

Perspectivas atuais em Endocardite Infecciosa: Uma revisão bibliográfica

Current perspectives in Infectious Endocarditis: A bibliographic review

Perspectivas actuales en Endocarditis Infecciosa: Una revisión bibliográfica

Recebido: 19/02/2025 | Revisado: 24/02/2025 | Aceitado: 24/02/2025 | Publicado: 27/02/2025

Valentina Cortes Vieira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1667-9693>
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: valentinacvieira@hotmail.com

Resumo

A Endocardite Infecciosa (EI) continua a ser um grave problema de saúde pública, devido a sua elevada morbimortalidade. O seu gerenciamento clínico é geralmente dependente de estudos observacionais, pela escassez de ensaios clínicos randomizados bem conduzidos. Objetivo: Destacar os aspectos da fisiopatologia, diagnóstico, prevenção e as novas atualizações sobre o tratamento e terapias modificadoras do curso da doença, bem como identificar lacunas que demandem pesquisas complementares. Metodologia: Revisão Narrativa composta por artigos publicados nos últimos 20 anos (uma busca de 41 artigos), além da Diretriz Europeia de Cardiologia de 2023 e da Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias de 2020. Resultados: O diagnóstico passa ser cada vez mais refinado através dos critérios de Duke modificados, da modernização dos novos métodos microbiológicos e de imagem. Quanto às complicações, destacam-se as mais prevalentes e com importância epidemiológica. O tratamento envolve a erradicação da infecção com o uso de antibióticos e, em alguns casos, a cirurgia pode ser necessária, especialmente se houver complicações. É importante que os pacientes com histórico de EI ou com condições cardíacas específicas sejam monitorados de perto e recebam orientações adequadas sobre cuidados preventivos. Conclusão: A EI continua sendo desafiadora e instigante, com necessidade de uma abordagem multidisciplinar. Estudos mais robustos e com boas evidências são primordiais, a fim de uma abordagem mais assertiva.

Palavras-chave: Endocardite; Doença Cardíaca Valvar; Diagnóstico clínico; Tratamento farmacológico.

Abstract

Infective Endocarditis (IE) remains a serious public health problem due to its high morbidity and mortality. Its clinical management is usually dependent on observational studies because of the scarcity of wellconducted randomized clinical trials. Aim: Highlight the aspects of pathophysiology, diagnosis, prevention and new updates on treatment and therapies that change the course of the disease, as well as identify gaps that require additional research. Methodology: Narrative review composed of articles published in the last 20 years (41 studies were found), as well as the 2023 European Cardiology Guideline and the 2020 Update of the Brazilian Guidelines for Valvular Heart Disease. Results: The diagnosis is increasingly refined through the Modified Duke Criteria, modernization of new microbiological and imaging methods. As for complications, the most prevalent and with epidemiological importance are highlighted. The treatment involves the eradication of infection with the use of antibiotics and surgery may be necessary in some cases, especially if there are complications. It is important that patients with a history of IE or specific heart conditions are closely monitored and receive appropriate guidance about preventive care. Conclusion: IE continues to be challenging and riveting, with the need for a multidisciplinary approach. More robust studies with good evidence are essential, resulting in more assertive approach.

Keywords: Endocarditis; Valvular Heart Disease; Clinical diagnosis; Drug therapy.

Resumen

La Endocarditis Infecciosa (EI) sigue siendo un grave problema de salud pública debido a su elevada morbilidad y mortalidad. Su manejo clínico es generalmente dependiente de estudios observacionales a causa de la escasez de ensayos clínicos aleatorios bien conducidos. Objetivo: Destacar los aspectos de la fisiopatología, diagnóstico, prevención y las nuevas actualizaciones sobre el tratamiento y terapias modificadoras del curso de la enfermedad, así como identificar lagunas que demandan investigaciones complementarias. Metodología: Revisión narrativa compuesta por artículos publicados en los últimos 20 años (se encontraron 41 estudios), además de la Directiva Europea de Cardiología de 2023 y la Actualización de las Directrices Brasileñas de Valvulopatías de 2020. Resultados: El diagnóstico pasa a ser cada vez más cauteloso a través de los criterios de Duke modificados, de la modernización de los nuevos métodos microbiológicos y de imagen. En cuanto a las complicaciones, se destacan las más prevalentes y con importancia epidemiológica. El tratamiento implica la erradicación de la infección con el uso de antibióticos y en algunos casos, la cirugía puede ser necesaria, especialmente si hay complicaciones. Es importante que los pacientes con antecedentes de

EI o con afecciones cardíacas específicas sean monitoreados de cerca y reciban orientación adecuada sobre cuidados preventivos. Conclusión: La EI sigue siendo desafiante y provocadora, con la necesidad de un enfoque multidisciplinario. Estudios más sólidos y con buenas evidencias son primordiales, que resulten en un enfoque más asertivo.

Palabras clave: Endocarditis; Enfermedad Valvular del Corazón; Diagnóstico clínico; Tratamiento farmacológico.

1. Introdução

Apesar de ser uma doença rara e encarada como uma síndrome infecciosa em algumas literaturas, a Endocardite Infecciosa (EI) continua a promover desafios em seu diagnóstico e manejo clínico. Este cenário transforma-a em uma patologia que requer prioridades e estratégias nas políticas públicas, além de demandar uma conduta multidisciplinar em seu gerenciamento (Lima et al., 2024; Moreira et al., 2020). Possui elevadas taxas de complicações cardíacas e extracardíacas, o que predispõe a um risco elevado de morbidade e mortalidade. Sua incidência varia de 3 a 10 casos por 100.000 habitantes/ano, com uma mortalidade relacionada podendo chegar a 40% (Sousa et al., 2022).

Além disso, a distribuição etária da doença tem sido influenciada pelo aumento da expectativa de vida, na condição predisponente da doença reumática cardíaca, aumento das doenças cardíacas degenerativas nos idosos, maior sobrevivência de indivíduos com cardiopatia congênita e aumento da resistência antimicrobiana em alguns casos, levando a complicações graves (Cordeiro Fernandes et al., 2022). Na maioria dos registros internacionais, os pacientes geralmente mais afetados estão na faixa etária dos 50 e 60 anos. Uma metanálise que incluiu 160 estudos de todo o mundo concluiu que a idade dos pacientes e a predominância masculina também aumentaram ao longo do tempo (Slipczuk et al., 2013). No panorama brasileiro, a ocorrência de EI é semelhante a de países desenvolvidos, com uma taxa de mortalidade alta, revelando uma necessidade permanente de melhorias no aparato voltado ao diagnóstico precoce e às condutas terapêuticas (Sousa et al., 2022).

