3,16 (2,11-4,73)	<0,001	2,41 (1,57-3,69)	0,88	<0,001
Proteína C reativa ≥ 100 mg/L	1,64 (1,12-2,38)	0,01	-	-	-

Legenda: ClCr – *clearance* de creatinina; NYHA – *New York Heart Association*; SNC – sistema nervoso central; IC – intervalo de confiança

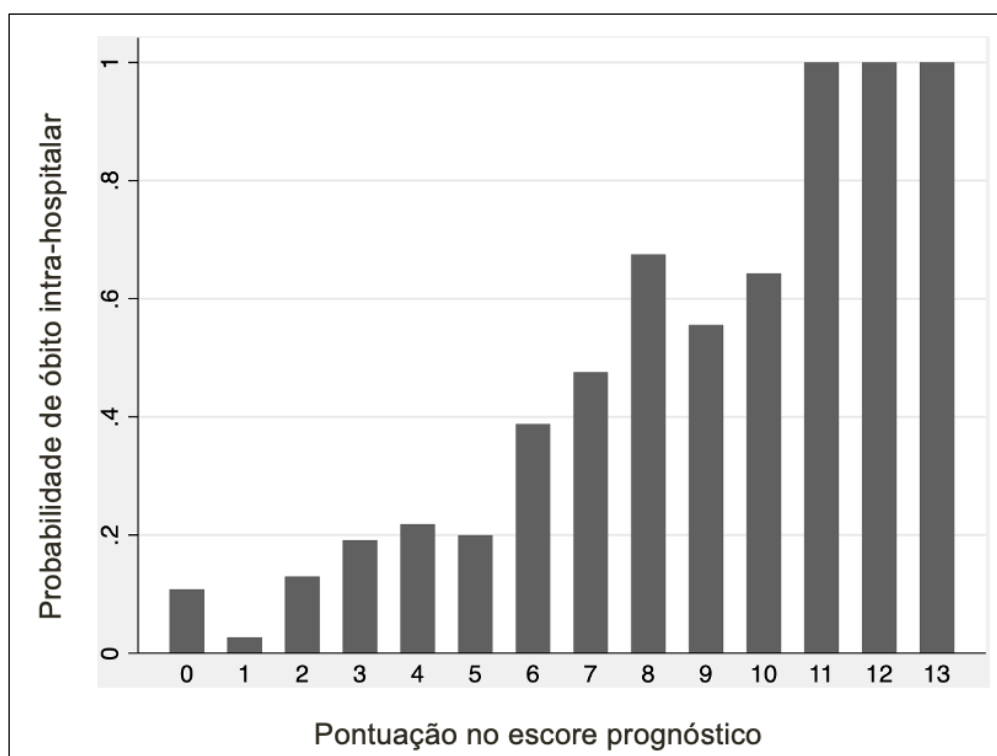
O sistema de pontuação final foi construído atribuindo pesos a cada variável, com base nos coeficientes beta da regressão logística, conforme Tabela 12.

Tabela 12 – Pontuação do escore prognóstico derivado da análise de 530 episódios de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas segundo os critérios de 2023 *Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases*. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020

Característica	Pontuação
Idade ≥ 60 anos	+1
Ausência de febre	+2
Insuficiência cardíaca classe funcional III ou IV pela <i>New York Heart Association</i>	+2
Suspeita de embolia (déficit SNC e/ou isquemia de membro)	+1
Hemoglobina ≤ 10 g/dL	+2
Leucócitos $\geq 12 \times 10^9$ /L	+2
Plaquetas $\leq 150 \times 10^9$ /L	+1
Creatinina $\geq 1,3$ mg/dL	+2

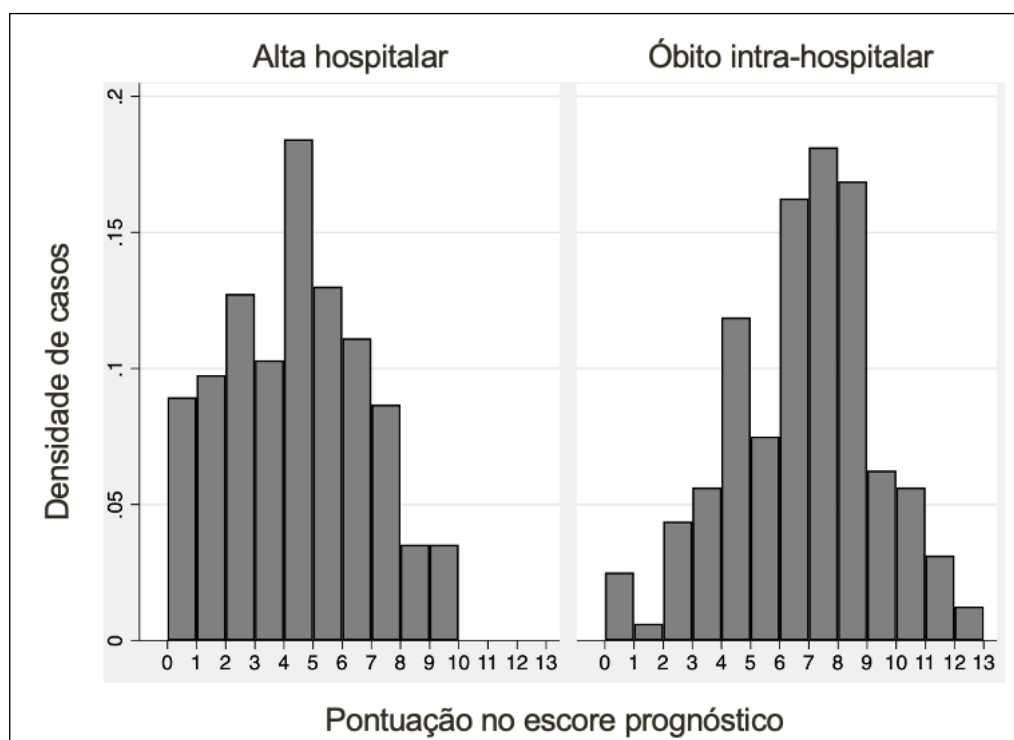
A probabilidade de óbito intra-hospitalar por qualquer causa de acordo com a pontuação no escore está representada na Figura 9 e o histograma de sobreviventes e óbitos de acordo com a pontuação no escore diagnóstico, na Figura 10.

Figura 9 – Probabilidade de óbito intra-hospitalar por todas as causas de acordo com a pontuação no escore prognóstico. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020



Fonte: Produção da autora (2025)

Figura 10 – Distribuição da frequência de participantes de acordo com a pontuação no escore prognóstico categorizados em alta hospitalar e óbito intra-hospitalar. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020



Fonte: Produção da autora (2025)

A partir da probabilidade de óbito intra-hospitalar associada a cada pontuação do escore, foram definidos três grupos de risco: baixo risco (0 a 2 pontos), risco intermediário (3 a 6 pontos) e alto risco (≥ 7 pontos). A Tabela 13 apresenta o número de óbitos intra-hospitalares e a prevalência correspondente em cada grupo de risco.

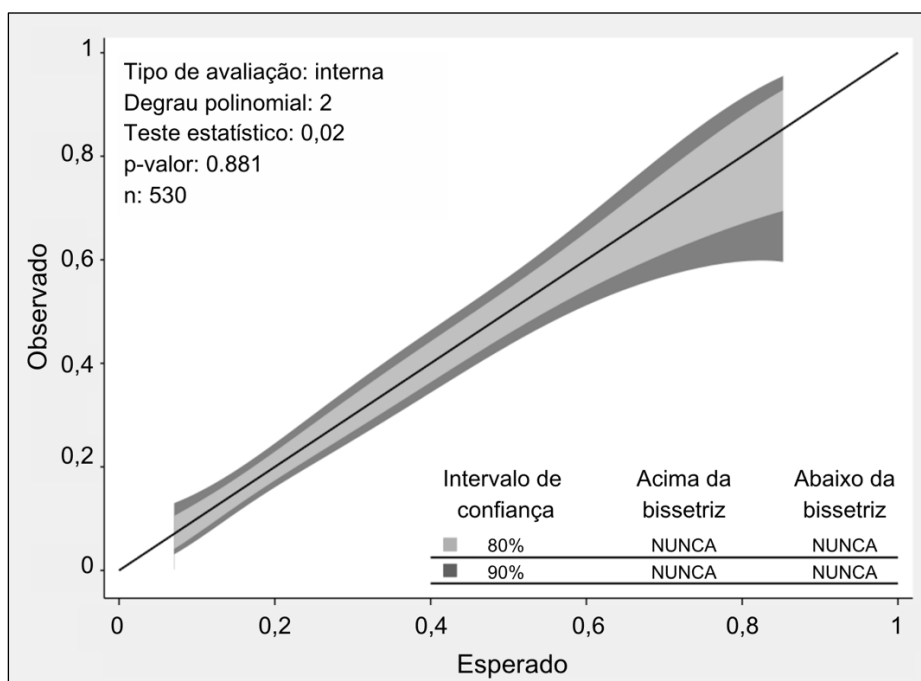
Tabela 13 – Distribuição de pacientes e prevalência de óbito intra-hospitalar nos casos de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de 2023 *Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases* conforme os grupos de risco definidos pelo escore prognóstico. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020

Grupo de risco	Pontos	Coorte de derivação do escore prognóstico	
		Nº de participantes (%)	Nº de óbitos (%)
Baixo	0 a 2	128 (24,2)	12 (9,4)
Intermediário	3 a 6	194 (36,7)	40 (20,6)
Elevado	≥ 7	207 (39,1)	108 (52,2)
Total	13	530 (100)	160 (30,2)

5.3.2. Poder de discriminação e calibração do escore prognóstico

O poder de discriminação do escore prognóstico avaliado pela área sob a curva ROC foi de 0,76 (IC 95%: 0,71-0,80). A qualidade de ajuste do escore prognóstico está ilustrada no cinto de calibração, Figura 11.

