

## Endocardite Infecçiosa: Ainda mais Desafios que Certezas

*Infective Endocarditis: Still More Challenges Than Convictions*

Catarina Sousa<sup>1,2</sup>  e Fausto J. Pinto<sup>1,3</sup> 

Centro Cardiovascular Universidade de Lisboa (CCUL), Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa,<sup>1</sup> Lisboa – Portugal  
Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar Barreiro Montijo (CHBM),<sup>2</sup> Barreiro – Portugal  
Departamento Coração e Vasos, Centro Hospitalar e Universitário Lisboa Norte (CHULN),<sup>3</sup> Lisboa – Portugal

### Resumo

Após catorze décadas de evolução médica e tecnológica, a endocardite infecciosa continua a desafiar médicos no seu diagnóstico e manejo diário. O aumento da incidência, alterações demográficas (afetando pacientes mais idosos), microbiologia com taxas de infecção por *Staphylococcus* mais elevadas, com complicações graves ainda frequentes e uma mortalidade substancial tornam a endocardite uma doença muito complexa. Apesar de tudo, a inovação no seu diagnóstico, nomeadamente na área da microbiologia e imagem, e a melhoria nos cuidados intensivos e na cirurgia cardíaca (quanto às técnicas, materiais usados e momento de intervenção) podem ter um impacto no seu prognóstico. Os desafios persistem, incluindo repensar a profilaxia, melhorar os critérios de diagnóstico incluindo a endocardite com culturas negativas e endocardite de prótese valvar, o *timing* para a intervenção cirúrgica, e sua realização ou não na presença de acidente vascular cerebral isquêmico e em usuários de drogas intravenosas. Uma estratégia combinada na endocardite infecciosa é fundamental, incluindo decisões e protocolos clínicos avançados, um manejo multidisciplinar, organização e políticas de saúde que culminem em melhores resultados para os nossos pacientes.

“Vale a pena, de tempos e tempos, reavaliar nosso conhecimento sobre uma doença específica, para verificar exatamente nossa posição em relação a ela e a que conclusões os fatos acumulados até o momento apontam, e para determinar a que direção deveremos olhar visando investigações produtivas no futuro”.

*William Osler (1885)*

### Palavras-chave

Palavras-chave: Endocardite Infecçiosa; Epidemiologia; Diagnóstico; Profilaxia.

**Correspondência:** Catarina Sousa •  
Centro Cardiovascular Universidade Lisboa - Faculdade de Medicina de Lisboa - Av. Prof. Egas Moniz MB, 1648-028, Lisboa - Portugal  
E-mail: catarinasousacardio@gmail.com  
Artigo recebido em 21/07/2020, revisado em 12/02/2021, aceito em 24/03/2021

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20200798>

### Epidemiologia

#### Incidência e aspectos demográficos

A incidência da endocardite infecciosa (EI) varia entre 3 e 15 casos por 100 000 em estudos populacionais.<sup>1-3</sup> Tal variação provavelmente esteja relacionada a vários fatores: critérios para definição dos casos (caso definitivo, caso possível, inclusão de EI com cultura negativa), diferentes fontes de caso ou o período temporal analisado tendo como referência a publicação das diretrizes. Nesta análise, não incluímos estudos observacionais unicêntricos ou multicêntricos com alto risco de viés de seleção que poderiam, então, subestimar a real incidência da doença. Observou-se uma predominância do sexo masculino, com uma razão de homens:mulheres entre 0,96 e 2,8. Tal fato também é observado em grandes registros internacionais, tais como o estudo ICE,<sup>4</sup> o registro GAMES na Espanha,<sup>5</sup> ou o estudo EURO-ENDO recentemente publicado.<sup>6</sup>

Na maioria das séries populacionais e registros internacionais, os pacientes mais velhos são os geralmente mais afetados, com idade mediana entre 50 (mais para fim da década) e 60 anos (Tabela 1). Ainda, a incidência aumenta com a idade.<sup>7-11</sup>

Finalmente, uma metanálise publicada em 2013<sup>12</sup> que incluiu 160 estudos de todo o mundo concluiu que a predominância do sexo masculino e a idade aumentaram com o tempo.

#### Fatores de risco

Três condições subjacentes podem predispor o paciente a adquirir EI:

- 1) Doença valvular cardíaca e prótese valvular cardíaca, enxertos ou dispositivos
- 2) Cardiopatia congênita (CC)
- 3) História prévia de EI

A doença valvular cardíaca contribui fortemente para o volume de pacientes cardíacos nos centros de saúde, com uma prevalência importante na comunidade,<sup>13</sup> resultante de uma maior expectativa de vida, envelhecimento populacional,<sup>14</sup> e melhor atendimento médico e cirúrgico desses pacientes. Um declínio na doença valvar reumática foi observado nas últimas décadas,<sup>14-17</sup> com a etiologia degenerativa como a causa mais comum em países desenvolvidos. No entanto, a carga da doença valvar reumática persiste em países de rendas baixa e média, com prevalência (a doença afeta até 7 em 1000 crianças escolares no Brasil, versus 0,1-0,4 em

**Tabela 1 – Estudos populacionais sobre incidência, aspectos demográficos e desfechos da endocardite bacteriana**

Autores/estudo	País	Tamanho amostral (Fonte)	Período de tempo	Fontes dos casos	Número de casos	Incidência/100 000	Faixa etária	Homens/Mulheres	Cultura negativa (%)	Desfechos: cirurgia de válvula e mortalidade
Fonager et al. <sup>1</sup>	Dinamarca	5,2 milhões	1980-1997	Registro nacional da Dinamarca	3351	Análise por sexo: Homens 4 - 6 Mulheres 3 - 4	60,4	1,32	ND	Taxa de letalidade em 30 dias 23%
Teyjeh et al. <sup>2</sup>	Estados Unidos (Olmsted)	1970 - 51 000 2000 - 90 000	1970-2000	Projeto de epidemiologia Rochester	107	5,0-7,0	61,5 (18,8-90,6)	2,7	1	Cirurgia de válvula 15% Mortalidade em seis meses 14-33%
Sy et al. <sup>7</sup>	Austrália (Nova Gales do Sul)	6,6 milhões	2000-2006	Banco de dados estadual	1536	4,7	62 (42-75)	1,8	15	Cirurgia de válvula 20% Mortalidade hospitalar 14% Mortalidade em seis meses 18%
Fedeli et al. <sup>8</sup>	Itália (Veneto)	4,8 milhões	2000-2008	Arquivos eletrônicos dos registros de alta hospitalar	1863	4,4	68	1,4-2	ND	Cirurgia de válvula 23% Mortalidade hospitalar 14%
Selton-Suty et al. <sup>108</sup>	França (grande Paris, Lorraine, Rhône-Alpes, Franco- Condado, Mame, Ille-et-Vilaine, e Languedoc-Roussillon)	15,3 milhões	2008	Formulários de relato de caso enviados a médicos envolvidos no tratamento de endocardite infecciosa	497	3,2	62,3	2,8	5	Cirurgia de válvula 45% Mortalidade hospitalar 23%
Bikdeli et al. <sup>109</sup>	EUA	NA (pacientes internados >65 anos de idade)	1999-2010	Serviços do Medicare & Medicaid Arquivos padrões de internação de pacientes usuários do Medicare	262 658	7,2	79	0,7-0,8	ND	Mortalidade hospitalar 9-11% Mortalidade em 30 dias - 14-16,5% Mortalidade em um ano - 32,6-36,2%
Duval et al. <sup>9</sup>	França (grande Paris, Lorraine, e Rodano-Alpes)	11 milhões	Inquérito de um ano (1991, 1999 e 2008)	Formulários de relato de caso enviados a médicos envolvidos no tratamento de endocardite infecciosa	1991 - 323 1999 - 331 2008 - 339	1991 - 3,5 1999 - 3,3 2008 - 3,2	1991 - 57,9 1999 - 59,8 2008 - 61,6	1991 - 1,9 1999 - 2,3 2008 - 2,9	ND	Cirurgia valvar (1991 - 31,3%; 1999 - 50,2%; 2008 - 49,6%) Mortalidade hospitalar (1991 - 20,7%; 1999 - 15,4%; 2008 - 21,2%)
Ternhag et al. <sup>110</sup>	Suécia		1997-2007	Registro de alta hospitalar do Swedish Hospital	7603	7,7	65,7	1,45	ND	Mortalidade de 30 dias - 10,4% Taxa de mortalidade 1-5 anos 14,7%
Dayer et al. <sup>111</sup>	Inglaterra	ND	2000-2013	Dados do Secondary Uses Service	19804	2,7	ND	ND	ND	ND

