

CAPÍTULO 14

UM PANORAMA SOBRE A ENDOCARDITE INFECCIOSA, SEUS MECANISMOS E MÉTODOS DE TRATAMENTO ATUALMENTE UTILIZADOS

Ale Saleh Khanjar;
Ananda Sousa Silva;
Bruna Laryssa Xavier Ricardo;
Eduardo Galletti;
Elizandra Tiso Vinhas Goulart;
Gerson Barbosa do Nascimento;
Miguel Takao Yamawaki Murata;
Tábata Tatiane Fernandes dos Santos

RESUMO

A endocardite infecciosa (EI) é uma doença rara, mas potencialmente fatal, causando às vezes sequelas duradouras entre os sobreviventes. A população com alto risco de EI é representada por pacientes com doença cardíaca estrutural subjacente e/ou dispositivo cardíaco implantado. Considerando o número crescente de procedimentos intravasculares e intracardíacos associados à implantação de dispositivos, o número de pacientes em risco também está em crescimento. Caso a bacteremia desenvolva, pode ocorrer vegetação infectada na válvula nativa/protética ou em qualquer dispositivo intracardíaco/intravascular como resultado final da interação microrganismos invasores/sistema imunológico do hospedeiro. Por isso, no caso de suspeita de EI, todos os esforços devem ser concentrados no diagnóstico, pois a doença pode se espalhar para quase todos os órgãos. No entanto, o diagnóstico de EI pode ser difícil e exigir uma combinação de exame clínico, avaliação microbiológica e avaliação ecocardiográfica.

PALAVRAS-CHAVE: Endocardite bacteriana; Infecção; Antibacterianos; Doenças cardiovasculares; Valva mitral

1. INTRODUÇÃO

A endocardite infecciosa (EI) é uma doença que afeta múltiplos sistemas, resultante de infecção, geralmente bacteriana, da superfície endocárdica do coração. Há séculos, é reconhecida como entidade patológica e como processo infeccioso desde o século XIX¹. Em suas

palestras sobre endocardite maligna, William Osler² apresentou, em 1885, uma teoria unificadora com base em pacientes suscetíveis desenvolviam crescimentos micóticos em suas válvulas, seguidos pela transferência para partes distantes de microrganismos.

A partir do século XXI, o cenário da EI mudou, devido a vários aspectos, representados, a princípio pela redução da febre reumática, que se tornou um fator predisponente menos frequente, e pelo número crescente de casos de EI em pacientes idosos com dispositivos cardíacos ou válvulas cardíacas transcater. A abordagem percutânea facilitou o tratamento de algumas doenças valvares, como a estenose aórtica, em pacientes com risco cirúrgico, mas gerou um aumento de EI e de mau prognóstico³.

Considerando a complexidade do manejo e a alta mortalidade da EI, foi proposta a criação, dentro de um de seus hospitais de referência, de uma equipe de endocardite, formada por múltiplas cardiologistas, infectologistas, cirurgiões cardíacos e radiologistas, com o objetivo de otimizar o manejo e melhorar o prognóstico da EI⁴. Alguns estudos demonstraram que uma abordagem multidisciplinar encurtou o tempo até o diagnóstico e melhorou a sobrevivência de pacientes acometidos^{5,6}. Além disso, a IE gera um grande impacto econômico. O tratamento padrão para EI é baseado em 4 a 6 semanas de antibioticoterapia intravenosa (IV), por isso o custo para seu manejo deve levar em consideração a longa internação e o custo da terapia intravenosa⁷.

2. EPIDEMIOLOGIA

A EI é uma doença relativamente rara, mas potencialmente fatal. Dados de uma revisão sistemática a incidência global da doença, os números variaram entre 1,5 e 11,6 casos por 100 mil pessoas/ano, com informações coletadas somente em 10 países, sendo em sua maioria nações desenvolvidas. Quando não tratada, a mortalidade por EI é uniforme. Mesmo com a melhor terapia disponível, as taxas de mortalidade são de aproximadamente 25%^{8,9}.

3. DEMOGRAFIA

A idade média dos pacientes com EI aumentou consideravelmente nas últimas décadas. Em 1926, por exemplo, a idade média dos pacientes com EI atendidos no Hospital Johns Hopkins tinha menos de 30 anos idade¹⁰. Nas últimas décadas, porém, mais da metade dos pacientes com EI têm mais de 50 anos de idade, sendo cerca de dois terços dos acometidos do sexo masculino. Vários fatores contribuíram com a mudança na distribuição etária nos países desenvolvidos. Primeiramente, os fatores de risco cardíaco que predispõem os pacientes à EI mudaram em muitos desses países, passando da doença cardíaca reumática – observada principalmente em adultos jovens – para a doença valvular degenerativa, diagnosticada com mais frequência

em idosos. A idade da população, por sua vez, aumentou de forma consistente. E, por último, a entidade relativamente nova da EI associada aos cuidados de saúde, que afeta desproporcionalmente os adultos mais velhos, surgiu secundária à introdução de novas modalidades terapêuticas, incluindo cateteres intravasculares, linhas de hiperalimentação, dispositivos cardíacos e derivações de diálise^{9,11}.

4. FATORES DE RISCO

Praticamente qualquer tipo de doença cardíaca estrutural pode predispor à EI. A cardiopatia reumática foi a lesão subjacente mais frequente no passado, sendo a valva mitral o local mais comumente envolvido. Nos países desenvolvidos, a proporção de casos relacionados com doenças cardíacas reumáticas diminuiu para $\leq 5\%$ nas últimas décadas⁹. Porém, nos países em desenvolvimento, a doença cardíaca reumática continua a ser a condição cardíaca predisponente mais comum para EI¹².

Válvulas protéticas e dispositivos cardíacos – como marcapassos permanentes e desfibriladores cardioversores – são fatores de risco significativos para EI. As taxas de implantação destes dispositivos aumentaram de forma significativa nas últimas décadas. Como consequência, próteses valvares e dispositivos cardíacos estão envolvidos em uma proporção crescente de casos de EI¹³. Em um estudo de coorte, por exemplo, de 2.781 adultos em 25 países com EI definida, um quinto tinha uma válvula protética e 7% tinha um dispositivo cardíaco⁹.

A doença cardíaca congênita também significa risco aumentado de EI. No estudo de coorte, 12% dos 2.781 pacientes com EI definitiva apresentavam cardiopatia congênita subjacente. Porém, como esta coorte foi, em sua maioria, constituída a partir de centros de referência com programas de cirurgia cardíaca, esse resultado possivelmente sobrestimou a associação entre doença cardíaca congênita e EI na população em geral¹¹. O prolapso da válvula mitral tem sido relatado como a anormalidade estrutural predisponente predominante em 7 a 30% das EI de válvula nativa (NVIE) em países em desenvolvimento¹⁴.

Em um estudo caso-controle, o prolapso mitral foi associado à EI com razão de chances de 8,2¹⁵. Nos países desenvolvidos, as lesões cardíacas degenerativas assumem maior importância nos 30 a 40% dos pacientes com EI que não apresentam doença valvular conhecida¹⁶, sendo em uma série de autópsias observada uma calcificação do anel da valva mitral em 14% dos pacientes com EI com mais de 65 anos – uma taxa mais elevada que a da população geral^{16,17}.

Outros fatores que predisõem à EI correspondem ao uso de drogas injetáveis (UDI), a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e o extenso contato com o sistema de saúde^{9,11}. Especificamente, a EI associada aos cuidados de saúde tem aumentado nas últimas décadas nos países desenvolvidos¹¹. Um terço de uma coorte multinacional prospectiva de 1.622

pacientes com NVIE e sem histórico de UDI apresentava EI associada a cuidados de saúde¹⁸.

5. MICROBIOLOGIA

À medida que os fatores de risco dos pacientes mudam, a microbiologia da EI também se altera. Embora os estreptococos e os estafilococos tenham representado coletivamente quase 80% dos casos, a proporção destes dois organismos varia de acordo com a região e mudou ao longo do tempo. O surgimento de EI associada à assistência à saúde foi acompanhado por um aumento na prevalência de *Staphylococcus aureus*¹⁹ e de estafilococos coagulase-negativos^{18,20}, enquanto a proporção de EI causada por estreptococos do grupo viridans (EVS) diminuiu²⁰. Os enterococos são a terceira principal causa de EI e estão cada vez mais associados ao contato com cuidados à saúde²¹. As infecções que envolvem patógenos Gram-negativos e fúngicos na EI são raras e estão principalmente relacionadas aos cuidados de saúde, quando ocorrem^{22,23}.

Em cerca de 10% dos casos de EI, as hemoculturas são negativas, mais comumente devido ao paciente receber antibióticos antes da investigação diagnóstica. A EI com cultura negativa é causada por microrganismos exigentes, que são difíceis de isolar com técnicas microbiológicas convencionais. Ensaio especializado – incluindo testes serológicos e PCR utilizando sangue ou biópsias de válvulas – podem, em última análise, sugerir um agente patogênico causador em até 60% desses casos²⁴.

Embora a etiologia da EI com cultura negativa varie de acordo com fatores geográficos e epidemiológicos, causas importantes incluem *Coxiella burnetii* (o agente causador da febre Q), *Bartonella* spp., *Brucella* spp. e *Tropheryma whippelii*^{9,24}. Fatores de risco específicos, como contato com gado ou matadouros (para *Brucella* spp. e *Coxiella burnetii*); falta de abrigo ou alcoolismo (para *Bartonella quintana*); viagens para o Oriente Médio ou Mediterrâneo ou consumo de produtos lácteos não pasteurizados (para *Brucella* spp.); contato com gatos (para *Bartonella henselae*) ou contato extenso com cuidados à saúde em um paciente com válvula protética e hemoculturas negativas (para *Aspergillus* spp.) podem ser pistas úteis na avaliação de possíveis casos de EI⁹.