Figura 11 – Cinto de calibração do escore prognóstico derivado da análise de 530 episódios de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de 2023 *Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases*. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020



Fonte: Produção da autora (2025)

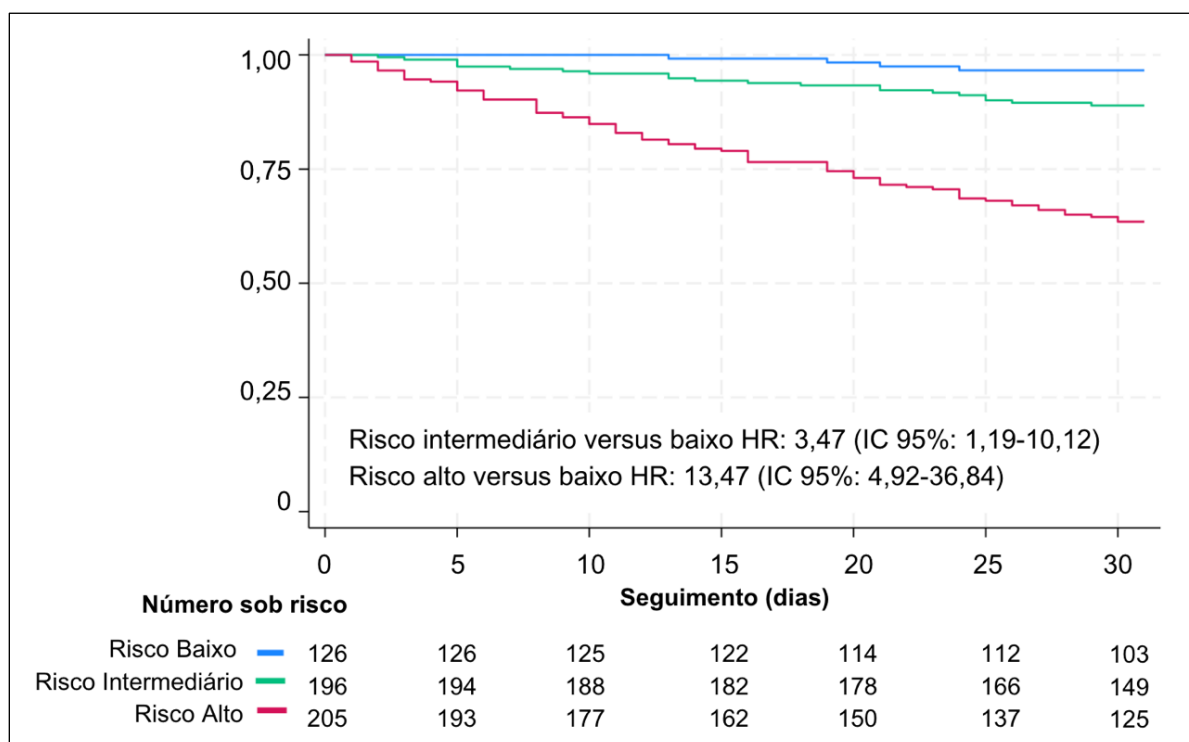
5.3.3 Validação interna do escore prognóstico

A validação interna da amostra foi realizada por amostragem por *bootstrap* com 500 replicações. O poder de discriminação foi avaliado pela análise da curva ROC com área sob a curva de 0,74. A calibração foi avaliada pelo *calibration in-the-large* de 0,017 e o *slope* de 0,916.

5.3.4 Análise de sobrevida em 30 dias

A Figura 12 ilustra a análise de sobrevida em 30 dias pelo método de Kaplan-Meier de acordo com os grupos de risco do escore prognóstico.

Figura 12 – Análise de Kaplan-Meier de sobrevida em 30 dias dos pacientes com endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de 2023 *Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases* estratificados pelos grupos de risco definidos pelo escore prognóstico. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020



Fonte: Produção da autora (2025)

Legenda: HR – *hazard ratio*; IC – intervalo de confiança.

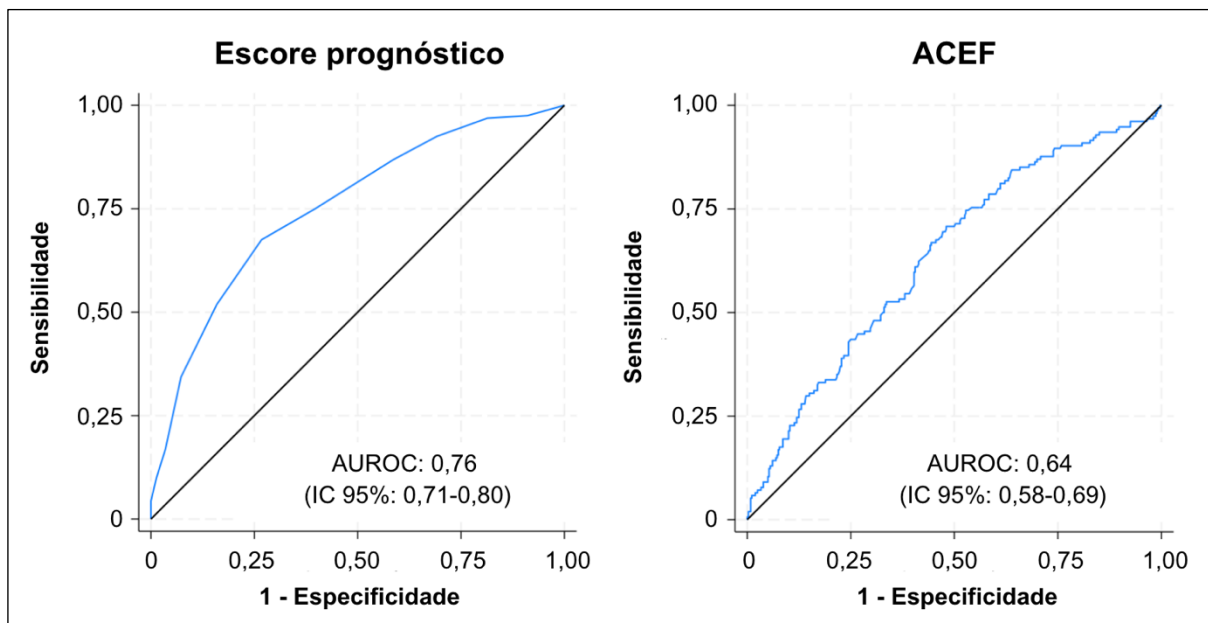
5.3.5 Análise da incorporação de variáveis ecocardiográficas no desempenho do modelo prognóstico

A adição de dados ecocardiográficos indicativos de mau prognóstico – como abscesso, disfunção valvar significativa, perfuração, vegetação maior que 1 cm, fístula ou deiscência de válvula protética – não melhorou o desempenho do modelo, com a AUROC permanecendo inalterada em 0,76 (IC 95%: 0,71-0,80).

5.3.6 Comparação do escore prognóstico com o escore ACEF

O escore ACEF⁶⁰ foi avaliado na nossa população diagnosticada com endocardite e resultou em uma AUROC de 0,64 (IC 95%: 0,58-0,69). Uma comparação entre as AUROCs dos escores prognóstico e ACEF⁶⁰ é apresentada na Figura 13.

Figura 13 – Comparação das curvas ROC dos escores prognóstico e ACEF aplicados à população total de casos de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas pelos critérios de 2023 *Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases*. InCor HC-FMUSP (São Paulo) – 2011 a 2020



Fonte: Produção da autora (2025)

Legenda: AUROC: Área sob a curva característica de operação do receptor; IC: Intervalo de confiança. A linha azul representa a curva ROC, enquanto a linha preta indica a linha de referência para classificação aleatória.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

6.1 Principais achados do estudo

Neste estudo, foram desenvolvidos e validados escores para prever precocemente a probabilidade de um indivíduo apresentar endocardite infecciosa de câmaras cardíacas esquerdas e evoluir para óbito intra-hospitalar, caso o diagnóstico seja confirmado. As ferramentas foram baseadas em dados clínicos e laboratoriais obtidos nas primeiras horas após a admissão na unidade de emergência. Ambos os escores demonstraram boa capacidade de discriminação e calibração na validação interna.

6.2 Seleção das variáveis

As variáveis utilizadas no estudo foram cuidadosamente selecionadas para refletir a realidade do departamento de emergência, com o objetivo de reproduzir os processos do mundo real e garantir que os escores fossem simples e de fácil aplicação por qualquer médico.

A inclusão da variável "suspeita de embolia" foi amplamente discutida entre os pesquisadores, considerando possíveis dúvidas sobre sua reprodutibilidade e precisão. Contudo, os critérios para sua definição foram claramente descritos (ver seção de Métodos). A escolha por utilizar "suspeita de embolia" em vez de "embolia confirmada", alinhando-se à proposta de estimar rapidamente a probabilidade de endocardite infecciosa com o uso mínimo de recursos diagnósticos. Embora eventos embólicos não confirmados possam ter outras origens, como trombos intracardíacos, os dados evidenciaram uma forte associação entre a suspeita de embolia no sistema nervoso central ou nos membros e a presença de vegetações. Por outro lado, não foram incluídas suspeitas de embolias em locais como órgãos intra-abdominais ou coluna vertebral, devido à inespecificidade dos sintomas e à maior possibilidade de diagnósticos diferenciais.

A opção por utilizar a creatinina sérica em vez do *clearance* de creatinina, considerando sua aplicabilidade em julgamentos clínicos rápidos e a facilidade de padronização. Em relação à hematúria, foi adotada a análise quantitativa de urina deste serviço, com um valor de corte de 20.000 células/mL definido para este estudo. Em locais onde se utiliza análise qualitativa, sugere-se como critério a presença de

2+ ou mais células vermelhas na urina, assegurando valores acima do limite da normalidade.

Identificamos que a ausência de febre esteve significativamente associada a um maior risco de óbito intra-hospitalar (Odds Ratio 2,24, $p < 0,001$). Embora esse achado já tenha sido descrito como fator de risco em outros contextos clínicos⁶⁵⁻⁶⁸, sua associação específica com mortalidade em casos de endocardite infecciosa ainda não havia sido investigada. A incapacidade dos pacientes de desenvolver febre durante uma infecção pode refletir fragilidade imunológica com reservas fisiológicas reduzidas. Além disso, estudos anteriores sugerem que pacientes febris frequentemente recebem cuidados médicos de melhor qualidade do que aqueles sem esse sintoma.

Por fim, foi intencionalmente decidido não utilizar dados de ecocardiografia ou de outros exames de imagem na construção dos escores, priorizando variáveis clínicas e laboratoriais que pudessem ser obtidas facilmente nas primeiras horas de admissão. Essa abordagem visa garantir que o sistema de pontuação seja acessível, prático e rapidamente aplicável em situações de emergência.

6.3 Escore diagnóstico

O escore diagnóstico desenvolvido neste estudo classificou os indivíduos em três grupos de risco para endocardite infecciosa. No grupo de baixo risco, a prevalência da doença foi de 16,4% (até 3 pontos); no risco intermediário, 46,2% (4 a 6 pontos); e no alto risco, superior a 80% (≥ 7 pontos). Não se trata de uma ferramenta de exclusão (*rule-out*), pois, na presença de suspeita clínica, não há elementos suficientes para descartar a doença sem resultados negativos em exames complementares, como ecocardiograma, hemoculturas e, eventualmente, outros testes diagnósticos. Entretanto, é possível nas primeiras horas da admissão na emergência delinear, sem o uso de ecocardiograma ou outros recursos refinados, o risco da doença. O presente escore apresenta algumas diferenças em relação aos critérios 2023 Duke-ISCVID²⁵ e aos outros dois escores preditores de diagnóstico: o escore de Marseille³¹ e o escore CREED³².

6.3.1 Comparação com os critérios de 2023 Duke-ISCVID

O escore diagnóstico não foi concebido para substituir ou modificar os critérios de 2023 Duke-ISCVID²⁵ no diagnóstico de endocardite infecciosa. Seu objetivo é

complementar a avaliação inicial de casos suspeitos, potencialmente contribuindo para a tomada de decisão precoce.

Os critérios de 2023 Duke-ISCVID²⁵, originalmente desenvolvidos para estudos epidemiológicos, dependem de informações que se acumulam ao longo do tempo durante a internação. Quando aplicados logo na admissão, mesmo com resultados iniciais de hemoculturas e ecocardiogramas nos primeiros dias, sua sensibilidade é limitada, variando entre 41% e 52%²⁷⁻²⁹. Na presente coorte, a sensibilidade observada foi de 51,1%, consistente com os dados anteriores. Além disso, menos de 70% dos ecocardiogramas realizados à admissão apresentaram sinais compatíveis com endocardite, apesar de 81% dos exames terem sido transesofágicos. Outro achado relevante foi que uma proporção significativa dos eventos embólicos identificados ao longo da internação (51,5%) não foi detectada ou ainda não estava presente na avaliação inicial, destacando as limitações dos critérios na fase precoce da doença.

