

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

JOSÉ LUCAS FERREIRA MARQUES GALVÃO

**ENDOCARDITE INFECCIOSA: UMA REVISÃO DO
MICRORGANISMO AO TRATAMENTO**

João Pessoa/PB

2016

JOSÉ LUCAS FERREIRA MARQUES GALVÃO

**ENDOCARDITE INFECCIOSA: UMA REVISÃO DO
MICROORGANISMO AO TRATAMENTO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do curso de Graduação em Farmácia da
Universidade Federal da Paraíba como exigência
parcial para obtenção do título de bacharel em
farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Adalberto Coelho da Costa

João Pessoa/PB

2016

I.

II. **G182e Galvão, José Lucas Ferreira Marques.**

III.

Endocardite infecciosa: uma revisão do microrganismo ao tratamento/ José Lucas Ferreira Marques Galvão. -- João Pessoa, 2016.

46f.: il. -

Orientador: Adalberto Coelho da Costa.
Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Endocardite infecciosa. 2. Bactérias. 3. Diagnóstico. 4.
Tratamento.

JOSÉ LUCAS FERREIRA MARQUES GALVÃO

**ENDOCARDITE INFECCIOSA: UMA REVISÃO DO
MICRORGANISMO AO TRATAMENTO**

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Adalberto Coelho da Costa (**Orientador**)

Profa. MSc. Alba Fracinete Caiaffo Costa (**Examinadora**)

MSc. Paula Benvindo Ferreira (**Examinadora**)

João Pessoa/PB

2016

Dedicatória

Aos meus pais, pelo carinho e confiança incondicional.

Aos meus irmãos José Guilherme e Aurélio Neto, que
sempre estiveram ao meu lado durante toda essa
caminhada, tanto presente quanto distante.

A minha querida e amada Vovó Rita, eu sei que onde a
senhora estiver, estará sempre olhando por mim.

A minha inesquecível Tia Lena, essa vitória também é
parte sua.

Dedico.

Agradecimentos

A *Deus*, por ser minha fortaleza, proporcionando sabedoria, paciência e fé para alcançar meus objetivos.

Aos meus pais, *Gilda e Rosalvo*, por nunca terem desistido de mim e por terem feito de tudo para que eu fosse o homem que hoje sou, sem nunca me desamparar ou faltar.

Aos meus dois irmãos, por estarem presentes em todos os momentos importantes da minha vida, em especial *José Guilherme*, companheiro para todos os momentos, de profissão, de filmes, de música, de vida e que me mostrou o caminho para a realização desse curso de Farmácia.

Ao meu irmão de sangue, amigo-irmão, companheiro *Danilo Duarte*, que sempre esteve ao meu lado em todos os bons e ruins momentos da minha vida e que nunca me deixou faltar carinho, compreensão, amor, boas risadas e o principal Amizade. Obrigado mesmo do fundo do meu coração.

Ao meu orientador *Abalberto Coelho da Costa* pela confiança, conversas animadas e compreensão nessa reta final do curso e o principal pelos ensinamentos profissionais e conselhos para vida.

A minha querida cunhada *Alynnne Carvalho*, por ter me proporcionado momentos felizes desde o início do curso até os dias de hoje. Muitíssimo obrigado. Te adoro.

A minha querida irmã de curso *Lyvia Layanne*, o quanto você é e sempre será importante para mim, Deus te colocou na minha vida não foi por acaso, tenho um anjo da guarda me protegendo desde o início do curso até hoje. Obrigado por ter me proporcionado grandes momentos de felicidades, de companheirismo, de ensinamentos, de broncas, de risadas e de Amizade. Te amo muito.

A *Liga dos Topíssimos*, uma amizade que foi construída, cresceu e se firmou a cada dia que se passava nesses últimos períodos do curso. Agradeço muito pelos momentos de farras, estudos, conversas, risadas. Cada um tem um lugar especial no meu coração: *Hídna Cunha, Fiama Figueiredo, Renata Albuquerque, Jéssica Pinheiro, Fernando Neto e Filipe Moreira*.

Aos meus amigos e companheiros de Iniciação Científica, *Paula Benvindo, Italo Rossi, Joedna Cavalcante, Renata Sampaio e Millena Medeiros*, pelos grandes ensinamentos na pesquisa científica, conselhos para vida, risadas e pela linda Amizade que construí com cada um de vocês. Obrigado de coração.

Aos meus queridos amigos-irmãos da minha Sousa, por sempre celebrarem meus retornos com os mais sinceros dos sorrisos, abraços, comemorações e viagens. Vocês sempre serão indispensáveis.

A todos os professores do curso, que foram importantes na minha vida acadêmica e que além do aprendizado me transmitiram conselhos para a vida toda. Agradeço a todos vocês que não mediram esforços em ajudar e acompanhar minha formação.

À minha família, por todo o orgulho transmitido em cada olhar confiante desde que eu fui aprovado no vestibular. Vocês são minha história.

À banca examinadora, nas pessoas de *Paula Benvindo Ferreira e Alba Francinete Caiaffo Costa*. Meus sinceros agradecimentos por sua disponibilidade e pelo enriquecimento da realização desta tão sonhada conquista.

Muito obrigado!

RESUMO

GALVÃO, J.L.F.M. **Endocardite infecciosa: uma revisão do microrganismo ao tratamento.** Monografia (Graduação). f 46. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2016.

Endocardite infecciosa (EI) é uma doença em que patógenos invadem as superfícies endocárdicas, produzindo inflamação e danos. É decorrente de uma infecção por fungos, vírus e principalmente por bactérias. Essa infecção por bactérias pode estar relacionada com a bacteremia decorrente de procedimentos médicos em determinados pacientes com condições cardíacas diversas. A endocardite infecciosa pode aparecer na sua forma aguda ou subaguda, sua sintomatologia é vaga e insidiosa e trata-se de uma doença grave que ao ser deixada sem tratamento poderá levar a morte. No quadro infeccioso da doença os principais agentes microbiológicos, dentro do arsenal de bactérias, que podem causar a doença é *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus viridans*. O perfil dessa doença vem se modificando nas últimas décadas em todo o mundo, conseqüentemente o objetivo principal desse trabalho é trazer novas informações da literatura científica, atualizando assim o conhecimento a respeito dessa enfermidade. Com relação ao seu diagnóstico e tratamento, os critérios de Duke ganham um grande destaque para o diagnóstico clínico da doença e as hemoculturas são pontos chaves para o diagnóstico laboratorial. Já para o tratamento, o método cirúrgico está se sobressaindo com relação à antibioticoterapia do paciente, mesmo assim este ainda continua sendo um dos métodos mais eficazes para a cura da doença, isso quando o paciente rapidamente é diagnosticado com a EI. Desta forma, o presente estudo, não esgota os conhecimentos acerca do tema, mas pode contribuir para o processo de educação dos profissionais de saúde que atuem neste segmento, bem como melhorar a formação de uma base de dados consistente sobre o tema abordado.

PALAVRAS-CHAVES: endocardite infecciosa, bactérias, diagnóstico, tratamento.

ABSTRACT

GALVÃO, J. L. F. M. **Infective endocarditis: a review of the microorganism treatment.** Monograph (Graduation). Federal University of Paraíba, João Pessoa, 2016.