6. MECANISMOS/FISIOPATOLOGIA

Experimentalmente, o endotélio valvar normal é resistente à colonização bacteriana após desafio intravascular. O desenvolvimento da EI, portanto, requer a ocorrência simultânea de vários fatores independentes: alteração da superfície da válvula cardíaca, para produzir um local adequado para fixação e colonização bacteriana; bacteremia com um organismo capaz de se fixar e colonizar o tecido valvar; e criação da massa infectada ou

vegetação com o aterramento do organismo em proliferação dentro de uma matriz protetora de moléculas de soro e plaquetas²⁵.

6.1 ENDOCARDITE TROMBÓTICA NÃO BACTERIANA

A EI raramente resulta de injeções intravenosas de bactérias, a menos que a superfície valvar seja a princípio perturbada. Em humanos, danos equivalentes à superfície valvar podem resultar de vários fatores, incluindo fluxo sanguíneo turbulento, relacionado a danos valvares primários decorrentes de estados de doenças sistêmicas específicas (como cardite reumática); lesões mecânicas por cateteres ou eletrodos; ou lesões decorrentes de injeções repetidas de partículas sólidas em UDI²⁵. Este dano endotelial provoca a formação de depósitos de fibrina-plaquetas sobrejacentes ao edema intersticial²⁵, uma entidade fisiopatológica inicialmente denominada endocardite trombótica não bacteriana (ETNB) por Gross & Friedberg²⁶, em 1936.

Micrografias eletrônicas de varredura em série de válvulas danificadas de animais desafiados experimentalmente com bolus intravenosos de bactérias mostraram adesão bacteriana à superfície do NBTE dentro de 24 horas após a infecção. Essa adesão é seguida pela geração da vegetação infectada totalmente desenvolvida, após cobertura adicional da bactéria com moléculas de matriz²⁷.

6.2 BACTEREMIA TRANSITÓRIA

A infecção da corrente sanguínea é um pré-requisito para o desenvolvimento de NVIE e possivelmente para a maioria dos casos de EI de válvula protética (PVIE). Nesse caso, a contaminação intraoperatória pode ser responsável pela infecção valvar. Porém, a magnitude mínima de bacteremia – medida em unidades formadoras de colônias (UFC) por ml – necessária para causar EI não é conhecida. Modelos experimentais normalmente usam inóculos de 10^5 – 10^8 UFC por ml, seja como dose em bolus ou por infusão contínua durante um período prolongado²⁸. A bacteremia de baixo grau (≥ 10 e $< 10^4$ UFC por ml) parece ser comum após trauma leve da mucosa, como procedimentos odontológicos, gastrointestinais, urológicos ou ginecológicos²⁹.

A bacteremia é facilmente detectável na maioria dos pacientes após procedimentos odontológicos³⁰ e após atividades diárias comuns, como escovar os dentes e mastigar²⁹. É, portanto, provável que baixos níveis de bacteremia, embora comuns, sejam insuficientes para causar EI. Além disso, muitas das espécies bacterianas presentes no sangue após trauma leve da mucosa não são comumente implicadas em casos de EI. A atividade bactericida mediada pelo complemento, por exemplo, elimina a maioria dos patógenos gram-negativos³¹.

Em contraste, os organismos que normalmente são relacionados à EI – *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, Viridans Group Streptococci (VGS), enterococos e *Pseudomonas aeruginosa* – aderem mais facilmente aos folhetos aórticos caninos *in vitro* do que os agentes patogênicos que são causas menos comuns de EI³². Mesmo dentro da mesma espécie, pode haver diferenças na propensão de causar EI. Complexos clonais específicos de *S. aureus*, por exemplo, estão associados a um risco aumentado de EI³³. Da mesma forma, membros dos grupos *Streptococcus mitis* e *Streptococcus oralis* predominam como causa de EI entre os muitos membros do VGS³⁰.

6.3 INTERAÇÃO MICRORGANISMO-NBTE

Uma vez estabelecida a bacteremia com um patógeno típico indutor de EI, a etapa seguinte é a adesão do organismo às matrizes fibrina-plaquetas da NBTE. Sua importância foi demonstrada em estudo de extração dentária em ratos com periodontite. Neste estudo, os estreptococos do grupo G foram responsáveis por 83% dos episódios de EI, apesar de causarem uma minoria de episódios de bacteremia. Num modelo *in vitro*, esses organismos foram associados ao aumento da adesão às matrizes fibrina-plaquetas em comparação com outras espécies³⁵. A adesão ao NBTE também é um passo importante na EI fúngica. Enquanto a *Candida krusei* adere mal, sendo uma causa rara de EI em humanos, a *Candida albicans* adere à NBTE *in vitro*, produz EI experimental e é a causa mais comum de EI entre as espécies de *Candida*³⁶.

6.4 MECANISMOS DE ADESÃO BACTERIANA AO ENDOCÁRDIO

Embora a ligação do patógeno à NBTE pareça ser comum no estabelecimento da EI, o mecanismo pelo qual isso ocorre pode variar. Alguns organismos parecem se ligar a componentes do endotélio danificado ou NBTE, como fibronectina, laminina e colágeno³⁷. Outros organismos podem se ligar diretamente ou ser internalizados pelas células endoteliais. Esse parece ser um mecanismo importante pelo qual o *S. aureus* infecta as válvulas cardíacas. Nesse modelo, a adesão é mediada por proteínas de superfície específicas do *S. aureus* que se ligam ao fibrinogênio, como o fator de agregação (Clf) e a coagulase³⁸.

Aparentemente existe uma interação entre a ligação do fibrinogênio e da fibronectina na indução de *S. aureus* na IE, em que ambas as adesinas medeiam a ligação inicial às vegetações, mas a ligação da fibronectina é essencial para a persistência de organismos no sítio endotelial valvar³⁹. Fatores de virulência adicionais, como a toxina α , medeiam a persistência e a proliferação nas vegetações em maturação⁴⁰.

Considera-se que um fator-chave na adesão dos estreptococos orais à NBTE é o dextrano – um polissacarídeo extracelular complexo derivado de bactérias⁴¹. Outros fatores de virulência que possivelmente medeiam a

adesão estreptocócica incluem FimA, uma proteína de superfície que age como uma adesina na cavidade oral⁴²; a adesina de ligação ao ácido siálico Hsa⁴³; e uma adesina bacteriana codificada por fago, que medeia uma interação complexa entre bactérias, fibrinogênio e plaquetas⁴⁴.

6.5 AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA E EVOLUÇÃO DA VEGETAÇÃO

Após a colonização bacteriana da válvula, a vegetação aumenta por meio de ciclos adicionais de deposição de fibrina-plaquetas e proliferação bacteriana. Algumas cepas de bactérias são potentes estimuladoras da agregação plaquetária e da reação de liberação plaquetária⁴⁵. Geralmente, cepas de estafilococos e estreptococos produtores de EI agregam mais plaquetas do que outras bactérias que produzem EI com menos frequência. *Streptococcus sanguinis* promove a agregação plaquetária por meio de dois antígenos de superfície celular bacteriana⁴⁶. A *S. aureus* parece ser capaz de se ligar às plaquetas pelo fator de von Willebrand derivado de plaquetas ou diretamente ao receptor do fator de von Willebrand⁴⁷.

Embora as plaquetas sejam componentes-chave na patogênese da EI, elas também têm um papel fundamental na defesa do hospedeiro, contra a proliferação de organismos na vegetação cardíaca. Nesse caso, as plaquetas podem, por exemplo, fagocitar os estafilococos circulantes em vacúolos de engolfamento, que se fundem com os grânulos α . Esses grânulos α contêm peptídeos antimicrobianos, conhecidos proteínas microbicidas plaquetárias (PMPs). Dependendo da suscetibilidade da cepa específica de estafilococos a esses peptídeos, o organismo é morto nas plaquetas ou sobrevive e se dissemina⁴⁸.

As plaquetas também impedem a proliferação bacteriana na vegetação, liberando PMPs antibacterianos no ambiente da vegetação local⁴⁹. Assim, a resistência às PMPs, como na *S. aureus*, contribui para a virulência na EI. As bactérias enterradas nas profundezas da vegetação, por sua vez, podem apresentar um estado de atividade metabólica reduzida com base na incapacidade de absorver nutrientes essenciais. Este estado metabólico alterado promove a sobrevivência do organismo contra antibióticos selecionados⁵⁰.

O microrganismo invasor, o endotélio e o monócito interagem de forma complexa na patogênese da EI. Após internalização pelas células endoteliais *in vitro*, microrganismos como *S. aureus* geram uma potente resposta pró-inflamatória de quimiocinas, incluindo expressão aumentada de IL-6, IL-8 e peptídeo quimiotático de monócitos⁵¹. Os monócitos são atraídos para o microambiente das células endoteliais, onde as bactérias circulantes podem se ligar diretamente à sua superfície, induzindo a liberação de tromboplastina tecidual. Essa liberação amplifica a cascata pró-coagulante leva à evolução progressiva da vegetação e também induz o efeito antibacteriano da liberação de PMP pelas plaquetas na matriz vegetal⁵².