Os critérios de 2023 Duke-ISCVID²⁵ apresentam alta especificidade (99,3%) para confirmar o diagnóstico de endocardite na admissão, mas sua sensibilidade é limitada (51,1%). Em contraste, o escore diagnóstico oferece maior sensibilidade na avaliação inicial, alcançando 74,7% na categoria de alto risco e 98,3% na categoria de risco intermediário-alto, tornando-o mais eficaz para identificar casos suspeitos precocemente. Embora o escore diagnóstico tenha menor especificidade (62,6% na categoria de alto risco e 15,6% na de risco intermediário-alto), seu maior valor preditivo negativo (82,7% na categoria intermediário-alto) o torna útil para excluir diagnósticos em casos de menor probabilidade. Na categoria de alto risco, o valor preditivo positivo de 79,4% demonstra boa capacidade para identificar pacientes com maior probabilidade de endocardite.

6.3.2 Comparação com o escore de Marseille

Nosso estudo apresenta semelhanças com o estudo que desenvolveu o escore de Marseille³¹. Primeiro, a alta prevalência de indivíduos com doença valvar cardíaca pré-existente: 84,2% em nosso estudo, comparado a 59,4% no escore original de Marseille³⁰ e 100% na revisão e validação de Gouriet *et al.* em 2018³¹. Segundo, ambos os modelos utilizam exclusivamente dados clínicos e laboratoriais facilmente disponíveis. Além disso, algumas variáveis do escore diagnóstico (como sexo

masculino, leucocitose, nível elevado de PCR, hemoglobina baixa e eventos embólicos) coincidem com as do escore de Marseille³¹.

Contudo, há diferenças notáveis. O escore de Marseille³¹ atribui pontos para baqueteamento digital e esplenomegalia, embora o baqueteamento digital não tenha sido observado na coorte de validação daquele estudo. Já o escore diagnóstico introduziu novos preditores, como endocardite prévia, petéquias, sopro cardíaco, sintomas com início há 14 dias ou mais antes da admissão e hematúria. O escore diagnóstico deste estudo obteve uma AUROC de 0,78, superando a AUROC de 0,703 do escore de Marseille³¹. A validação do escore de Marseille³¹ em nossa população apresentou um desempenho semelhante ao do estudo original.

6.3.3 Comparação com o escore CREED

O CREED³², validado em grandes coortes retrospectivas e prospectivas, demonstrou excelente desempenho com uma AUROC de 0,881, destacando-se como uma ferramenta eficaz na triagem de pacientes febris. Contudo, a febre é um critério indispensável para sua aplicação, limitando sua utilidade em pacientes que não apresentam esse sintoma, mesmo quando exibem outras manifestações clássicas de endocardite infecciosa. Em nossa coorte, 29% dos pacientes com endocardite confirmada não apresentaram febre, indicando que o CREED³², isoladamente, seria inadequado para diagnosticar endocardite infecciosa nessa população. Essa limitação tem implicações clínicas significativas, considerando que a ausência de febre esteve associada a um maior risco de óbito intra-hospitalar.

6.4 Escore prognóstico

O escore prognóstico desenvolvido neste estudo classificou os indivíduos em três grupos distintos de risco de mortalidade. No grupo de baixo risco (0 a 2 pontos), a mortalidade foi de 9,4%, um valor significativamente inferior à média observada para a infecção. No grupo de risco intermediário (3 a 6 pontos), a mortalidade foi de 20,6%, enquanto no grupo de alto risco (≥ 7 pontos), a taxa de mortalidade atingiu 52,2%. A análise de sobrevida em 30 dias entre os três grupos mostrou diferenças estatisticamente significativas. Pacientes no grupo de risco intermediário apresentaram um *hazard ratio* (HR) de 3,47 (IC 95%: 1,19-10,12) em comparação ao grupo de baixo risco. Já os pacientes no grupo de alto risco tiveram um HR de 13,47 (IC 95%: 4,92-36,84) em relação ao baixo risco. Esses resultados reforçam a

capacidade do escore prognóstico em discriminar diferentes níveis de gravidade e em prever o risco de mortalidade de forma consistente.

6.4.1 Incorporação de dados ecocardiográficos

A influência de variáveis ecocardiográficas associadas a mau prognóstico foi analisada para avaliar seu impacto no desempenho do modelo prognóstico. Parâmetros como abscesso, disfunção valvar significativa, perfuração, vegetação maior do que 1 cm, fístula e deiscência de válvula protética, amplamente reconhecidos como indicadores de gravidade clínica^{2,6,24,26,54}, não aumentaram a capacidade discriminativa do modelo. A AUROC permaneceu inalterada em 0,76 (IC 95%: 0,71–0,80) após a inclusão destes dados. Esses achados sugerem que os preditores utilizados no modelo são suficientemente robustos para fornecer uma estimativa prognóstica confiável com base em variáveis mais simples, acessíveis e de rápida obtenção. Essa característica é particularmente relevante em contextos clínicos onde recursos como ecocardiograma transesofágico e tomografia cardíaca, frequentemente necessários para identificar essas complicações, não estão prontamente disponíveis.

6.4.2 Comparação com o escore ACEF

Embora o escore ACEF⁶⁰ se destaque por sua praticidade e rapidez de aplicação, sua dependência da fração de ejeção ventricular esquerda, um parâmetro operador-dependente, e a ausência de variáveis que contemplem aspectos clínicos mais amplos comprometem seu desempenho. Na validação original, o ACEF⁶⁰ apresentou uma AUROC de 0,706 (IC 95%: 0,651-0,763), indicando um desempenho moderado. Quando aplicado à presente coorte, o escore demonstrou um poder discriminativo ainda menor, com AUROC de 0,64 (IC 95%: 0,58-0,69). Esse declínio no desempenho evidencia suas limitações em cenários clínicos distintos do estudo original, destacando sua menor adaptabilidade a contextos variados.

Em contraste, o modelo prognóstico desenvolvido neste estudo adota uma abordagem mais abrangente. A incorporação de variáveis que refletem aspectos clínicos e prognósticos torna-o mais consistente.

6.4.3 Comparação com os escores ICE, SHARPEN e ENDOVAL

Todas as demais ferramentas previamente desenvolvidas para prever óbito na endocardite infecciosa apresentaram AUROC semelhantes ao escore prognóstico de 0,76 (IC 95%: 0,71-0,80). Entretanto, há diferenças importantes que merecem destaque.

O escore ICE³⁴, desenvolvido para avaliar o risco de mortalidade em seis meses, depende de informações frequentemente disponíveis apenas dias após a admissão, como a etiologia da endocardite, bacteremia persistente e a decisão por tratamento cirúrgico. Além disso, inclui variáveis como complicações paravalvares, cuja identificação geralmente exige exames avançados, como ecocardiografia transesofágica ou tomografia cardíaca. Com uma AUROC de 0,715 na derivação e 0,682 na validação, o desempenho do ICE³⁴ é inferior ao modelo desenvolvido neste estudo. A combinação de menor performance e dependência de dados obtidos tardiamente limita sua utilidade em cenários que demandam decisões rápidas e triagem precoce.

O escore SHARPEN⁵⁸ foi projetado para prever mortalidade intra-hospitalar. Ele apresenta melhor desempenho, com AUROC de 0,86 (IC 95%: 0,80-0,91) na derivação e 0,76 (IC 95%: 0,67-0,85) na validação brasileira⁴⁶. No entanto, ele também enfrenta limitações devido à dependência de variáveis que podem ocorrer tardiamente, como pneumonia nosocomial e descompensação de insuficiência cardíaca.

De forma semelhante, o escore ENDOVAL⁵⁹ inclui variáveis como insuficiência renal, choque séptico e complicações perianulares, que frequentemente exigem exames complementares avançados para confirmação. Apesar de apresentar bom desempenho, com AUROC de 0,823 (IC 95%: 0,774-0,873) na derivação e 0,753 (IC 95%: 0,659-0,847) na validação, sua dependência de dados de difícil obtenção também compromete a aplicabilidade precoce.

Em comum, os escores ICE³⁴, SHARPEN⁵⁸ e ENDOVAL⁵⁹ compartilham a limitação de depender de informações microbiológicas, ecocardiográficas (muitas vezes obtidas por imagem transesofágica) e eventos tempo-dependentes. Embora essenciais para o diagnóstico, esses dados frequentemente levam tempo para serem coletados, o que dificulta sua utilidade em contextos de triagem inicial. Essa limitação é particularmente relevante em países como o Brasil, onde muitos serviços de saúde,

mesmo em níveis secundários e terciários, enfrentam dificuldades em garantir a pronta disponibilidade de hemoculturas e ecocardiogramas transesofágicos.

Por outro lado, o modelo prognóstico desenvolvido neste estudo se destaca por utilizar variáveis mais prontamente acessíveis, permitindo uma aplicação imediata e eficiente no manejo inicial de pacientes com endocardite infecciosa, especialmente em contextos com recursos limitados.

6.5 Potenciais implicações clínicas dos escores diagnóstico e prognóstico

Os escores diagnóstico e prognóstico apresentam potencial para se tornarem ferramentas relevantes no suporte à decisão clínica no manejo inicial da endocardite infecciosa suspeita e confirmada no ambiente de emergência. Embora as estratégias terapêuticas não tenham sido o foco deste estudo, é possível vislumbrar sua aplicação clínica em diferentes cenários.

A combinação do escore diagnóstico para triagem precoce com os critérios 2023 Duke-ISCVID²⁵ para confirmação ao longo da internação pode melhorar a precisão diagnóstica, proporcionando uma estratégia integrada e eficaz no manejo de casos suspeitos de endocardite infecciosa. Todos os pacientes com suspeita de endocardite devem realizar culturas sanguíneas e ecocardiograma, mas a abordagem poderia ser ajustada conforme o risco estimado na admissão. Pacientes classificados como de baixo risco podem, em determinadas situações, evitar antibioticoterapia empírica, reservando-a para casos com maior gravidade clínica. Nesse grupo, caso os exames iniciais sejam negativos para endocardite, outras causas para o quadro clínico devem ser investigadas. Por outro lado, pacientes de alto risco justificam maior prioridade no início de antibióticos, realização precoce de ecocardiograma, internação hospitalar e encaminhamento para serviços de alta complexidade. Exames complementares, como ecocardiogramas seriados, tomografia cardíaca ou 18-FDG PET/CT, devem ser considerados em casos inicialmente inconclusivos. Pacientes de risco intermediário necessitam de manejo individualizado, considerando a gravidade clínica e a evolução do quadro.

Com base na estimativa de mortalidade intra-hospitalar utilizando o escore prognóstico, seria possível planejar estratégias de cuidado mais eficazes. Entre elas estão a transferência precoce de pacientes de alto risco para serviços de referência, o monitoramento clínico proporcional à gravidade, o planejamento antecipado de intervenções cirúrgicas e a facilitação da comunicação com pacientes e familiares.

Essas medidas poderiam, potencialmente, reduzir complicações e melhorar os desfechos clínicos.

6.6 Limitações do estudo

Este estudo foi conduzido em um hospital cardiológico terciário, referência para casos graves e complexos. A população analisada, composta por pacientes mais jovens e com condições mais severas em comparação a países de alta renda, associada à elevada prevalência de insuficiência cardíaca e óbito, reflete a gravidade dos casos atendidos nesse centro. Essas características podem limitar a generalização dos resultados para outros contextos, como hospitais gerais ou privados, devido às diferenças nos perfis clínicos e microbiológicos dos pacientes.