Infective endocarditis (IE) is a disease in which pathogens invade the endocardial surfaces, producing inflammation and damage. It is due to an infection by fungi, viruses and mainly by bacteria. This bacterial infection may be related to bacteremia due to medical procedures in certain patients with diverse cardiac conditions. Infective endocarditis may appear in its acute or subacute form, its symptomatology is vague and insidious and it is a serious illness that when left untreated may lead to death. In the infectious disease the main microbiological agents within the bacterial arsenal that can cause the disease are *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus viridans*. The profile of this disease has been changing in the last decades around the world, consequently the main objective of this work is to bring new information from the scientific literature, thus updating the knowledge about this disease. With respect to its diagnosis and treatment, the Duke criteria gain a great prominence for the clinical diagnosis of the disease and blood cultures are key points for the laboratory diagnosis. For the treatment, the surgical method stands out in relation to the antibiotic therapy of the patient, yet this still remains one of the most effective methods for curing the disease, when the patient is quickly diagnosed with IE. In this way, the present study does not exhaust the knowledge about the subject, but can contribute to the education process of the health professionals who work in this segment, as well as to improve the formation of a consistent database on the subject addressed.

Keywords: Infective endocarditis, bacteria, diagnosis, treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Anatomia do coração.....	22
Figura 2: Colonização nas válvulas.....	25
Figura 3: Nódulos de Osler.....	32
Figura 4: Lesões de Janeway.....	33

LISTA DE QUADRO

Quadro 1: Critérios de Duke para diagnóstico da endocardite infecciosa.....	34
---	----

LISTA DE TABELA

Tabela 1: Recomendação para profilaxia da endocardite infecciosa.....	37
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHA - American Heart Association

EIADC – Endocardite infecciosa adicionada a dispositivos cardíacos

EI – Endocardite infecciosa

ESC - Sociedade Europeia de Cardiologia

ETE - Ecocardiograma transesofágico

ETT - Ecocardiograma transtorácico

IV – Intravenosa

IM- Intramuscular

Kg- Quilogramas

mg – Miligramas

NICE - Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica do Reino Unido

PMPs - Proteínas microbidas plaquetárias

S. aureus – *Staphylococcus aureus*

RM – Ressonância magnética

TC - Tomografia computadorizada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	19
2.1 Objetivos gerais.....	19
2.2 Objetivos específicos.....	19
3 REVISÃO DE LITERATURA	22
3.1 CONTEXTUALIZANDO A ENDOCARDITE INFECCIOSA	22
3.2 FISIOPATOLOGIA DA ENDOCARDITE INFECCIOSA	24
3.3 EPIDEMIOLOGIA E MICROBIOLOGIA DA ENDOCARDITE INFECCIOSA.....	26
3.3.1 Epidemiologia.....	26
3.3.2 Microbiologia.....	28
3.3.2.1 <i>Streptococcus</i>	28
3.3.2.2 <i>Staphylococcus</i>	29
3.3.2.3 <i>Enterococcus</i>	29
3.3.2.4 Bactérias GRAM –.....	30
3.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO-LABORATORIAL.....	31
3.4.1 Diagnóstico Clínico.....	31
3.4.2 Diagnóstico Laboratorial.....	35
3.5 TRATAMENTO E PROFILAXIA DA ENDOCARDITE INFECCIOSA.....	36
4 METODOLOGIA	40
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
REFERÊNCIAS	43

1. Introdução

INTRODUÇÃO

Endocardite infecciosa é uma doença resultante da colonização de fungos, vírus e principalmente de bactérias causando inflamação e danos é uma infecção localizada nos tecidos internos do coração (endocárdio), bem como estruturas associadas (válvulas). É um tanto quanto rara, porém, com grande potencialidade letal, de 15 a 22 % em hospitais. Sua estimativa anual de incidência é de 3 a 9 casos por 100.000 pessoas, em países industrializados (CORREIA DE SÁ et al., 2010; DUVAL et al., 2015).

Geralmente, o epitélio do endocárdio é resistente a lesões infecciosas, no entanto, quando há exposição do tecido conjuntivo, normalmente causado por fatores mecânicos derivados de um fluído sanguíneo turbulento, cateteres, eletrodos, inflamação ou lesões degenerativas, associado ao processo de envelhecimento, como micro úlceras, ou microtrombos, seu surgimento é favorecido devido à facilidade de adesão de bactérias ou fungos (FRANCISCHETTO et al., 2014).

Com relação à mortalidade da endocardite infecciosa, mesmo com as condições atuais de abordagem, ocorre uma variação de acordo com o organismo infectante, sendo ainda maior quando envolve portadores de próteses valvulares ou associa-se a complicações como insuficiência cardíaca, formação de abscessos, estes considerados embolizantes, podem predispor a fenômenos embólicos sistêmicos e cerebrais. A maior parte dos doentes que sofrem de endocardite infecciosa possui alguma condição cardíaca que é considerada de risco para desenvolvimento desta doença (MACHADO, 2011). No entanto, existem outros fatores de médio risco predisponentes, incluindo doenças cardíacas reumáticas crônicas, lesão de válvula relacionada ao envelhecimento, hemodiálise, e outros fatores coexistentes; HIV, diabetes e abuso de drogas intravenosas (HOEN; DUVAL, 2013).

A endocardite infecciosa pode aparecer repentinamente e chegar a ser mortal em poucos dias (EI aguda) ou pode desenvolver-se gradualmente e de forma quase despercebida ao longo de semanas ou de vários meses (EI subaguda). A sintomatologia da endocardite é vaga e insidiosa, incluindo febre alta, debilidade,

perda de peso, dispneia, anorexia, dores musculares e articulares progressivas (GUZMÁN, NAVARRO, 2009). Trata-se de doença grave, que deixada sem tratamento leva à morte, e cujo tratamento envolve antibioticoterapia por até seis semanas, cirurgia para remoção da vegetação ou mesmo implantação de valvas cardíacas artificiais.

Antes da descoberta dos antibióticos, a doença era na maioria das vezes, fatal. Atualmente ela ainda continua sendo bastante grave e sendo assim nos últimos 10 anos, sociedades e diretrizes, divergem sobre o uso profilático de antibióticos. Desde 2008 o Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica do Reino Unido (NICE), não recomenda mais sua prática, e em contraponto, a Associação de Cardiologia Americana (AHA) e a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), produziram novas diretrizes, em 2007 e 2009, respectivamente, indicando seu uso somente a indivíduos considerados de alto risco (DAYER et al., 2015).

A incidência da endocardite infecciosa é relativamente incerta, variando de 1,9 a 6,2 casos anuais por 100 mil indivíduos. Especialmente nos países onde a febre reumática apresenta baixa incidência, a endocardite infecciosa é mais rara nos pacientes pediátricos (MACHADO, 2011). De acordo com Machado (2011), nas últimas três décadas documenta-se redução da mortalidade geral de 25-30% para 10-20%. Especificamente, nos casos de endocardite infecciosa por *Staphylococcus aureus*, a redução foi de 50-60% para 15-30%, o que certamente relaciona-se à moderna abordagem cirúrgica precoce durante a endocardite infecciosa ativa. Devido à relativa raridade dos casos de endocardite infecciosa e sua variável apresentação clínica, o diagnóstico dessa condição é sempre desafiador e frequentemente necessita de alto grau de suspeita clínica.

O perfil da endocardite infecciosa vem se modificando nas últimas décadas em todo o mundo devido a múltiplos fatores, como o aumento na expectativa de vida da humanidade, coincidindo com: aparecimento da endocardite infecciosa em idosos; maior precocidade no diagnóstico e no tratamento da endocardite infecciosa com melhora do prognóstico (ARNONI, 2010).

De tal modo o presente trabalho foi proposto a fazer um levantamento bibliográfico na literatura sobre o tema, com o intuito de abordar as características

fisiopatológicas e as principais bactérias que acometem o paciente, bem como o diagnóstico clínico-laboratorial e as estratégias terapêuticas utilizadas.