6.6 FORMAÇÃO DE BIOFILME

A EI relacionada a dispositivos cardíacos implantáveis pode gerar biofilmes peri-dispositivo. Nesse caso, a formação de biofilme contribui diretamente para a evolução da propagação da vegetação associada a dispositivos. Porém, a contribuição da formação de biofilme para a NVIE não está estabelecida, sendo o efeito dessa formação abordado em estudos experimentais. Nas últimas décadas, estudos relacionaram a capacidade das cepas de *S. aureus* de produzir biofilmes in vitro e de causar bacteremia clinicamente persistente por *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) em humanos – estabelecida como mais de 7 dias de hemoculturas positivas, apesar da presença de isolados sensíveis à vancomicina e regimes de tratamento adequados com vancomicina^{53,54}. Cepas de bacteremia por MRSA clinicamente persistentes, por sua vez, produzem mais biofilme in vitro quando expostas a concentrações subinibitórias de vancomicina do que isoladas de MRSA com resolução clínica⁵³.

6.7 SENSOR DE QUÓRUM

Como as vegetações de IE contêm grandes densidades de organismos, o papel da regulação genética de detecção de quórum – ou seja, a regulação da expressão genética com base na densidade celular bacteriana – dos fatores de virulência foi abordado. A maioria dos dados vem de *S. aureus*, neste caso, no contexto do regulador do gene acessório (*Agr*). Na EI experimental, a capacidade das cepas de MRSA de evocar a ativação de *Agr* no início do ciclo de crescimento se correlaciona com a capacidade de causar EI persistente à vancomicina, tanto clinicamente quanto na EI experimental. Porém, com base em estudos de nocaute do gene *Agr*, seu perfil de ativação precoce é, no máximo, um biomarcador para cepas persistentes de EI, em vez de estar diretamente ligado patogeneticamente a esse resultado^{53,55}.

7. FATORES IMUNOPATOLÓGICOS

A EI resulta na estimulação da imunidade humoral e celular, manifestada por hipergamaglobulinemia, esplenomegalia e presença de macrófagos no sangue periférico. Várias classes de anticorpos circulantes são produzidas em resposta à bacteremia contínua que tipicamente caracteriza a doença. Anticorpos opsonicos, aglutinantes, fixadores de complemento, crioglobulinas e anticorpos direcionados contra proteínas bacterianas de choque térmico e macroglobulinas são produzidos pelo hospedeiro em um esforço para controlar a infecção⁵⁶.

7.1 EFICÁCIA DAS RESPOSTAS DE ANTICORPOS

Estudos em animais sugerem eficácia variável da resposta de anticorpos para prevenir a EI. Anticorpos contra componentes da superfície celular reduzem a adesão de *C. albicans* à fibrina e às plaquetas in vitro e reduzem a incidência de EI in vivo⁵⁷. Por outro lado, os anticorpos contra *S. epidermidis* e *S. aureus* induzidos por células completas não preveniram a EI em animais imunizados⁵⁸. Além disso, quando administrados em conjunto com terapia antibiótica, os anticorpos específicos para a proteína ClfA de ligação ao fibrinogênio aumentaram a eliminação bacteriana das vegetações⁵⁹. Os dados também indicam um possível papel da vacinação contra ClfA na prevenção da EI, embora os estudos em humanos não tenham produzido uma vacina eficaz⁶⁰.

7.2 ANTICORPOS PATOLÓGICOS

O fator reumatoide – que é um anticorpo IgM anti-IgG – se desenvolve em cerca de metade dos pacientes com EI com duração menos de 6 semanas e diminui com terapia antimicrobiana⁶¹. Embora o fator reumatoide possa contribuir para a patogênese, bloqueando a atividade opsonizante de IgG, estimulando a fagocitose ou acelerando o dano microvascular, ele não parece contribuir significativamente para a glomerulonefrite de complexos imunes associada à EI⁶². Anticorpos antinucleares também ocorrem na EI e podem contribuir para as manifestações musculoesqueléticas, febre ou dor pleurítica⁶³.

7.3 COMPLEXOS IMUNOLÓGICOS

Complexos imunes circulantes foram encontrados em títulos elevados em quase todos os pacientes com EI⁶³. A deposição de complexos imunes está envolvida na glomerulonefrite associada à EI e também pode causar algumas manifestações periféricas da EI, como nódulos de Osler (manifestação cutânea) e manchas de Roth (hemorragias retinianas). Patologicamente, essas lesões se assemelham a uma reação aguda de Arthus, em que complexos antígeno-anticorpo são depositados e levam à vasculite local⁶⁴. O tratamento leva a uma rápida diminuição dos complexos imunes circulantes, enquanto as falhas terapêuticas são caracterizadas por títulos crescentes de complexos imunes circulantes^{65,66}.

7.4 BACTÉRIAS EXIGENTES

Alguns organismos, como os patógenos intracelulares obrigatórios *C. burnetii* e *Bartonella* spp., podem causar EI por outros mecanismos fisiopatológicos. No caso de *C. burnetii*, os pacientes apresentam falta de ativação de macrófagos, promovendo a sobrevivência intracelular do

organismo e levando aos achados histopatológicos de macrófagos vazios ou espumosos, sugestivos de EI associada à febre Q⁶⁷. Anticorpos específicos são produzidos, resultando na formação de complexos imunes. As valvas afetadas apresentam infecção subendotelial com vegetações nodulares lisas, que demonstram microscopicamente uma mistura de depósitos de fibrina, necrose e fibrose sem granulomas⁶⁸.

8. PATOLOGIA ESPECÍFICA DE ÓRGÃO

Por se tratar de uma doença sistêmica, a EI gera alterações patológicas características em múltiplos órgãos-alvo. Porções da matriz fibrina-plaquetária da vegetação podem se desalojar da válvula cardíaca infectada e viajar com o sangue arterial até se alojarem em um leito vascular a jusante do coração. Esses êmbolos sépticos podem envolver quase todos os sistemas orgânicos e se manifestar clinicamente de diversas maneiras⁶⁹.

Primeiramente, se o êmbolo for grande o suficiente para privar o tecido adjacente de oxigênio onde se aloja, pode ocorrer infarto dos tecidos dependentes. Este é o processo patogenético de acidentes vasculares cerebrais embólicos, infartos do miocárdio e infartos de rim, baço, mesentério e pele. Em segundo lugar, as bactérias incorporadas no êmbolo podem invadir os tecidos locais e criar um abscesso visceral. Por último, as manifestações extracardíacas também podem surgir da deposição de complexos imunes ou da disseminação direta de outros tecidos como resultado de bacteremia⁶⁹.

8.1 MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS

No coração, a vegetação clássica geralmente está na linha de fechamento de um folheto valvular na superfície atrial das valvas atrioventriculares (valvas mitral e tricúspide) ou na superfície ventricular das valvas semilunares (valvas aórtica e pulmonar). As vegetações variam em tamanho e podem atingir vários centímetros de diâmetro. A infecção pode levar à perfuração de um folheto valvular ou à ruptura das cordas tendíneas, do septo interventricular ou do músculo papilar. Podem ocorrer abscessos no anel valvar com formação de fístula no miocárdio ou saco pericárdico, especialmente com *S. aureus*. O infarto do miocárdio pode ocorrer como complicação embólica da EI, particularmente em pacientes com EI valvar aórtica⁷⁰.

8.2 MANIFESTAÇÕES RENAIS

Em pacientes com EI, o rim pode desenvolver infarto devido a êmbolos, abscesso devido à disseminação direta por um êmbolo ou glomerulonefrite por complexo imune. As biópsias renais realizadas durante

a EI ativa são uniformemente anormais, mesmo na ausência de doença renal evidente⁷¹.

8.3 MANIFESTAÇÕES NEUROVASCULARES

Aneurismas micóticos são dilatações localizadas das artérias, causadas por infecção da parede arterial e podem ser uma característica da EI aguda ou detectadas meses a anos após tratamento bem-sucedido. Esses aneurismas podem surgir por meio de vários mecanismos: invasão bacteriana direta da parede arterial com subsequente formação de abscesso; oclusão embólica dos vasa vasorum (que são pequenos vasos que irrigam as paredes de vasos maiores); ou deposição de imunocomplexos com consequente lesão da parede arterial⁷².

Os aneurismas micóticos tendem a surgir em pontos de bifurcação, mais comumente nos vasos cerebrais, embora quase qualquer leito vascular possa ser afetado. Os aneurismas cerebrais podem ser sintomáticos, principalmente se surgirem complicações hemorrágicas, mas também podem ser descobertos em pacientes sem sintomas neurológicos. Em uma série prospectiva, 10 de 130 pacientes consecutivos com EI submetidos a triagem por angiografia por ressonância magnética apresentavam aneurismas cerebrais clinicamente silenciosos. Cerca de 80% dos pacientes apresentaram microsangramentos assintomáticos em pequenos vasos cerebrais periféricos⁷³. Não se sabe, no entanto, se essas micro-hemorragias predizem o risco futuro de hemorragia intracerebral sintomática⁷⁴.

As manifestações neurológicas da EI surgem com mais frequência de êmbolos cerebrais, que são clinicamente aparentes em quase 20 a 30% dos pacientes acometidos. Caso a ressonância magnética de pacientes assintomáticos com EI for realizada rotineiramente, a maioria apresentará evidências de complicações cerebrovasculares^{73,75}. A incidência de acidente vascular cerebral na EI é de 4,82 casos por 1.000 pacientes/dia na primeira semana e cai rapidamente após o início dos antibióticos⁷⁶.