Pant et al. <sup>12</sup>	EUA	ND	2000-2011	Banco de dados nacional de pacientes hospitalizados	457052	11-15	ND	ND	ND	ND
Erichsen et al. <sup>10</sup>	Dinamarca	ND	1994-2011	Registro nacional da Dinamarca	5486	7,55 (2009-2011)	1,8	ND	ND	ND
Keller et al. <sup>62</sup>	Alemanha	80 milhões	2005-2014	Banco de dados nacional do Departamento de Estatística da Alemanha	94364	11,6	ND	ND	ND	Mortalidade hospitalar 17%
Toyoda et al. <sup>11</sup>	EUA (Califórnia e estado de Nova Iorque)	ND	1998-2013	Banco de dados estadual do serviço de desenvolvimento e planeamento da saúde (Califórnia)	75 829	7,6 a 9,3	1,2	25	25	Cirurgia de válvula - 17-13% Mortalidade em 90 dias- 24%
Van den Brink et al. <sup>13</sup>	Países baixos	ND	2005-2011	Autoridade em saúde dos Países Baixos	5213	2005-3.0 2011- 6.3	2,3	66,4	9.3	Mortalidade por todas as causas 36,1%
Cresti et al. <sup>3</sup>	Itália (Grosseto)	217 778	1998-2014	Dados do sistema de saúde	170	4.6	1,54	69.5	19	Cirurgia de válvula - 46% Mortalidade hospitalar 25% Mortalidade em um ano 32%
Ahtela et al. <sup>14</sup>	Finlândia	ND	2005-2014	Dados do sistema de saúde (Care Register for Health Care)	2611	6.33	2,1	60,0	ND	Mortalidade em 30 dias- 11,3%
Olmos et al. <sup>97</sup>	Espanha	ND	2003-2014	Sistema nacional de saúde da Espanha	16867	2,7 em 2003 3,5 em 2014 por 100 000 pessoas/ano	2	ND	ND	Mortalidade hospitalar 20,4%
Shah et al. <sup>65</sup>	Escócia	ND	1990-2014	Registro nacional de informação hospitalar Registro nacional de microbiologia	7638	5,3 em 1990	0,96	65	58	Desfecho em 30 dias: Mortalidade por todas as causas- 9,6%-17,3% Cirurgia de válvula - 3,8-6,3% Desfecho em um ano: mortalidade por todas as causas- 27-33,3% Cirurgia de válvula- 9,2-15,5%

ND. não disponível.

1000 nos EUA)<sup>18</sup> e mortalidade (275 mil mortes por ano no mundo) significativas.<sup>17</sup> Um estudo recente de Glaser et al.<sup>19</sup> indicou que as biopróteses têm maior risco de infecção em comparação a válvulas mecânicas, mas mais estudos ainda são necessários.

Além disso, o implante de próteses, enxertos ou dispositivos cardíacos está aumentando continuamente, com impacto crescente sobre o número de infecções nesses implantes. Estima-se que 25-30% de todos os casos de EI ocorram em próteses valvares, de acordo com registros dos estudos Euro-Heart Survey de 2005,<sup>20</sup> ICE de 2009,<sup>4</sup> GAMES de 2015<sup>5</sup> e EURO-ENDO de 2019.<sup>6</sup> O implante de válvula aórtica transcaterter (TAVI) tem sido cada vez mais utilizado em pacientes com estenose aórtica sintomática grave.<sup>21</sup> Uma metanálise<sup>22</sup> de quatro estudos, com um total de 3761 pacientes, publicada em 2019, concluiu que o risco de EI com TAVI não foi diferente quando comparado ao risco com cirurgia convencional de substituição da válvula aórtica.

As infecções relacionadas a marca-passo permanente e a cardioversor desfibrilhador implantável também têm aumentado ao longo do tempo,<sup>23</sup> e correspondem a cerca de 10% dos episódios de EI.<sup>4,5,24</sup>

Em relação às CCs, a incidência acumulada em 25 anos<sup>25</sup> de EI pós-cirurgia variou entre 1,3 e 13,3%, sendo mais elevada no grupo com estenose valvar aórtica. De fato, CC complexa, defeito do septo ventricular, válvula aórtica bicúspide, tetralogia de Fallot, e substituição da válvula aórtica constituem importantes fatores predisponentes para EI,<sup>26-28</sup> com alto risco de mortalidade, cuja taxa foi estimada entre 6 e 14%.<sup>26-29</sup>

Séries de acompanhamento em longo prazo de pacientes com EI revelam que uma proporção significativa de pacientes que sobrevivem ao primeiro episódio de EI têm alto risco de recidiva (novo episódio de EI causada pelo mesmo microrganismo dentro dos primeiros seis meses após o episódio inicial<sup>30</sup>) ou reinfeção<sup>31-33</sup> (infecção por um microrganismo diferente), estimado em 2,6-8,8%,<sup>31,33-35</sup> com uma alta taxa de complicações e mortalidade.<sup>34,36</sup>

Outras condições importantes aumentam o risco de EI e necessitam ser consideradas clinicamente.

Apesar de o uso de drogas injetáveis, principalmente opioides, estar possivelmente diminuindo na União Europeia, o risco de infecções sanguíneas ainda é alto, com um aumento na infecção por *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina registrada nos últimos seis anos.<sup>37</sup>

A evidência crescente de bacteremia induzida por manipulação vascular e por cateter<sup>38,39</sup> pode explicar o risco aumentado de EI no setor da saúde,<sup>40,41</sup> atingindo até 35% das coortes, no setor de tatuagem e *body piercing*,<sup>42</sup> e pacientes com doença renal crônica em hemodiálise,<sup>43,44</sup> o que tem influenciado fortemente o padrão mais contemporâneo de microrganismos predominantes nessa doença.

Além da insuficiência renal crônica, outras comorbidades aumentam o risco de EI, tais como diabetes mellitus,<sup>45</sup> doença pulmonar crônica,<sup>46</sup> doença hepática crônica,<sup>46</sup> câncer,<sup>47,48</sup> em particular câncer colorretal e urogenital, e doença periodontal.<sup>49</sup>

## Diagnóstico

### O papel do exame por imagem

Embora a história e o exame clínicos sejam fundamentais no diagnóstico de EI, o exame por imagem contribui exponencialmente para essa confirmação.

A ecocardiografia, pilar na prática clínica diária, desenvolveu consideravelmente, desde o exame bidimensional, ecocardiograma transesofágico (ETE),<sup>50</sup> imagem harmônica,<sup>51,52</sup> até a contribuição valiosa do ETE tridimensional na imagem de prótese valvar,<sup>53</sup> melhorando a sensibilidade do ecocardiograma em detectar endocardite e complicações cardíacas locais.

No entanto, os critérios modificados de Duke ainda têm um papel limitado na confirmação do diagnóstico de casos mais complexos, tais como próteses valvulares, dispositivos cardíacos, e casos de hemoculturas negativas.<sup>54</sup>

Novas modalidades de imagem, tais como tomografia computadorizada (TC) cardíaca e TC por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose (<sup>18</sup>FDG-PET) ou cintilografia com leucócitos marcados (TC por emissão de fóton único - SPECT)<sup>55</sup> parecem complementar a ecocardiografia, especialmente em próteses valvares,<sup>56</sup> com melhora na sensibilidade quando associados aos critérios de Duke modificados. Por isso, em 2015, a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC, *European Society of Cardiology*)<sup>57</sup> publicou novos critérios baseados nos critérios modificados de Duke incluindo o valor adicional (critérios “maiores”) dessas novas técnicas de imagem.

Ainda, a busca ativa por eventos embólicos ou aneurismas infecciosos por ressonância magnética (RM), TC de corpo inteiro, e/ou PET/CT foi adicionada como critério “menor”.

### Microbiologia

Praticamente qualquer agente pode causar EI, embora os mais frequentes sejam bactérias gram-positivas, principalmente *Staphylococcus* e *Streptococcus*, e mais recentemente, *Enterococcus*.