2. Objetivos

OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Reunir um conjunto de informações baseadas na literatura nacional e internacional, sobre a endocardite infecciosa para elaborar uma revisão de literatura.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a fisiopatologia da endocardite infecciosa.
- Revisar a epidemiologia da doença, os principais agentes microbiológicos bem como relatar a realização do diagnóstico clínico-laboratorial e as estratégias terapêuticas utilizadas.

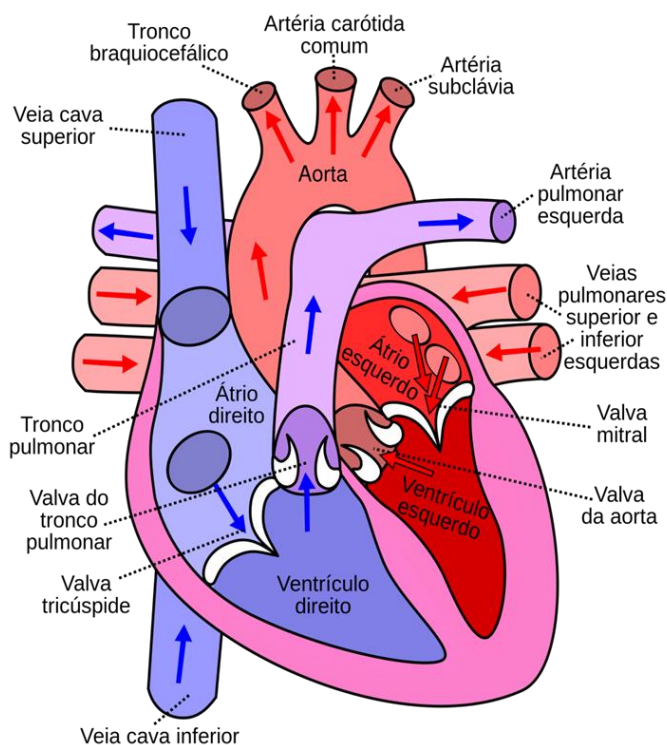
3. Revisão de Literatura

REVISÃO DE LITERATURA

3.1 CONTEXTUALIZANDO A ENDOCARDITE INFECCIOSA

A EI é uma doença que acomete o endocárdio, revestimento interno do coração, resultante de uma bacteremia, que se caracteriza pela presença de bactérias que atingem o coração através da corrente sanguínea, comumente afetando as válvulas cardíacas (GUILLAUD, 2005). O sangue em seu trajeto, passa dos átrios para os ventrículos, onde há válvulas que impedem a volta do sangue, mantendo-o sempre na mesma direção (Figura 1). Geralmente são estas válvulas que podem ser infectadas e danificadas, trazendo complicações para o paciente. Normalmente, estas válvulas, ou o endotélio cardíaco, encontram-se previamente comprometidos, em virtude de outras condições subjacentes do paciente (FERNANDEZ; ALMIRANTE, 2012).

Figura 1: Anatomia do coração



Fonte: commons.wikimedia.org

Certos tipos de doenças cardíacas congênitas apresentam um fluxo sanguíneo alto e turbulento, que ao passar por câmaras de baixa pressão,

traumatizam o endotélio, tornando-se um fator predisponente para a deposição de plaquetas e fibrinas, contribuindo para a formação de trombos, o qual resultará em endocardite trombótica não bacteriana. Sendo este, um fator potencialmente patogênico para o surgimento da EI (WILSON et al., 2007; FILIPPO, 2012).

A EI é uma doença muito peculiar por uma série de razões. Analisando dados epidemiológicos disponíveis na literatura, percebe-se que, nem sua incidência (índices de cirurgia cardíaca 50%) ou mortalidade (aproximadamente 20%) decaiu nos últimos 30 anos. Apesar dos avanços tanto no diagnóstico quanto no tratamento, essa doença ainda tem um prognóstico desfavorável e com alta mortalidade. (HABIB et al., 2009; FALCES; MIRÓ, 2012; THUNY et al., 2012).

Ela não é uma doença que segue um padrão patognomônico, e possui diferentes formas, variando de acordo com os primeiros sinais clínicos, com o tipo de disfunção cardíaca, microrganismo envolvido, presença ou ausência de complicações, bem como as características do paciente. Devido a isso, o acesso a dados epidemiológicos fidedignos são difíceis de serem encontrados. Contudo, o perfil dos pacientes apresentando EI, sugere uma mudança nas últimas décadas, com um aumento na proporção de idosos, como resultado de procedimentos associados a cuidados médicos, tanto em pacientes sem doença cardíaca valvular, quanto em pacientes portadores de prótese valvular (DUVAL; LEPOR; 2008; HABIB et al., 2009).

No estudo de Duval e Hoen (2013), foi encontrado que, as maiores taxas de incidência são em pacientes com prótese valvular, dispositivos cardíacos, doenças cardíacas congênitas não reparadas, ou histórico prévio de EI. Entretanto, 50 % dos casos foram encontrados em pacientes sem histórico de doença valvular. Sabe-se que a mortalidade em hospitais é 10% menor entre pacientes com lesões localizadas no lado direito ou infecção por *Streptococcus* orais, lesões no lado esquerdo, em válvula nativa, enquanto 40% ou mais ocorre em pacientes com válvula protética e infectada por *Staphylococcus aureus*.

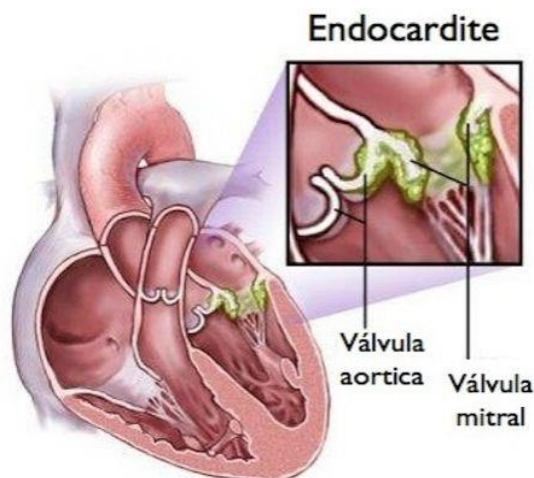
Anteriormente a endocardite era classificada previamente de acordo com sua apresentação (aguda, subaguda ou crônica). Atualmente é categorizada levando em conta a condição cardíaca, localização, presença de dispositivos cardíacos, ou o

modo de contração da doença. Em uma análise variada, acessando fatores de risco em pacientes com a infecção, os fatores encontrados foram: idade avançada, infecção por *Staphylococcus aureus*, falência cardíaca, embolias e cuidado médico envolvendo a doença (DUVAL; HOEN, 2013).

3.2. FISIOPATOLOGIA DA ENDOCARDITE INFECCIOSA

O endotélio valvular normal é resistente à colonização e infecção por bactérias circulantes, porém quando ocorre à ruptura mecânica do endotélio leva à exposição da matriz extracelular ao depósito de fibrina e plaquetas, facilitando a aderência bacteriana e causando a infecção. O dano endotelial pode resultar de lesões mecânicas provocadas pelo fluxo sanguíneo turbulento, como pelos cateteres intravasculares, inflamação como na cardite reumática ou por alterações degenerativas, como em idosos. Essas degenerações são detectadas por ecocardiografias em 50% dos pacientes considerados assintomáticos, acima de 60 anos, em uma proporção parecida com pacientes portadores de EI (HABIB et al., 2009; MOUGEOT et al., 2015).