A ausência de validação externa, planejada para estudos futuros, reforça a necessidade de replicar os achados em populações diferentes. Apesar de as informações terem sido coletadas por profissionais qualificados, o desenho observacional do estudo pode introduzir vieses de informação. Por fim, a análise foi intencionalmente restrita a casos de endocardite infecciosa em câmaras esquerdas, com a exclusão de casos do lado direito devido às suas particularidades, reduzindo sua aplicabilidade em casos que envolvam apresentações distintas da doença.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Conjuntos de achados clínicos e laboratoriais identificados à admissão hospitalar tiveram a capacidade de prever de forma acurada e precoce a probabilidade de endocardite infecciosa de câmaras esquerdas em casos suspeitos, bem como o risco de óbito intra-hospitalar em indivíduos diagnosticados com endocardite infecciosa de câmaras esquerdas. Essas ferramentas têm o potencial de incrementar os cuidados do paciente com endocardite infecciosa no setor de emergência, especialmente em locais com recursos limitados.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *Br Med J*. 1885;1(1263):522-6.
2. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016;387(10021):882-93.
3. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, 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(5):463-73.
4. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(1):31-5.
5. Mostaghim SA, Lo AYH, Khardori N. A retrospective epidemiologic study to define risk factors, microbiology, and clinical outcomes of infective endocarditis in a large tertiary-care teaching hospital. *SAGE Open Medicine*. 2017;5:205031211774177.
6. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40(39):3222-32.
7. Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1890-7.
8. Bin Abdulhak AA, Baddour LM, Erwin PJ, Hoen B, Chu VH, Mensah GA, et al. Global and regional burden of infective endocarditis, 1990-2010: a systematic review of the literature. *Glob Heart*. 2014;9(1):131-43.
9. Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, Nencioni C, Valentini S, Guerrini F, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(1):27-35.
10. Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Ferrera C, García-Arribas D, et al. The Evolving Nature of Infective Endocarditis in Spain: A Population-Based Study (2003 to 2014). *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(22):2795-804.
11. Williams ML, Doyle MP, McNamara N, Tardo D, Mathew M, Robinson B. Epidemiology of infective endocarditis before. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2021;15:17539447211002687.
12. Jensen AD, Bundgaard H, Butt JH, Bruun NE, Voldstedlund M, Torp-Pedersen C, et al. Temporal changes in the incidence of infective endocarditis in Denmark 1997-2017: A nationwide study. *Int J Cardiol*. 2021;326:145-52.

13. Becher PM, Goßling A, Fluschnik N, Schrage B, Seiffert M, Schofer N, et al. Temporal trends in incidence, patient characteristics, microbiology and in-hospital mortality in patients with infective endocarditis: a contemporary analysis of 86,469 cases between 2007 and 2019. *Clin Res Cardiol*. 2022.
14. Yang X, Chen H, Zhang D, Shen L, An G, Zhao S. Global magnitude and temporal trend of infective endocarditis, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(8):1277-86.
15. Hammond-Haley M, Hartley A, Al-Khayatt BM, Delago AJ, Ghajar A, Ojha U, et al. Trends in the incidence and mortality of infective endocarditis in high-income countries between 1990 and 2019. *Int J Cardiol*. 2023;371:441-51.
16. Hubers SA, DeSimone DC, Gersh BJ, Anavekar NS. Infective Endocarditis: A Contemporary Review. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(5):982-97.
17. Talha KM, Baddour LM, Thornhill MH, Arshad V, Tariq W, Tleyjeh IM, et al. Escalating incidence of infective endocarditis in Europe in the 21st century. *Open Heart*. 2021;8(2).
18. Millar BC, Moore JE. Emerging issues in infective endocarditis. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(6):1110-6.
19. Grinberg M, Solimene MC. Historical aspects of infective endocarditis. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2011;57(2):228-33.
20. Levy DM. Centenary of William Osler's 1885 Gulstonian lectures and their place in the history of bacterial endocarditis. *J R Soc Med*. 1985;78(12):1039-46.
21. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med*. 1981;94(4 pt 1):505-18.
22. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med*. 1994;96(3):200-9.
23. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30(4):633-8.
24. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128.

25. Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, Athan E, Bayer AS, Chamis AL, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clin Infect Dis*. 2023;77(4):518-26.
26. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J*. 2023;44(39):3948-4042.
27. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonnier L, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2374-82.
28. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, Cuéllar-Calabria H, Ferreira-González I, González-Alujas MT, et al. Improving the Diagnosis of Infective Endocarditis in Prosthetic Valves and Intracardiac Devices With 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography: Initial Results at an Infective Endocarditis Referral Center. *Circulation*. 2015;132(12):1113-26.
29. de Camargo RA, Sommer Bitencourt M, Meneghetti JC, Soares J, Gonçalves LFT, Buchpiguel CA, et al. The Role of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Diagnosis of Left-sided Endocarditis: Native vs Prosthetic Valves Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2020;70(4):583-94.
30. Richet H, Casalta JP, Thuny F, Mérien J, Harlé JR, Weiller PJ, et al. Development and assessment of a new early scoring system using non-specific clinical signs and biological results to identify children and adult patients with a high probability of infective endocarditis on admission. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(6):1434-40.
31. Gouriet F, Tissot-Dupont H, Casalta JP, Hubert S, Fournier PE, Edouard S, et al. Marseille scoring system for empiric treatment of infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(5):841-9.
32. Covino M, De Vita A, d'Aiello A, Ravenna SE, Ruggio A, Genuardi L, et al. A New Clinical Prediction Rule for Infective Endocarditis in Emergency Department Patients With Fever: Definition and First Validation of the CREED Score. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(9):e027650.
33. Delahaye F, Alla F, Béguinot I, Bruneval P, Doco-Leconte T, Lacassin F, et al. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(10):849-57.
34. Park LP, Chu VH, Peterson G, Skoutelis A, Lejko-Zupa T, Bouza E, et al. Validated Risk Score for Predicting 6-Month Mortality in Infective Endocarditis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(4):e003016.

35. Birrell JM, Evans T, Fisher R, Davis A, Wilkinson L. The economic and health burden of infective endocarditis in Northland, New Zealand. *N Z Med J*. 2022;135(1551):13-24.
36. Njuguna B, Gardner A, Karwa R, Delahaye F. Infective Endocarditis in Low- and Middle-Income Countries. *Cardiol Clin*. 2017;35(1):153-63.
37. Damasco PV, Correal JCD, Cruz-Campos ACD, Wajsbrot BR, Cunha RGD, Fonseca AGD, et al. Epidemiological and clinical profile of infective endocarditis at a Brazilian tertiary care center: an eight-year prospective study. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52:e2018375.
38. Santos MAD, Siciliano FR, Besen PMAB, Strabelli VMT, Sambo TC, Milczwski MDV, et al. Changing trends in clinical characteristics and in-hospital mortality of patients with infective endocarditis over four decades. *Journal of Infection and Public Health*. 2024;17(4):712-8.
39. Roth AG, Mensah AG, Johnson OC, Addolorato G, Ammirati E, Baddour ML, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(25):2982-3021.
40. Oliveira DMMG, Brant CCL, Polanczyk AC, Malta CD, Biolo A, Nascimento RB, et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2022;118(1):115-373.
41. Mansur AJ, Grinberg M, Cardoso RH, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Determinants of prognosis in 300 episodes of infective endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;44(1):2-10.
42. Mostaghim AS, Lo HYA, Khardori N. A retrospective epidemiologic study to define risk factors, microbiology, and clinical outcomes of infective endocarditis in a large tertiary-care teaching hospital. *SAGE Open Med*. 2017;5:2050312117741772.
43. Mir T, Uddin M, Qureshi WT, Regmi N, Tleyjeh IM, Saydain G. Predictors of Complications Secondary to Infective Endocarditis and Their Associated Outcomes: A Large Cohort Study from the National Emergency Database (2016-2018). *Infect Dis Ther*. 2022;11(1):305-21.
44. Akinosoglou K, Apostolakis E, Koutsogiannis N, Leivaditis V, Gogos CA. Right-sided infective endocarditis: surgical management. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(3):470-9.
45. Shmueli H, Thomas F, Flint N, Setia G, Janjic A, Siegel RJ. Right-Sided Infective Endocarditis 2020: Challenges and Updates in Diagnosis and Treatment. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(15):e017293.
46. Alves SG, Pivatto Júnior F, Filippini FB, Dannenhauer GP, Miglioranza MH. SHARPEN score accurately predicts in-hospital mortality in infective endocarditis. *Eur J Intern Med*. 2021;92:124-7.

47. Alkhouli M, Alqahtani F, Alhajji M, Berzingi CO, Sohail MR. Clinical and Economic Burden of Hospitalizations for Infective Endocarditis in the United States. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(5):858-66.
48. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, O'Brien S, Rankin JS, Brennan JM, et al. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(1):98-106.e1-2.
49. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J.* 2003;24(9):881-2.
50. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):734-44; discussion 44-5.
51. De Feo M, Cotrufo M, Carozza A, De Santo LS, Amendolara F, Giordano S, et al. The need for a specific risk prediction system in native valve infective endocarditis surgery. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:307571.
52. Martínez-Sellés M, Muñoz P, Arnáiz A, Moreno M, Gálvez J, Rodríguez-Roda J, et al. Valve surgery in active infective endocarditis: a simple score to predict in-hospital prognosis. *Int J Cardiol.* 2014;175(1):133-7.
53. Di Mauro M, Dato GMA, Barili F, Gelsomino S, Santè P, Corte AD, et al. A predictive model for early mortality after surgical treatment of heart valve or prosthesis infective endocarditis. The EndoSCORE. *Int J Cardiol.* 2017;241:97-102.
54. Gatti G, Perrotti A, Obadia JF, Duval X, lung B, Alla F, et al. Simple Scoring System to Predict In-Hospital Mortality After Surgery for Infective Endocarditis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(7).
55. Tu JV, Jaglal SB, Naylor CD. Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery. Steering Committee of the Provincial Adult Cardiac Care Network of Ontario. *Circulation.* 1995;91(3):677-84.
56. Costa MA, Wollmann DR, Campos AC, Cunha CL, Carvalho RG, Andrade DF, et al. Risk index for death by infective endocarditis: a multivariate logistic model. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2007;22(2):192-200.
57. Gatti G, Benussi B, Gripshi F, Della Mattia A, Proclemer A, Cannatà A, et al. A risk factor analysis for in-hospital mortality after surgery for infective endocarditis and a proposal of a new predictive scoring system. *Infection.* 2017;45(4):413-23.
58. Chee QZ, Tan YQ, Ngiam JN, Win MT, Shen X, Choo 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.