Por ser tratar de uma infecção que afeta a superfície endotelial do coração, preferencialmente as válvulas cardíacas nativas ou protéticas, o endocárdio mural, um defeito septal, cordas tendíneas ou um dispositivo cardíaco, seu diagnóstico está entre os grandes dilemas, que vão da suspeita clínica à sua confirmação, pois possui uma apresentação extremamente variável. Sua incidência é influenciada por múltiplos fatores inerentes ao próprio paciente, que determina o risco de infecção. Dentre esses fatores, incluem-se as condições anatômicas subjacentes, sobretudo valvares, que condicionam um fluxo sanguíneo turbulento e a disfunção das células endoteliais (Mesquita et al., 2023).

Sua origem é secundária ao processo infeccioso desencadeada por praticamente qualquer agente, embora os mais frequentes sejam bactérias gram-positivas, principalmente *Staphylococcus* e *Streptococcus*, e mais recentemente, *Enterococcus*, sendo responsáveis por cerca de 80% dos casos de EI. Bacilos gram-negativos também podem ser microrganismos potenciais, mas esses casos são raros. Já a EI associada a fungos, causada principalmente por *Candida*, pode se apresentar em pessoas sob imunossupressão, correspondendo de 1 a 2% dos casos (Li et al., 2024).

No que compete à sua fisiopatologia, o ciclo da EI começa com a disseminação das bactérias na corrente sanguínea a partir de uma fonte de infecção em outra parte do corpo. As bactérias podem se fixar em uma válvula cardíaca previamente danificada devido a problemas congênitos, doenças valvulares preexistentes ou danos causados por outras condições. A fixação das bactérias nas válvulas cardíacas leva à formação de vegetações ou pode ocorrer dano devido a fatores inflamatórios ou senilidade (degeneração e calcificação das válvulas por processos inflamatórios à distância em resposta à inflamação na corrente circulatória, como glomerulonefrite por depósito de imunocomplexos), se a bacteremia transitória ocorrer, a vegetação que antes era estéril passa a ser bacteriana, e ocorre a proliferação. Cada espécie de agente infeccioso tem seu grau de adesão e de resposta às defesas endovasculares inatas do hospedeiro. Como a superfície das válvulas e as vegetações são avasculares, a antibioticoterapia e a cicatrização se tornam mais difíceis (Chen et al., 2022).

Avanços recentes ocorreram na atualização dos critérios diagnósticos, classificação e no desenvolvimento de novas terapias, especialmente aquelas que modificam o curso da doença. Os critérios de Duke modificados de 2023, endossados pela ESC (Sociedade Europeia de Cardiologia), Associação Europeia de Cirurgia Cardiorádica (EACTS) e pela Associação Europeia de Medicina Nuclear (EANM) corroboram essas inovações como *ferramentas de suma importância*.

O objetivo do artigo é destacar os aspectos da fisiopatologia, patogênese, diagnóstico, prevenção e as novas atualizações sobre o tratamento e terapias modificadoras do curso da EI, e auxiliar na compreensão sobre o tema, bem como identificar lacunas que demandem pesquisas complementares.

2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa de natureza qualitativa, não sistemática (Pereira et al., 2018) e, do tipo específico de Revisão Narrativa da literatura (Rother, 2007; Casarin et al., 2020), baseada em estudos, artigos e diretrizes publicados desde 2017 em revistas de renome mundial, incluindo, *The New Journal of the American College of Cardiology*, *European Heart Journal*, *The Journal of the American Medical Association*, *Circulation*, *Lancet*, Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*.

O método utilizado foi a estratégia de busca dos descritores do tema (endocardite infecciosa; doença cardíaca valvar; diagnóstico clínico; tratamento) e priorização dos artigos conforme a pirâmide de evidência, envolvendo metanálise, revisões sistemáticas, estudos de intervenção como ensaios clínicos randomizados, ensaios abertos e ensaios dose-dependentes, coorte, caso-controle, sendo excluídos relatos de caso. Ao todo foram escolhidos 41 artigos. Os critérios de seleção foram estudos que abordassem os diferentes tratamentos e recentes estratégias para EI e que obtiveram relevância clínica.

3. Resultados e Discussão

A apresentação da EI abrange uma grande variedade de sintomas e é influenciada por múltiplos fatores. Esses incluem virulência do microrganismo infectante e persistência da bacteremia, extensão da destruição tecidual local das válvulas envolvidas e sequelas hemodinâmicas, extensão perivalvar da infecção, embolização séptica para qualquer órgão suprido pela circulação sistêmica ou pulmonar, como no caso da EI do coração direito e consequências dos complexos imunes circulantes e dos fatores imunopatológicos sistêmicos (Braunwald et al., 2022). Já os fatores de risco com envolvimento cardíaco e não cardíaco estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1 – Fatores de risco cardíacos e não cardíacos para Endocardite Infecciosa.

Fatores de Risco Cardíaco	Fatores de risco não cardíacos Exposição e Condição que desencadeia um quadro de bacteremia
EI Prévia	Usuários de Drogas
Doença Valvar cardíaca (ex.: Doença Reumática)	Imunocomprometidos
Prótese Valvar	Procedimentos odontológicos
Cateter venoso central ou arterial	Hospitalizações Recentes
Dispositivo eletrônico cardíaco implantável transvenoso (ex.: marca passo, cardiodesfibrilador implantável e outros)	Portadores de cateter de longa permanência (Hemodiálise e Quimioterapia)
Doença cardíaca congênita	Colocação de Piercings ou realização de tatuagens
	Procedimentos Invasivos em trato urinário e gastrointestinal

Fonte: Adaptado de Delgado et al. (2023).

O grau de incidência valvar das EI de válvulas nativas foram predominantes (72%), seguidas das endocardites de válvulas protéticas (21%) e de marca-passo ou de CDI (7%). Em concordância com inúmeras séries prévias, esse estudo de corte internacional demonstrou que a EI se manifesta com vegetações evidentes mais comumente em posição mitral (41%), seguida da posição aórtica (38%), enquanto as válvulas tricúspides (12%) e pulmonar (1%) são envolvidas menos vezes (Ambrosioni et al., 2023).

A febre ($>38^{\circ}\text{C}$) é o sintoma inicial mais comum ocorrendo em até 95% dos pacientes, mas pode estar ausente em até 20% dos casos, particularmente em indivíduos idosos, imunodeprimidos, pacientes submetidos a antibióterapias empíricas prévias e em pacientes com infecção de dispositivos cardíacos implantáveis (Braunwald et al., 2022). Outros sintomas inespecíficos, como os calafrios, suores, tosse, cefaleia, mal-estar geral, náuseas, mialgias e artralgias são menos frequentes e podem ser referidos por 20% a 40% dos pacientes. Já nos casos mais arrastados de EI subaguda, os sinais e sintomas de anorexia, perda de peso, fraqueza, artralgias e dor abdominal podem também estar presentes em 5% a 30%, confundindo diagnósticos, levando o investigador a pensar em patologias neoplásicas, doença do tecido conjuntivo ou uma outra infecção crônica ou doença inflamatória sistêmica (Braunwald et al., 2022).