8.4 MANIFESTAÇÕES ESPLÊNICAS

Os infartos esplênicos são frequentemente observados durante a autópsia de pacientes que morreram em decorrência de EI, mas também podem ser clinicamente ocultos. Os abscessos esplênicos tendem a ser aparentes, com dor, febre e leucitose. A esplenomegalia é encontrada em cerca de 10% dos pacientes com EI de países desenvolvidos, sendo mais comum nos casos crônicos do que nos agudos, possivelmente como consequência de resposta imunológica prolongada⁷⁷.

8.5 MANIFESTAÇÕES PULMONARES

A formação de pequenos êmbolos que se alojam e ocluem pequenos vasos pode levar à formação de êmbolos pulmonares sépticos, com ou sem infarto. Esse fenômeno é uma complicação comum da EI da válvula tricúspide ou de outras fontes de microêmbolos, como cateteres venosos centrais, que estão localizados nos pulmões. Pneumonia, derrame pleural ou empiema frequentemente acompanham êmbolos pulmonares sépticos, que aparecem mais comumente como densidades periféricas em forma de cunha nas radiografias de tórax⁷⁸.

8.6 MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

Os achados cutâneos na EI incluem petéquias, infartos cutâneos, nódulos de Osler e lesões de Janeway. No nível microscópico, os nódulos de Osler consistem em proliferação arteriolar da íntima com extensão para vênulas e capilares e podem ser acompanhados por trombose e necrose. Um infiltrado perivascular difuso composto por neutrófilos e monócitos circunda os vasos dérmicos. Complexos imunológicos podem ser encontrados dentro das lesões. As lesões de Janeway, por sua vez, são causadas por êmbolos sépticos e são caracterizadas pela presença de bactérias, neutrófilos, necrose e hemorragia subcutânea⁷⁹.

8.7 MANIFESTAÇÕES OCULARES

Pacientes com EI podem apresentar manchas de Roth nos olhos. Estes fenômenos imunológicos aparecem no exame fundoscópico como hemorragias retinianas com um centro pálido. Microscopicamente, consistem em tampões de fibrina-plaquetas ou linfócitos rodeados por edema e hemorragia na camada de fibras nervosas da retina⁸⁰. Também pode ocorrer disseminação bacteriana direta no olho, causando endoftalmite – uma inflamação do revestimento das cavidades intraoculares –, envolvendo os humores vítreo e/ou aquoso⁸¹. A endoftalmite é prevalente com *S. aureus*. Em uma coorte prospectiva de pacientes com bacteremia por *S. aureus*, 43% dos pacientes que tiveram EI também tiveram infecção ocular⁸¹.

9. SUSPEITA CLÍNICA

A apresentação clínica da EI é altamente variável e pode se apresentar como uma condição aguda, subaguda ou crônica, refletindo os microrganismos causadores variáveis, condições cardíacas subjacentes e comorbidades pré-existentes. Até 90% dos pacientes apresentam febre, sudorese noturna, fadiga e perda de peso e apetite, com cerca de 25% apresentando evidência de fenômenos embólicos na apresentação⁹. O diagnóstico de EI deve ser cuidadosamente considerado naqueles pacientes

que apresentam fatores de risco predisponentes, sopros cardíacos, fenômenos vasculíticos e embólicos associados à doença⁸².

A terapia antimicrobiana geralmente não deve ser iniciada até que três conjuntos de hemoculturas tenham sido coletados. Isso detectará bacteremia em até 98% dos casos. Por outro lado, a administração prévia de terapia antibiótica é o motivo mais prevalente para endocardite com cultura negativa e resulta em terapia antimicrobiana não direcionada, incerteza diagnóstica e regimes de tratamento frequentemente mais longos e mais tóxicos⁸³. A Tabela 1 descreve as condições cardíacas e as comorbidades relacionadas à endocardite⁹:

Tabela 1. Fatores de risco predisponentes para endocardite

<p>Condições cardíacas</p> <ul style="list-style-type: none">• válvula aórtica bicúspide;• prolapso da válvula mitral;• doença valvular reumática;• doença cardíaca congênita;• endocardite infecciosa prévia;• pacientes com dispositivos cardíacos implantados – marcapassos permanentes / cardioversor-desfibrilador implantável;• próteses de válvulas cardíacas. <p>Comorbidades:</p> <ul style="list-style-type: none">• uso de drogas intravenosas;• doença renal crônica (especialmente pacientes em diálise);• doença hepática crônica;• malignidade;• idade avançada;• uso de corticosteroide;• diabetes mal controlada;• linha permanente para acesso venoso;• estado imunocomprometido (incluindo infecção por HIV).
--

10. DIAGNÓSTICO

Os critérios de Duke modificados – conforme mostra a Tabela 2 – podem ser usados para ajudar a diagnosticar EI⁸⁴, apresentando uma sensibilidade global de 80%, significativamente menor em casos de endocardite de válvula protética ou infecções de dispositivos eletrônicos implantáveis⁸⁵⁻⁸⁷. Nesse caso, suspeita clínica, correlação microbiológica e imagens adicionais podem ser necessárias com tomografia computadorizada de corpo inteiro, ressonância magnética cerebral ou cada vez mais tomografia por emissão de pósitrons com fluoro-2-desoxiglicose marcada com 18 F (18 F- FDG-PET) / CT são indicadas⁸⁸.

Tabela 2. Critérios de Duke modificados para endocardite.

Critérios principais:

- Hemoculturas:
 - microrganismos típicos consistentes com EI de duas hemoculturas separadas:
 - estreptococos do grupo viridans, grupo *Streptococcus bovis*, grupo HACEK, *Staphylococcus aureus*; ou
 - enterococos adquiridos na comunidade sem foco primário; ou
 - microrganismos consistentes com EI provenientes de hemoculturas persistentemente positivas:
 - ≥ 2 hemoculturas positivas colhidas com intervalo de >12 horas; ou
 - todas as três ou a maioria de ≥ 4 hemoculturas separadas (primeira e última amostras com intervalo ≥ 1 hora); ou
 - única hemocultura positiva para *Coxiella burnetii* ou título de anticorpos IgG de fase $>1:800$.
- Imagem:
 - ecocardiograma positivo para EI:
 - vegetação;
 - abscesso, pseudoaneurisma ou fístula intracardiaca;
 - perfuração valvular ou aneurisma;
 - nova deiscência parcial de prótese valvar.
 - atividade anormal ao redor do local de uma válvula protética detectada por PET/CT presumindo >3 meses após a cirurgia ou SPECT/CT de leucócitos radiomarcados;
 - lesões paravalvares definidas pela TC cardíaca.

Critérios menores:

- condição cardíaca predisponente ou uso de drogas intravenosas;
- febre $>38^{\circ}\text{C}$;
- fenômenos vasculares (incluindo aqueles detectados apenas por exames de imagem): êmbolos arteriais, infarto esplênico, aneurismas micóticos, hemorragia intracraniana e lesões de Janeway;
- fenômenos imunológicos: glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth e fator reumatoide;
- evidência microbiológica: hemoculturas positivas que não atendem aos critérios principais acima ou evidência sorológica de infecção por organismo consistente com EI.

10.1 DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

As hemoculturas positivas são importantes para estabelecer um diagnóstico de EI e fornecem organismos para identificação e testes de suscetibilidade. A técnica correta de amostras é obter três amostras de sangue (10 mL cada em frascos aeróbicos e anaeróbicos) com pelo menos 1 hora de distância de locais de acesso separados, usando técnica asséptica sem toque. As hemoculturas positivas isoladas são inconclusivas para EI, porém, a bacteremia persistente em múltiplos frascos de cultura de um organismo típico é altamente sugestiva^{83,84}.

Se as hemoculturas não demonstrarem crescimento e a suspeita clínica de EI permanecer elevada, especialmente se não houve exposição prévia a antibióticos, o prolongamento da incubação do frasco de hemocultura e os testes sorológicos devem ser realizados após consulta com um especialista em infecções. As causas de endocardite com cultura negativa, como *Bartonella* spp, *Coxiella burnetii*, *Tropheryma whipplei* e alguns fungos (especialmente *Aspergillus* spp), precisam ser consideradas^{83,84}.

Se os pacientes forem submetidos a cirurgia valvar para endocardite, a análise da reação em cadeia da polimerase do tecido valvar identificará o organismo infectante na maioria dos casos. A reação em cadeia da polimerase de amplo espectro de sangue total não é recomendada devido à sensibilidade muito baixa. No caso de todos os testes microbiológicos serem negativos, a endocardite trombótica não bacteriana (marântica) – relacionada com malignidade, estados de hipercoagulabilidade, lúpus eritematoso sistêmico (endocardite de Liebman-Sacks) e trauma – deve ser excluída por meio de investigação e testes apropriados^{83,84}.