-
59. García-Granja EP, López J, Vilacosta I, Sarriá C, Domínguez F, Ladrón R, et al. Predictive model of in-hospital mortality in left-sided infective endocarditis. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2020;73(11):902-9.
 60. Wei XB, Su ZD, Liu YH, Wang Y, Huang JL, Yu DQ, et al. Age, creatinine and ejection fraction (ACEF) score: a simple risk-stratified method for infective endocarditis. *QJM*. 2019;112(12):900-6.
 61. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *BMJ*. 2015;350:g7594.
 62. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-81.
 63. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019;95:103208.
 64. Riley RD, Ensor J, Snell KIE, Harrell FE, Martin GP, Reitsma JB, et al. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. *BMJ*. 2020;368:m441.
 65. Young PJ, Saxena M, Beasley R, Bellomo R, Bailey M, Pilcher D, et al. Early peak temperature and mortality in critically ill patients with or without infection. *Intensive Care Med*. 2012.
 66. Dias A, Gomez VC, Viola LR, Rodrigues ACP, Weber SP, Tartaro L, et al. Fever is associated with earlier antibiotic onset and reduced mortality in patients with sepsis admitted to the ICU. *Sci Rep*. 2021;11(1):23949.
 67. Sundén-Cullberg J, Rylance R, Svefors J, Norrby-Teglund A, Björk J, Inghammar M. Fever in the Emergency Department Predicts Survival of Patients With Severe Sepsis and Septic Shock Admitted to the ICU. *Crit Care Med*. 2017;45(4):591-9.
 68. Henning DJ, Carey JR, Oedorf K, Day DE, Redfield CS, Huguenel CJ, et al. The Absence of Fever Is Associated With Higher Mortality and Decreased Antibiotic and IV Fluid Administration in Emergency Department Patients With Suspected Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017;45(6):e575-e82.

Artigo publicado: escore diagnóstico



diagnostics



Article

Early Diagnostic Prediction of Infective Endocarditis: Development and Validation of EndoPredict-Dx

Milena Ribeiro Paixão ^{1,2,*}, Bruno Adler Maccagnan Pinheiro Besen ³, Lucas Zoboli Pocebon ¹, Marília Francesconi Felício ¹, Remo Holanda de Mendonça Furtado ^{1,4}, Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva ^{4,5}, Danielle Menosi Gualandro ⁶, Marcio Sommer Bittencourt ⁷, Tânia Mara Varejão Strabelli ¹, Roney Orismar Sampaio ¹, Flávio Tarasoutchi ^{1,2} and Rinaldo Focaccia Siciliano ¹

¹ Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo 05508-220, SP, Brazil; rinaldo.siciliano@hc.fm.usp.br (R.F.S.)

² Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo 05652-900, SP, Brazil

³ LIM-51, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo 05508-220, SP, Brazil

⁴ Brazilian Clinical Research Institute, São Paulo 01404-000, SP, Brazil

⁵ Hospital do Coração (HCor), São Paulo 59075-050, SP, Brazil

⁶ Cardiology Department, Cardiovascular Research Institute Basel (CRIB), University Hospital Basel, 4031 Basel, Switzerland

⁷ Department of Internal Medicine and Department of Radiology, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA 15219, USA

* Correspondence: milena.paixao@usp.br



Citation: Paixão, M.R.; Besen, B.A.M.P.; Pocebon, L.Z.; Felício, M.F.; Furtado, R.H.d.M.; de Barros e Silva, P.G.M.; Gualandro, D.M.; Bittencourt, M.S.; Strabelli, T.M.V.; Sampaio, R.O.; et al. Early Diagnostic Prediction of Infective Endocarditis: Development and Validation of EndoPredict-Dx. *Diagnostics* **2024**, *14*, 2547. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14222547>

Academic Editor: Søren Møller

Received: 13 October 2024

Revised: 11 November 2024

Accepted: 12 November 2024

Published: 13 November 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: Infective endocarditis is a life-threatening disease with diverse clinical presentations, making diagnosis challenging and requiring a range of complementary tests. The level of suspicion, based on clinical judgment, guides decisions regarding the initiation of empirical treatment and the selection of appropriate diagnostic tools. This study aimed to develop and validate the EndoPredict-Dx score for early prediction of infective endocarditis diagnosis. Methods: Patients admitted to a specialized cardiovascular hospital emergency department with suspected infective endocarditis between January 2011 and January 2020 were included. The primary outcome was left-sided infective endocarditis according to the Duke criteria. Logistic regression was used to derive the scoring system, with internal validation performed through bootstrapping. Candidate variables were obtained from the admission medical history, physical examination, and laboratory parameters. Results: Of the 805 individuals with suspected infective endocarditis (median age 56 years (40–73); 58.6% men), 530 confirmed the diagnosis based on the Duke criteria. The EndoPredict-Dx assigned points for male sex, previous endocarditis, petechiae, heart murmur, suspected embolism, symptoms lasting 14 or more days at the time of admission, hemoglobin level ≤ 12 g/dL, leukocyte level $\geq 10 \times 10^9$ /L, C-reactive protein level ≥ 20 mg/L, and urine red blood cells $\geq 20,000$ cells/mL. Patients were divided into three risk groups. The AUROC was 0.78 (95% CI 0.75–0.81) for the derivation cohort and 0.77 for the internal validation. Conclusions: The EndoPredict-Dx score accurately predicted the likelihood of infective endocarditis using clinical and laboratory data collected at admission.

Keywords: infective endocarditis; heart valve disease; decision making; resource-limited settings

1. Introduction

Infective endocarditis is a life-threatening disease with a complex diagnosis due to its significant heterogeneity in clinical presentation, often manifesting with nonspecific symptoms and a reliance on complementary tests for diagnosis [1,2]. According to prior reports, the annual incidence of infective endocarditis is estimated at 1.5 to 15 cases per 100,000 people [2–7]. In recent decades, there has been an increasing trend in disease incidence, particularly among older individuals with multiple comorbidities [5–8]. Despite

improvements in infective endocarditis treatment, mortality rates remain high, accompanied by the risk of several complications [9–11].

Timely diagnosis and initiation of treatment have the potential to reduce the risk of complications and disease-related mortality in infective endocarditis [12,13]. However, the gold standard for definite diagnosis involves histological analysis of the endocardium, intracardiac tissue, or embolized vegetation obtained postsurgery or during necropsy, and histological analysis is performed in only 20% to 50% of cases [3,4,10]. In this regard, the Duke criteria are the most commonly used diagnostic approach [14–17]. These include imaging and blood culture results, which may contribute to a time-consuming diagnostic process. Furthermore, studies that evaluated the modified Duke criteria upon admission using echocardiography and blood culture results found a surprisingly low sensitivity [18–20]. Although the current trend is to increasingly use advanced imaging techniques for diagnosing endocarditis, such as cardiac computed tomography (CT) and positron emission tomography (PET/CT) [17], these techniques are not always immediately available in emergency settings, particularly in resource-limited settings. Due to these multiple challenges in immediately diagnosing infective endocarditis, a tool to support clinical reasoning could be helpful in the emergency scenario.

Our hypothesis is that a combination of simple and routine data obtained from medical history and usual blood tests, organized into a scoring system, could assist physicians in predicting the likelihood of infective endocarditis within the first hours of admission to the emergency department.

2. Materials and Methods

Our target population consisted of patients admitted with suspected infective endocarditis with no other diagnosed infection at the time of clinical suspicion. Data of patients admitted to the emergency department with suspected infective endocarditis between January 2011 and January 2020 were reviewed. The cohort was extracted from a database of consecutively and prospectively selected patients with suspected infective endocarditis, which is part of the hospital infection control unit routine surveillance activities during weekdays.

The inclusion criteria were age 18 years or older and absence of an apparent infectious focus based on the initial clinical and laboratory investigations associated with at least one of the following: (a) a predisposing condition for infective endocarditis (pre-existing valve disease, previous endocarditis, or intravenous drug use) accompanied by one or more of the symptoms documented or reported fever, suspected new embolic event, and New York Heart Association (NYHA) class III or IV acute/subacute heart failure; or (b) fever associated with a murmur and/or suspected systemic embolism in patients without a predisposing condition for infective endocarditis.

Patients with exclusively right-sided endocarditis were excluded due to their distinct predisposing factors and clinical manifestations, which include a lower incidence of systemic embolization and hemodynamic impairment [21,22]. Additionally, patients who had received intravenous antibiotic therapy within 72 h prior to inclusion were excluded, as this could modify laboratory findings, making it more difficult to accurately assess the likelihood of infective endocarditis.

This study was conducted at a specialized tertiary teaching hospital focused on cardiovascular diseases. There are dedicated infectious disease and heart valve disease specialists who collaborate with the emergency department staff. The diagnostic workup for infective endocarditis adhered to the guidelines as they evolved over time [15,16], and cases were reviewed and reclassified according to current practice [17,23].

Data were collected by cardiologists and infectious disease specialists, who evaluated the database from the hospital infection control unit and medical records. Instances with uncertain infective endocarditis diagnoses were scrutinized by a multidisciplinary team. The variables encompassed the following: medical history, physical examination, and laboratory tests during clinical suspicion of infective endocarditis; clinical data during hospitalization; identified microorganisms; and complementary echocardiography and

other imaging exams during hospitalization. All heart murmurs were recorded as present or absent regardless of their characteristics. The presence of petechiae was documented if one or more were observed on the conjunctiva or extremities. Suspected embolism was defined by any new neurological deficit (sudden motor, sensory, cognition, speech, or visual impairments) or signs of limb ischemia, which include the absence of a pulse, pallor, cyanosis, pain, or reduced temperature. The variables collected are available in Supplementary Table S1 in the Supplementary Materials.

The primary outcome was the diagnosis of possible or definite left-sided infective endocarditis according to the Duke criteria of the International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) published in 2023 [17]. This study was first designed to use modified criteria according to the 2015 guidelines [16], and it was adjusted considering this update. All patients were monitored until hospital discharge or in-hospital death. Patients labeled as “rejected endocarditis” by the Duke criteria also fulfilled the criterion of no readmission within 30 days due to persistent symptoms and/or a subsequent diagnosis of infective endocarditis.

The “Guide for presenting clinical prediction models for use in clinical settings” [24] and “Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis” (TRIPOD) statement [25] were used for scoring system construction and reporting (Supplementary Table S2). The included cases and data were entered into the Research Electronic Data Capture (REDCap) electronic system [26].

In line with the recommendations from Riley et al. [27], a sample size of at least 597 patients would be needed to target a margin of error of at most 0.05 around the overall outcome estimate proportion. This was to ensure a small mean absolute error (less than 10%) in the predicted probabilities when the findings were applied in other targeted individuals and to effectively address concerns related to overfitting, considering an outcome proportion of 0.65, 15 parameters, and a Cox–Snell R^2 of 0.20.

Descriptive statistics stratified by the diagnosis of endocarditis are presented as means and standard deviations or medians and the 25th/75th percentiles for continuous variables, as appropriate for their distribution, and the statistics are presented as counts and percentages for categorical variables. The analysis was performed with *t*-tests or Wilcoxon rank-sum tests for continuous variables, as appropriate, and with the chi-square test for categorical variables.

To create a clinically applicable bedside score, continuous variables of interest were transformed into categorical variables. The cutoff points were chosen based on their nonlinear distribution using restricted cubic splines with 4 knots and based on previously described cutoffs.

Predictor variables were chosen a priori by integrating literature on infective endocarditis predictors [14–16,28,29] and expertise from a team composed of cardiologists, infectious disease specialists, and an intensivist. The candidate variables initially selected by the study team were male sex, dialysis status, predisposing condition for infective endocarditis, rheumatic heart disease, previous endocarditis, fever, NYHA functional class III or IV heart failure, petechiae, heart murmur, suspicion of embolism (central nervous system deficit and/or limb ischemia), symptoms initiated 14 or more days prior to admission, hemoglobin level ≤ 12 g/dL, leukocyte count $\geq 10 \times 10^9$ /L, C-reactive protein (CRP) level ≥ 20 mg/L, red blood cells in the urine $\geq 20,000$ cells/mL, and proteinuria ≥ 0.05 g/L.