Quanto a dispneia, é um sintoma indicativo de uma lesão hemodinamicamente grave, como uma insuficiência valvar do coração esquerdo. Sintomas associados de ortopneia e de dispneia paroxística noturna prenunciam o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, sendo crucial o seu reconhecimento precoce. Visto que se trata da complicação mais frequente da EI, tendo um grande impacto no seu prognóstico, é a indicação mais frequente para abordagem cirúrgica (Delgado et al., 2023). Lembrando que a IC complica o curso de cerca de 30% a 50% dos pacientes com EI e, mesmo com intervenção cirúrgica precoce, duplica a mortalidade intra-hospitalar para aproximadamente 25% (Lopez et al., 2010).

Em relação à microbiologia envolvida, conforme a nova diretriz da ESC 2023, a etiologia da EI é referenciada no registro EURO-ENDO e no *International Collaboration on Endocardite-Prospective Cohort Study*. Em 2009, o ice-pcs revelou que os microrganismos mais recorrentes que causam a EI foram o *S. Aureus* (31%), *Streptococos* orais (17%) e cons (11%). Outros registros mostraram uma crescente incidência de EI por *E. Faecalis* e cons, especialmente em idosos (Dahl et al 2019; Delgado et al., 2023). Entretanto, não se pode descartar a possibilidade de um viés de seleção, visto que os resultados desses registros devem ser cuidadosamente interpretados devido a vieses inerentes (tipo de centros participantes e diferenças geográficas principalmente na União Europeia), sendo que em relação à América do Sul, o *S. viridans* é ainda um patógeno muito relevante e comum. Em relação ao grupo HACEK (*Haemophilus species*, *Aggregatibacter species*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, e *Kingella kingae*), presentes na orofaringe, são descritas como bactérias fastidiosas sendo responsáveis por menos que 5% das EI (Sousa et al., 2022).

Na população usuária de drogas injetáveis, especialmente de opioides, é alto o risco de infecções sanguíneas, com aumento na infecção por *S. Aureus* sensíveis à metilicina, conforme dados dos últimos seis anos (Sousa et al., 2022). No caso de bacteremia por manipulação vascular e por dispositivos intracardíacos, o risco para EI também aumenta em torno de 35% das coortes, influenciando o padrão atual de microrganismos característicos para a EI (Sousa et al., 2022).

Com relação às hemoculturas positivas, elas continuam sendo o pilar do diagnóstico de EI, seguindo o protocolo de pelo menos três conjuntos de hemoculturas em intervalos de 30 minutos antes da terapia medicamentosa, com a coleta de 10 ml de sangue, incubados em atmosferas aeróbicas e anaeróbicas. (Delgado et al., 2023).

Nos casos de EI com hemocultura negativa, impasses diagnósticos e terapêuticos consideráveis se apresentam talvez por consequência da administração prévia de antibióticos, o que reforça a importância de realizar hemoculturas antes da terapia, principalmente em pacientes com fatores de risco conhecidos. Sua ocorrência é de cerca de 10 a 20% dos casos. Observado um atraso no diagnóstico clínico e escolha de um regime de antibióticos associados com deterioração hemodinâmica, embora haja evidências conflitantes sobre seu impacto sobre a mortalidade (Delgado et al., 2023). Nos casos ocasionados por fungos ou

bactérias fastidiosas, que necessitam de testes sorológicos sistemáticos e seguidos de ensaios específicos de reação em cadeia da polimerase (PCR) (Delgado et al., 2023), conforme o Quadro 2.

Quadro 2 - Investigação de causas raras para hemoculturas negativas na EI.

Patógeno	Procedimento Diagnóstico
<i>Brucella ssp.</i>	Sorologia, Hemoculturas, Cultura de tecidos, Imuno – histologia e sequenciamento de 16S r RNA de tecidos
<i>C. burnetti</i>	Sorologia (fase IgG > 1.800), Cultura de tecidos, Imuno – histologia e sequenciamento de 16S r RNA a de tecidos
<i>Bartonella spp.</i>	Sorologia (fase IgG > 1.800), Cultura de tecidos, Imuno – histologia e sequenciamento de 16S r RNA de tecidos
<i>T. Whipplei</i>	Histologia e sequenciamento de 16S r RNA de tecido
<i>Mycoplasma spp.</i>	Sorologia, Cultura de tecidos, Imuno – histologia e sequenciamento de 16S Rna de tecidos
<i>Legionella spp.</i>	Sorologia, Hemoculturas, Cultura de tecidos, Imuno – histologia e sequenciamento de 16S Rna de tecidos
<i>Fungos</i>	Sorologia, Hemoculturas, sequenciamento de 18S Rna de tecidos
Micobactérias (incluindo <i>Mycobacterium chimaera</i>)	Hemoculturas específicas, sequenciamento de 16S r RNA de tecido

Ig, imunoglobulina; rRNA, ácido ribonucleico ribossômico. Fonte: Delgado et al. (2023).

É de extrema importância lembrar que EI possui múltiplas complicações. Sendo assim, destaca-se a importância diagnóstica baseando-se em critérios clínicos, microbiológicos e métodos de imagem, além do tratamento para modificação de curso em decorrência da etiologia.

Existem vários trabalhos direcionados em trazer as principais complicações cardíacas, neurológicas, hemorrágicas, renais, esplênicas, neuromuscular, imunológicas e vasculares. Embora a anamnese e o exame físico sejam primordiais no diagnóstico de EI, o exame por imagem contribui exponencialmente para essa confirmação (Braunwald et al 2022).

A presença de lesões características de EI são os principais critérios diagnósticos, sendo a ecocardiografia a técnica de imagem de primeira linha para diagnosticá-la e avaliar os danos estruturais e funcionais das estruturas cardíacas. As respostas ecocardiográficas possuem implicações prognósticas e servem para orientar a resolução de condutas e o acompanhamento do paciente durante a terapia medicamentosa e nos períodos perioperatório e pós-operatório (Delgado et al., 2023). A ecocardiografia transesofágica (ETE) tridimensional e a ecocardiografia intracardíaca também demonstraram ser úteis para o diagnóstico de EI e suas complicações (Ostergaard et al., 2019). No entanto, a disponibilidade da ecocardiografia intracardíaca é limitada. Características e tamanho da vegetação, complicações perivalvulares (abscesso, pseudoaneurisma, nova deiscência parcial da válvula protética), fístula intracardíaca e perfuração do folheto são os principais achados ecocardiográficos para o diagnóstico e avaliação de complicações locais da EI. Sendo necessário ressaltar que o tamanho da vegetação é uma aferição essencial que orienta a indicação cirúrgica (Delgado et al., 2023).