Na década de 70, estudos com pacientes internados revelaram *Streptococcus viridans* como o agente causal mais frequente de EI,<sup>58-60</sup> e simultaneamente reconheceram que a frequência de infecção por *Staphylococcus* estava crescendo em pacientes com IE. Entre as *Streptococcus spp*, a mais frequente é *Streptococcus viridans* (um patógeno comum da mucosa oral), seguido por *Streptococcus bovis* (associado com neoplasias do cólon). Em 2007, uma metanálise<sup>61</sup> concluiu que a incidência de *Staphylococci* e *Enterococci* aumentava, enquanto a incidência de EI causada por *Streptococci* e EI com cultura negativa reduziam significativamente. Essa tendência é preocupante, uma vez que esses agentes estão associados a uma alta taxa de mortalidade,<sup>26,40,62</sup> sendo localmente destrutivos, com alta capacidade de causar embolia séptica.<sup>63</sup>

De fato, uma revisão sistemática recentemente publicada<sup>64</sup> sobre agentes causadores de EI em 105 estudos concluiu que *Staphylococcus aureus* era o agente mais

comum; *S. viridans* também estava entre os agentes mais comuns nos subgrupos de pacientes pediátricos, pacientes com CCs, e usuários de drogas injetáveis. No entanto, não podemos descartar a possibilidade de um viés de seleção, uma vez que a maioria dos estudos incluídos eram europeus e norte-americanos, com menor representação da Ásia, América do Sul, e África, onde o *S. viridans* é ainda um patógeno muito relevante e comum, apesar do menor número de estudos com foco nesse agente.

As bactérias do grupo HACEK (*Haemophilus species*, *Aggregatibacter species*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, e *Kingella kingae*), normalmente presentes na orofaringe, são descritas como bactérias fastidiosas com uma baixa taxa em culturas, e responsável por menos que 5% das Els.

Em relação à EI com cultura negativa, sua ocorrência é de cerca de 10 a 20% dos casos, segundo a maioria dos estudos populacionais (Tabela 1), com exceção do estudo escocês de Shah et al.<sup>65</sup> que relatou uma alta taxa de 58% em sua coorte. O uso prévio ou concomitante de antibiótico é uma etiologia comum.<sup>66</sup> Além disso, diferenças em amostragem e testes,<sup>67</sup> bem como infecção causada por microrganismos fastidiosos, intracelulares ou de difícil cultura também contribui para EI com cultura negativa. Tem se observado um atraso no diagnóstico clínico e escolha de um regime de antibióticos associados com deterioração hemodinâmica,<sup>66,68</sup> embora haja evidências conflitantes sobre seu impacto sobre a mortalidade.<sup>69</sup> Ainda, deve-se suspeitar de fungos e bactérias fastidiosas, e realizar culturas em meios específicos, considerando-se que uma baixa taxa de crescimento é esperada. Devem ser realizados testes sorológicos para *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp, *Aspergillus* spp., *Mycoplasma pneumonia*, *Brucella* spp. e *Legionella pneumophila*. Testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) para *Tropheryma whipplei*, *Bartonella* spp e fungos (*Candida* spp, *Aspergillus* spp)<sup>57</sup> podem ser realizados, apesar de sua baixa especificidade.<sup>70</sup> Na área da cirurgia, Brandão et al.<sup>71</sup> relataram que a inclusão da análise histopatológica e de PCR em válvulas cardíacas explantadas cirurgicamente foi mais útil no diagnóstico da causa da EI que somente a cultura da válvula.

Assim, uma abordagem sistemática, incluindo história completa do paciente (aspectos geográficos, viagem recente, contato com animais), histopatologia, investigações baseadas na cultura e aspectos moleculares e sorológicos é essencial na prática diária<sup>64</sup> para aumentar a probabilidade de se identificar o agente causal.

## Manejo e desfechos

### Antibióticos

A escolha dos antimicrobianos enquanto se aguarda resultado de culturas, ou quando o microrganismo responsável é conhecido, bem como na EI com cultura negativa, está bem definida e disponível nas diretrizes da ESC e da *American Heart Association*.<sup>72</sup> A terapia é normalmente longa e por via parenteral.

O período de tratamento com antibióticos deve ser calculado a partir do primeiro dia do tratamento efetivo.

Somente em caso de cultura da válvula cirúrgica positiva o tempo de terapia deve ser reiniciado, contando a partir da data da cirurgia; se não, a administração de antibióticos por mais duas semanas parece segura.<sup>46,73</sup> A administração de antibióticos por um longo prazo é a regra, variando de duas a quatro semanas para *Streptococcus* oral em EI de válvula nativa, a seis semanas na infecção por *Enterococcus*; EI de prótese valvar requer um período de tratamento de seis semanas. Isso significa um tempo de internação prolongado para completar o ciclo completo de antibióticos.

A terapia antimicrobiana parenteral ambulatorial (*Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy – OPAT*) é geralmente usada para administração de terapia antimicrobiana parenteral em pelo menos duas doses em dias diferentes sem hospitalização,<sup>74</sup> e tem sido usada em diferentes doenças infecciosas tais como pneumonia, pielonefrite, osteomielite, infecção de pele, diminuindo o tempo de internação. Em relação à EI, diretrizes europeias atuais apoiam o uso de OPAT em pacientes com endocardite após duas semanas de internação e em pacientes cooperativos e clinicamente estáveis (a OPAT pode ser iniciada mais cedo na infecção por *Streptococci* oral nativa ou *Streptococcus bovis*) na presença de um programa ambulatorial bem estabelecido, com avaliação diária por um(a) enfermeiro(a) e semanalmente por um médico experiente.

Contudo, a terapia parenteral ambulatorial também tem limitações: a terapia parenteral prolongada pode ser desafiadora logisticamente, e difícil em caso de usuários de drogas intravenosas ou pacientes com câncer com acesso venoso deficiente. Há poucos estudos investigando o uso de antibióticos orais para completar o ciclo de antibiótico na EI.<sup>75</sup> Após um curto período de terapia tripla de antibióticos intravenosa, ciprofloxacino e rifampicina orais mostraram-se efetivos em um pequeno ensaio com usuários de drogas endovenosas com EI do lado direito não complicada causada por *Staphylococcus*, em que a terapia parenteral não era viável.<sup>76</sup> Um estudo recente, POET,<sup>77</sup> também testou a eficácia e a segurança de se trocar a terapia intravenosa por oral em 400 pacientes estáveis com EI no lado esquerdo do coração. Os autores concluíram que a mudança para o tratamento oral não foi inferior ao regime parenteral contínuo convencional nesses pacientes.

### Cirurgia

A cirurgia tem um papel crucial na EI.<sup>78</sup> A Europa apresenta taxas mais altas de intervenções cirúrgicas na EI em comparação ao restante do mundo. Séries populacionais apresentam taxas entre 15% e 50% (Tabela 1). Nos registros do EURO-ENDO<sup>6</sup> ou ICE,<sup>4</sup> quase metade dos pacientes foram operados.

Vários estudos observacionais concluíram que a cirurgia tem efeito protetor durante a fase ativa da EI.<sup>80–83</sup> Entretanto, nem todos os pacientes com indicação clínica para cirurgia são de fato operados. O registro ICE-PLUS<sup>84</sup> e o estudo GAMES<sup>5</sup> estimaram que aproximadamente um quarto dos pacientes com indicação cirúrgica não foram submetidos à cirurgia. Razões para isso incluíram um prognóstico ruim, instabilidade



hemodinâmica, acidente vascular cerebral, sepse, e morte antes da cirurgia. Ainda, observou-se uma concordância moderada entre a prática clínica e as diretrizes recomendadas em relação às indicações cirúrgicas na EI.<sup>85</sup>

O melhor momento para se realizar a cirurgia ainda é um ponto controverso; o “precoce” e o “tardio” podem ter diferentes traduções. Enquanto diretrizes europeias<sup>57</sup> enfatizam a que a cirurgia deve ser realizada em caráter de emergência (dentro de 24 horas) ou urgência (dentro de poucos dias), diretrizes americanas<sup>42</sup> referem-se à cirurgia “precoce” como aquela realizada durante internação inicial e antes de se completar um ciclo completo de antibióticos. Estudos observacionais mostraram uma redução na mortalidade hospitalar com cirurgia precoce,<sup>83,86,87</sup> e uma meta-análise conduzida em 2016 também demonstrou um papel protetor da cirurgia precoce sobre o prognóstico.