Variables were incorporated into a preliminary model, and multivariable logistic regression was used with purposeful backward selection of variables for the final model. Then, we constructed a scoring system with points derived by assigning weights to each variable based on the logistic regression beta coefficients. Finally, to assess the diagnostic utility of the model, patients were categorized into three distinct risk levels for developing infective endocarditis by analyzing the numerical and graphical distribution of the risk of this outcome and testing the optimal cutoff point for group differentiation based on the clinical decision needed to be made at the bedside.

We evaluated apparent validation by analyzing the area under the receiver operating characteristic curve (AUROC). Calibration was checked with a calibration belt. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and likelihood ratios were calculated for the model and compared with the admission Duke-ISCVID criteria, which utilized information available in the first days following clinical suspicion of endocarditis. We performed bootstrap internal validation with 500 bootstrap resamples for the AUROC, calibration-in-the-large, and calibration slope.

We compared the performance of the EndoPredict-Dx score with the pre-existing Marseille score for prediction of infective endocarditis diagnosis. As our data collection did not include information on splenomegaly and digital clubbing, we conducted an analysis without scoring these variables.

To address missing data values, we performed multiple imputation with chained equations, including the outcome and the predictors with 10 imputed datasets. For the individuals on dialysis, hematuria and proteinuria were purposefully excluded since the values would not reflect glomerulonephritis, and an indicator variable was assigned to retain the patients in the model.

All tests were 2-sided, and a p value < 0.05 was used to indicate statistical significance. No adjustment for multiplicity was performed. Statistical analysis was conducted using Stata SE® software (StataCorp, College Station, TX, USA) version 16.0.

3. Results

3.1. Descriptive Statistics

In total, 912 suspected cases of infective endocarditis were identified between January 2011 and January 2020. After excluding 107 patients (84 with right-sided infective endocarditis and 29 who had received intravenous antibiotic therapy 72 h before inclusion, with overlap in 6 cases meeting both criteria), the final population for the diagnostic score was comprised of 805 suspected patients with left-sided infective endocarditis. Among them, 530 (65.8%) were diagnosed with infective endocarditis, while 275 (34.2%) were rejected. Among the patients diagnosed with infective endocarditis, 82.3% were classified as definite and 17.7% as possible according to the Duke-ISCVID criteria. No readmissions due to infective endocarditis occurring after discharge were reported within 30 days for participants classified as having rejected infective endocarditis.

The median age of the patients was 56 years (interquartile range, 40 to 73 years), and the majority were men (58.6%). A predisposing risk factor for endocarditis was present in most patients (84.2%), with rheumatic disease being the most common etiology (38.4%), followed by degenerative disease (20.4%) and mitral valve prolapse (8.8%). Fever (67.5%) and murmur (74.8%) were the most common symptoms, with a high proportion of participants (45.6%) presenting with NYHA class III or IV heart failure. The baseline characteristics of the participants are presented in Table 1. We had missing data on creatinine (2 of 805, 0.25%), CRP (3 of 805, 0.57%), hematuria (76 of 805, 9.44%), and proteinuria (77 of 805, 9.57%).

The main clinical characteristics that led to the suspicion of infectious endocarditis were predisposing conditions associated with fever (56.4%), acute NYHA class III or IV heart failure (39.5%), or suspicion of embolism (7.2%). A total of 127 participants (15.8%) were included due to fever associated with murmur and/or suspicion of embolism.

The causative microorganism was identified in 79.6% of infective endocarditis patients. *Streptococcus* spp. from the viridans group constituted the most common agent (26%), followed by *Staphylococcus aureus* (11.5%), *Streptococcus gallolyticus* (8.3%), and *Enterococcus* spp. (7.7%). Upon admission, 81% of patients underwent transesophageal echocardiography, which revealed signs consistent with infective endocarditis in 68% of those classified as possible or definite cases. The findings included vegetations in 55.4% of cases, abscesses in 12.9%, paravalvular regurgitation in 11.9%, valve perforation or rupture in 7.7%, and fistulas in 3.1%. Aortic valve involvement was observed in 54.9% of the patients, while mitral valve involvement was observed in 51.9%.

Table 1. Clinical characteristics of the patients at baseline.

Variables	Total (n = 805)	Rejected Endocarditis (n = 275)	Endocarditis (n = 530)	p Value
Demography				
Median age—years (IQR *)	56 (40–73)	57 (41–73)	56 (39–73)	0.49
Male sex—n (%)	472 (58.6)	135 (49.1)	337 (63.6)	<0.001
Comorbidities—n (%)				
Hypertension	424 (52.7)	146 (53.1)	278 (52.5)	0.86
Diabetes	148 (18.4)	49 (17.8)	99 (18.7)	0.76
Nondialytic chronic kidney disease (CrCl † < 60 mL/min)	79 (9.8)	25 (9.1)	54 (10.2)	0.62
Dialysis	43 (5.3)	9 (3.3)	34 (6.4)	0.060
Pre-existing heart valve disease				
Rheumatic	309 (38.4)	123 (44.7)	186 (35.1)	0.008
Degenerative	164 (20.4)	55 (20)	109 (20.6)	0.85
Mitral prolapse	71 (8.8)	16 (5.8)	55 (10.4)	0.031
Bicuspid aortic valve	35 (4.3)	6 (2.2)	29 (5.5)	0.030
Noncyanogenic congenital heart disease	17 (2.1)	6 (2.2)	11 (2.1)	0.92
Cyanogenic congenital heart disease	16 (2)	5 (1.8)	11 (2.1)	0.80
Biological prosthesis	378 (47)	136 (49.5)	242 (45.7)	0.31
Mechanical prosthesis	48 (6)	13 (4.7)	35 (6.6)	0.29
Ascending aorta prosthetic graft or other nonvalvular intracardiac prosthesis	9 (1.1)	0 (0)	9 (1.7)	0.030
TAVI ‡	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.2)	0.47
Unknown cause	67 (8.3)	27 (9.8)	40 (7.5)	0.27
Intravenous drug	3 (0.4)	0 (0)	3 (0.6)	0.21
Previous endocarditis	136 (16.9)	39 (14.2)	97 (18.3)	0.14
Intracardiac devices	60 (7.5)	26 (9.5)	34 (6.4)	0.12
Dialysis catheter	30 (3.7)	8 (2.9)	22 (4.2)	0.38
Predisposing risk factor for endocarditis §	678 (84.2)	243 (88.4)	435 (82.1)	0.037
Signs and symptoms—n (%)				
Fever	543 (67.5)	165 (60.0)	378 (71.3)	0.001
Acute NYHA ¶ class III or IV heart failure	367 (45.6)	150 (54.5)	217 (40.9)	<0.001
Petechiae	54 (6.7)	5 (1.8)	49 (9.2)	<0.001
Heart murmur	602 (74.8)	169 (61.5)	433 (81.7)	<0.001
Suspected emboli (CNS # deficit or limb ischemia signs)	92 (11.4)	4 (1.5)	130 (24.5)	<0.001
Symptoms lasting 14 or more days prior to admission	378 (47)	100 (36.4)	278 (52.5)	<0.001
Laboratory tests				
Hemoglobin < 12 g/dL—n (%)	492 (61.1)	125 (45.5)	367 (69.2)	<0.001
Leukocyte ≥ 10 × 10 ⁹ /L—n (%)	408 (50.7)	116 (42.2)	292 (55.1)	<0.001
Platelets—× 10 ⁹ /L (IQR *)	198 (139–278)	198 (139–280)	197 (139–273)	0.51
C-reactive protein ≥ 20 mg/L—n (%) **	702 (87.5)	213 (77.5)	498 (92.8)	<0.001
Creatinine—mg/dL—n (%) ††	1.17 (0.92–1.60)	1.19 (0.93–1.61)	1.16 (0.91–1.59)	0.49
Urine tests—n (%)				
Protein ≥ 0.05 g/L ††	235 (34.3)	72 (29.4)	163 (37.0)	0.043
Red blood cells ≥ 20,000 cells/mL §§	165 (24.1)	37 (15.2)	128 (29.0)	<0.001

* IQR, interquartile range; † CrCl, creatinine clearance; ‡ TAVI, transcatheter aortic valve implantation; § predisposing risk factor for endocarditis: pre-existing left heart valve disease, previous endocarditis, or intravenous drug use; ¶ NYHA, New York Heart Association; # CNS, central nervous system; ** n = 802; †† n = 803; ‡‡ n = 728; §§ n = 729.

Emboli suspicion (central nervous system and limbs) occurred in 80 patients with infective endocarditis upon disease suspicion and was confirmed in 63 of them by imaging or pathological specimens from extracted thrombi (78.7%). Emboli were identified in 24.5% of the patients by the end of hospitalization. Therefore, 51.5% of embolic events occurred or presented signs that led to investigation after the first days of admission. The frequency of events was 15.1% in the central nervous system, 8.3% in the spleen, 4.75% in the limbs, 2.5% in the kidneys, 1.5% in the liver, and 0.1% in the vertebrae.

Cardiac surgery was performed in 55.7% of the patients. The overall in-hospital mortality rate of patients diagnosed with infective endocarditis was 30.2%.

3.2. Score Derivation and Apparent Validity

The results of the logistic regression analysis, including both univariate and multi-variate data, are presented in Supplementary Table S3. The variables and their respective scores are detailed in Table 2.

Table 2. EndoPredict-Dx score for the prediction of left-sided infective endocarditis diagnosis.

Variable	Scores
Male sex	+1
Previous infective endocarditis	+1
Petechiae	+2
Heart murmur	+2
Suspected emboli (CNS * deficit or limb ischemia signs)	+5
Symptoms lasting 14 or more days at the time of admission	+1
Hemoglobin ≤ 12 g/dL	+2
Leukocyte $\geq 10 \times 10^9$ /L	+1
C-reactive protein ≥ 20 mg/L	+2
Red blood cells, urine $\geq 20,000$ cells/mL	+1

* CNS, central nervous system.

The probability of infective endocarditis occurrence according to each score and the histogram of the presence/absence of infective endocarditis based on the EndoPredict-Dx score are shown in Supplementary Figures S1 and S2, respectively. Using the likelihood of infective endocarditis for each score point, as depicted in the described graphs, risk groups were established as low risk (0 to 3 points), intermediate risk (4 to 6 points), and high risk of infective endocarditis (≥ 7 points). The prevalence of infective endocarditis was 16.4%, 46.2%, and 81% for each group, respectively (Table 3).

Table 3. Risk stratification of left-sided infective endocarditis diagnosis according to the EndoPredict-Dx score.

Risk Group	Scores	Number of Participants— <i>n</i> (%)	Number of Infective Endocarditis— <i>n</i> (%)
Low	0 to 3	55 (6.8)	9 (16.4)
Intermediate	4 to 6	249 (30.9)	115 (46.2)
High	≥ 7	501 (62.2)	406 (81)
Total	0 to 18	805 (100)	530 (65.8)

The EndoPredict-Dx score AUROC was 0.78 (95% CI: 0.75–0.81). The sensitivities of the diagnostic scores for participants at high and intermediate plus high risk were 74.7% and 98.3%, respectively, with specificities of 62.6% and 15.6%, respectively (Table 4). Additionally, the apparent calibration of the diagnostic score demonstrated the use of a well-calibrated scoring system, with excellent agreement between the predicted probabilities and observed outcomes (Supplementary Figure S3).