Ao avaliar a EI em válvulas nativas ou protéticas, o ecocardiograma transtorácico (ETT) teve baixa sensibilidade, mas boa especificidade em comparação com a ETE, este sendo útil em diversos cenários clínicos, para diagnosticar complicações perivalvares, pequenas vegetações, EI de válvula protética e vegetações associadas ao dispositivo eletrônico implantado via cardiovascular (Bai et al., 2017). Lembrando que a ETE é fortemente recomendada em pacientes com um ETT inconclusivo ou negativo e alta suspeita de EI, bem como em pacientes com um ETT positivo, a fim de documentar complicações locais (Delgado et al., 2023). A repetição do ETT e/ou ETE deve ser considerada durante o acompanhamento de EI não complicada, com o intuito de detectar novas complicações silenciosas e monitorar o tamanho da vegetação. O momento e o modo da repetição de cada exame dependem dos achados iniciais, do tipo de microrganismo e da resposta inicial à terapia. De modo geral, há um

consenso de controle por imagem ecocardiográfica de 5–7 dias após uma ecocardiografia inicial normal ou inconclusiva, se a suspeita de EI permanecer alta, e em pacientes com EI diagnosticada com alto risco de complicações, por exemplo, microrganismos agressivos, válvulas protéticas (Jain et al., 2021; Oliveira et al., 2020; Ostergaard et al., 2019).

Novas modalidades tais como tomografia computadorizada (TC) cardíaca e TC por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose (18F FDG-PET) ou cintilografia com leucócitos marcados (TC por emissão de fóton único - SPECT) parecem complementar a ecocardiografia, especialmente em próteses valvares, com melhora na sensibilidade quando associados aos critérios de Duke modificados (Sousa et al., 2022).

Em estudo realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP, o qual incluiu 188 pacientes com endocardite de prótese valvar e 115 portadores de endocardite de valva nativa, revelou elevada sensibilidade e especificidade do PET-CT para o diagnóstico de endocardite em próteses (93% e 90%, respectivamente), levando à redefinição diagnóstica em 76% dos casos, antes classificados com endocardite possível de acordo com os critérios de Duke modificados (Camargo et al., 2020). No entanto, observou-se sensibilidade muito baixa para diagnóstico de infecção cardíaca em valva nativa, mas com melhor desempenho quando se avaliou ocorrência de embolias sépticas (Fagman et al., 2020). Dada a baixa disponibilidade no Brasil e custo relativamente elevado, o uso do PET-CT apresenta melhor aplicação na investigação de casos suspeitos de endocardite em prótese valvar onde a investigação ecocardiográfica resultou negativa ou inconclusiva (Cordeiro Fernandes et al., 2022).

Devido à sua apresentação clínica altamente variável, em 1994 foram criados os critérios de Duke, como instrumento de sistematização do raciocínio diagnóstico. Estes por sua vez passaram por uma revisão em 2000. Em 2023, a *International Society for Cardiovascular Infectious Diseases* (ISCVID) lançou uma proposta de atualização devido às mudanças na causalidade e epidemiologia da doença. Os critérios de Duke modificados são extensivamente empregados na prática clínica sendo, portanto, uma excelente ferramenta para a realização de escolhas relacionadas ao diagnóstico e tratamento (McDonald et al., 2023). São compostos de critérios maiores, divididos em microbiológicos, testes laboratoriais positivos, imagem sugestiva de EI e critério cirúrgico, sendo o último inédito na nova modificação (Fowler et al., 2023). Os critérios microbiológicos abrangem: hemocultura positiva para patógenos típicos de EI isolados em duas ou mais hemoculturas ou hemoculturas positivas para microrganismos que raramente causam a doença isolados em três ou mais hemoculturas (Fowler et al., 2023). Aliás, foram adicionados diversos patógenos aos grupos típicos, tais como *Staphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Abiotrophia*, *Granulicatella* e *Gemella* (Sunnerhagen et al., 2023). Essa mudança favoreceu um aumento da sensibilidade dos critérios, mas diminuiu sua especificidade, o que contribuiu com o aumento da classificação de provável EI (Sunnerhagen et al., 2023). Por sua vez, os critérios laboratoriais incluem: PCR, ou outro método baseado em ácidos nucleicos, positivo para *Coxiella burnetii*, espécies de *Bartonella* ou *Tropheryma whippelii*; ou anticorpos/Imunofluorescência indireta para *Bartonella*. Além de incluir a evidência documentada de EI por inspeção intraoperatória durante cirurgia cardíaca, sem critérios maiores de imagem, confirmação histológica ou microbiológica subsequentes (Fowler et al., 2023).

A partir desta atualização, houve uma tentativa de melhorar a acurácia do diagnóstico da EI; consequentemente, garantir o tratamento da doença e melhora de prognóstico, conforme o Quadro 3.

Quadro 3 - Critérios de Duke modificados.

Critérios maiores
<i>Microbiológicos</i>
Hemoculturas positivas para microrganismos típicos de EI em ≥ 2 amostras (por exemplo, <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>)
Hemoculturas positivas para germes não típicos de EI isolados em ≥ 3 amostras
<i>Testes laboratoriais positivos</i>
<i>Coxiella burnetii</i> 1 amostra de cultura + ou IgG ($> 1: 800$)
PCR para <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Bartonella sp.</i> , ou <i>Tropheryma whippiei</i> (sangue)
Ou anticorpos/Imunofluorescência Indireta – IgM e IgG para <i>Bartonella</i> (IgG $\geq 1:800$)
<i>Imagem positiva para EI</i>
Lesões anatômicas e metabólicas valvares, perivalvares/periprotéticas e de material estranho características de EI detectadas por qualquer uma das seguintes técnicas de imagem - ETT OU ETE; TC cardíaca; [18F]-FDG-PET/CT (A))
<i>Critério cirúrgico</i>
Evidência de EI documentada à inspeção direta intra operatória
Critérios Menores
<i>Predisposição</i>
Prótese valvar
Cardiopatia congênita
Regurgitação ou estenose valvar moderada ou grave
Cardiopatia obstrutiva hipertrófica
Uso de drogas injetáveis
Reparo valvar prévio
EI prévia
Dispositivo cardíaco eletrônico implantável endovascular
Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$
<i>Fenômenos vasculares</i>
Êmbolos arteriais
Hemorragia conjuntival
Hemorragia intracraniana
Infarto pulmonar séptico
Lesões de Janeway
Abcesso esplênico ou cerebral
<i>Fenômenos imunológicos</i>
Glomerulonefrite imunomediada
Nódulos de Osler
Fator reumatoide positivo
Machas de Roth
<i>Fenômenos microbiológicos</i>
Hemocultura positiva que não se enquadra em critério maior
Cultura ou PCR* positiva para micro-organismo consistente com EI em outro sítio estéril
PCR positiva para bactéria colonizante de pele em valva ou dispositivo
<i>Imagem</i>
Atividade metabólica anormal detectada por [18f]fdg PET/CT dentro de 3 meses após o implante da prótese valvar
Dispositivo intracardíaco ou outro material protético

Fonte: Delgado et al. (2023).