10.2 IMAGEM

10.2.1 Ecocardiografia

Tradicionalmente, a ecocardiografia transtorácica (ETT) representa a modalidade de imagem de primeira linha na suspeita de EI, permitindo visualizar insuficiências valvares suspeitas, vegetações e complicações potenciais, como formação de abscesso. Porém, a utilidade diagnóstica do ETT é melhor estabelecida na EI da válvula nativa. O diagnóstico adicional pode ser obtido com a ecocardiografia transesofágica (ETE) e ecocardiografia 3D (3DE). Uma sensibilidade de 22 a 43% foi relatada para ETT quando comparada com 90 a 96% no ETE para detecção de eletrodos de estimulação infectados⁸⁹. Embora os altos custos limitem seu uso até o momento, diretrizes internacionais já mencionam a potencial utilidade da ecocardiografia intracardíaca (ECI)⁸⁴. Narducci et al⁹⁰ observaram melhora na acurácia diagnóstica com uso de ECI em pacientes com endocardite relacionada ao dispositivo submetidos à extração transvenosa de eletrodos, principalmente em lesões próximas à valva tricúspide. Além disso, a ECI pode

ajudar a detectar massas fibrosas residuais como um possível risco de infecção.

A detecção de EI em pacientes com válvulas protéticas permanece um desafio, devido a artefatos de stents e suportes metálicos. Nova regurgitação ou obstrução valvar, assim como vazamentos paravalvares, são indicativos da doença⁸⁴. Em estudo que avaliou 17 pacientes com endocardite de prótese valvar após implante transcater de valva aórtica (TAVR), Miranda et al⁹¹ verificaram que a ETE realizou o diagnóstico em 47% e a ETT em 18% dos avaliados.

10.2.2 Tomografia computadorizada multislice (TCMS)

A tomografia computadorizada multislice (TCMS) controlada por ECG demonstrou um desempenho diagnóstico comparável ao ETE no diagnóstico de endocardite de prótese valvar aórtica, podendo ser aplicada como técnica complementar e utilizado quando a anatomia não pode ser claramente delineada pela ecocardiografia⁹². Seus achados na EI incluem vegetações, perfuração valvar, aneurismas valvares, espessamento valvar, abscesso perivalvar, pseudoaneurismas e fístulas. O mesmo se aplica à endocardite de válvula protética. Nesse caso, a TCMS pode avaliar dinamicamente o movimento dos folhetos e vegetações, além da deiscência de uma válvula protética e o envolvimento perivalvar, muitas vezes obscurecido pela sombra acústica na ecocardiografia⁹³.

Koneru et al⁹² consideram que a TCMS pode ser melhor na avaliação de válvulas mecânicas, enquanto a ETE tem melhor desempenho em válvulas bioprotéticas. Porém, algumas válvulas protéticas podem produzir artefatos de endurecimento do feixe e, portanto, a avaliação por TCMS pode ser impossibilitada⁹³. A TCMS também pode ser usada para avaliar a anatomia cardíaca, como, por exemplo, artérias coronárias, e complicações em pacientes submetidos a cirurgia, incluindo lesões cerebrais, lesões intratorácicas e intra-abdominais, como infartos, hemorragias e abscessos⁹⁴. Suas limitações correspondem ao uso de radiação ionizante, à dependência da frequência cardíaca dos exames de imagem e a nefrotoxicidade dos agentes de contraste iodados⁹³.

10.2.3 Imagem por ressonância magnética (RM)

A ressonância magnética cardíaca pode ser diagnóstica de EI ao mostrar envolvimento valvar (por exemplo, vegetação) e perivalvar⁹⁶. Porém, existem poucos estudos avaliando seu uso em EI associada a dispositivos e os implantes podem causar artefatos que impossibilitam o diagnóstico. O papel central da RM na EI é a imagem do sistema nervoso central, pois apresenta maior sensibilidade do que a TCMS⁹⁷. A RM cerebral sistemática, por sua vez, acrescenta um critério menor de Duke e, portanto, impacta a abordagem diagnóstica da EI em até 28% dos pacientes com lesões

cerebrais com EI indefinida, mesmo sem sintomas neurológicos. Os achados na RM cerebral incluem lesões isquêmicas, hemorragias, abscessos e aneurismas micóticos⁹⁸.

Em pacientes com manifestações neurológicas, a RM pode especificar o número e o tipo de lesões cerebrais, podendo influenciar o momento da cirurgia cardíaca⁹⁹. Embora a RM abdominal seja possível e possa reproduzir lesões isquêmicas e hemorrágicas intra-abdominais, assim como abscessos, um estudo não mostrou nenhuma mudança no manejo clínico em pacientes com EI. As limitações incluem a necessidade de dispositivos cardíacos condicionais para ressonância magnética, artefatos e duração do exame em pacientes gravemente enfermos¹⁰⁰.

10.2.4 PET-CT e SPECT

A tomografia computadorizada por emissão de pósitrons 18 F-fluorodesoxiglicose (PET-CT) e a tomografia computadorizada por emissão de fóton único de leucócitos radiomarcados com 99 tecnécio (SPECT) são utilizadas há algum tempo para o diagnóstico de EI e suas manifestações extracardíacas¹⁰¹. Devido à baixa sensibilidade, não podem ser recomendados em suspeita de EI de valva nativa¹⁰². Em relação à PET-CT em próteses valvares, Gomes et al¹⁰² analisaram 13 estudos, relatando uma sensibilidade geral de 73 a 100% e especificidade de 71 a 100%. A combinação dos critérios de Duke modificados com PET-CT aumentou ainda mais a sensibilidade.

A European Society of Cardiology (ESC) afirmou que a aplicação do PET-CT pode resultar em testes falso-positivos no pós-operatório imediato devido à inflamação⁸⁴. Esta recomendação, no entanto, foi contestada, sugerindo que o foco seja colocado na aparência da captação de 18 F-FDG e não na captação em geral, uma vez que existem diferenças na aparência visual da captação de FDG – por exemplo, leve, simétrica e/ou a captação homogênea ao redor de uma válvula protética pode ser normal, enquanto a captação intensa, focal e/ou não homogênea deve ser considerada patológica¹⁰³. Além disso, a PET-CT pode ser usada com segurança em pacientes com suspeita de endocardite por dispositivos eletrônicos cardíacos implantáveis (DECI) – sensibilidade 80 a 89% e especificidade 86 a 100% – e infecções relacionadas a dispositivos de assistência ventricular – sensibilidade 100% e especificidade 80%¹⁰².

Porém, é necessário ficar atento a possíveis fatores de confusão, que levam a resultados falso-positivos ou falso-negativos. Por exemplo, uma resolução espacial comparativamente limitada, particularmente para lesões cerebrais sépticas, ou a supressão da atividade leucocitária em pacientes tratados com antibióticos pode levar a resultados falsamente negativos, enquanto o jejum insuficiente de carboidratos e a captação mínima de F-FDG, como uma variante normal ao redor das válvulas protéticas ou inflamação (estéril), após a cirurgia pode causar resultados falsamente positivos¹⁰⁴. A

preparação cuidadosa do pré-teste, incluindo dieta e duração do jejum, e o momento adequado de aquisição das imagens devem ser considerados nas modalidades de imagem nuclear¹⁰⁵. Embora não existam dados de grandes estudos randomizados sobre o momento ideal para imagem nuclear após implante de prótese valvar, atualmente é recomendado um período de 3 meses após cirurgia cardíaca para a realização de PET-CT após cirurgia valvar¹⁰⁶.

11. IE EM DISPOSITIVOS CARDÍACOS IMPLANTADOS

11.1 DISPOSITIVOS ELETRÔNICOS CARDÍACOS IMPLANTÁVEIS (DECI)

Assim como os números de implantes de marcapassos e desfibriladores cardíacos implantáveis (DCI), a mortalidade após infecção por DECI é significativa, sendo as infecções sistêmicas maiores do que as complicações locais¹⁰⁷. No estudo FOLLOWPACE – realizado com 1.517 pacientes e com seguimento de mais de 1 ano – complicações globais foram relatadas em 12,4% dois meses após o implante, e 0,2% dos pacientes apresentaram sinais de infecção por chumbo ou endocardite¹⁰⁸. As reoperações constituem um alto risco de infecções. Em estudo de coorte com 46.299 pacientes e período de observação de 25 anos, Johansen et al¹⁰⁹ relatam uma taxa de infecção de 1,82 por 1.000 marcapassos/ano após a primeira implantação e 5,32 por 1.000 marcapassos/anos após a troca do dispositivo.

O pequeno tamanho do dispositivo e a rápida endotelização, no entanto, podem contribuir para baixas taxas de infecção¹¹⁰. El-Chami et al¹¹¹ examinaram 105 pacientes submetidos a implante de marcapasso sem eletrodo após infecção prévia por DCEI e observaram infecções que necessitassem de explante do dispositivo. Outra inovação na terapia com dispositivos de ritmo é o DCI subcutâneo. Em uma análise conjunta dos estudos IDE e EFFORTLESS foi avaliada a taxa de eventos adversos após a implantação do dispositivo em 882 pacientes. Infecções que necessitaram de remoção ou revisão do dispositivo foram relatadas em 14 pacientes, mas não foram observadas endocardite ou bacteremia¹¹².

11.2 SUBSTITUIÇÃO TRANSCATETER DA VÁLVULA AÓRTICA (TAVI)

Em 2002, foi realizado o primeiro uso de TAVI em humanos, sendo, posteriormente, comparado à substituição cirúrgica da valva aórtica (SAVR) em relação à incidência de EI de até 5 anos após a troca valvar. Nesse caso, o risco cumulativo de EI em 5 anos foi de cerca de 6% em ambos os grupos. O tempo mediano desde o procedimento até a EI foi menor no TAVI (352 dias) do que no SAVR (625 dias), mas em uma análise de regressão, o TAVI não foi associado a um risco maior de EI do que o SAVR¹¹³.