Em relação ao tipo de procedimento na válvula, deve-se fazer uma escolha entre reparo e substituição da válvula. Diretrizes internacionais<sup>88</sup> enfatizam que o reparo da válvula deve ser a opção de escolha em válvulas nativas com envolvimento limitado dos folhetos ou cúspides. Em um estudo populacional<sup>89</sup> referente ao estado de Nova Iorque e ao estado da Califórnia nos EUA, 19% dos pacientes com EI de válvula mitral nativa foram submetidos a reparo da válvula, o que foi associado a uma melhor taxa de sobrevida e menor risco de recorrência. No entanto, tal fato pode não representar a prática na vida real. Por outro lado, se a destruição da válvula nativa for grave, a escolha pelo tipo de prótese deve considerar fatores relacionados ao paciente, tais como idade, adesão a anticoagulantes, e expectativa de vida. De fato, atualmente, não existe evidência sobre a superioridade das biopróteses ou das válvulas mecânicas,<sup>90</sup> uma vez que elas apresentem taxas similares de sobrevida e recorrência de endocardite.<sup>91</sup>

Além disso, vários grupos têm conduzido uma busca contínua por um escore prognóstico ideal para estratificação de risco na cirurgia cardíaca na EI,<sup>92-95</sup> embora nenhum escore de risco atualmente tem se mostrado superior aos demais na EI.<sup>96</sup> A estratificação de risco antes da cirurgia é, no entanto, crucial, e deve levar em consideração o estado clínico, comorbidades, e risco cirúrgico do paciente.<sup>57</sup> Há um papel decisivo da equipe multidisciplinar na abordagem da EI, no encaminhamento do paciente, em tempo hábil, para avaliação cirúrgica e clínica, especialmente em casos de EI do lado esquerdo.<sup>57,69</sup>

A mortalidade pós-cirúrgica varia entre 6 e 29% em estudos observacionais (Tabela 2). Uma meta-análise publicada em 2019 por Varela-Barca<sup>79</sup> identificou os seguintes fatores associados à maior mortalidade após cirurgia: idade, sexo feminino, cirurgia de urgência ou emergência, cirurgia cardíaca prévia, classe NYHA  $\geq$  III, choque cardiogênico, prótese valvar, envolvimento de múltiplas válvulas, insuficiência renal, abscesso perivalvular e infecção por *Staphylococcus aureus*.

Embora as taxas de cirurgia tenderam a aumentar em 7% por década de 1969 a 2000,<sup>61</sup> desde o início deste século, a tendência geral é em direção a estabilidade,<sup>4,8,9,61</sup> mesmo estudos populacionais conduzidos na Espanha<sup>97</sup> e nos EUA<sup>98</sup> terem apresentado taxas crescentes continuamente. Isso provavelmente é resultante das diretrizes científicas recentes, dos avanços contínuos no cuidado intensivo e manejo cirúrgico desses pacientes.

### Mortalidade

A taxa de mortalidade hospitalar varia entre países, de 8 a 40%.<sup>12</sup> Em relação à mortalidade em curto prazo (até 30 dias de acompanhamento) relatada em estudos populacionais nas duas últimas décadas, as taxas variam entre 11 e 25%, enquanto um seguimento de um ano revelou uma taxa de 32% (Tabela 1). Uma meta-análise publicada em 2017<sup>99</sup> incluindo 25 estudos observacionais, estimou uma taxa de mortalidade de curto (seis meses) e longo prazo (até 10 anos) de 20% e 37%, respectivamente. Fernandez-Hildago et al.,<sup>33</sup> Toyoda et al.<sup>11</sup> e Ilhão Moreira et al.<sup>80</sup> relataram uma taxa de mortalidade de cinco anos de 52%, 53% e 43%, e Netzer et al.<sup>100</sup> relataram uma taxa de mortalidade em sete anos de 56%.<sup>100</sup> Apesar dos dados disponíveis revelam uma tendência de um prognóstico ruim desses pacientes, mesmo se sobrevivem à hospitalização por EI ativa.

Vários fatores têm sido associados à mortalidade relacionada ao aumento da EI. Em 2019, uma meta-análise<sup>79</sup> com 16 estudos, incluindo 7484 pacientes, identificou que sexo feminino, cirurgia de urgência ou emergência, cirurgia cardíaca prévia, classe NYHA  $\geq$  III, choque cardiogênico, prótese valvar, comprometimento de múltiplas válvulas, insuficiência renal, abscesso perivalvular e infecção por *Staphylococcus aureus* como marcadores importantes de mortalidade hospitalar.

As causas de morte têm sido pouco abordadas na maioria das séries. Fernandez-Hildago et al.<sup>33</sup> descreveram, em estudo observacional prospectivo do tipo coorte com 438 pacientes com EI, uma taxa de mortalidade hospitalar de 29%, 80% das mortes diretamente relacionadas à EI, enquanto as mortes restantes deveram-se, principalmente, à infecção nosocomial ou hemorragia importante. Registros prospectivos<sup>6,20</sup> identificaram causas cardiovasculares, principalmente insuficiência cardíaca, e sepse, como as principais causas de mortalidade hospitalar nesses pacientes. Causas de mortalidade em longo prazo não foram exploradas.

### Profilaxia da EI

Em 2007 nos EUA,<sup>101</sup> e em 2009 na Europa,<sup>57</sup> as indicações para profilaxia antibiótica foram reduzidas, com importantes limitações quanto ao uso de antibióticos durante procedimentos dentários, e interrupção do tratamento durante procedimentos geniturinários e gastrointestinais. Em 2008, o Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Assistência do Reino Unido<sup>102</sup> emitiu diretrizes abolindo todas as indicações para o uso de profilaxia antibiótica para procedimentos dentários e não dentários.

De acordo com diretrizes europeias,<sup>57</sup> a profilaxia antibiótica deve ser administrada para pacientes de alto risco:

- (1) Pacientes com prótese valvar ou com material de prótese usado para reparo de válvula cardíaca;
- (2) Pacientes com EI prévia;

(3) Pacientes com CC cianótica não tratada, e pacientes com CC com derivações e condutos paliativos, ou outras próteses.

Neste subgrupo de pacientes, a profilaxia antibiótica deve ser usada para procedimentos dentários que requeiram manipulação da região gengival ou periférica dos dentes, ou perfuração da mucosa oral.

Porém, tais decisões não são consensuais entre os países. Países da América Latina, incluindo o Brasil, permanecem conservadores. A profilaxia antibiótica na EI ainda inclui pacientes com doença valvar significativa, tais como válvula aórtica degenerativa ou bicúspide, prolapso da válvula mitral com regurgitação ou doença valvar reumática. Ainda, a profilaxia é usada antes de procedimentos geniturinários ou gastrointestinais que envolvam mucosa em pacientes de alto risco.<sup>103</sup>

### Tendências da incidência e da mortalidade

Em países desenvolvidos como Dinamarca, Itália, Inglaterra, Espanha, Alemanha, Finlândia e Países Baixos, tem se observado uma tendência de aumento da incidência de EI nas duas últimas décadas (Tabela 3). Tal fato pode ser explicado por razões demográficas (por exemplo, envelhecimento populacional), mudanças na etiologia da valvulopatia, número crescente de pacientes com implante de próteses ou dispositivos cardíacos, aumento na sobrevivência de pacientes com doença cardíaca estrutural ou congênita, necessidade de uso prolongado de acesso vascular em diferentes condições clínicas, e avanços nas medidas profiláticas.

Por outro lado, essa tendência não é observada em outros países como França, Austrália, Escócia ou Estados Unidos.<sup>2,9</sup> Essas discrepâncias estão provavelmente relacionadas a diferentes fontes e definição de casos, e timing do impacto da melhoria nos métodos diagnósticos (imagem, microbiologia).

O maior impacto da profilaxia da EI sobre a incidência da EI em pacientes de alto risco (diretrizes da American

Heart Association de 2007<sup>101</sup> e da Sociedade Europeia de Cardiologia em 2009<sup>104</sup>) foi avaliado em diferentes estudos, mas incertezas persistem, conforme mostrou uma metanálise de Khan et al.<sup>105</sup> publicada em 2016. De fato, enquanto alguns autores mostraram um aumento mais evidente na incidência de EI em países como Reino Unido, Alemanha e Holanda (Tabela 3), DeSimone et al.<sup>106</sup> e Duval et al.,<sup>9</sup> dos Estados Unidos e França, respectivamente, não observaram essa tendência. Assim, esforços são necessários para a avaliação do impacto de diretrizes locais e adesão por parte dos médicos sobre a incidência da EI no mundo.

Apesar dos avanços significativos no diagnóstico e no manejo (clínico e cirúrgico) da EI, observa-se estabilidade em relação à mortalidade na maioria das séries populacionais. Exceções foram Itália, onde se observou um aumento,<sup>3,8</sup> e Dinamarca,<sup>1</sup> Espanha,<sup>97</sup> e Estados Unidos,<sup>98</sup> onde registrou-se diminuição da mortalidade. Os registros ICE<sup>4</sup> e EURO-ENDO<sup>6</sup> apresentaram uma taxa de mortalidade moderadamente maior de 18% e 17%, respectivamente, em comparação ao Euro Heart Survey (13%).<sup>20</sup> Finalmente, em 2013, uma meta-análise<sup>12</sup> mostrou uma diminuição na mortalidade hospitalar de 1960 a 1980, com estabilidade desde então.

### Desafios e direcionamentos futuros

No último século, avanços cirúrgicos e clínicos permitiram uma melhora marcante no manejo e prognóstico da EI. Porém, médicos ainda enfrentam desafios diários no manejo desses pacientes (Tabela 4).