A partir dos Critérios de Duke modificados é possível aplicar a classificação de EI na admissão hospitalar e durante a internação, levando em consideração as informações clínicas, microbiológicas, de imagem e cirúrgicas completas para que se

possa estabelecer o diagnóstico final. Considera-se o quadro definitivo a presença de 02 critérios maiores ou 01 critérios maior e pelo menos 03 menores ou 05 critérios menores. Já no quadro possível de EI é preciso a presença de 01 critério maior e 01 ou 02 critérios menores ou de 03 a 04 critérios menores. Por fim, nos casos rejeitados não se atende aos critérios de definitivo ou possível na admissão, com ou sem um diagnóstico alternativo firme (Delgado et al., 2023).

O tratamento da EI necessita de uma abordagem abrangente que envolve a estruturação de uma equipe composta preferencialmente por cardiologistas, cirurgões cardiovasculares, especialistas em doenças infecciosas e microbiologistas e, quando possível para situações específicas, este time pode contar com patologistas, cardiologistas intervencionistas, neurologistas, neurocirurgiões, farmacologistas, radiologistas, especialistas em medicina nuclear, nefrologistas, geriatras e equipes multidisciplinares (Delgado et al., 2023).

No que convém ao tratamento da EI, consiste em se buscar a erradicação microbiana por medicamentos antimicrobianos e, na falha deste, a cirurgia contribui removendo o material infectado. Múltiplos fatores irão nortear a escolha antimicrobiana. Individualizando quanto à valva nativa, ou protética; no caso das próteses valvares se a cirurgia foi recente, isto é, últimos 12 meses, ou tardia. Outro ponto importante é na avaliação quanto à origem do processo infeccioso: comunitária, hospitalar ou de outro tipo. De forma geral, é recomendado antibioticoterapia intravenosa com duração de quatro a seis semanas, podendo ser reduzido em pacientes estáveis para duas semanas, desde que com monitoramento adequado (Almeida et al., 2023). O período de tratamento com antibióticos deve ser calculado a partir do primeiro dia do tratamento efetivo. Lembrando que em caso de cultura da válvula cirúrgica positiva o tempo de tratamento deve ser reiniciado, contando a partir da data da cirurgia (Cordeiro Fernandes et al., 2022).

Em geral, uma combinação de vancomicina ou daptomicina (para cobrir *S. aureus* resistente à meticilina, *Enterococcus* spp e, no caso de válvula protética, estafilococos coagulase-negativos) e um β -lactâmico como ceftriaxona (se suspeitar de um foco odontogênico ou gastrointestinal) ou cefazolina (se suspeitar de *S. aureus* sensível à meticilina pode ser razoável, embora regimes alternativos também sejam possíveis (Delgado et al., 2023). Na ausência de estudos de resultados comparativos, alguns autores preferem uma dose de daptomicina de 8 a 10 mg/kg se houver suspeita de *S. aureus* e de 10 a 12 mg/kg se o alvo for enterococo. Para minimizar os danos, os aminoglicosídeos e a rifampicina são mais bem reservados para terapia definitiva, se forem usados (Adema et al., 2022; Jones et al., 2021).

Já de acordo com a ESC 2023, o tratamento medicamentoso de EI em valva protética deve durar mais (≥ 6 semanas) do que o de EI em valva nativa (2–6 semanas), sendo similar de outra forma. Em valva protética estafilocócica, a terapia medicamentosa deve incluir rifampicina nos casos em que a cepa for suscetível, ainda que estudos recentes não tenham apresentado diferenças significativas nos pacientes com valva protética tratados com rifampicina ou não (Delgado et al., 2023)

EI em valva nativa que necessite de substituição de válvula por uma prótese durante a antibioticoterapia, o antibiótico pós-operatório deve ser o indicado para EI em valva nativa, não para valva protética. Em ambos os tratamentos a duração se embasa no primeiro dia de tratamento com antibiótico efetivo (cultura de sangue negativa no caso de cultura sanguínea positiva inicial), e não no dia do procedimento cirúrgico. Novos protocolos de tratamento só devem ser iniciados se as culturas valvares forem positivas (Cordeiro Fernandes et al., 2022).

No que diz respeito ao tratamento cirúrgico, basicamente há três indicações principais: na insuficiência cardíaca, infecção descontrolada com comprovação por exame de imagem apresentando complicações (abscessos, presença de aneurismas e fístulas), e vegetações ≥ 10 mm aos quais estão diretamente relacionadas ao risco de embolização séptica (em particular, para o sistema nervoso central). No caso da EI descontrolada se houver sinais de aumento do tamanho da vegetação ou envolvimento perivalvar, observados durante o acompanhamento por imagem. A cirurgia deve ser realizada com urgência (dentro de 3–5 dias) em tais casos. (Cordeiro Fernandes et al., 2022).

Quanto à escolha da prótese valvar, estudos mostram que não há diferença entre próteses biológicas e próteses mecânicas em termos de sobrevida e índices de recorrência da infecção, sendo a utilização de homoenxertos uma alternativa apesar da baixa disponibilidade em nosso meio para sua utilização (David et al., 2021). Na presença de pequena extensão do acometimento valvar, é possível o emprego das plásticas valvares com resultados favoráveis. Atualmente, com a maior disponibilidade das terapias transcater e dispositivos para o tratamento de cardiopatias estruturais, casos de endocardite associada a esses dispositivos estão cada vez mais frequentes (Nappi et al., 2021). Por se tratar de um grupo em sua maioria com idades mais avançadas e com comorbidades associadas, as indicações de intervenção e as questões referentes à técnica cirúrgica para o manejo da infecção constitui um grande dilema (Cordeiro Fernandes et al., 2022).