Regueiro et al¹¹⁴, por sua vez, analisaram 20.006 pacientes com TAVI em 47 centros nas Américas do Norte e do Sul e na Europa durante uma década, com 250 pacientes acometidos por EI pós-TAVI. As características associadas ao maior risco de EI pós TAVR foram idade mais jovem, sexo masculino, diabetes mellitus, regurgitação aórtica moderada a grave e IC. A mortalidade intra-hospitalar foi elevada (36%) e quase 53% de todos os pacientes enfrentaram EI relacionada à saúde. Além disso, descobriu-se que os enterococos são os patógenos causadores mais comuns e a EI relacionada ao DECI pós-TAVI também foi um importante foco infeccioso. Esses achados são importantes, pois a profilaxia antibiótica pré-intervencionista para TAVI geralmente inclui antibióticos betalactâmicos, que muitas vezes são ineficazes contra enterococos. Pacientes com TAVI também precisam de implante de marcapasso permanente com mais frequência em comparação aos pacientes com SAVR.

O TAVI foi avaliado com sucesso em dois ECRs que relataram resultados em pacientes de baixo risco, com probabilidade de se tornar o padrão-ouro para estenose valvar aórtica grave sintomática^{115,116}. Por um lado, isso mudará o tratamento da EI em pacientes com TAVI, uma vez que o tratamento cirúrgico constituirá uma opção viável em mais pacientes. No estudo de Regueiro et al¹¹⁴, apenas 15% foram submetidos à cirurgia, com até 80% evidenciando uma indicação correspondente.

11.3 MitraClip

A regurgitação mitral moderada a grave representa uma das patologias valvulares mais comuns somente na Europa¹¹⁷. A tecnologia MitraClip foi aplicada em mais de 60 mil casos em todo o mundo e suas indicações estão se expandindo¹¹⁸. O primeiro grande estudo sobre o procedimento em humanos foi o ensaio EVEREST¹¹⁹ em 2005, com um total de 27 pacientes. Não foram descritos casos de septicemia no seguimento, enquanto no estudo EVEREST II¹²⁰ não foram relatadas infecções significativas ou septicemia em 184 pacientes no grupo de reparo mitral percutâneo

No estudo MITRA-FR¹²¹, 152 pacientes foram incluídos no grupo do dispositivo. Houve taxas comparáveis de infecções graves não especificadas em comparação ao grupo de tratamento médico ideal. Em revisão sistemática, Asmarats et al¹²² encontraram 12 casos publicados de EI após correção transcaterter da valva mitral borda a borda. A EI foi observada em 0% a 1,3% após o MitraClip. Também foi relatada uma taxa de mortalidade de 42% em pacientes com EI após o procedimento sendo, em 60% dos casos, a *S. aureus* foi considerada a bactéria responsável. Cerca de dois terços dos pacientes receberam tratamento cirúrgico. Os autores concluíram que é necessária antibioticoterapia precoce e agressiva, com um procedimento asséptico rigoroso.

11.4 Outros dispositivos cardíacos

Os dados sobre EI em outros dispositivos, incluindo dispositivos de oclusão septal ou dispositivo de oclusão do apêndice atrial esquerdo (AAE), são limitados às séries de casos^{123,124}. No estudo PRAGUE-17¹²⁵, que comparou 201 pacientes que receberam um dispositivo de oclusão do AAE com 201 pacientes que receberam anticoagulação oral, não foi relatada endocardite relacionada ao dispositivo.

12. TRATAMENTO ANTIBIÓTICO

Devido à alta mortalidade, a terapia antimicrobiana deve ser iniciada assim que o diagnóstico de EI for provável. Em pacientes não críticos, a terapia antibiótica intravenosa é geralmente prescrita por 6 até 8 semanas. Internações hospitalares prolongadas reduzem a qualidade de vida e prolongam o tempo de reintegração na vida cotidiana. Esta estratégia também gera maior risco de complicações. A biodisponibilidade de substâncias administradas por via oral é frequentemente subestimada de forma significativa. A terapia antimicrobiana parenteral ambulatorial (OPAT) já está bem estabelecida em relação às infecções de pele, tecidos moles, ossos e articulações¹²⁵.

Até o momento, poucos autores estudaram o uso de regimes de terapia oral parcial no tratamento da EI¹²⁶. Normalmente, estes conceitos prescrevem um regime de tratamento oral para atendimento ambulatorial em pacientes clinicamente estáveis, após uma fase de estabilização intravenosa. Dados do estudo POET¹²⁷ em larga escala apresentaram resultados promissores após antibiose oral parcial em pacientes não críticos com EI. Embora ensaios prospectivos e meta-análises não estejam disponíveis até o momento, diferentes substâncias são promissoras, e mesmo tentativas de autoadministração podem ser uma estratégia alternativa de tratamento em pacientes selecionados¹²⁷.

Substâncias antimicrobianas promissoras incluem a daptomicina, devido a sua intensa atividade bactericida sobre bactérias gram-positivas, especialmente *S. aureus* e MRSA, mas também estreptococos beta-hemolíticos¹²⁹. A dalbavancina, por sua vez, evoluiu como um agente antimicrobiano útil com ampla ação contra os mesmos germes. Em relação à EI associada ao dispositivo, Tobudic et al¹³⁰ identificaram sucesso clínico em 25 de 27 pacientes com EI usando dalbavancina, em regime sequencial, com válvula nativa, válvula protética ou endocardite relacionada a dispositivo cardíaco. A falha do tratamento ocorreu em dois pacientes devido a uma complicação pós-operatória ou controle incompleto da fonte cirúrgica, o que possivelmente induziu resistência após terapia prolongada com dalbavancina.

A ceftriaxona é uma das opções padrão de escolha no tratamento da EI estreptocócica, de acordo com as diretrizes da ESC⁸⁴. Estratégias

ambulatoriais têm sido descritas há muito tempo para esse medicamento antimicrobiano em pacientes estáveis, incluindo resposta clínica distinta à terapia inicial, condições hemodinâmicas estáveis, ausência de disseminação bacteriana ou complicações cardíacas e adesão do paciente¹³¹. Substâncias alternativas incluem a teicoplanina em pacientes com alergia aos betalactâmicos e a vancomicina para o tratamento da EI causada por estreptococos⁸⁴.

13. PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

De acordo com as diretrizes da ESC, as recomendações de classe I para cirurgia cardíaca precoce ou urgente são em EI que causa insuficiência cardíaca (aguda); infecção localmente não controlada; EI causada por fungos ou germes multirresistentes (MDR); e vegetações persistentes >10 mm nas válvulas cardíacas do lado esquerdo após um evento embólico, apesar de existir terapia antimicrobiana adequada. As recomendações IIa são para bacteremia persistente, apesar da terapia adequada em pacientes com êmbolos sépticos adequadamente controlados; IE em válvulas protéticas com estafilococos ou bactérias gram-negativas não HACEK como microrganismos causadores; e pacientes com vegetações muito grandes (>30 mm) ou com defeitos valvulares graves e baixo risco operatório⁸⁴.

Em pacientes com vegetações valvares mitrais ou aórticas isoladas >15 mm sem outras indicações para cirurgia cardíaca, uma abordagem operatória pode ser considerada, enquanto em pacientes com êmbolos intracranianos ou aneurismas infecciosos rotos, recomenda-se cirurgia cardíaca e/ou neurocirurgia urgente na ausência de hemorragia intracraniana, comorbidades graves, coma ou complicações neurológicas graves após acidente vascular cerebral⁸⁴.

REFERÊNCIAS

1. Contrepois A. Towards a history of infective endocarditis. *Med Hist.* 1996;40:25-54.
2. Osler W. The Gulstonian Lectures, on malignant endocarditis. *Br Med J.* 1885;1:577-579.
3. Habib G. Infective endocarditis after transcatheter aortic valve replacement: the worst that can happen. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e010287.
4. Diab M, Franz M, Hagel S, Guenther A, Struve A, Musleh R, Penzel A, Sponholz C, Lehmann T, Kuehn H, et al. Impact of an in-hospital endocarditis team and a state-wide endocarditis network on perioperative outcomes. *J Clin Med.* 2021;10:4734.

5. Kaura A, Byrne J, Fife A, Deshpande R, Baghai M, Gunning M, Whitaker D, Monaghan M, MacCarthy PA, Wendler O, et al. Inception of the 'endocarditis team' is associated with improved survival in patients with infective endocarditis who are managed medically: Findings from a before-and-after study. *Open Heart*. 2017;4:e000699.
6. Carrasco-Chinchilla F, Sanchez-Espin G, Ruiz-Morales J, Rodriguez-Bailon I, Melero-Tejedor JM, Ivanova-Georgieva R, Garcia-Lopez V, Munoz-Garcia A, Gomez-Doblas JJ, de Teresa-Galvan E. Influence of a multidisciplinary alert strategy on mortality due to left-sided infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:380-386.
7. Adams JW, Savinkina A, Hudspeth JC, Gai MJ, Jawa R, Marks LR, Linas BP, Hill A, Flood J, Kimmel S, et al. Simulated Cost-effectiveness and long-term clinical outcomes of addiction care and antibiotic therapy strategies for patients with injection drug use-associated infective endocarditis. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e220541.
8. Bin Abdulhak AA, et al. Global and regional burden of infective endocarditis, 1990–2010: a systematic review of the literature. *Glob Heart*. 2014;9:131–143.
9. Murdoch DR, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort study. *Arch Intern Med*. 2009;169:463–473.
10. Thayer W. Studies on bacterial (infective) endocarditis. *Johns Hopkins Hosp Rep*. 1926;22:1–8.
11. Fowler VG Jr, et al. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA*. 2005;293:3012–3021.
12. Watt G, et al. Prospective comparison of infective endocarditis in Khon Kaen, Thailand and Rennes, France. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;92:871–874.
13. Greenspon AJ, et al. 16 year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1001–1006.
14. Thiene G, Basso C. Pathology and pathogenesis of infective endocarditis in native heart valves. *Cardiovasc Pathol*. 2006;15:256–263.
15. Clemens JD, et al. A controlled evaluation of the risk of bacterial endocarditis in persons with mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 1982;307:776–781.