A prevenção deveria ser uma prioridade nas políticas de saúde nacionais. Campanhas educacionais a médicos e pacientes são de suma importância e a profilaxia da EI, analisando-se quais pacientes mais se beneficiariam, deve ser otimizada.

Devem ser criados centros especializados reunindo experts em diagnóstico da EI por imagem, doença infecciosa, e

**Tabela 2 – Características de séries cirúrgicas observacionais sobre pacientes com endocardite infecciosa obtidas**

Autores/estudo	País	Delineamento do estudo	Período de tempo	N	Válvula nativa (%)/ Prótese valvar	Taxa de mortalidade (%)
Jassal et al. <sup>115</sup>	EUA	Retrospectivo	1995-2004	91	85,7/14,3	15,4
Bannay et al. <sup>116</sup>	França	Prospectivo	1998-2000	240	67,5/32,5	19,4
Lalani et al. <sup>83</sup>	Multicêntrico	Prospectivo	2000-2005	720	100/0	12,1
Gaca et al. <sup>95</sup>	EUA	Retrospectivo	2002-2008	19543	ND	8,2
Lalani et al. <sup>86</sup>	Multicêntrico	Prospectivo	2000-2005	490	0/100	22
Pang et al. <sup>117</sup>	Singapura	Retrospectivo	2000-2012	191	92,7/7,3	6,3
Machado et al. <sup>118</sup>	Brasil	Prospectivo	2003-2010	64	ND	17
Madeira et al. <sup>94</sup>	Portugal	Retrospectivo	2007-2014	128	75,7/15	16
Olmos et al. <sup>97</sup>	Espanha	Prospectivo	1996-2014	671	60/40	28,6
Pivatto et al. <sup>93</sup>	Brasil	Retrospectivo	2007-2016	107	-/31	29
Varela et al. <sup>119</sup>	Espanha	Retrospectivo	2002-2016	180	62,6/37,5	26,8
Guiomar et al. <sup>120</sup>	Portugal	Retrospectivo	2006-2017	145	68/32	13,1

ICE-PCS: International Collaboration on Endocarditis—Prospective Cohort Study; ND: não disponível.

**Tabela 3 – Evolução das taxas de incidência e mortalidade nos estudos populacionais sobre endocardite infecciosa**

Autores/estudo	País	Período de tempo	Tendência de incidência crescente	Tendência das taxas de cirurgia	Tendência da mortalidade
Fonager et al. <sup>1</sup>	Dinamarca	1980-1997	Sim	ND	Decrescente
Tleyjeh et al. <sup>2</sup>	EUA (Condado de Olmsted)	1970-2000	Não	Estável	Estável
Sy et al. <sup>7</sup>	Austrália (Nova Gales do Sul)	2000-2006	Não	ND	Estável
Fedeli et al. <sup>8</sup>	Itália (Veneto)	2000-2008	Sim	Estável	Crescente
Bikdeli et al. <sup>109</sup>	EUA	1999-2010	Não	ND	Estável
Duval et al. <sup>9</sup>	França (grande Paris, Lorraine e Ródano-Alpes)	Inquérito de um ano (1991, 1999 e 2008)	Não	Aumento de 1991 a 1999. Em seguida, estável.	ND
Dayer et al. <sup>111</sup>	Inglaterra	2000-2013	Sim (mais pronunciada após 2008)	ND	ND
Pant et al. <sup>112</sup>	EUA	2000-2011	Sim (para EI por <i>Streptococcus</i> após 2007)	Aumento 2000-2007/estável 2007-2011	ND
Erichsen et al. <sup>10</sup>	Dinamarca	1994-2011	Sim (em homens e idosos)	ND	ND
Keller et al. <sup>62</sup>	Alemanha	2005-2014	Sim (mais pronunciado após 2009)	ND	Estável
Toyoda et al. <sup>11</sup>	EUA (Califórnia e estado de Nova Iorque)	1998-2013	Não	ND	Estável
Van den Brink et al. <sup>113</sup>	Países Baixos	2005-2011	Sim	ND	ND
Cresti et al. <sup>3</sup>	Itália (Grosseto)	1998-2014	Sim	ND	Aumento leve (p=0,055)
Olmos et al. <sup>97</sup>	Espanha	2003-2014	Sim	Aumento	Decrescente (0,2%/ano)
Ahtela et al. <sup>114</sup>	Finlândia	2005-2014	Sim	ND	Estável
Shah et al. <sup>65</sup>	Escócia	1990-2014	Não (aumento em pacientes >80 anos de idade)	ND	ND
Khan et al. <sup>98</sup>	EUA	2002-2016	ND	Aumento	Decrescente (de 16,7% a 9,7%)

ND: não disponível.

cardiologia, objetivando-se melhores desfechos clínicos e cirúrgicos. Ainda, deve-se estimular a comunicação direta com outros centros. Protocolos de imagem multimodais devem ser estabelecidos, bem como pesquisas sobre melhorias tecnológicas devem ser realizadas. A necessidade de se reduzir o tempo de internação hospitalar, com o estabelecimento de equipes ambulatoriais bem treinadas e pacientes devidamente orientados, o que permitiria a realização de OPAT sempre que possível, também deve ser estimulado pelas instituições.

Estudos baseados em evidência são ainda bem excepcionais e globalmente heterogêneos. De fato, a maioria dos nossos dados foram obtidos de registros, estudos populacionais, e experiências unicêntricas e multicêntricas de país de renda média e alta, o que leva a um possível viés de seleção ao considerar a realidade mundial. Ensaios controlados randomizados devem ser realizados para fornecer mais evidências acerca do momento adequado para cirurgia, esquemas de antibióticos, o efeito da terapia clínica adjuvante durante tratamento ativo da IE e uso de material prostético menos vulnerável à adesão por bactérias.

Um comentário final sobre o uso de redes de inteligência artificial atualmente desenvolvidas em centros de grande porte,<sup>107</sup> que permitirá uma estimativa precisa do risco de complicações e do momento ideal para cirurgia, levando a um melhor prognóstico do paciente.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Sousa C, Pinto F; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Sousa C; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pinto F.

### Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.



Tabela 4 – Principais desafios atuais da endocardite infecciosa

Área principal	Desafios
Prevenção	- profilaxia da EI (uso de indicações mais restritas ou mais amplas) - conhecimento por parte de médicos e pacientes
Diagnóstico	- critérios - culturas de sangue negativas - dispositivos e próteses cardíacas – valor do teste de imagem
Terapia clínica	- evidência robusta (ensaios clínicos randomizados controlados) - uso de terapia antimicrobiana parenteral ambulatorial
Cirurgia	- evidência robusta (ensaios clínicos randomizados controlados) - timing - reparo <i>versus</i> substituição de válvula (expertise técnica) - em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico - em usuários de drogas intravenosas - na endocardite de próteses (“sempre” <i>versus</i> “ocasionalmente”)
Manejo	- equipe de cardiologia <i>versus</i> equipe multidisciplinar - centros de referência

El: endocardite infecciosa.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Catarina Sousa pela Universidade de Lisboa.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

## Referências

- Fonager K, Lindberg J, Thulstrup AM, Pedersen L, Schönheyder HC, Sørensen HT. Incidence and Short-Term Prognosis of Infective Endocarditis in Denmark, 1980-1997. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(1):27-30. doi: 10.1080/0036554021000026993.
- Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, Anavekar NS, Ghomrawi HM, Mirzoyev Z, et al. Temporal Trends in Infective Endocarditis: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA.* 2005;293(24):3022-8. doi: 10.1001/jama.293.24.3022.
- Cresti A, Chiavarelli M, Scalse M, Nencioni C, Valentini S, Guerrini F, et al. Epidemiological and Mortality Trends in Infective Endocarditis, a 17-Year Population-Based Prospective Study. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(1):27-35. doi: 10.21037/cdt.2016.08.09.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, et al. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009;169(5):463-73. doi: 10.1001/archinternmed.2008.603.
- Muñoz P, Kestler M, Alarcon A, Miro JM, Bermejo J, Rodríguez-Abella H, et al. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(43):e1816. doi: 10.1097/MD.0000000000001816.
- Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical Presentation, Aetiology and Outcome of Infective Endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European Infective Endocarditis) Registry: A Prospective Cohort Study. *Eur Heart J.* 2019;40(39):3222-32. doi: 10.1093/eurheartj/ehz620.
- Sy RW, Kritharides L. Health Care Exposure and Age in Infective Endocarditis: Results of a Contemporary Population-Based Profile of 1536 Patients in Australia. *Eur Heart J.* 2010;31(15):1890-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehq110.
- Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, Pellizzer G, Spolaore P. Increasing Incidence and Mortality of Infective Endocarditis: A Population-Based Study Through a Record-Linkage System. *BMC Infect Dis.* 2011;11:48. doi: 10.1186/1471-2334-11-48.
- Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia JF, Moing V, 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(22):1968-76. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.029.
- Erichsen P, Cislason GH, Bruun NE. The Increasing Incidence of Infective Endocarditis in Denmark, 1994-2011. *Eur J Intern Med.* 2016;35:95-9. doi: 10.1016/j.ejim.2016.05.021.
- Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijs AC, Adams DH, Egorova NN. Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. *JAMA.* 2017;317(16):1652-60. doi: 10.1001/jama.2017.4287.
- Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, et al. Infective Endocarditis Epidemiology Over Five Decades: A Systematic Review. *PLoS One.* 2013;8(12):e82665. doi: 10.1371/journal.pone.0082665.
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of Valvular Heart Diseases: A Population-Based Study. *Lancet.* 2006;368(9540):1005-11. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8.
- Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A Prospective Survey of Patients with Valvular Heart Disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24(13):1231-43. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00201-x.
- Iung B, Vahanian A. Epidemiology of Acquired Valvular Heart Disease. *Can J Cardiol.* 2014;30(9):962-70. doi: 10.1016/j.cjca.2014.03.022.
- Rheumatic fever and rheumatic heart disease. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2004;923:1-122.
- Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. *N Engl J Med.* 2017;377(8):713-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603693.
- Figueiredo ET, Azevedo L, Rezende ML, Alves CG. Rheumatic Fever: A Disease Without Color. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(3):345-54. doi: 10.5935/abc.20190141.