Quanto às principais complicações da EI, a insuficiência cardíaca (IC) é a mais comum e a principal razão para cirurgias de urgência. Sua prevalência em casos de EI do lado esquerdo varia entre 19% e 73%. Os sintomas são causados principalmente por congestão e podem incluir dispneia, ortopneia, edema pulmonar e choque cardiogênico. Fatores de risco para IC incluem idade avançada, envolvimento da válvula aórtica e comorbidades. Podendo cursar com perfuração ou ruptura de válvulas, fístulas intracardiaca ou infarto do miocárdio por embolização (Mir et al., 2022). A IC de início recente é a apresentação mais comum, e o choque cardiogênico pode ocorrer em até 5% dos casos. Exames de imagem frequentemente mostram fração de ejeção reduzida, vegetações maiores e complicações como abscessos. Nos casos que evoluem com complicações a literatura mostra baixa sobrevida hospitalar, sendo o tratamento cirúrgico o único eficaz para melhora da sobrevida (Bohbot et al., 2022; Pericas et al., 2021). O momento da cirurgia deve ser decidido pela equipe, com a cirurgia de emergência indicada para pacientes com IC classe IV, edema pulmonar ou choque cardiogênico, independentemente do estado da infecção (Delgado et al., 2023).

O choque séptico, que ocorre em 5-10% dos pacientes, é uma complicação letal e a cirurgia pode reduzir a mortalidade. A infecção persistente é definida por hemoculturas positivas após uma semana de tratamento e está associada a um aumento significativo na mortalidade se não tratada cirurgicamente (Mir et al., 2022; Pericas et al., 2021). A EI pode levar a eventos embólicos, que são complicações sérias e frequentemente fatais, resultantes da migração de vegetações cardíacas. Os locais mais comuns de embolia são o cérebro e o baço, especialmente em casos do lado esquerdo, enquanto a embolia pulmonar é mais frequente na EI do lado direito e em pacientes com marca-passo (Delgado et al., 2023). É importante notar que até 50% dos pacientes podem ter eventos embólicos que são clinicamente silenciosos, sendo muitas vezes diagnosticados apenas por meio de exames de imagem (Delgado et al., 2023).

Manifestações neurológicas podem ocorrer antes ou depois do diagnóstico de EI. Deve ser considerada em pacientes que apresentam acidente vascular cerebral (AVC), meningite ou abscesso cerebral associados a quadros febril de etiologia indeterminada com fatores de risco elevados prévios. Complicações cerebrovasculares sintomáticas ocorrem em até 35% dos pacientes com EI, enquanto complicações cerebrovasculares silenciosas (incluindo isquemia e micro-hemorragia) ocorrem em até 80% dos pacientes (Delgado et al., 2023). Para pacientes com lesões neurológicas, o momento ideal para a cirurgia ainda não está claro, pois não há ensaios clínicos randomizados que abordem essa questão, e as evidências vêm de estudos observacionais. A exacerbação neurológica pode ocorrer durante ou logo após a cirurgia, exigindo atenção a várias variáveis perioperatórias para minimizar riscos (Delgado et al., 2023). Para pacientes com grandes vegetações ou que sofreram um ataque isquêmico transitório, a cirurgia deve ser feita sem demora. Em casos de AVC isquêmico, intervenções urgentes são recomendadas, a menos que o estado neurológico seja grave (Delgado et al., 2023). O risco de conversão hemorrágica pós-operatória após um AVC pré-operatório varia de 2% a 7%. A transformação hemorrágica também pode ocorrer em pacientes com embolia cerebral silenciosa, com uma frequência semelhante à observada em pacientes com déficits neurológicos, estes eventos estão associados a uma alta mortalidade de 40%, podendo necessitar de intervenções neurocirúrgicas (Delgado et al., 2023; Tam et al., 2018). Estudos retrospectivos indicam que a cirurgia precoce, realizada dentro de duas semanas após um AVC hemorrágico pode trazer benefícios. As decisões sobre o momento da cirurgia devem ser personalizadas pela equipe, incluindo um neurologista, levando-

se em conta o mecanismo e a gravidade da hemorragia, fatores como medição do volume da hemorragia intracraniana e pontuação da Escala de AVC do National Institutes of Health (NIHSS) serão avaliadas (Kume et al., 2018; Salaun et al., 2018). Em caso de cirurgias adiadas, é um consenso geral, após análises de imagens por TC ou RM, 1 a 2 semanas após a hemorragia, para monitorar a estabilidade do quadro cerebral e reavaliar o momento da cirurgia (Delgado et al., 2023).

Quanto à EI na cardiopatia congênita (CC), a mesma está fortemente correlacionada com o aumento da sobrevivência após cirurgia na infância e ao aumento da longevidade de adultos com CC. A presença de CC, mesmo após o reparo, é reconhecida como um substrato para EI por meio de vários mecanismos, incluindo fluxo sanguíneo não laminar turbulento que causa estresse de cisalhamento e dano endotelial, a presença de material estranho intracardíaco, como válvulas protéticas ou dispositivo eletrônico cardiovascular implantado gerando uma exposição recorrente a procedimentos cardíacos. As taxas de mortalidade variam de 6% a 15% (Delgado et al., 2023).

Condições como defeito do septo atrial secundum, ducto arterioso patente e estenose da válvula pulmonar apresentam baixo risco de EI, enquanto outras, como válvula aórtica bicúspide apresentam um risco um tanto aumentado. Os patógenos mais prevalentes são os *Streptococcus spp.* e *Staphylococcus spp.* Quanto ao emprego de exames de imagem em sua triagem diagnóstica o uso da ETT é suficiente em muitos casos para obter imagens das lesões infecciosas e suas complicações e nos portadores de material protético, imagens avançadas como [18F] FDG-PET/CT e PET/CTA podem aumentar a precisão do diagnóstico (Delgado et al., 2023).

Quanto às complicações esplênicas, os infartos esplênicos ocorrem em cerca de 20% dos pacientes com EI, sendo frequentemente assintomáticos, mas até 5% podem evoluir para abscessos. Sintomas como febre persistente, dor abdominal e bacteremia devem ser investigadas com exames como ultrassom, TC, RM ou PET/TC (Hasan et al., 2020). Alternativas à esplenectomia aberta, como drenagem percutânea ou cirurgia laparoscópica, podem ser opções em pacientes com alto risco cirúrgico. Após a esplenectomia, é recomendada a vacinação contra microrganismos encapsulados, como *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* e *Haemophilus spp.* (Delgado et al., 2023).

O bloqueio atrioventricular (BAV) pode complicar a apresentação clínica da EI devido à proximidade anatômica do sistema de condução cardíaco com as válvulas, como a tricúspide, a aórtica e o anel mitral. Além disso, o BAV pode ocorrer após cirurgia valvar, como resultado da própria operação, sendo necessário intervenção terapêutica, com implantes de marca-passo (Delgado et al., 2023).