16. Kaye D. Changing pattern of infective endocarditis. *Am J Med.* 1985;78:157–162.
17. Movahed MR, Saito Y, Ahmadi Kashani M, Ebrahimi R. Mitral annulus calcification is associated with valvular and cardiac structural abnormalities. *Cardiovasc Ultrasound.* 2007;5:14.
18. Benito N, et al. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med.* 2009;150:586–594.
19. Federspiel JJ, Stearns SC, Peppercorn AF, Chu VH, Fowler VG Jr. Increasing US rates of endocarditis with *Staphylococcus aureus*: 1999–2008. *Arch Intern Med.* 2012;172:363–365.
20. Duval X, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1968–1976.
21. Pericas JM, et al. Enterococcal endocarditis revisited. *Future Microbiol.* 2015;10:1215–1240.
22. Morpeth S, et al. Non-HACEK Gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med.* 2007;147:829–835.
23. Baddley JW, et al. *Candida* infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27:519–529.
24. Fournier PE, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis.* 2010;51:131–140.
25. Durack DT, Beeson PB, Petersdorf RG. Experimental bacterial endocarditis. 3. Production and progress of the disease in rabbits. *Br J Exp Pathol.* 1973;54:142–151.
26. Gross L, Friedberg CK. Nonbacterial thrombotic endocarditis: classification and general description. *Arch Intern Med.* 1936;58:620–640.
27. McGowan DA, Gillett R. Scanning electron microscopic observations of the surface of the initial lesion in experimental streptococcal endocarditis in the rabbit. *Br J Exp Pathol.* 1980;61:164–171.
28. Veloso TR, et al. Use of a human-like low-grade bacteremia model of experimental endocarditis to study the role of *Staphylococcus aureus*

adhesins and platelet aggregation in early endocarditis. *Infect Immun.* 2013;81:697–703.

29. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol.* 2006;33:401–407.

30. Lockhart PB. The risk for endocarditis in dental practice. *Periodontol 2000.* 2000;23:127–135.

31. Durack DT, Beeson PB. Protective role of complement in experimental *Escherichia coli* endocarditis. *Infect Immun.* 1977;16:213–217.

32. Gould K, Ramirez Ronda CH, Holmes RK, Sanford JP. Adherence of bacteria to heart valves in vitro. *J Clin Invest.* 1975;56:1364–1370.

33. Nienaber JJ, et al. Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* endocarditis isolates are associated with clonal complex 30 genotype and a distinct repertoire of enterotoxins and adhesins. *J Infect Dis.* 2011;204:704–713.

34. Simmon KE, et al. Phylogenetic analysis of viridans group streptococci causing endocarditis. *J Clin Microbiol.* 2008;46:3087–3090.

35. Moreillon P, Overholser CD, Malinverni R, Bille J, Glauser MP. Predictors of endocarditis in isolates from cultures of blood following dental extractions in rats with periodontal disease. *J Infect Dis.* 1988;157:990–995.

36. Scheld WM, Calderone RA, Alliegro GM, Sande MA. Yeast adherence in the pathogenesis of *Candida* endocarditis. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1981;168:208–213.

37. Lowrance JH, Baddour LM, Simpson WA. The role of fibronectin binding in the rat model of experimental endocarditis caused by *Streptococcus sanguis*. *J Clin Invest.* 1990;86:7–13.

38. Moreillon P, et al. Role of *Staphylococcus aureus* coagulase and clumping factor in pathogenesis of experimental endocarditis. *Infect Immun.* 1995;63:4738–4743.

39. Que YA, et al. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis. *J Exp Med.* 2005;201:1627–1635.

40. Bayer AS, et al. Hyperproduction of alpha-toxin by *Staphylococcus aureus* results in paradoxically reduced virulence in experimental endocarditis: a host defense role for platelet microbicidal proteins. *Infect Immun.* 1997;65:4652–4660.
41. Pelletier LL Jr, Coyle M, Petersdorf RD. Dextran production as a possible virulence factor in streptococcal endocarditis. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1978;158:415–420.
42. Burnette Curley D, et al. FimA, a major virulence factor associated with *Streptococcus parasanguis* endocarditis. *Infect Immun.* 1995;63:4669–4674.
43. Takahashi Y, et al. Contribution of sialic acid-binding adhesin to pathogenesis of experimental endocarditis caused by *Streptococcus gordonii* DL1. *Infect Immun.* 2006;74:740–743.
44. Xiong YQ, Bensing BA, Bayer AS, Chambers HF, Sullam PM. Role of the serine-rich surface glycoprotein GspB of *Streptococcus gordonii* in the pathogenesis of infective endocarditis. *Microb Pathog.* 2008;45:297–301.
45. Clawson CC, Rao GH, White JG. Platelet interaction with bacteria. IV. Stimulation of the release reaction. *Am J Pathol.* 1975;81:411–420.
46. Herzberg MC, et al. The platelet interactivity phenotype of *Streptococcus sanguis* influences the course of experimental endocarditis. *Infect Immun.* 1992;60:4809–4818.
47. Hartleib J, et al. Protein A is the von Willebrand factor binding protein on *Staphylococcus aureus*. *Blood.* 2000;96:2149–2156.
48. Youssefian T, Drouin A, Masse JM, Guichard J, Cramer EM. Host defense role of platelets: engulfment of HIV and *Staphylococcus aureus* occurs in a specific subcellular compartment and is enhanced by platelet activation. *Blood.* 2002;99:4021–4029.
49. Yeaman MR, Norman DC, Bayer AS. *Staphylococcus aureus* susceptibility to thrombin-induced platelet microbicidal protein is independent of platelet adherence and aggregation in vitro. *Infect Immun.* 1992;60:2368–2374.
50. Durack DT, Beeson PB. Experimental bacterial endocarditis. II. Survival of a bacteria in endocardial vegetations. *Br J Exp Pathol.* 1972;53:50–53.
51. Yao L, Berman JW, Factor SM, Lowy FD. Correlation of histopathologic and bacteriologic changes with cytokine expression in an experimental murine

model of bacteremic *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Immun.* 1997;65:3889–3895.

52. Bancsi MJ, Veltrop MH, Bertina RM, Thompson J. Role of phagocytosis in activation of the coagulation system in *Streptococcus sanguis* endocarditis. *Infect Immun.* 1996;64:5166–5170.

53. Seidl K, et al. Combinatorial phenotypic signatures distinguish persistent from resolving methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:575–582.

54. Xiong YQ, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in vitro and in an experimental endocarditis model. *J Infect Dis.* 2009;199:201–208.

55. Abdelhady W, et al. Early agr activation correlates with vancomycin treatment failure in multi-clonotype MRSA endovascular infections. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:1443–1452.

56. Qoronfleh MW, Weraarchakul W, Wilkinson BJ. Antibodies to a range of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* heat-shock proteins in sera from patients with *S. aureus* endocarditis. *Infect Immun.* 1993;61:1567–1570.

57. Scheld WM, Calderone RA, Brodeur JP, Sande MA. Influence of preformed antibody on the pathogenesis of experimental *Candida albicans* endocarditis. *Infect Immun.* 1983;40:950–955.

58. Greenberg DP, Ward JI, Bayer AS. Influence of *Staphylococcus aureus* antibody on experimental endocarditis in rabbits. *Infect Immun.* 1987;55:3030–3034.

59. Vernachio J, et al. Anti-clumping

factor A immunoglobulin reduces the duration of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in an experimental model of infective endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3400–3406.

60. Scully IL, et al. Demonstration of the preclinical correlate of protection for *Staphylococcus aureus* clumping factor A in a murine model of infection. *Vaccine.* 2015;33:5452–5457.

61. Phair JP, Clarke J. Immunology of infective endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis.* 1979;22:137–144.

62. Bacon PA, Davidson C, Smith B. Antibodies to *Candida* and autoantibodies in sub-acute bacterial endocarditis. *Q J Med.* 1974;43:537–550.
63. Bayer AS, Theofilopoulos AN, Dixon FJ, Guze LB. Circulating immune complexes in infective endocarditis. *Clin Res.* 1976;24:A451–A451.
64. Alpert JS, Krous HF, Dalen JE, O'Rourke RA, Bloor CM. Pathogenesis of Osler's nodes. *Ann Intern Med.* 1976;85:471–473.
65. Cabane J, et al. Fate of circulating immune complexes in infective endocarditis. *Am J Med.* 1979;66:277–282.
66. Kauffmann RH, Thompson J, Valentijn RM, Daha MR, Van Es LA. The clinical implications and the pathogenetic significance of circulating immune complexes in infective endocarditis. *Am J Med.* 1981;71:17–25.
67. Brouqui P, Dumler JS, Raoult D. Immunohistologic demonstration of *Coxiella burnetii* in the valves of patients with Q fever endocarditis. *Am J Med.* 1994;97:451–458.
68. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:177–207.
69. Morris AJ, et al. Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2003;36:697–704.
70. Manzano MC, et al. [Acute coronary syndrome in infective endocarditis]. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:24–31. [in Spanish]
71. Morel Maroger L, Sraer JD, Herreman G, Godeau P. Kidney in subacute endocarditis. Pathological and immunofluorescence findings. *Arch Pathol.* 1972;94:205–213.
72. Brown SL, et al. Bacteriologic and surgical determinants of survival in patients with mycotic aneurysms. *J Vasc Surg.* 1984;1:541–547.

73. Duval X, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med.* 2010;152:497–504.
74. Champey J, et al. Value of brain MRI in infective endocarditis: a narrative literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35:159–168.
75. Snygg Martin U, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis.* 2008;47:23–30.
76. Dickerman SA, et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J.* 2007;154:1086–1094.
77. Weinstein L, Schlesinger JJ. Pathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlations in endocarditis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1974;291:1122–1126.
78. Miro JM, del Rio A, Mestres CA. Infective endocarditis and cardiac surgery in intravenous drug abusers and HIV 1 infected patients. *Cardiol Clin.* 2003;21:167–184.
79. Kerr A Jr, Tan JS. Biopsies of the Janeway lesion of infective endocarditis. *J Cutan Pathol.* 1979;6:124–129.
80. Loughrey PB, Armstrong D, Lockhart CJ. Classical eye signs in bacterial endocarditis. *QJM.* 2015;108:909–910.
81. Jung J, et al. Incidence and risk factors of ocular infection caused by *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:2012–2017.
82. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S et al. Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. *JAMA.* 2017;317:1652–60.

83. Lee A, Mirrett S, Reller LB and Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol.* 2007;45:3546–8.
84. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ 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;36:3075–128.
85. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:2023–9.
86. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, Andrade JL and Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart.* 2004;90:1020–4.
87. Hill EE, Herijgers P, Claus P et al. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J.* 2007;154:923–8.
88. Chen W, Sajadi MM and Dilsizian V. Merits of FDG PET/CT and functional molecular imaging over anatomic imaging with echocardiography and CT angiography for the diagnosis of cardiac device infections. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11:1679–91.
89. Sandoe JAT, Barlow G, Chambers JB, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(2):325e359.
90. Narducci ML, Pelargonio G, Russo E, et al. Usefulness of intracardiac echocardiography for the diagnosis of cardiovascular implantable electronic device-related endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(13):1398e1405.

91. Miranda WR, Connolly HM, Baddour LM, et al. Infective endocarditis following transcatheter aortic valve replacement: Diagnostic yield of echocardiography and associated echo-Doppler findings. *Int J Cardiol.* 2018;271:392e395.
92. Koneru S, Huang SS, Oldan J, et al. Role of preoperative cardiac CT in the evaluation of infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and surgical findings. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(4):439e449.
93. Grob A, Thuny F, Villacampa C, et al. Cardiac multidetector computed tomography in infective endocarditis: a pictorial essay. *Insights Imaging.* 2014;5(5):559e570.
94. Tsai I-C, Lin Y-K, Chang Y, et al. Correctness of multi-detector-row computed tomography for diagnosing mechanical prosthetic heart valve disorders using operative findings as a gold standard. *Eur Radiol.* 2009;19(4):857e867.
95. Habets J, Tanis W, van Herwerden LA, et al. Cardiac computed tomography angiography results in diagnostic and therapeutic change in prosthetic heart valve endocarditis. *Int J Cardiovasc Imag.* 2014;30(2):377e387.
96. Dursun M, Yılmaz S, Yılmaz E, et al. The utility of cardiac MRI in diagnosis of infective endocarditis: preliminary results. *Diagn Interv Radiol.* 2015;21(1):28e33.
97. Champey J, Pavese P, Bouvaist H, Kastler A, Krainik A, Francois P. Value of brain MRI in infective endocarditis: a narrative literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(2):159e168.
98. Duval X, lung B, Klein I, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med.* 2010;152(8):497e504.

99. Goulenok T, Klein I, Mazighi M, et al. Infective endocarditis with symptomatic cerebral complications: contribution of cerebral magnetic resonance imaging. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(4):327e336.
100. Iung B, Klein I, Mourvillier B, et al. Respective effects of early cerebral and abdominal magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13(8):703e710.
101. Van Riet J, Hill EE, Gheysens O, et al. (18)F-FDG PET/CT for early detection of embolism and metastatic infection in patients with infective endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imag.* 2010;37(6):1189e1197.
102. Gomes A, Glaudemans AWJM, Touw DJ, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(1):e1ee14.
103. Scholtens AM, Budde RPJ, Lam MGEH, Verberne HJ. FDG PET/CT in prosthetic heart valve endocarditis: There is no need to wait. *J Nucl Cardiol.* 2017;24(5):1540e1541.
104. Scholtens AM, Swart LE, Verberne HJ, Tanis W, Lam MGEH, Budde RPJ. Confounders in FDG-PET/CT Imaging of Suspected Prosthetic Valve Endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(12):1462e1465.
105. Kouijzer IJE, Berrevoets MAH, Aarntzen EHJG, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography combined with computed tomography as a diagnostic tool in native valve endocarditis. *Nucl Med Commun.* 2018;39(8):747e752.
106. Erba PA, Sollini M, Boni R, Lazzeri E. Other Imaging modalities in infective endocarditis diagnosis. in: habib g, ed. *infective endocarditis: epidemiology, diagnosis, imaging, therapy, and prevention.* Springer International Publishing; 2016:51e79.
107. Sławinski G, Lewicka E, Kempa M, Budrejko S, Raczak G. Infections of cardiac implantable electronic devices: Epidemiology, classification, treatment, and prognosis. Published online July 26 *Adv Clin Exp Med.* 2018.

108. Udo EO, Zuithoff NPA, van Hemel NM, et al. Incidence and predictors of short and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study. *Heart Rhythm*. 2012;9(5):728e735.
109. Johansen JB, Jørgensen OD, Møller M, Arnsbo P, Mortensen PT, Nielsen JC. Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients. *Eur Heart J*. 2011;32(8):991e998.
110. Steinwender C, Blessberger H, Kiblböck D, Saleh K, Kammler J. Sondenloser Schrittmacher Micra™. *Herzschrittmachertherap Elektrophysiol*. 2018;29(4):334e339.
111. El-Chami MF, Johansen JB, Zaidi A, et al. Leadless pacemaker implant in patients with pre-existing infections: Results from the Micra postapproval registry. Published online January *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;19.
112. Burke MC, Gold MR, Knight BP, et al. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(16):1605e1615.
113. Butt JH, Ihlemann N, De Backer O, et al. Long-Term risk of infective endocarditis after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(13):1646e1655.
114. Regueiro A, Linke A, Latib A, et al. Association between transcatheter aortic valve replacement and subsequent infective endocarditis and in-hospital death. *J Am Med Assoc*. 2016;316(10):1083e1092.
115. Mylotte D, Andalib A, Thériault-Lauzier P, et al. Transcatheter heart valve failure: a systematic review. *Eur Heart J*. 2015;36(21):1306e1327.
116. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695e1705.

117. Wan B, Rahnavardi M, Tian DH, et al. A meta-analysis of MitraClip system versus surgery for treatment of severe mitral regurgitation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2(6):683e692.
118. Gössl M, Sorajja P. MitraClip patient selection: inclusion and exclusion criteria for optimal outcomes. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7(6):771e775.
119. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(11):2134e2140.
120. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2011;364(15):1395e1406.
121. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2297e2306.
122. Asmarats L, Rodriguez-Gabella T, Chamandi C, et al. Infective endocarditis following transcatheter edge-to-edge mitral valve repair: A systematic review. *Cathet Cardiovasc Interv.* 2018;92(3):583e591.
123. Jensen J, Thaler C, Saxena R, et al. Transesophageal echocardiography to diagnose watchman device infection. *CASE (Phila).* 2020;4(3):189e194.
124. Ng J, Downton T, Davidson N, Marangou J. *Corynebacterium diphtheriae* infective endocarditis in a patient with an atrial septal defect closure device. *BMJ Case Rep.* 2019;12(5).
125. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. Left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(25):3122e3135.
126. MacKenzie M, Rae N, Nathwani D. Outcomes from global adult outpatient parenteral antimicrobial therapy programmes: a review of the last decade. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;43(1):7e16.
127. Rezar R, Jirak P, Lichtenauer M, et al. Partial oral antibiotic therapy is noninferior

to intravenous therapy in non-critically ill patients with infective endocarditis. 2020.

128. Pajar_on M, Fern_andez-Miera MF, Allende I, et al. Self-administered outpatient parenteral antimicrobial therapy (S-OPAT) for infective endocarditis: a safe and effective model. *Eur J Intern Med.* 2015;26(2):131e136.

129. Gonzalez-Ruiz A, Seaton RA, Hamed K. Daptomycin: an evidence-based review of its role in the treatment of Gram-positive infections. *Infect Drug Resist.* 2016;9:47e58.

130. Tobudic S, Forstner C, Burgmann H, et al. Dalbavancin as primary and sequential treatment for gram-positive infective endocarditis: 2-year experience at the General Hospital of Vienna. *Clin Infect Dis.* 2018;67(5):795e798.

131. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. *Clin Infect Dis.* 1998;27(6):1470e1474.