Table 4. Accuracy of diagnosis for left-sided infective endocarditis using Duke criteria upon admission versus the high and intermediate–high probability categories of the EndoPredict-Dx score.

Score	Sensitivity% (95% CI *)	Specificity% (95% CI *)	NPV% † (95% CI *)	PPV% ‡ (95% CI *)	LR+ §	LR-
Admission Duke	51.1 (47.5–54.6)	99.3 (98.4–99.7)	99.3 (98.4–99.7)	51.3 (47.8–54.8)	70.3	0.49
EndoPredict-Dx:	74.7	62.6	56.2	79.4	1.99	0.40
high risk	(71.5–77.6)	(59.2–66.0)	(52.6–59.6)	(76.4–82.1)		
EndoPredict-Dx:	98.3	15.6	82.7	69.2	1.17	0.11
Intermediate–high risk	(97.1–99.0)	(13.2–18.3)	(79.9–85.3)	(65.9–72.4)		

* CI, confidence interval; † NPV, negative predictive value; ‡ PPV, positive predictive value; § LR+: positive likelihood ratio; || LR-: negative likelihood ratio.

3.3. Internal Validation

Internal validation of the samples was performed using bootstrap resampling with 500 replicates. The bootstrapped C-statistic was 0.77. The bootstrapped calibration-in-the-large, calculated as the difference between the average predicted risk and the overall observed outcome of infective endocarditis, was 0.003 (target value of zero, indicating no systematic bias). The calibration slope assesses the spread of the estimated risk with a target of 1. In our model, the slope was 0.965, indicating that it tends to slightly underestimate the risk of infective endocarditis for higher-risk patients and overestimate the risk for lower-risk patients.

3.4. Comparison with Marseille Score and Admission Duke-ISCVID Criteria

We applied the Marseille score, a pre-existing predictive tool for the diagnosis of infective endocarditis, to assess its performance in both the general population and individuals with valvular disease. Applying the Marseille score to our entire patient database yielded an AUROC of 0.69 (95% CI: 0.65–0.73) and 0.70 (95% CI: 0.66–0.74) for patients with heart valve disease. Figure 1 illustrates the ROC curve comparison of the EndoPredict-Dx and Marseille scores for both populations.

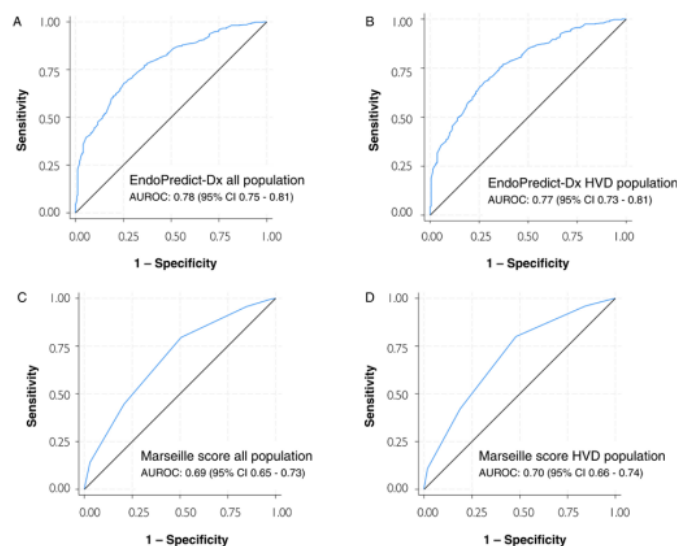


Figure 1. Receiver operating characteristic curve analysis for the prediction of infective endocarditis diagnosis. (A) EndoPredict-Dx for the entire study population. (B) EndoPredict-Dx for the heart valve disease population. (C) Marseille score for the entire population. (D) Marseille score for patients with heart valve disease. AUROC, area under the receiver operating characteristic curve; CI, confidence interval; HVD, heart valve disease. The blue line represents the ROC curve and the black line represents the reference line for random classification.

Additionally, we assessed the accuracy of the admission Duke-ISCVID criteria for diagnosing infective endocarditis and compared it with EndoPredict-Dx. As detailed in Table 4, this comparison revealed that the Duke criteria were more specific, whereas the EndoPredict-Dx score demonstrated greater sensitivity.

4. Discussion

In our study, the EndoPredict-Dx score was developed to predict the likelihood of infective endocarditis within the first few hours of clinical suspicion in the emergency department. This scoring system only uses clinical features and readily available laboratory tests, making it potentially widely applicable before blood culture and echocardiography results or other imaging modalities are available. The score had good discrimination and calibration based on internal validation. Moreover, the sensitivity of diagnosing infective endocarditis appeared to be higher than that of the Duke-ISCVID criteria, although at the cost of a lower specificity.

Our decisions concerning the variables acknowledge the realities of the emergency department and aim to reflect the real-world diagnostic process, ensuring reproducibility by any physician. Accordingly, we considered all murmurs in our analysis due to the practical challenges in the emergency setting, where distinguishing between new and pre-existing murmurs and accurately classifying murmurs as systolic, diastolic, or “flow” murmurs may not be feasible. Regarding hematuria, our service conducts a quantitative urine analysis, with a cutoff value of 20,000 cells/mL established for our study. In settings where analysis is qualitatively limited, due to the absence of a strict and universal correlation between the number of crosses and the number of red blood cells in the urine, we recommend using the presence of 2+ or more red blood cells in the urine as a strategy for scoring in the EndoPredict-Dx score, ensuring a value above our cutoff is achieved. Following the same logic, echocardiography data were intentionally excluded from the score construction.

Furthermore, we recognize that selecting “suspected embolism” as a variable might raise questions about its reproducibility and accuracy. However, the criteria for suspecting embolism were clearly defined (see data collection methods in Section 2). The decision to use suspected embolism rather than confirmed embolism aligns with our proposal to estimate the individual’s likelihood of having infective endocarditis promptly with minimal resource utilization. Although embolic events may not be confirmed, and emboli could result from intracardiac thrombus, our study confirmed that the presence of suspected central nervous system and limb embolism in patients with suspected infective endocarditis increases the likelihood that the event is related to vegetation embolism. We chose not to include suspected embolism in other locations, such as intra-abdominal organs and the vertebral spine, because symptoms may be more nonspecific and encompass more differential diagnoses.

In our cohort, as a specialized cardiology center, we had many patients at high risk of developing infective endocarditis, including those with prosthetic valves. Although the prevalence of prosthetic valves was high, it did not differ significantly between the endocarditis and rejected cases groups (biological prostheses: 45.7% vs. 49.5%, $p = 0.31$; mechanical prostheses: 6.6% vs. 4.7%, $p = 0.29$). Similarly, the presence of predisposing factors for infective endocarditis did not differentiate between the groups in the multivariate analysis. This suggests that relying solely on these high-risk factors in cases of suspected infective endocarditis is insufficient for distinguishing affected patients. Therefore, incorporating multiple factors, as conducted in the EndoPredict-Dx score, provides a more accurate prediction of the likelihood of infective endocarditis.

In 2008, Richet et al. [28] developed the “Marseille score” to identify individuals with a high probability of infective endocarditis upon hospital admission using data from medical history, physical examination, and laboratory blood tests. Until now, the Marseille score has been the only model developed to predict an infective endocarditis diagnosis based on clinical suspicion. This is a pioneering study with subsequent adjustments and revalidation that exhibits reasonable performance. Our study shares key similarities with the Marseille score, the first being the high prevalence of individuals with pre-existing valvular heart disease: 84.2% in our study versus 59.4% in the original Marseille score [28] and 100% in the 2018 revision of Gourié et al. [29]. Second, all these models rely solely on clinical and readily available laboratory data. Additionally, a subset of the EndoPredict-Dx score variables, such as male sex, leukocytosis, high CRP level, low hemoglobin, and embolic events,

overlapped with the Marseille score. However, there were certain differences. The Marseille score assigned points for finger clubbing and splenomegaly, although finger clubbing was not observed in the validation cohort. In contrast, the EndoPredict-Dx score introduced novel predictors including previous endocarditis, petechiae, heart murmur, symptoms that started 14 or more days prior to admission, and hematuria. The EndoPredict-Dx score presented an AUROC of 0.78, outperforming the Marseille score's AUROC of 0.703. The validation of the Marseille score in our population exhibited a performance similar to the original study.

The Duke criteria [17] offer limited support for early clinical assessment upon admission to the emergency department. One limitation is the time needed to obtain blood cultures and imaging results, which imposes a significant constraint. Additionally, the criteria may fail to identify cases of infective endocarditis during the first days, demanding additional tests or the occurrence of new clinical events for accurate disease identification. In our cohort, a substantial proportion of embolic events (49.2%) were not suspected or present upon the initial suspicion of infective endocarditis. Further, less than 70% of the echocardiograms performed at admission in patients with infective endocarditis displayed consistent signs of the disease, even though most of the exams (81%) were transesophageal. The absence of signs of infective endocarditis (such as vegetation, abscess, and new prosthesis dehiscence) on the initial echocardiogram maintained the performance of the EndoPredict-Dx score, and the presence of these signs highly increased the chance of the diagnosis, as expected. Hence, we observed a low sensitivity of the Duke criteria in the first days after hospital admission (51.1%), which aligns with the findings of previous studies reporting diagnostic sensitivities ranging from 44% to 52% in the early days after admission [18–20]. Therefore, the EndoPredict-Dx score, with its high sensitivity, may serve as an effective initial tool by establishing the level of suspicion for infective endocarditis in early evaluations, while Duke's criteria offer greater specificity to confirm the diagnosis as additional clinical evidence becomes available. This combined approach could enhance diagnostic accuracy in the early stages, especially in settings where blood culture or imaging results are delayed.

Recently, the Clinical Rule for Infective Endocarditis in the Emergency Department (CREED) score was introduced to predict the likelihood of infective endocarditis among patients with fever in the emergency department [30]. Of the 13,864 patients included, 130 (1%) had endocarditis. The differences between the CREED and EndoPredict-Dx scores stemmed from the differences in their inclusion criteria and study populations. The EndoPredict-Dx score focuses on individuals with specific clinical symptoms indicative of suspected infective endocarditis and more commonly resembles clinical practice. Conversely, the CREED score was designed for a broader and more diverse group of febrile patients admitted to the emergency department with the goal of predicting an endocarditis diagnosis. Moreover, in our case series, 29% of patients did not present with fever, highlighting that the CREED score alone would not be enough for diagnosing infective endocarditis in our population.

The main strengths of our study include a robust sample size and adherence to current guidelines for the development and internal validation of diagnostic and prognostic models. However, since it was conducted at a single specialized tertiary cardiac hospital focused on severe and complex cardiological cases, and involved a younger population compared to those with heart valve disease in high-income countries, the findings may not be fully generalizable to general hospitals due to differences in clinical and microbiological profiles. Additionally, the score is limited to left-sided infective endocarditis, as right-sided cases were purposefully excluded from the study due to their distinct predisposing factors and clinical manifestations [21,22]. Therefore, external validation in diverse populations is required before the EndoPredict-Dx score can be widely applied in broader clinical settings.