19. Glaser N, Jackson V, Holzmann MJ, Franco-Cereceda A, Sartipy U. Prosthetic Valve Endocarditis After Surgical Aortic Valve Replacement. *Circulation*. 2017;136(3):329-31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028783.
20. Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, Baron C, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf CH, et al. Infective Endocarditis in Europe: Lessons from the Euro Heart Survey. *Heart*. 2005;91(5):571-5. doi: 10.1136/hrt.2003.032128.
21. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391.
22. Ando T, Ashraf S, Villablanca PA, Telila TA, Takagi H, Grines CL, et al. Meta-Analysis Comparing the Incidence of Infective Endocarditis Following Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol*. 2019;123(5):827-32. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.11.031.
23. Athan E, Chu VH, Tattevin P, Selton-Suty C, Jones P, Naber C, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Infective Endocarditis Involving Implantable Cardiac Devices. *JAMA*. 2012;307(16):1727-35. doi: 10.1001/jama.2012.497.
24. Fernandes A, Cassandra M, Trigo J, Nascimento J, Cachulo MC, Providência R, et al. Cardiac Device Infection: Review Based in the Experience of a Single Center. *Rev Port Cardiol*. 2016;35(6):351-8. doi: 10.1016/j.repc.2015.12.005.
25. Morris CD, Reller MD, Menashe VD. Thirty-Year Incidence of Infective Endocarditis After Surgery for Congenital Heart Defect. *JAMA*. 1998;279(8):599-603. doi: 10.1001/jama.279.8.599.
26. Moore B, Cao J, Kotchetkova I, Celestmajer DS. Incidence, Predictors and Outcomes of Infective Endocarditis in a Contemporary Adult Congenital Heart Disease Population. *Int J Cardiol*. 2017;249:161-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.08.035.
27. Cahill TJ, Jewell PD, Denne L, Franklin RC, Frigiola A, Orchard E, et al. Contemporary Epidemiology of Infective Endocarditis in Patients with Congenital Heart Disease: A UK Prospective Study. *Am Heart J*. 2019;215:70-7. doi: 10.1016/j.ahj.2019.05.014.
28. Feliciano JG, Agapito A, Branco LM, Sousa L, Pelicano N, Fiarresga AF, et al. Infective Endocarditis in Adolescents and Adults with Congenital Heart Disease: Clinical and Echocardiographic Data. *Eur J Echocardiogr*. 2005;6(Suppl 1):56. doi: 10.1016/S1525-2167(05)80206-9.
29. Shih CJ, Chu H, Chao PW, Lee YJ, Kuo SC, Li SY, et al. Long-Term Clinical Outcome of Major Adverse Cardiac Events in Survivors of Infective Endocarditis: A Nationwide Population-Based Study. *Circulation*. 2014;130(19):1684-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012717.
30. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh RK, et al. Repeat Infective Endocarditis: Differentiating Relapse from Reinfection. *Clin Infect Dis*. 2005;41(3):406-9. doi: 10.1086/431590.
31. Mansur AJ, Bó CMD, Fukushima JT, Issa VS, Grinberg M, Pomerantzeff PM. Relapses, Recurrences, Valve Replacements, and Mortality During the Long-Term Follow-up After Infective Endocarditis. *Am Heart J*. 2001;141(1):78-86. doi: 10.1067/mhj.2001.111952.
32. Castillo JC, Anguita MP, Ramírez A, Siles JR, Torres F, Mesa D, et al. Long Term Outcome of Infective Endocarditis in Patients Who Were Not Drug Addicts: A 10 Year Study. *Heart*. 2000;83(5):525-30. doi: 10.1136/heart.83.5.525.
33. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Galiñanes M, et al. Immediate and Long-Term Outcome of Left-Sided Infective Endocarditis. A 12-Year Prospective Study from a Contemporary Cohort in a Referral Hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(12):522-30. doi: 10.1111/1469-0691.12033.
34. Thuny F, Giorgi R, Habachi R, Ansaldi S, Dolley Y, Casalta JP, et al. Excess Mortality and Morbidity in Patients Surviving Infective Endocarditis. *Am Heart J*. 2012;164(1):94-101. doi: 10.1016/j.ahj.2012.04.003.
35. Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Metsärinne K, Engblom E, et al. Long-Term Outcome of Infective Endocarditis: A Study on Patients Surviving Over One Year After the Initial Episode Treated in a Finnish Teaching Hospital During 25 Years. *BMC Infect Dis*. 2008;8:49. doi: 10.1186/1471-2334-8-49.
36. Thornhill MH, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Chambers JB, Lockhart PB, et al. Quantifying Infective Endocarditis Risk in Patients with Predisposing Cardiac Conditions. *Eur Heart J*. 2018;39(7):586-95. doi: 10.1093/eurheartj/ehx655.
37. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Drug-Related Infectious Diseases in Europe. Lisboa: EMCDDA; 2019.
38. Safdar N, Maki DG. Risk of Catheter-Related Bloodstream Infection with Peripherally Inserted Central Venous Catheters Used in Hospitalized Patients. *Chest*. 2005;128(2):489-95. doi: 10.1378/chest.128.2.489.
39. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, Ivanova R, Gálvez J, Ruiz J, et al. Healthcare-Associated Infective Endocarditis: An Undesirable Effect of Healthcare Universalization. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(11):1683-90. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.03043.x.
40. Francischetto O, Silva LA, Senna KM, Vasques MR, Barbosa GF, Weksler C, et al. Healthcare-Associated Infective Endocarditis: A Case Series in a Referral Hospital from 2006 to 2011. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(4):292-8. doi: 10.5935/abc.20140126.
41. Martín-Dávila P, Fortún J, Navas E, Cobo J, Jiménez-Mena M, Moya JL, et al. Nosocomial Endocarditis in a Tertiary Hospital: An Increasing Trend in Native Valve Cases. *Chest*. 2005;128(2):772-9. doi: 10.1378/chest.128.2.772.
42. Habib G, Gouriet F, Casalta JP. Infective Endocarditis in Injection Drug Users: A Recurrent Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(5):571-2. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.081.
43. Chaudry MS, Carlson N, Gislason GH, Kamper AL, Rix M, Fowler VG Jr, et al. Risk of Infective Endocarditis in Patients with End Stage Renal Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(11):1814-22. doi: 10.2215/CJN.02320317.
44. McCarthy JT, Steckelberg JM. Infective Endocarditis in Patients Receiving Long-Term Hemodialysis. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(10):1008-14. doi: 10.4065/75.10.1008.
45. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, et al. Risk Factors for Infective Endocarditis: Oral Hygiene and Nondental Exposures. *Circulation*. 2000;102(23):2842-8. doi: 10.1161/01.cir.102.23.2842.
46. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(3):325-44. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.066.
47. Fernández-Cruz A, Muñoz P, Sandoval C, Fariñas C, Gutiérrez-Cuadra M, Pulido JMP, et al. Infective Endocarditis in Patients with Cancer: A Consequence of Invasive Procedures or a Harbinger of Neoplasia? A Prospective, Multicenter Cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(38):e7913. doi: 10.1097/MD.0000000000007913.
48. Sun LM, Wu JN, Lin CL, Day JD, Liang JA, Liou LR, et al. Infective Endocarditis and Cancer Risk: A Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(12):e3198. doi: 10.1097/MD.0000000000003198.
49. Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, Michalowicz BS, Noll J, Bahrani-Mougeot FK, et al. Poor Oral Hygiene as a Risk Factor for Infective Endocarditis-Related Bacteremia. *J Am Dent Assoc*. 2009;140(10):1238-44. doi: 10.14219/jada.archive.2009.0046.
50. Shapiro SM, Young E, Guzman S, Ward J, Chiu CY, Ginzton LE, et al. Transesophageal Echocardiography in Diagnosis of Infective Endocarditis. *Chest*. 1994;105(2):377-82. doi: 10.1378/chest.105.2.377.
51. Chirillo F, Pedrocco A, Leo A, Bruni A, Totis O, Meneghetti P, et al. Impact of harmonic Imaging on Transthoracic Echocardiographic Identification of Infective Endocarditis and its Complications. *Heart*. 2005;91(3):329-33. doi: 10.1136/hrt.2003.031583.
52. Jassal DS, Aminbakhsh A, Fang T, Shaikh N, Embil JM, Mackenzie GS, et al. Diagnostic Value of Harmonic Transthoracic Echocardiography in Native Valve Infective Endocarditis: Comparison with Transesophageal Echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007;5:20. doi: 10.1186/1476-7120-5-20.