No registro EURO-ENDO, a insuficiência renal aguda (IRA) foi a segunda complicação mais frequente, com incidência de quase 18%. Estudos mostraram que entre 40% e 69% dos pacientes com EI apresentam algum grau de IRA, e 6% desenvolvem a forma grave, que requer hemodiálise e está associada a um risco de mortalidade de 40% (Ortiz-Soriano et al., 2019; Ritchie et al., 2017; Von Tokarski et al., 2020). Diversos fatores contribuem para a IR, como glomerulonefrite vasculítica, infarto renal devido a êmbolos sépticos, comprometimento hemodinâmico em pacientes com IC, toxicidade de antibióticos (especialmente aminoglicosídeos, vancomicina, nafcilina, amoxicilina, oxacilina) e o uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroides ou diuréticos de alça em altas doses, além da nefrotoxicidade de agentes de contraste usados em exames de imagem (Gagneux-Brunon et al., 2019; Ritchie et al., 2017; Varela Barca et al., 2019; Von Tokarski et al., 2020). Para reduzir a incidência de IRA, deve-se evitar o uso de antibióticos nefrotóxicos sempre que possível, ou, caso contrário, monitorar de perto seus níveis séricos e a creatinina, ajustando a dose conforme necessário. Da mesma forma, o uso de diuréticos de alça e outros medicamentos nefrotóxicos, como anti-inflamatórios não esteroides, deve ser cauteloso. O uso de agentes de contraste nefrotóxicos também deve ser avaliado e evitado quando possível (Ritchie et al., 2017).

No que concerne à profilaxia antibiótica, segue o Quadro 4 abaixo.

Quadro 4 - Profilaxia antibiótica é recomendada ou deve ser considerada.

Pacientes com Alto risco de EI
Pacientes com EI prévia
Pacientes com válvulas protéticas implantadas cirurgicamente
Doença cardíaca congênita
Paciente com dispositivos de assistência ventricular como terapia de destino
Pacientes com risco Intermediário de EI
Doença cardíaca reumática
Doença Valvar degenerativa não reumática
Anormalidades valvares congênitas (doença valvar aórtica bicúspide)
Dispositivos eletrônicos cardiovasculares implantados
Cardiomiopatia Hipertrófica
Procedimentos Odontológicos de risco incluem:
Extrações dentárias
Cirurgia periodontal
Cirurgia de implante
Biópsia orais
Procedimento odontológicos envolvendo manipulação de região gengival ou periapical dos dentes (como raspagem e canal radicular)

Fonte: Delgado et al. (2023).

O esquema antimicrobiano recomendado pela ESC 2023 e pela Diretriz Brasileira de valvopatias de 2020 nos pacientes sem alergia à penicilina ou ampicilina, com dose única com 30 a 60 minutos antes do procedimento, sendo a mais usual o uso da amoxicilina (2 g em adultos), ampicilina (2 g em adultos), cefazolina ou ceftriaxona (1 g via IM ou EV). Já nos casos de alergia à penicilina ou ampicilina, recomenda-se o uso da cefalexina (2 g em adultos), clindamicina (600mg/dia), azitromicina ou claritromicina (500 mg via oral em adultos).

A prevenção da EI também depende de medidas preventivas além da profilaxia antibiótica. Pacientes em risco devem ser educados há manter uma boa higiene oral e da pele, devem ficar atentas a sinais de infecção e, ao apresentar febre de origem desconhecida, relatar ao médico que estão em risco, e nestes casos devemos considerar a triagem para EI antes de iniciar antibióticos (Delgado et al., 2023).

4. Considerações Finais

Mesmo com os avanços cirúrgicos e clínicos nos últimos anos, a EI é uma doença que segue sendo desafiadora em seu manejo clínico e terapêutico.

Foram reunidas diversas atualizações sobre o tema, ainda que sem esgotá-lo, com o objetivo de servir como uma fonte de dados prática na literatura. Há necessidade de novos ensaios baseados em evidências, randomizados e homogêneos globalmente, visto que a maioria dos estudos são observacionais e pequenos, com lacunas a serem preenchidas no que concerne ao diagnóstico e tomada de decisão terapêutica principalmente em casos excepcionais. Quanto à assistência ao paciente, e a prevenção da EI estas devem continuar sendo uma prioridade nas políticas de saúde pública. Fundamentando a importância do atendimento centrado no paciente, fornecendo campanhas de conscientização, principalmente para aqueles de alto risco para desenvolverem a doença. É essencial também a formação e manutenção de centros com equipes multiprofissionais para que, em conjunto, possam obter resultados com melhores desfechos clínicos, cirúrgicos e de prognóstico, levando ao melhor uso dos recursos disponíveis e tempos de internação menores.

A partir dessas considerações, pontua-se a complexidade desta patologia e seus desafios sócio-econômicos e de prevenção para as políticas públicas de saúde e os desafios à comunidade médica. Como diria William Osler (1885), “Vale a pena, de tempos e tempos, reavaliar nosso conhecimento sobre uma doença específica, para verificar exatamente nossa posição em relação a ela”. Afinal, a medicina é um campo em constante evolução, com necessidade de atualizações à medida que novos dados e evidências se tornam disponíveis.