Geralmente, essa vegetação se desenvolve em regiões em que o endotélio foi lesado devido a jatos anormais de sangue, que se formam quando este passa das câmaras de alta pressão para as câmaras de menor pressão, produzindo um “efeito jato” que exerce ação abrasiva sobre a superfície endotelial provocando desgaste, como por exemplo, em lesões valvares do tipo estenose e insuficiência expondo tecido colágeno, o que desencadeia uma sucessão de eventos fisiopatológicos: como a formação de um trombo de fibrina, inicialmente asséptico, que tem função de reparar o endotélio; a eventual colonização desse trombo durante um episódio de bacteremia por microrganismos patológicos; o início de um processo infeccioso nesse local, criando condições para maior adesão plaquetária, mais deposição de fibrina, e eritrócitos e células inflamatórias com o crescimento da lesão (Figura 2) (MACHADO, 2011).

Figura 2: Colonização nas válvulas

Fonte: www.saude.hsw.uol.com.br

Com o depósito progressivo de mais plaquetas, fibrina e microrganismos há crescimento da vegetação. A bacteremia é um fator importante, sendo que o risco de endocardite infecciosa depende da magnitude da bacteremia e da habilidade do patógeno de atuar nas válvulas lesadas (CARDOSO, 2012).

Lesões endoteliais inflamadas sem danos valvulares também podem promover o surgimento dessa doença. Inflamação local induz células endoteliais a expressar integrinas do grupo B1 (antígeno tardio). Integrinas são proteínas transmembrana que podem ligar componentes extracelulares ao citoesqueleto celular. Essas integrinas ligam fibronectinas circulantes à superfície do endotélio, enquanto *S. aureus* entre outros microrganismos causadores da EI que possuem o agente ligante da fibronectina na sua superfície. Conseqüentemente, quando ativadas as fibronectinas das células endoteliais, elas promovem uma superfície adesiva aos patógenos circulantes, como por exemplo, *S. aureus*. Uma vez aderido, ele inicia sua colonização nas células das válvulas endoteliais, onde o agente pode executar mecanismos de burlar os mecanismos de defesa do hospedeiro e antibiótico, bem como se multiplicar e se espalhar para órgãos distintos. Logo, há ao menos dois cenários para uma infecção primária de válvula, uma envolvendo o dano físico ao endotélio, favorecendo a infecção pelos mais variados tipos de microrganismos, e outro acontecendo no endotélio não danificado, promovendo essa patologia por *S. aureus* entre outros potenciais patógenos (QUE et al., 2005).

Patógenos clássicos dessa enfermidade (*S. aureus*, *Streptococcus* coagulase negativa, e *Enterococcus* spp.) compartilham a habilidade de aderir a válvulas danificadas, ativam fator local de coagulação, e nutrem vegetações infectadas as quais eles podem sobreviver. Seguindo sua colonização, necessita escapar dos mecanismos de defesa do hospedeiro. Bactérias gram positivas são geralmente resistentes. Contudo, são alvo de proteínas microbicidas plaquetárias (PMPs), as quais são produzidas por plaquetas ativadas e destroem microrganismos por desregular sua membrana plasmática. Bactérias encontradas em pacientes com EI são, na maioria das vezes, resistentes as PMPs, enquanto bactérias isoladas em outros tipos de infecções são suscetíveis. Sendo assim, escapar deste tipo de defesa do organismo é uma característica dos patógenos causadores dessa doença (QUE et al., 2005; HABIB et al., 2009).

Os principais agentes envolvidos na fisiologia da endocardite infecciosa são: *S. aureus*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus* spp e bactérias do grupo HACECK (*Haemophilus* spp, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae* *Chlamydia*, *Bartonella*, *Tropheryma whippelii* e fungos, incluindo *Candida* spp, *Histoplasma capsulatum* e *Torulopsis glabrata*) (MACHADO, 2011).

3.3 EPIDEMIOLOGIA E MICROBIOLOGIA DA ENDOCARDITE INFECCIOSA

3.3.1 Epidemiologia

A epidemiologia da endocardite infecciosa vem mudando nos últimos anos nos países desenvolvidos, de forma que antes afetava principalmente pacientes jovens com cardiopatia reumática, enquanto atualmente tem afetado idosos submetidos a procedimentos, sem doença valvular prévia ou portadores de próteses valvares. *Streptococcus viridans* está em segundo como causa de endocardite infecciosa, dando espaço para *S. aureus*, que é o mais frequente. Nos países em desenvolvimento, o padrão clássico ainda predomina e a principal causa de endocardite infecciosa é por *S. aureus* devido ao abuso de drogas. Em pacientes

com cardiopatia reumática, a endocardite infecciosa ocorre mais comumente na válvula mitral, seguida pela válvula aórtica. Entre as cardiopatias congênitas envolvidas está incluído defeito septal ventricular, ducto arterioso patente e válvula aórtica bicúspide (CARDOSO, 2012).

De acordo com Sandre; Shafran (2008), entre as principais condições predisponentes, a doença cardíaca reumática crônica tornou-se relativamente incomum nos países desenvolvidos, enquanto as doenças valvares degenerativas (p. ex., estenose aórtica calcificada, anulo da valva mitral calcificado e prolapso da valva mitral) ganharam importância.

Os casos de endocardite infecciosa associada ao uso abusivo de fármacos por via parenteral e à presença de válvulas cardíacas protéticas tornaram-se mais comuns assim como a endocardite infecciosa nosocomial. Também está havendo um aumento da frequência das infecções com envolvimento de dispositivos intravasculares implantados, referidas como endocardites infecciosas associadas a dispositivos cardíacos (EIADC), diferentes do envolvimento valvular (O’GARA, 2011).

A EI já foi 100% fatal até três gerações passadas, para nossos bisavôs, portanto, pesquisas e observações clínicas motivadas por inquietude, criatividade e colaboração fundamentaram progressos diagnósticos e terapêuticos na segunda metade do século XX que deram rápida aplicabilidade às evidências sobre a patogenia, lentamente acumuladas nos séculos precedentes. A patognomônica vegetação da necropsia tornou-se visível in vivo, mostrando o quanto a arte de pôr em prática as informações científicas disponíveis é assimétrica no tempo (GRINBERG; SOLIMENE, 2011).

No Brasil, o maior percentual da EI encontra-se na faixa etária entre 11 e 30 anos, sendo que a doença reumática é responsável pela maioria dos casos de endocardite bacteriana em crianças e as cardiopatias congênitas predominam em pacientes menores que 10 anos (MARGOTTO, 2008). As distintas características da doença cardíaca valvular no Brasil demandam explicações específicas com relação ao diagnóstico de endocardite infecciosa em pacientes brasileiros (VAN et al., 2011).

Entre os fatores de risco para recorrência de endocardite infecciosa os autores identificaram idade elevada e o gênero masculino riscos relativos para essa patologia. Por fim, concluíram que ao longo prazo, os pacientes que sobreviveram ao primeiro episódio de endocardite infecciosa apresentaram uma taxa reduzida de sobrevivência livre de novos episódios para endocardite infecciosa (MANSUR et al., 2001).

A incidência da endocardite infecciosa permanece estável sendo de 25 a 50 novos casos a cada milhão de habitantes por ano e são mais acometidos os homens com a faixa etária dos 47 aos 69 anos. Vale salientar que na era pré-antibiótica a possibilidade de morte era de 100%, e mesmo com o advento de novos medicamentos, dos diagnósticos, das técnicas cirúrgicas e do tratamento de complicações associadas às taxas de mortalidade continuam elevadas (ROCHA et al., 2009).