In summary, the EndoPredict-Dx score predicted the diagnosis of infective endocarditis early among patients admitted to the emergency department. This scoring system has the potential to aid in decision making that relies exclusively on clinical and widely available laboratory tests.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/diagnostics14222547/s1>, Table S1: Data collection details; Table S2: TRIPOD Checklist: Prediction Model Development; Table S3: Factors associated with the diagnosis of left-sided infective endocarditis: univariate and multivariable logistic regression of the EndoPredict-Dx score; Figure S1: Likelihood of left-sided infective endocarditis occurrence according to the EndoPredict-Dx score; Figure S2: Histogram of the EndoPredict-Dx score in confirmed and rejected endocarditis patients; Figure S3: Calibration of the EndoPredict-Dx Score for Predicting Left-Sided Infective Endocarditis Diagnosis.

Author Contributions: Conceptualization, M.R.P., L.Z.P. and R.F.S.; data curation, M.R.P., L.Z.P., M.F.F. and R.F.S.; formal analysis, M.F.F., R.H.d.M.F., P.G.M.d.B.e.S., D.M.G., M.S.B., T.M.V.S., R.O.S., F.T. and R.F.S.; methodology, M.R.P., B.A.M.P.B., F.T. and R.F.S.; project administration, M.R.P. and R.F.S.; software, B.A.M.P.B.; supervision, F.T. and R.F.S.; validation, M.R.P., B.A.M.P.B., L.Z.P., M.F.F., R.H.d.M.F., P.G.M.d.B.e.S., D.M.G., M.S.B., T.M.V.S., R.O.S., F.T. and R.F.S.; writing—original draft, M.R.P.; writing—review and editing, B.A.M.P.B., L.Z.P., M.F.F., R.H.d.M.F., P.G.M.d.B.e.S., D.M.G., M.S.B., T.M.V.S., R.O.S., F.T. and R.F.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the Heart Institute of the University of Sao Paulo (protocol code 40804120.1.0000.0068; date of approval 10 June 2020).

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to the retrospective nature of the study.

Data Availability Statement: The partial or complete de-identified dataset, along with the data dictionary and analytic code for this investigation, can be provided to researchers seeking collaboration upon appropriate ethical approval. Interested parties can contact the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Murdoch, D.R.; Corey, G.R.; Hoen, B.; Miró, J.M.; Fowler, V.G.; Bayer, A.S.; Karchmer, A.W.; Olaison, L.; Pappas, P.A.; Moreillon, P.; et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: The International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch. Intern. Med.* **2009**, *169*, 463–473. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. Cahill, T.J.; Prendergast, B.D. Infective endocarditis. *Lancet* **2016**, *387*, 882–893. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Sy, R.W.; Kritharides, L. Health care exposure and age in infective endocarditis: Results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur. Heart J.* **2010**, *31*, 1890–1897. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Cresti, A.; Chiavarelli, M.; Scalese, M.; Nencioni, C.; Valentini, S.; Guerrini, F.; D'Aiello, I.; Picchi, A.; De Sensi, F.; Habib, G. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* **2017**, *7*, 27–35. [\[CrossRef\]](#)
5. Olmos, C.; Vilacosta, I.; Fernández-Pérez, C.; Bernal, J.L.; Ferrera, C.; García-Arribas, D.; Pérez-García, C.N.; San Román, J.A.; Maroto, L.; Macaya, C.; et al. The Evolving Nature of Infective Endocarditis in Spain: A Population-Based Study (2003 to 2014). *J. Am. Coll. Cardiol.* **2017**, *70*, 2795–2804. [\[CrossRef\]](#)
6. Becher, P.M.; Goßling, A.; Fluschnik, N.; Schrage, B.; Seiffert, M.; Schofer, N.; Blankenberg, S.; Kirchhof, P.; Westermann, D.; Kalbacher, D. Temporal trends in incidence, patient characteristics, microbiology and in-hospital mortality in patients with infective endocarditis: A contemporary analysis of 86,469 cases between 2007 and 2019. *Clin. Res. Cardiol.* **2022**, *113*, 205–215. [\[CrossRef\]](#)
7. Hammond-Haley, M.; Hartley, A.; Al-Khayatt, B.M.; Delago, A.J.; Ghajar, A.; Ojha, U.; Marshall, D.C.; Saliccioli, J.D.; Prendergast, B.D.; Shalhoub, J. Trends in the incidence and mortality of infective endocarditis in high-income countries between 1990 and 2019. *Int. J. Cardiol.* **2023**, *371*, 441–451. [\[CrossRef\]](#)
8. Hubers, S.A.; DeSimone, D.C.; Gersh, B.J.; Anavekar, N.S. Infective Endocarditis: A Contemporary Review. *Mayo Clin. Proc.* **2020**, *95*, 982–997. [\[CrossRef\]](#)
9. Njuguna, B.; Gardner, A.; Karwa, R.; Delahaye, F. Infective Endocarditis in Low- and Middle-Income Countries. *Cardiol. Clin.* **2017**, *35*, 153–163. [\[CrossRef\]](#)
10. Habib, G.; Erba, P.A.; Iung, B.; Donal, E.; Cosyns, B.; Laroche, C.; Popescu, B.A.; Prendergast, B.; Tornos, P.; Sadeghpour, A.; 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*, 3222–3232. [\[CrossRef\]](#)

11. Damasco, P.V.; Correal, J.C.D.; Cruz-Campos, A.C.D.; Wajsbrot, B.R.; Cunha, R.G.D.; Fonseca, A.G.D.; Castier, M.B.; Fortes, C.Q.; Jazbick, J.C.; Lemos, E.R.S.; 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. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Birrell, J.M.; Evans, T.; Fisher, R.; Davis, A.; Wilkinson, L. The economic and health burden of infective endocarditis in Northland, New Zealand. *N. Z. Med. J.* **2022**, *135*, 13–24. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Alkhouli, M.; Alqahtani, F.; Alhajji, M.; Berzingi, C.O.; Sohail, M.R. Clinical and Economic Burden of Hospitalizations for Infective Endocarditis in the United States. *Mayo Clin. Proc.* **2020**, *95*, 858–866. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Durack, D.T.; Lukes, A.S.; Bright, D.K. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am. J. Med.* **1994**, *96*, 200–209. [\[CrossRef\]](#)
15. Li, J.S.; Sexton, D.J.; Mick, N.; Nettles, R.; Fowler, V.G.; Ryan, T.; Bashore, T.; Corey, G.R. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin. Infect. Dis.* **2000**, *30*, 633–638. [\[CrossRef\]](#)
16. Habib, G.; Lancellotti, P.; Antunes, M.J.; Bongiorni, M.G.; Casalta, J.P.; Del Zotti, F.; Dulgheru, R.; El Khoury, G.; Erba, P.A.; Iung, B.; et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur. Heart J.* **2015**, *36*, 3075–3128. [\[CrossRef\]](#)
17. Fowler, V.G.; Durack, D.T.; Selton-Suty, C.; Athan, E.; Bayer, A.S.; Chamis, A.L.; Dahl, A.; DiBernardo, L.; Durante-Mangoni, E.; Duval, X.; et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clin. Infect. Dis.* **2023**, *77*, 518–526. [\[CrossRef\]](#)
18. Saby, L.; Laas, O.; Habib, G.; Cammilleri, S.; Mancini, J.; Tessonier, L.; Casalta, J.P.; Gouriet, F.; Riberi, A.; Avierinos, J.F.; et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: Increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2013**, *61*, 2374–2382. [\[CrossRef\]](#)
19. Pizzi, M.N.; Roque, A.; Fernández-Hidalgo, N.; Cuéllar-Calabria, H.; Ferreira-González, I.; González-Alujas, M.T.; Oristrell, G.; Gracia-Sánchez, L.; González, J.J.; Rodríguez-Palomares, J.; et al. Improving the Diagnosis of Infective Endocarditis in Prosthetic Valves and Intracardiac Devices With 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography: Initial Results at an Infective Endocarditis Referral Center. *Circulation* **2015**, *132*, 1113–1126. [\[CrossRef\]](#)
20. de Camargo, R.A.; Sommer Bitencourt, M.; Meneghetti, J.C.; Soares, J.; Gonçalves, L.F.T.; Buchpiguel, C.A.; Paixão, M.R.; Felicio, M.F.; de Matos Soeiro, A.; Varejão Strabelli, T.M.; et al. The Role of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Diagnosis of Left-sided Endocarditis: Native vs Prosthetic Valves Endocarditis. *Clin. Infect. Dis.* **2020**, *70*, 583–594. [\[CrossRef\]](#)
21. Akinosoglou, K.; Apostolakis, E.; Koutsogiannis, N.; Leivaditis, V.; Gogos, C.A. Right-sided infective endocarditis: Surgical management. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2012**, *42*, 470–479. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Shmueli, H.; Thomas, F.; Flint, N.; Setia, G.; Janjic, A.; Siegel, R.J. Right-Sided Infective Endocarditis 2020: Challenges and Updates in Diagnosis and Treatment. *J. Am. Heart Assoc.* **2020**, *9*, e017293. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Delgado, V.; Ajmone Marsan, N.; de Waha, S.; Bonaros, N.; Brida, M.; Burri, H.; Caselli, S.; Doenst, T.; Ederhy, S.; Erba, P.A.; et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur. Heart J.* **2023**, *44*, 3948–4042. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Bonnett, L.J.; Snell, K.I.E.; Collins, G.S.; Riley, R.D. Guide to presenting clinical prediction models for use in clinical settings. *BMJ* **2019**, *365*, l737. [\[CrossRef\]](#)
25. Collins, G.S.; Reitsma, J.B.; Altman, D.G.; Moons, K.G. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD statement. *BMJ* **2015**, *350*, g7594. [\[CrossRef\]](#)
26. Harris, P.A.; Taylor, R.; Minor, B.L.; Elliott, V.; Fernandez, M.; O'Neal, L.; McLeod, L.; Delacqua, G.; Delacqua, F.; Kirby, J.; et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J. Biomed. Inform.* **2019**, *95*, 103208. [\[CrossRef\]](#)
27. Riley, R.D.; Ensor, J.; Snell, K.I.E.; Harrell, F.E.; Martin, G.P.; Reitsma, J.B.; Moons, K.G.M.; Collins, G.; van Smeden, M. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. *BMJ* **2020**, *368*, m441. [\[CrossRef\]](#)
28. Richet, H.; Casalta, J.P.; Thuny, F.; Mérien, J.; Harlé, J.R.; Weiller, P.J.; Habib, G.; Raoult, D. Development and assessment of a new early scoring system using non-specific clinical signs and biological results to identify children and adult patients with a high probability of infective endocarditis on admission. *J. Antimicrob. Chemother.* **2008**, *62*, 1434–1440. [\[CrossRef\]](#)
29. Gouriet, F.; Tissot-Dupont, H.; Casalta, J.P.; Hubert, S.; Fournier, P.E.; Edouard, S.; Theron, A.; Lepidi, H.; Grisoli, D.; Habib, G.; et al. Marseille scoring system for empiric treatment of infective endocarditis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2018**, *37*, 841–849. [\[CrossRef\]](#)
30. Covino, M.; De Vita, A.; d'Aiello, A.; Ravenna, S.E.; Ruggio, A.; Genuardi, L.; Simeoni, B.; Piccioni, A.; De Matteis, G.; Murri, R.; et al. A New Clinical Prediction Rule for Infective Endocarditis in Emergency Department Patients with Fever: Definition and First Validation of the CREED Score. *J. Am. Heart Assoc.* **2023**, *12*, e027650. [\[CrossRef\]](#)

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.