53. Pfister R, Betton Y, Freyhaus HT, Jung N, Baldus S, Michels G. Three-Dimensional Compared to Two-Dimensional Transesophageal Echocardiography for Diagnosis of Infective Endocarditis. *Infection*. 2016;44(6):725-31. doi: 10.1007/s15010-016-0908-9.
54. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantz PM, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated Echocardiographic Examinations of Patients with Suspected Infective Endocarditis. *Heart*. 2004;90(9):1020-4. doi: 10.1136/hrt.2003.025585.
55. Sarrazin JF, Philippon F, Trottier M, Tessier M. Role of Radionuclide Imaging for Diagnosis of Device and Prosthetic Valve Infections. *World J Cardiol*. 2016;8(9):534-46. doi: 10.4330/wjcv.v8.i9.534.
56. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonier L, et al. Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Diagnosis of Prosthetic Valve Endocarditis: Increased Valvular 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake as a Novel Major Criterion. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2374-82. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.092.
57. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Infective Endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319.
58. Gonçalves J. Endocardite Infecçiosa. Sete décadas de Evolução. *Acta Med Port*. 1979;1(2):267-77.
59. McCartney AC. Changing Trends in Infective Endocarditis. *J Clin Pathol*. 1992;45(11):945-8. doi: 10.1136/jcp.45.11.945.
60. Pelletier LL Jr, Petersdorf RG. Infective Endocarditis: A Review of 125 Cases from the University of Washington Hospitals, 1963-72. *Medicine (Baltimore)*. 1977;56(4):287-313.
61. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CC, Bailey KR, Steckelberg JM, et al. A Systematic Review of Population-Based Studies of Infective Endocarditis. *Chest*. 2007;132(3):1025-35. doi: 10.1378/chest.06-2048.
62. Keller K, von Bardeleben RS, Ostad MA, Hobohm L, Munzel T, Konstantinides S, et al. Temporal Trends in the Prevalence of Infective Endocarditis in Germany Between 2005 and 2014. *Am J Cardiol*. 2017;119(2):317-22. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.09.035.
63. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of Embolism and Death in Infective Endocarditis: Prognostic Value of Echocardiography: A Prospective Multicenter Study. *Circulation*. 2005;112(1):69-75. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.493155.
64. Vogkou CT, Vlachogiannis NI, Palaiodimos L, Kousoulis AA. The Causative Agents in Infective Endocarditis: A Systematic Review Comprising 33,214 Cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(8):1227-45. doi: 10.1007/s10096-016-2660-6.
65. Shah ASV, McAllister DA, Gallacher P, Astengo F, Pérez JAR, Hall J, et al. Incidence, Microbiology, and Outcomes in Patients Hospitalized with Infective Endocarditis. *Circulation*. 2020;141(25):2067-77. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044913.
66. Lamas CC, Fournier PE, Zappa M, Brandão TJ, Januário-da-Silva CA, Correia MG, et al. Diagnosis of Blood Culture-Negative Endocarditis and Clinical Comparison Between Blood Culture-Negative and Blood Culture-Positive Cases. *Infection*. 2016;44(4):459-66. doi: 10.1007/s15010-015-0863-x.
67. Fournier PE, Gouriet F, Casalta JP, Lepidi H, Chaudet H, Thuny F, et al. Blood Culture-Negative Endocarditis: Improving the Diagnostic Yield Using New Diagnostic Tools. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(47):e8392. doi: 10.1097/MD.0000000000008392.
68. Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Ferrera C, García-Arribas D, et al. The Evolving Nature of Infective Endocarditis in Spain: A Population-Based Study (2003 to 2014). *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(22):2795-804. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.005.
69. Lamas CC. Endocardite Infecçiosa: Ainda uma Doença Mortal. *Arq Bras Cardiol*. 2019;114(1):9-11. doi: 10.36660/abc.20190809.
70. Fournier PE, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta JP, Arzouni JP, et al. Comprehensive Diagnostic Strategy for Blood Culture-Negative Endocarditis: A Prospective Study of 819 New Cases. *Clin Infect Dis*. 2010;51(2):131-40. doi: 10.1086/653675.
71. Brandão TJ, Januário-da-Silva CA, Correia MG, Zappa M, Abrantes JA, Dantas AM, et al. Histopathology of Valves in Infective Endocarditis, Diagnostic Criteria and Treatment Considerations. *Infection*. 2017;45(2):199-207. doi: 10.1007/s15010-016-0953-4.
72. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(15):1435-86. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296.
73. Morris AJ, Drinković D, Pottumarthy S, MacCulloch D, Kerr AR, West T. Bacteriological Outcome After Valve Surgery for Active Infective Endocarditis: Implications for Duration of Treatment After Surgery. *Clin Infect Dis*. 2005;41(2):187-94. doi: 10.1086/430908.
74. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, et al. Practice Guidelines for Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. IDSA Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2004;38(12):1651-72. doi: 10.1086/420939.
75. Al-Omari A, Cameron DW, Lee C, Corrales-Medina VF. Oral antibiotic therapy for the treatment of infective endocarditis: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2014;14:140. doi: 10.1186/1471-2334-14-140.
76. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ, et al. Oral Antibiotic Treatment of Right-Sided Staphylococcal Endocarditis in Injection Drug Users: Prospective Randomized Comparison with Parenteral Therapy. *Am J Med*. 1996;101(1):68-76. doi: 10.1016/s0002-9343(96)00070-8.
77. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, et al. Partial Oral Versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380(5):415-24. doi: 10.1056/NEJMoa1808312.
78. Antunes MJ, Saraiva JC. Is the Role of Surgery in Infective Endocarditis Changing? *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2018;37(5):395-7. doi: 10.1016/j.repc.2017.09.021.
79. Varela Barca L, Elorza EN, Fernández-Hidalgo N, Mur JLM, García AM, Fernández-Felix BM, et al. Prognostic Factors of Mortality After Surgery in Infective Endocarditis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Infection*. 2019;47(6):879-95. doi: 10.1007/s15010-019-01338-x.
80. Ilhão Moreira R, Cruz MC, Branco LM, Galrinho A, Coutinho Miranda L, Fragata J, et al. Infective Endocarditis: Surgical Management and Prognostic Predictors. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2018;37(5):387-94. doi: 10.1016/j.repc.2017.08.007.
81. Ferreira JP, Gomes F, Rodrigues P, Abreu MA, Maia JM, Bettencourt P, et al. Left-Sided Infective Endocarditis: Analysis of in-Hospital and Medium-Term Outcome and Predictors of Mortality. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(10):777-84. doi: 10.1016/j.repc.2012.11.015.
82. Yun SC, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Song JM, et al. Early Surgery Versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2466-73. doi: 10.1056/NEJMoa1112843.
83. Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, Lasca O, Naber C, Fowler VG Jr, et al. Analysis of the Impact of Early Surgery on in-Hospital Mortality of Native Valve Endocarditis: Use of Propensity Score and Instrumental Variable Methods to Adjust for Treatment-Selection Bias. *Circulation*. 2010;121(8):1005-13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.864488.
84. Chu VH, Park LP, Athan E, Delahaye F, Freiburger T, Lamas C, et al. Association Between Surgical Indications, Operative Risk, and Clinical Outcome in Infective Endocarditis: A Prospective Study from the International Collaboration on Endocarditis. *Circulation*. 2015;131(2):131-40. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012461.
85. Iung B, Doco-Lecompte T, Chocron S, Strady C, Delahaye F, Moing VL, et al. Cardiac Surgery During the Acute Phase of Infective Endocarditis: Discrepancies BETWEEN European Society of Cardiology Guidelines and Practices. *Eur Heart J*. 2016;37(10):840-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv650.