Segundo a pesquisa de Tak et al (2008), a principal causa de Endocardite Infecciosa é de origem bacteriana, com maior prevalência de *Streptococcus* e *Staphylococcus*, embora possa ser causada por fungos em menos de 5% dos casos.

De acordo com os relatos de Rocha et al. (2009) o principal agente etiológico das infecções em válvulas cardíacas em 50% a 70% dos casos é um habitante natural da orofaringe, *Streptococcus viridans*. *Staphylococcus aureus* está presente em 25% dos casos em que o paciente faz consumo de drogas venosas. Outros microrganismos como *Pseudomonas* e *Serratia*, além dos fungos como *Candida* spp, também são prevalentes.

A apresentação clínica da endocardite infecciosa varia de acordo com o agente causal que está relacionado a fatores epidemiológicos específicos, com isso é preciso expor quais são esses principais agentes determinantes para a EI.

3.3.2 Microbiologia

3.3.2.1 *Streptococcus*

É o agente mais encontrado na EI. A maioria é causada pelo grupo Viridans (*S. mitis*, *S. salivarius*, *S. bovis*, *S. mutans*) e a minoria por *S. pneumoniae*

e *S. pyogenes*. O quadro clínico tem evolução subaguda, acometendo, em geral, válvulas com lesão preexistente. Nas endocardites infecciosas por *S. bovis*, há associação com diversas patologias de cólon, sendo recomendada avaliação colonoscópica como parte da rotina diagnóstica (SCHELD; SANDE, 2007).

Barbosa (2008), afirma que *Streptococcus bovis* é uma importante causa de bacteremia e endocardite infecciosa em adultos representando cerca de 7% a 14% dos casos de endocardite subaguda, e frequentemente está associado à neoplasia colônica. Sendo que a incidência dessa associação gira em torno de 18% a 62%. A neoplasia colônica pode surgir anos após o evento infeccioso.

Segundo relatos na literatura, a endocardite infecciosa por *Streptococcus bovis*, habitualmente, acomete pacientes com idade superior a 60 anos, e tem predileção pela válvula aórtica. Sua principal complicação é a insuficiência cardíaca congestiva. Ademais, é frequentemente acompanhada por abscesso valvular e tromboembolismo sistêmico (FERRARI et al., 2008).

3.3.2.2 *Staphylococcus*

Como afirma Braunwald (2007), entre os agentes mais usuais para endocardite infecciosa encontramos *Staphylococcus aureus*, que são os agentes que causam a maioria dos casos em usuários de drogas endovenosas e em pacientes com próteses valvares estão relacionados os *Staphylococcus epidermidis* e outros *Staphylococcus* coagulase negativa.

Segundo Heiro et al., (2008), os eventos cerebrais estão relacionados ao *Staphylococcus aureus* em até 29% dos casos. Tendo evolução aguda com fenômenos embólicos frequentes e evoluem com maior grau de lesão valvular, muitas vezes requerendo tratamento cirúrgico.

3.3.2.3 *Enterococcus*

De acordo com pesquisas de Costa (2007), infecções por *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* apresentam evolução subaguda e têm maior dificuldade de erradicação em relação aos estreptococos por necessitarem da associação de antimicrobianos. Embora menos frequente em relação às endocardites

por *S. bovis*, há correlação com presença de doença gastrointestinal. Sendo que 15% de todos os casos de endocardite infecciosa estão relacionadas a infecções ou manipulação do trato urinário.

3.3.2.4 Bactérias GRAM –

Alguns fatores imunológicos também podem exercer um papel no desenvolvimento da endocardite infecciosa. Os cocos gram-positivos causam endocardite infecciosa com mais frequência do que os bacilos gram-negativos. As bactérias gram positivas resistem à atividade bactericida do soro mediada por complemento e à fagocitose que é necessária a sua eliminação. Apenas as poucas bactérias gram-negativas que são soro-resistentes são capazes de provocar endocardite infecciosa (RICE et al., 2008).

Segundo dados da ANVISA (2008), em exceção de endocardites infecciosas causadas por *Salmonella*, que ocorrem em geral, em pacientes com lesão valvular preexistente e por *Neisseria gonorrhoeae*, a maioria das infecções por bactérias gram negativas são endocardites infecciosas relacionadas à assistência à saúde, geralmente em válvulas protéticas. O prognóstico nessas endocardites infecciosas é difícil e geralmente há necessidade de tratamento cirúrgico.

Dessa forma entre os principais agentes que causam a EI, o agente infeccioso frequentemente envolvido na forma aguda é o *Staphylococcus aureus* (colonizador da pele) o qual é mais propenso em consumidores de droga via endovenosa. Na forma subaguda, a colonização se deve a bactérias da microbiota oral (*Streptococcus viridans*, espécies de *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, anaeróbios, *Haemophilus*, *Eikenella*, *Kingella* e *Neisseria*) onde o paciente pode apresentar febre baixa e irregular, mal estar, anorexia associada à artralguas, dor nos dedos das mãos e pés, lesões cutâneas e sopros no coração (SALGADO et al., 2013).

A menor virulência está na forma subaguda da endocardite infecciosa, onde os microrganismos da cavidade oral atacam principalmente valvas cardíacas anormais de forma persistente, mas com a medicação antibiótica ocorre reversão do quadro para fibrose e cicatrização (ROCHA et al., 2009).

3.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO-LABORATORIAL DA ENDOCARDITE INFECCIOSA

3.4.1 Diagnóstico Clínico

Clinicamente os sintomas da doença aparecem em duas semanas após a infecção, em 80% dos casos, a febre é quase universal. Hoje se encontram menos manifestações periféricas clássicas de EI, elas estão quase ausentes em EI e restrita a válvula tricúspide.

O quadro clínico da endocardite infecciosa é muito variável, podendo o paciente apresentar desde sepse grave e insuficiência cardíaca aguda, até quadros mais arrastados de febre de origem obscura, como nos casos de endocardites subagudas. Nos quadros graves de endocardite aguda, a febre e os calafrios são intensos e o paciente rapidamente evoluiu com sinais de insuficiência cardíaca, com intensa falta de ar, incapacidade de ficar deitado e edemas nas pernas. A história clínica, identificando fatores de risco, associado a um quadro de febre sem causa aparente, calafrios, queda do estado geral, surgimento de sopro cardíaco e sinais de embolização periférica costumam sugerir o diagnóstico de endocardite (RICHET; CASALTA; THUNY, 2008).

Febre é o sintoma mais comum, ocorrendo em 80% dos casos. Em casos clássicos, surgimento de um murmúrio cardíaco em 48% e 20% respectivamente. Outros sinais são menos comuns: hematúria em 25% dos casos, esplenomegalia em 11%, hemorragia em 8%, lesões de Janeway em 5%, manchas de Roth em 5%, e hemorragia conjuntiva em 5%. Sepse, meningite, parada cardíaca sem explicação, embolia pulmonar séptica, acidente vascular cerebral, oclusão arterial periférica aguda, e falência renal também podem ser apresentadas como manifestações. Alto número de marcadores inflamatórios (taxa de sedimentação de eritrócitos e proteína C-reativa) são observados em dois terços dos casos, leucocitose e anemia em ao menos metade deles (MURDOCH et al., 2009; RICHET; CASALTA; THUNY, 2008).

Segundo o estudo de Karchmer et al. (2012) alguns sintomas e sinais clínicos da EI são estabelecidos, dentre esses as petéquias, que são encontradas na conjuntiva palpebral, nas mucosas bucal e palatal, e nas extremidades. Hemorragias em cunha e subungueais, que consistem em faixas vermelho–escura, lineares ou, às vezes, em forma de chama, no leito ungueal proximal. Lesões distais são provavelmente, causadas por trauma. Nódulos de Osler (Figura 3) são pequenos nódulos subcutâneos macios que se envolvem nas polpas dos dedos ou, ocasionalmente, mais proximais, que persistem durante horas ou dias. As Lesões de Janeway (Figura 4) consistem em pequenas lesões maculares eritematosas ou hemorrágicas, duras, nas palmas das mãos e nas solas dos pés, e é a consequência de eventos embólicos sépticos. Infartos embólicos nos dedos são comuns em EI.

Figura 3: Nódulos de Osler.



Fonte: www.gesepfepar.com

Figura 4: Lesões de Janeway.



Fonte: www.spmi.pt

A variabilidade em sua apresentação clínica requer uma estratégia de diagnóstico que seja sensível para a detecção específica da doença para exclusão de outras possíveis patologias. Em 1994, Durack e colegas da Universidade Médica de Duke propuseram um esquema de diagnóstico e o qual foi denominado critério de Duke, classificando os pacientes com suspeita em 3 categorias: casos confirmados, casos possíveis, e casos excluídos. O critério de Duke possibilita o diagnóstico por ser realizado mais objetivamente, mas não é um substituto para o julgamento clínico. Com a publicação dos novos critérios para o diagnóstico da EI do Serviço de Endocardite Infecciosa da Universidade de Duke (Quadro 1), atualmente considera-se que os dois principais critérios para diagnóstico de certeza de EI são hemoculturas múltiplas positivas para germes típicos e evidência, ao ecocardiograma, de lesões miocárdicas e/ou vegetações em válvulas cardíacas, abscessos intramiocárdios ou deiscência parcial recente de uma válvula protética (DURACK; LUCKES; BRIGHT, 1994).

Quadro 1: Critérios de Duke para diagnóstico da endocardite infecciosa

Critérios Maiores (Diagnóstico Laboratorial)	Critérios Menores (Diagnóstico Clínico)
* Hemocultura positiva para EI.	* Predisposição: lesão cardíaca prévia.
* Micro-organismo típico para EI de duas hemoculturas positivas.	* Febre maior que 38° C.
* <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Streptococcus bovis</i> , grupo Hacek ou <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Enterococcus sp</i> adquiridos na comunidade em ausência de foco primário.	* Fenômenos Vasculares (Ex: lesões de Janeway).
* Hemocultura persistente positiva.	* Fenômenos Imunológicos (ex: nódulos de Osler).
* Evidência de envolvimento endocárdico, ecocardiograma positivo para EI.	* Evidência microbiológica: hemocultura positiva, mas sem critério maior.
* Novo sopro regurgitante.	* Ecocardiograma: consistente com EI, mas sem critério maior.

Fonte: DURACK DT, LUKES AS, BRIGHT DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. **Modificado:** GALVÃO, 2016.

Existem também exames de imagens que são utilizados para diagnóstico da EI, dentre eles a ecocardiografia que contribuiu para o manuseio diagnóstico e terapêutico de doentes com suspeita diagnóstica de endocardite infecciosa, tanto pela técnica transtorácica, quanto pela técnica transesofágica (VIEIRA et al., 2005).

Barbosa (2012) destaca a ecocardiografia no diagnóstico da endocardite infecciosa. O ecocardiograma transtorácico (ETT) é rápido e não invasivo, tendo uma especificidade excelente para o diagnóstico de endocardite (98%), porém com uma sensibilidade geral de apenas 40-60%. O ecocardiograma transesofágico (ETE) representa um método menos disponível e mais caro, contudo com alta sensibilidade (75-95%) e especificidade (85-98%). É particularmente útil em pacientes com próteses valvares e na avaliação das complicações.

Outros exames de imagens como, a cintilografia é pouco sensível para ser clinicamente útil. A ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) por multidetectores podem definir a anatomia cardíaca e suplementar a avaliação por ETE. A TC por multidetectores com meio de contraste pode ser compatível com o ETE no diagnóstico de EI e fornecer melhores detalhes anatômicos paravalvares, assim como visualização das artérias coronárias (KARCHMER et al., 2012).

3.4.2 Diagnóstico Laboratorial

Os achados laboratoriais mais usuais são relativos a processos inflamatórios, apresentando anemia discreta em alguns casos, leucocitose, neutrofilia com desvio à esquerda em casos agudos, monocitose e trombocitopenia. Azotemia, piúria, proteinúria, hematúria, fosfatase alcalina elevada, hipoalbuminemia, hipoglicemia, hiperglobulinemias podem ser verificados (NELSON; COUTO, 1994; O'GRADY, 1997; RUSH; BONAGURA, 2008).

As hemoculturas devem ser realizadas para diagnosticar a EI, sendo necessárias várias amostras coletadas em locais diferentes. É considerado o exame complementar mais importante para o diagnóstico da endocardite infecciosa quando usada na ausência de terapia antimicrobiana prévia, é positiva em mais de 95% dos pacientes (HOPPEN et al., 2011).

O reconhecimento de microrganismos no sangue de paciente portador desta afecção é, então, uma necessidade, não só para diagnóstico, como para prognóstico e orientação terapêutica. A técnica na coleta do material é importante, havendo sempre a necessidade de rigorosa antisepsia no local da punção para coleta de sangue, para evitar contaminação dos meios de cultura por germes habituais da pele. Em geral, são utilizados agentes bactericidas simples, como álcool isopropílico a 70%, sucedido por emprego de tintura de iodo a 2% ou de iodo-povidone a 10%, aplicados de forma concêntrica em volta do local apropriado. Após a retirada de sangue, o iodo residual pode ser removido com esponja de álcool. O mesmo cuidado deve ser tomado com a tampa do frasco do meio de

hemocultura, onde o material será inoculado. É recomendável, também, a troca da agulha utilizada na punção do enfermo por outra, estéril, antes da introdução da amostra nos frascos de cultura (MENDES et al., 1989).

A maior causa de resultados negativos em hemoculturas é o tratamento prévio com antibióticos. No entanto, quando um paciente nessa situação se apresenta estável clinicamente, uma cessação temporária do antibiótico (ao menos 48 horas) deveria ser considerada antes de um novo teste. Ainda, existem outros tipos de microrganismos de difícil cultura, que corroboram para um resultado negativo como fungos, *Bartonella* e *Coxiella*, entre outros patógenos, que incluem espécies de *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, e espécies de *Kingella* (WESTPHAL; PLICHT; NABER, 2009).

3.5 TRATAMENTO E PROFILAXIA DA ENDOCARDITE INFECCIOSA

Segundo Pereira et al. (2003) o tratamento precoce com antibióticos aumentou a sobrevida, mas não foi suficiente para baixar os índices de mortalidade a níveis satisfatórios. A intervenção cirúrgica, também precoce em alguns casos, tem sido importante para a melhoria dos resultados, evitando que o paciente possa chegar à insuficiência cardíaca congestiva, ou a septicemia incontrolável, ou que ainda apresente episódios graves de embolização. Vários fatores contribuem para o prognóstico da doença, como parâmetros clínicos, tipo de microrganismo e presença de prótese valvular.

Baseada em estudos, diretrizes da American Heart Association (AHA) recomendam a profilaxia antimicrobiana para aqueles pacientes com condições cardíacas subjacentes (Tabela 1), evitando uma infecção que traga riscos à vida do paciente, considerando que é preferível prevenir ao invés de intervir em um processo de EI estabelecida (WILSON et al., 2007).

Tabela 1: Recomendação para profilaxia da endocardite infecciosa

Situação	Antibiótico	Posologia: dose única, 30 a 60 minutos antes do procedimento	
		Adultos	Crianças
Protocolo padrão por via oral	Amoxicilina	2g	50 mg/Kg
Impossibilitados de receber a medicação por via oral	Ampicilina ou Cefazolina ou Ceftriaxona	2g IM ou IV 1g IM ou IV	50 mg/Kg IM ou IV 50 mg/Kg IM ou IV
Alérgicos as penicilinas ou ampicilina – via oral	Cefalexina* ou Clindamicina ou Azitromicina ou Claritromicina	2g 600 mg 500 mg	50 mg/Kg 20 mg/Kg 15 mg/Kg
Alérgicos a penicilinas ou ampicilinas e impossibilitados de receber a medicação por via oral	Cefazolina ou Ceftriaxona ou Clindamicina	1g IM ou IV 600 mg IM ou IV	50 mg/Kg IM ou IV 20 mg/Kg IM ou IV

Fonte: Revista HUPE – Uerj. Adaptado de WILSON, et al., 2007.

Dentre os princípios fundamentais que levaram a criação das diretrizes da AHA, inclui-se o fato de os microrganismos presentes na EI fazerem parte da microbiota normal da cavidade bucal, e geralmente estar associados à bacteremias provenientes de alguns procedimentos cirúrgicos. Além disso, há condições cardíacas que predispõem o desenvolvimento de EI (WILSON et al., 2007)

Karchmer et al. (2012) no seu estudo, mostram que durante o tratamento da EI dois objetivos devem ser alcançados, primeiro erradicar o microrganismo infectante da vegetação e os focos de infecção intracardíacas e extracardíacas diminuindo a morbidade e a mortalidade. O segundo objetivo é a eficácia da terapia antibiótica ou outra intervenção cardíaca.

É fato que o diagnóstico melhora o prognóstico dos doentes, minimizando as suas complicações, que incluem: 1) complicações cardíacas (insuficiência cardíaca, abscesso cardíaco, arritmia); 2) episódios trombóticos (enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, tromboembolismo pulmonar); 3) infeções de outros órgãos (meningite, pneumonia, osteomielite); 4) complicações a nível de outros órgãos (insuficiência renal, abscessos) (BRAUNWALD, 2007; HABIB et al., 2009; FERREIRA, 2013).

A terapia com antibióticos é usualmente administrada por via parental em uma infusão intravenosa contínua por 2 a 6 semanas. A terapia parental é administrada em doses que produzem uma concentração sérica alta e durante um período significativo para garantir a erradicação de bactérias latentes em vegetações densas. Os níveis séricos do antibiótico selecionado são monitorados. Quando o soro não demonstra a atividade bactericida, maiores dosagens de antibióticos são prescritas ou utiliza-se antibiótico diferente (BRUNNER; SUDDARTH, 2009).

Além do tratamento de antibioticoterapia existem também as indicações para o tratamento cirúrgico da endocardite infecciosa, descritas na literatura, e essas são semelhantes e podem ser agrupadas da seguinte forma: grave insuficiência cardíaca e progressiva, refratária ao tratamento clínico; infecção não controlada com tratamento antimicrobiano; infecção complicada em prótese valvular cardíaca e embolias arteriais sistêmicas (HOPPEN et al., 2011).

Já para Costa et al. (2007) o tratamento cirúrgico consiste na substituição valvar e reparo das lesões destrutivas teciduais que possam existir. A remoção de todo tecido envolvido pelo processo infeccioso é essencial e a substituição valvar é realizada pelo uso de próteses da maneira convencional.

4. Metodologia

METODOLOGIA

Para o presente estudo, foi realizada uma revisão de literatura. Composta por informações de origem científica nacional e internacional na área da Microbiologia e da Medicina, coletadas de forma indireta baseadas em fontes secundárias como: livros, sites, artigos científicos, teses e revistas nos bancos de dados: Medline/PubMed, Scielo, Wiley Online Librar, Science Direct, Web of Knowledge, Portal de Revistas Científicas em Ciências da Saúde e Google Acadêmico. O levantamento bibliográfico foi realizado no período compreendido entre os meses de maio a agosto de 2016.

As buscas foram realizadas com as palavras-chave: endocardite infecciosa, epidemiologia, aspectos clínicos e laboratoriais, bactérias causadoras de endocardite. E suas respectivas traduções para o inglês: *infectious endocarditis, epidemiology, clinical and laboratory aspects and bacteria causing endocarditis*.

5. Considerações Finais

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A endocardite infecciosa encontra-se entre as mais mortais doenças infecciosas, porém, novas formas de atuação têm emergido e oferecido alguma esperança no seu combate e, conseqüente diminuição da mortalidade provocada por esta patologia, com o sentido de acelerar o processo de diagnóstico, estratificar o risco para diminuição do atraso no início do tratamento antibiótico e melhorar as recomendações cirúrgicas e suas técnicas. O entendimento dos fatores determinantes para etiologia e evolução da endocardite infecciosa, pode contribuir de maneira significativa para elaborar estratégias de prevenção da patologia e com isso reduzir o impacto de tal doença na qualidade de vida das populações atingidas.

Todavia, a tomada de decisão individual sobre como tratar a referida doença mantém-se difícil, obtendo-se melhores resultados quando uma equipe multidisciplinar, com um cardiologista, microbiologista e cirurgião cardiorádico, colabora e, a sua interação, ajuda a resolver as variadas questões de antibioterapia, indicação e técnica cirúrgica.

O presente estudo, não cessa os conhecimentos acerca do tema, mas pode contribuir para o processo de educação dos profissionais de saúde que atuem neste segmento, bem como melhorar a formação de uma base de dados consistente sobre o tema abordado.

REFERÊNCIAS

- ANVISA, Tratamento das infecções comunitárias e relacionadas à assistência à saúde diante da resistência microbiana - infecções adquiridas na comunidade: Endocardite. Publicado em 2008. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo3/endocardite.htm, Acesso em 8 de Novembro. 2016, 17:47.
- ARNONI, A. S et al. Endocardite infecciosa: 12 anos de tratamento cirúrgico. **Revista Brasileira Cirúrgica Cardiovascular**. v. 15, n. 4, p. 308-319, 2010.
- BARBOSA, M. M. Endocardite infecciosa: perfil clínico em evolução. **Arquivo Brasileiro Cardiologia**. v. 83, p. 189-90, 2008.
- BARBOSA, M. M. Endocardite Infecciosa: Perfil Clínico em Evolução. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 83, n. 3, 2012.
- BRAUNWALD, E. Tratado de Medicina Cardiovascular. 7ª. Ed. Elsevier Editora, 2007.
- BRUNNER & SUDDARTH. Tratado de enfermagem médico-cirúrgica. Rio de Janeiro. 10ª Guanabara Koogan, 2009.
- CARDOSO, M. E. Endocardite infecciosa – Classificação, Microbiologia e Fisiopatologia. 2012.
- CORREIA DE SÁ, D. D et al. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. **Mayo Clinic Proceedings**. Saint Louis, v. 85, n. 5, p. 422-426, 2010.
- COSTA, I. A. FARACO. D. L.: SALLUM. F.: PESARINI. A.: OLIVEIRA. E. C COSTA, F. D. A.: SOEIRO. A. B. Tratamento cirúrgico da endocardite infecciosa na fase aguda: experiência de três anos. **Revista Brasileira Cardiovascular**. v. 2, n. 2, p. 109-114, 2007.
- DAYER, M. et al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. **Lancet Infectious Diseases**, London, v. 385, no. 9974, p. 1219- 1928, 2015.
- DURACK, D. T.; LUKES, A. S.; BRIGHT, D. K. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. **American Journal Medicine**. v. 96, p. 200-209, 1994.
- DUVAL, X.; LEPORT, C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. **Lancet Infectious Diseases**. New York, n. 8, v. 4, p. 225-232, 2008.
- DUVAL, X. et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population- based surveys. **Journal of the American College of Cardiology**. New York, v. 59, n. 22, p. 1968-1976, 2015.

FALCES, B.; MIRÓ, J.M. Prevention of infective endocarditis: between progress in scientific knowledge and the lack of randomized trials. **Revista Española Cardiología**. Barcelona, v. 65, n. 12, p. 1072–1074, 2012.

FERNANDEZ-HIDALGO, N.; ALMIRANTE, B. La endocarditis infecciosa en el siglo XXI: cambios epidemiológicos, terapéuticos y pronósticos. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 30, n. 7, p. 394-406, 2012.

FERRARI, A et al. Colonoscopy is mandatory after Streptococcus bovis endocarditis: a lesson still not learned: case report. **World Journal of Surgical Oncology**. v. 8, p. 69, 2008.

FERREIRA, A. S. Endocardite infecciosa – uma suspeita sempre presente. **Revista Portuguesa Medicina Geral Familiar**. v. 29, p. 54-60, 2013.

FILIPPO, S. Di. Prophylaxis of infective endocarditis in patients with congenital heart disease in the context of recent modified guidelines. **Archives of Cardiovascular Disease**, v. 105, n. 8-9, p. 454-460, 2012.

FRANCISCHETTO, O. et al. Healthcare-associated infective endocarditis: a case series in a referral hospital from 2006 to 2011. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. São Paulo, v. 103, n. 4, p. 292-298, 2014.

GRINBERG, SOLIMENE, M.; CECILIA, M. Aspectos históricos da endocardite infecciosa. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v.57, n.2, p. 228-233, 2011.

GUILLAUD, M.; BLATIER, J. F.; QUILLON, A. Prévention de l'endocardite infectieuse: les recommandations sur le suivi bucco-dentaire des populations à risques sont-elles appliquées? **Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique**, v. 53, n. 4, p. 398-408, 2005.

GUZMÁN, L. M. D.; NAVARRO, M. G. M. Conceptos actuales sobre profilaxia antibiótica para endocarditis bacteriana en odontología. **Revista ADM**, León, v. 56, n. 1, p. 32-38, 2009.

HABIB, G. 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). **European Heart Journal**. London, v. 30, no. 19, p. 2369-2413, 2009.

HEIRO, M et al. Neurological manifestations of infective endocarditis: a 17- year experience in a teaching hospital in Finland. **Archives Internal Medicine**. v. 160, n. 18, p. 2781-787, 2008.

HOEN, B.; DUVAL, X. Clinical practice. Infective endocarditis. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 368, n. 15, p. 1425-1433, 2013.

HOPPEN, G.R.; SARTORI, I. P.; FRAGOMENI, L. S. Tratamento cirúrgico da endocardite infecciosa. **Revista Brasileira Cirurgia Cardiovascular**. v. 10, n. 4, p. 175-179, 2011.

KARCHMER, A. W. et al. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, US: **Elsevier Saunders**, 9^a ed, 2012.

MACHADO, S. N. A. Endocardite Infecciosa – Clínica Integrada I. Campina Grande, 2011.

MANSUR, A. J et al. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long- term follow – up after infective endocarditis. **American Heart Journal**. v. 141, n. 1, p. 78-86, 2001.

MARGOTTO, ROBERTO, P. Cardiopatias Congênitas Comunicação em Ciências da Saúde. v. 22, p. 101, 2008.

MENDES, C. M. F et al. Hemocultura em portadores de endocardite infecciosa. Normas atuais e nossa experiência. **Arquivos Brasileiros Cardiologia**. v. 53, p. 75-79, 1989.

MOUGEOT, F. K. B. et al. Associations between bacteremia from oral sources and distant-site infections: tooth brushing versus single tooth extraction. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, New York, v. 119, no. 4, p. 430-435, 2015.

MURDOCH DR, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis - Prospective Cohort Study. **Archives Internal Medicine**. Chicago, v. 169, n. 5, p. 463-473, 2009.

NELSON, R.W., COUTO, C.G. Fundamentos de medicina interna de pequenos animais. Rio de Janeiro. **Guanabara Koogan**, 1^a ed, p. 81-82, 1994.

O'GARA, P. T. Profile of infective endocarditis: results of a survey of a year in France. v. 288, p. 75-81, 2011.

O'GRADY, M.R. Cardiopatia valvular adquirida. São Paulo. 1 ed, v. 1 p.1330-1337, 1997.

PEREIRA, C. A. Z. et al. Endocardite infecciosa aguda em crianças. **Jornal de Pediatria**. v. 79, n. 5, 2003.

QUE, Y. A. et al. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in Staphylococcus aureus experimental endocarditis. **The Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 201, n. 10, p. 1627–1635, 2005.

RICE, L. B et al. Enterococcal endocarditis: a comparison of prosthetic and native valve disease. **Reviews Infectious Diseases**. v. 13, p. 1-7, 2008.

RICHET, H.; CASATAL, J. P.; THUNY, F. Development and assessment of a new early scoring system using non-specific clinical signs and biological results to identify children and adult patients with a high probability of infective endocarditis on admission. **Journal Antimicrobial**. Chemother, London, v. 62, n. 6, p. 1434-1440, 2008.

ROCHA, A. A. S.; ROCHA, M. S.; SPROVIERI, S. R. S. O que há de novo na profilaxia da endocardite bacteriana. Deve-se mudar a conduta atual? **Revista Brasileira de Clínica Medica**. v. 7, p. 418-421, 2009.

RUSH, J.E; BONAGURA, J.D. Doenças cardíacas valvulares. São Paulo. 3 ed, p. 1554-1558, 2008.

SALGADO, Â. A.; LAMAS, C. C.; BÓIA, M. N. Endocardite infecciosa: o que mudou na última década? **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**. v. 1, p. 100-109, 2013.

SANDRE, R. M.; SHAFRAN, S. D. Infective endocarditis: review of 135 cases over 9 years. **Clinical Infectious Diseases**. v. 22, p. 276-286, 2008.

SCHELD, W. N.; SANDE, M. A. Endocarditis and intravascular infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone, 2007.

TALK, T et al. An update on the epidemiology, pathogenesis and management of infective endocarditis with emphasis on staphylococcus aureus. **Wisconsin Medical Society**. v. 101, n. 7, p.24-33, 2008.

THUNY et al., Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. Londres, v. 379, no. 9819, p. 965–75, 2012.

VAN DER MEER, J. T. M et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. **Lancet Infectious Diases**. v. 339, p. 135-139, 2011.

VIEIRA, M. L. C. et al. Achados Ecocardiográficos em Pacientes com Suspeita Diagnóstica de Endocardite Infecciosa. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v, 83, n. 3, 2005.

WESTPHAL, N.; PLICHT, B.; NABER, C. Infective endocarditis - prophylaxis, diagnostic criteria, and treatment. **Deutsches Arzteblatt Internationa Cologne**. v. 106, no. 28–29, p. 481–490, 2009.

WILSON, W. et al. Prevention of Infective Endocarditis: Guidelines From the American Heart Association. **Circulation**, v. 116, n. 15, p. 1736-1754, 2007.