Referências

- Adema, J. L. et al. (2022). Compreensão e aplicação da categoria dependente da dose suscetível à daptomicina para *Enterococcus*: um estudo de métodos mistos. *Open Forum Infect Dis.* 9 (1): ofab611. doi: 10.1093/ofid/ofab611.
- Almeida, G. M. F. et al. (2023). O que há de novo no tratamento da endocardite infecciosa: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Health Review.* 6(1): 2119-32.
- Bai, A. D. et al. (2017). Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography for infective endocarditis findings using transesophageal echocardiography as the reference standard: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 30, 639–46. e8. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.03.007>Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat.
- Braunwald, E. & Lilly, L. S. (2022). *Braunwald's Heart Disease Review and Assessment E-Book.* Elsevier Health Sciences.
- Bignoto T. (2023). Endocardite Infecciosa: Novos Espectros, a Mesma Gravidade. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 120(3), e20230117.
- Bohbot, Y. et al. (2022). Characteristics, management, and outcomes of patients with left-sided infective endocarditis complicated by heart failure: a substudy of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry. *Eur J Heart Fail.* 24: 1253–65. <https://doi.org/10.1002/ehf.2525>.
- Cahill, T. J. et al. (2017). Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 103, 937–44. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-309102>.
- Camargo, R. A. et al. (2020). 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.* 70(4), 583-94.
- Casarin, S. T. et al. (2020). Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health. *Journal of Nursing and Health.* 10(5). <https://periodicos.ufpel.edu.br/index.php/enfermagem/article/view/19924>.
- Chen E, Smith B J, Marschalk N, & Shah N. (2022). Epidemiology and pathophysiology of infective endocarditis. Kilic A, editor. *Infective Endocarditis.* Philadelphia: Elsevier; 2022 p. 1-23.
- Cordeiro Fernandes, J. R., Pezzute Lopes, M., Focaccia Siciliano, R. & Tavares Veronese, E. (2022). Endocardite infecciosa. *Revista Da Sociedade de Cardiologia Do Estado de São Paulo.* 32(2), 183–94. <https://doi.org/10.29381/0103-8559/20223202183-94>.
- Dahl, A. et al. (2019). Prevalence of infective endocarditis in *Enterococcus faecalis* bacteremia. *J Am Coll Cardiol.* 74(2), 193-201. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.059.
- David, T.E. et al. (2021). Outcomes of combined aortic and mitral valve replacement with reconstruction of the fibrous skeleton of the heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 5223(21), 01314-3.
- Delgado V. et al. (2023). Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European Heart Journal.* 44(39), 3948–4042.
- Gagneux-Brunon, A. et al. (2019). Acute kidney injury in infective endocarditis: a retrospective analysis. *Med Mal Infect.* 49, 527–33. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.03.015>.
- Habib, G. et al. (2019). 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.* 40, 3222–32. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz620>.
- Hasan, L. Z. et al. (2020). Surgical infective endocarditis and concurrent splenic abscess requiring splenectomy: a case series and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 97, 115082. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115082>.
- Jain, V. et al. (2021). Diagnostic performance of cardiac computed tomography versus transesophageal echocardiography in infective endocarditis: A contemporary comparative meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography.* 15(4), 313–21. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2020.11.008>.
- Jiad, E. et al. (2017). When the heart rules the head: ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage complicating infective endocarditis. *Pract Neurol.* 17, 28–34. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2016-001469>.
- Jones, T. W., Jun, A. H., Michal, J. L., & Olney, W. J. (2021). High-Dose Daptomycin and Clinical Applications. *The Annals of pharmacotherapy.* 55(11), 1363–78. <https://doi.org/10.1177/1060028021991943>.
- Kume, Y. et al. (2018). Intracranial mycotic aneurysm is associated with cerebral bleeding post-valve surgery for infective endocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 27, 635–641. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy126>.

- Lima M A N, et al. (2024). Endocardite Infecciosa: Mecanismos, Diagnóstico e Tratamento. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*. 6(1), 1737-54.
- Li, M. et al. (2024). Infective endocarditis. *The Lancet*. 404 (10450), 377–92. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)01098-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01098-5).
- Mesquita, C. T. et al. (2023). Endocardite infecciosa: uma revisão narrativa. *Medicina, Ciência E Arte*, 2(1), 73–84. <https://www.medicinacienciaearte.com.br/revista/article/view/52/48>.
- McDonald E. et al. (2023). Guidelines for Diagnosis and Management of Infective Endocarditis in Adults: A WikiGuidelines Group Consensus Statement. *JAMA Network Open*. 6(7), e2326366.
- Mir, T. et al. (2016 – 2018). 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*. 11, 305–21. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00563-y>.
- Moreira, S. J. et al. (2020). Desafios da endocardite infecciosa: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research*. 32(3), 75-83
- Murillo, O. et al. (2018). Endocarditis associated with vertebral osteomyelitis and septic arthritis of the axial skeleton. *Infection*. 46, 245–51. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1121-9>.
- Nappi F, Iervolino A, & Singh S S A. (2021). The New Challenge for Heart Endocarditis: From Conventional Prosthesis to New Devices and Platforms for the Treatment of Structural Heart Disease. *BioMed Res Int*. 2021, 7302165.
- Oliveira, M., GuittetL, H. M. & Hamon, M. (2020). Comparative value of cardiac CT and transesophageal echocardiography in infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2, e190189. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020190189>.
- Ortiz-Soriano V, Donaldson K, Du G, Li Y, Lambert J, Cleland D, et al. (2019). Incidence and cost of acute kidney injury in hospitalized patients with infective endocarditis. *J Clin Med* 2019; 8, 927. <https://doi.org/10.3390/jcm8070927>.
- Ostergaard, L. (2019). Diagnostic potential of intracardiac echocardiography in patients with suspected prosthetic valve endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr*. 32, 1558–64. e3. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.06.016>Google ScholarCrossrefPubMedWorldCat.
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Editora UAB/NTE/UFSM.
- Pericas, J. M. et al. (2021). Characteristics and outcome of acute heart failure in infective endocarditis: focus on cardiogenic shock. *Clin Infect Dis*. 73, 765–74. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab098>.
- Petersen, J. K. et al. (2021). Outcome of dialysis-requiring acute kidney injury in patients with infective endocarditis: a nationwide study. *Clin Infect Dis*. 72, e232–e239. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1017>.
- Ramos-Martinez, A. et al. (2019). Effect of the type of surgical indication on mortality in patients with infective endocarditis who are rejected for surgical intervention. *Int J Cardiol*. 282, 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.014>.
- Ritchie, B. M. et al. (2017). Risk factors for acute kidney injury associated with the treatment of bacterial endocarditis at a tertiary academic medical center. *J Chemother*. 29, 292–8. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2017.1296916>.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul. Enferm*. 20(2). <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.
- Salaun E, Touil A, Hubert S, Casalta JP, Gouriet F, Robinet-Borgomano E, et al. (2018) Intracranial haemorrhage in infective endocarditis. *Arch Cardiovasc Dis* 2018; 111, 712–721. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2018.03.009>.
- Slipczuk, L. et al. (2013). Infective Endocarditis Epidemiology Over Five Decades: A Systematic Review. *PLoS One*. 8(12), e82665. doi: 10.1371/journal.pone.0082665.
- Sousa, C. & Pinto, F. J. (2022). Endocardite Infecciosa: Ainda mais Desafios que Certezas. *Arq Bras Cardiol*. 118(5), 976–88. <https://doi.org/10.36660/abc.20200798>.
- Tahon, J. et al. (2021). Long-term follow-up of patients with infective endocarditis in a tertiary referral center. *Int J Cardiol*. 331, 176–82. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.01.048>.
- Tam, D.Y. et al. (2018). Early vs late surgery for patients with endocarditis and neurological injury: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 34, 1185–99. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.05.010>.
- Tarasoutchi, F. et al. (2020). Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 115(4), 720-7.
- Thornhill, M. H. et al. (2022). Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis before invasive dental procedures. *J Am Coll Cardiol*. 80, 1029–41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.06.030>.
- Varela Barca, L. et al. (2019). Prognostic factors of mortality after surgery in infective endocarditis: systematic review and meta-analysis. *Infection*. 47, 879–95. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01338-x>.
- Von Tokarski, F. et al. (2020). Risk factors and outcomes of early acute kidney injury in infective endocarditis: a retrospective cohort study. *Int J Infect Dis*. 99, 421–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.022>.