86. Lalani T, Chu VH, Park LP, Cecchi E, Corey GR, Durante-Mangoni E, et al. In-Hospital and 1-Year Mortality in Patients Undergoing Early Surgery for Prosthetic Valve Endocarditis. *JAMA Intern Med.* 2013;173(16):1495-504. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.8203.
87. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med.* 2012 Jun 28;366(26):2466-73. doi: 10.1056/NEJMoa1112843.
88. Pettersson GB, Hussain ST. Current AATS Guidelines on Surgical Treatment of Infective Endocarditis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2019;8(6):630-44. doi: 10.21037/acs.2019.10.05.
89. Toyoda N, Itagaki S, Egorova NN, Tannous H, Anyanwu AC, El-Eshmawi A, et al. Real-World Outcomes of Surgery for Native Mitral Valve Endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(6):1906-12.e9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.07.077.
90. Antunes MJ. The Role of Surgery in Infective Endocarditis Revisited. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2020;39(3):151-3. doi: 10.1016/j.repc.2020.03.009.
91. Toyoda N, Itagaki S, Tannous H, Egorova NN, Chikwe J. Bioprosthetic Versus Mechanical Valve Replacement for Infective Endocarditis: Focus on Recurrence Rates. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(1):99-106. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.12.046.
92. Martins A. Avaliação de Desempenho de Escores de Prognóstico de Cirurgia Cardíaca em Pacientes Submetidos à Troca Valvar por Endocardite Infecçiosa no Instituto Nacional de Cardiologia, anos de 2006 a 2016. 2016 [dissertation]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Cardiologia; 2016.
93. Pivatto F Jr, Bellagamba CCA, Pianca EG, Fernandes FS, Butzke M, Busato SB, Gus M, et al. Analysis of Risk Scores to Predict Mortality in Patients Undergoing Cardiac Surgery for Endocarditis. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(3):518-24. doi: 10.36660/abc.20190050.
94. Madeira S, Rodrigues R, Tralhão A, Santos M, Almeida C, Marques M, et al. Assessment of Perioperative Mortality Risk in Patients with Infective Endocarditis Undergoing Cardiac Surgery: Performance of the EuroSCORE I and II Logistic Models. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;22(2):141-8. doi: 10.1093/icvts/ivv304.
95. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, O'Brien S, Rankin JS, Brennan JM, et al. Outcomes for Endocarditis Surgery in North America: A Simplified Risk Scoring System. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(1):98-106.1-2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.09.016.
96. Martins ABB, Lamas CDC. Prognostic Scores for Mortality in Cardiac Surgery for Infective Endocarditis. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(3):525-9. doi: 10.36660/abc.20200070.
97. Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Ferrera C, García-Arribas D, Pérez-García CN, San Román JA, Maroto L, Macaya C, Elola FJ. The Evolving Nature of Infective Endocarditis in Spain: A Population-Based Study (2003 to 2014). *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(22):2795-2804. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.005.
98. Khan MZ, Munir MB, Khan MU, Khan SU, Benjamin MM, Balla S. Contemporary Trends in Native Valve Infective Endocarditis in United States (from the National Inpatient Sample Database). *Am J Cardiol.* 2020;125(11):1678-87. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.02.035.
99. Abegaz TM, Bhagavathula AS, Gebreyohannes EA, Mekonnen AB, Abebe TB. Short- and Long-Term Outcomes in Infective Endocarditis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):291. doi: 10.1186/s12872-017-0729-5.
100. Netzer RO, Altwegg SC, Zollinger E, Täuber M, Carrel T, Seiler C. Infective Endocarditis: Determinants of Long Term Outcome. *Heart.* 2002;88(1):61-6. doi: 10.1136/heart.88.1.61.
101. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of Infective Endocarditis: Guidelines from the American Heart Association: A Guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2007;116(15):1736-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095.
102. National Institute for Health and Care Excellence. Prophylaxis Against Infective Endocarditis. London: NICE; 2017.
103. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Update of the Brazilian Guidelines for Valvular Heart Disease - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(4):720-75. doi: 10.36660/abc.20201047.
104. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J.* 2009;30(19):2369-413. doi: 10.1093/eurheartj/ehp285.
105. Khan O, Shafi AM, Timmis A. International Guideline Changes and the Incidence of Infective Endocarditis: A Systematic Review. *Open Heart.* 2016;3(2):e000498. doi: 10.1136/openhrt-2016-000498.
106. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Sa DDC, Anavekar NS, Lahr BD, Sohail MR, et al. Temporal Trends in Infective Endocarditis Epidemiology from 2007 to 2013 in Olmsted County, MN. *Am Heart J.* 2015;170(4):830-6. doi: 10.1016/j.ahj.2015.07.007.
107. Hubers SA, DeSimone DC, Gersh BJ, Anavekar NS. Infective Endocarditis: A Contemporary Review. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(5):982-97. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.12.008.
108. Selton-Suty C, Célard M, Moing VL, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Lung B, et al. Preeminence of Staphylococcus Aureus in Infective Endocarditis: A 1-year Population-Based Survey. *Clin Infect Dis.* 2012;54(9):1230-9. doi: 10.1093/cid/cis199.
109. Bickdeli B, Wang Y, Kim N, Desai MM, Quagliarello V, Krumholz HM. Trends in Hospitalization Rates and Outcomes of Endocarditis Among Medicare Beneficiaries. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(23):2217-26. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.071.
110. Ternhag A, Cederström A, Törner A, Westling K. A Nationwide Cohort Study of Mortality Risk and Long-Term Prognosis in Infective Endocarditis in Sweden. *PLoS One.* 2013;8(7):e67519. doi: 10.1371/journal.pone.0067519.
111. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of Infective Endocarditis in England, 2000-13: A Secular Trend, Interrupted Time-Series Analysis. *Lancet.* 2015;385(9974):1219-28. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62007-9.
112. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, et al. Trends in Infective Endocarditis Incidence, Microbiology, and Valve Replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(19):2070-6. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.518.
113. van den Brink FS, Swaans MJ, Hoogendijk MG, Alipour A, Kelder JC, Jaarsma W, et al. Increased Incidence of Infective Endocarditis after the 2009 European Society of Cardiology Guideline Update: A Nationwide Study in the Netherlands. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2017;3(2):141-7. doi: 10.1093/ehjqcco/qcw039.
114. Ahtela E, Oksi J, Porela P, Ekström T, Rautava P, Kytö V. Trends in Occurrence and 30-day Mortality of Infective Endocarditis in Adults: Population-Based Registry Study in Finland. *BMJ Open.* 2019;9(4):e026811. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026811.
115. Jassal DS, Neilan TG, Pradhan AD, Lynch KE, Vlahakes G, Agnihotri AK, et al. Surgical Management of Infective Endocarditis: Early Predictors of Short-Term Morbidity and Mortality. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(2):524-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.02.023.
116. Bannay A, Hoen B, Duval X, Obadia JF, Selton-Suty C, Moing VL, et al. The Impact of Valve Surgery on Short- and Long-Term Mortality in Left-Sided Infective Endocarditis: Do Differences in Methodological Approaches Explain Previous Conflicting Results? *Eur Heart J.* 2011;32(16):2003-15. doi: 10.1093/eurheartj/ehp008.

117. Pang PY, Sin YK, Lim CH, Tan TE, Lim SL, Chao VT, et al. Surgical Management of Infective Endocarditis: An Analysis of Early and Late Outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47(5):826-32. doi: 10.1093/ejcts/ezu281.
118. Machado MN, Nakazone MA, Murad JA Jr, Maia LN. Surgical Treatment for Infective Endocarditis and Hospital Mortality in a Brazilian Single-Center. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2013;28(1):29-35. doi: 10.5935/1678-9741.20130006.
119. Varela L, López-Menéndez J, Redondo A, Fajardo ER, Miguelena J, Centella T, et al. Mortality Risk Prediction in Infective Endocarditis Surgery: Reliability Analysis of Specific Scores. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(5):1049-54. doi: 10.1093/ejcts/ezx428.
120. Guiomar N, Vaz-da-Silva M, Mbala D, Sousa-Pinto B, Monteiro JP, Ponce P, et al. Cardiac Surgery in Infective Endocarditis and Predictors of in-Hospital Mortality. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2020;39(3):137-149. doi: 10.1016/j.repc.2019.08.009.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons