



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE  
MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM  
MEDICINA**

**MARIA INÊS ANDRÉ AMADO FERREIRA**

**TRATAMENTO CIRÚRGICO DE ENDOCARDITE  
INFECCIOSA EM VÁLVULA ESQUERDA NATIVA  
ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA CÁRDIO-TORÁCICA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**  
Professor Doutor Pedro Manuel Quelhas Lima Engrácia Antunes

**FEVEREIRO 2014**

# Índice

Lista de Abreviaturas .....	3
Abstract .....	4
Key-words .....	6
Resumo .....	6
Palavras-chave .....	8
Introdução .....	9
Epidemiologia, Microbiologia e Patogénese .....	11
Manifestações Clínicas .....	17
Diagnóstico .....	19
Tratamento Médico .....	25
Tratamento Cirúrgico .....	27
1. Tratamento Médico versus Tratamento Cirúrgico .....	29
2. Indicação Cirúrgica .....	36

Insuficiência cardíaca congestiva por regurgitação valvular .....	37
Extensão Periannular e Abscesso .....	38
Infecção Persistente .....	39
Vegetações e Embolia .....	39
Microorganismo .....	42
3. Timing Cirúrgico .....	44
4. Técnicas Cirúrgicas .....	48
5. Complicações Neurológicas .....	55
6. Outcomes Pós-Cirúrgicos .....	58
Conclusão .....	60
Bibliografia .....	62

## Lista de Abreviaturas

- AVC – Acidente Vascular Cerebral
- ECN – Endocardite de Cultura Negativa
- EI – Endocardite Infecciosa
- ePTFE – Suturas de Politetrafluoroetileno
- ETE – Ecografia Transesofágica
- ETT – Ecografia Transtorácica
- HACEK - *Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella e Kingella*
- ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva
- MRSA – Methicillin-Resistent *Staphylococcus Aureus*
- PCR - Polymerase Chain Reaction
- PET – Tomografia por Emissão de Positrões
- RMN – Ressonância Magnética Nuclear
- S. aureus – *Staphylococcus Aureus*
- TC – Tomografia Computorizada
- AIT – Acidente Isquémico Transitório
- VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

## Abstract

Infective endocarditis (IE) is a serious cause of valvular heart disease and has been a challenge for physicians for centuries. However it is a rare disease with an incidence of 3 to 10 per 100,000 people.

Despite advances in diagnosis and therapy, its morbidity and mortality remain substantially high, with no obvious improvement for the past two decades. Most authors attribute this to the development of antibiotic resistance by common pathogens of IE, to a change in the microbiology and the demographics of the disease.

This change in the microbiology of the disease caused a transition on the most affected age group. Initially the disease affected young adults with previous valvular disease, but now focuses on one hand on patients of more advanced age, with valvular prosthesis, degenerative valve sclerosis and on the other hand on patients submitted to invasive procedures or intravenous drug addicts. An important percentage of IE cases are healthcare-associated, mostly due to infection by *Staphylococcus aureus*, decreasing the prevalence of oral *streptococcus* as the main microorganism in IE.

Although IE is primarily treated conservatively with antibiotics, surgery is sometimes mandatory when serious complications arise, which some authors estimate to be in approximately half of patients.

The most frequent complications of IE are heart failure, which is the major indication for surgical treatment, persistent infection, cardiac abscess, large vegetations or peripheral embolism, among other more specific situations.

An optimal timing for surgical intervention in these situations results in decreased in both early and late mortality. Surgery for prevention of systemic embolism in patients with large vegetations is a clinical practice that has evolved with good postoperative results.

The objectives of this review are related to the study of the epidemiological and microbiological evolution that led to the current panorama of EI, to understand a little better the main surgical indications for treatment in native left-sided IE, the timing, the most appropriate intervention according to the clinical situation and the valve in question, either valve replacement or repair, complications, especially neurological and results that are observed by the choice of surgical treatment.

Despite these promising developments, recommendations for surgical treatment are limited by the lack of prospective studies and randomized controlled trials, a limitation that is widespread in the field of valvular heart disease. Currently, the studies in which European guidelines are based on are observational and retrospective and are easily biased by lack of appropriate statistical adjustment. Studies with use the propensity score are an important way to adjust the bias of the treatment in observational studies.

This selection of patients who benefit most from the surgical technique, from the different surgical techniques and the most appropriate timing depending on the clinical state of the patient has gradually become clearer, allowing the construction of well consolidated guidelines. However, further studies based on randomized and prospective controlled trials are needed to validate and improve these statements, with possible short-term variations of the current indications.

**Keywords:** infective endocarditis, left-sided native valve, early surgery, surgical timing, valve repair, valve replacement, surgery in the prevention of embolism, surgical outcome.

## Resumo

A Endocardite Infecciosa (EI) é uma causa de doença valvular cardíaca grave que, tem sido, durante séculos, uma constante preocupação e desafio no seio da classe médica. Patologia, esta, no entanto, com uma densidade estatística populacional baixa, porquanto afecta, apenas, entre 3 a 10 pessoas em cada 100.000.

Não obstante os mais recentes avanços médicos nos diagnósticos e terapias utilizados, os riscos de morte e agravamento desta patologia mantêm-se elevados, não se observando, assim, nas últimas duas décadas, um progresso evidente na eficácia do combate a esta doença. Tal facto, é motivado, principalmente, pelo desenvolvimento da resistência aos antibióticos administrados, pela mudança da microbiologia da doença, tendo em conta os dados demográficos dos doentes.

Esta mutação na microbiologia da doença fez com que a faixa etária mais afectada mudasse. Inicialmente, incidia mais sobre os adultos jovens com doença valvular prévia, porém, actualmente, afecta, mais, por um lado, os doentes com idades avançadas, com próteses valvulares e esclerose valvular degenerativa e, por outro lado, doentes submetidos a procedimentos invasivos ou consumidores de drogas intravenosas. Uma percentagem significativa de doentes adquire EI associada aos cuidados de saúde, prevalecendo a infecção por *Staphylococcus aureus* e diminuindo assim a prevalência dos *Streptococcus* como microorganismo primordial na EI.

Apesar da EI ser primariamente tratada de forma conservadora com antibioterapia, a intervenção cirúrgica é por vezes mandatória, quando várias complicações graves surgem na evolução clínica do doente, e são indicação em, aproximadamente, metade dos doentes com EI.

As complicações mais frequentes da EI são a insuficiência cardíaca, sendo esta a indicação major de tratamento cirúrgico, a infecção persistente, o abscesso cardíaco, as vegetações grandes e a embolia periférica, entre outras situações mais pontuais.

Um *timing* óptimo para a intervenção cirúrgica nestas situações, resulta numa diminuição da mortalidade, tanto precoce, como tardia. A cirurgia para a prevenção de embolia sistémica em doentes com vegetações grandes é uma prática clínica que tem evoluído, com bons resultados pós-operatórios.

Os objectivos desta revisão prendem-se no estudo da evolução epidemiológica e microbiológica que levou ao panorama actual da EI, e apreender, um pouco melhor, quais as principais indicações cirúrgicas do tratamento da EI, em válvula esquerda nativa, o *timing*, qual a intervenção mais adequada, consoante a situação clínica, e a válvula em questão, seja substituição ou reparação valvular, complicações, especialmente as neurológicas e os resultados que se observam pela escolha cirúrgica no tratamento da EI.

Apesar destas evoluções promissoras, as recomendações para o tratamento cirúrgico estão limitadas pela falta de estudos prospectivos com ensaios controlados e randomizados, uma limitação que se aplica largamente na área da patologia valvular cardíaca. Actualmente, os estudos em que as recomendações europeias se baseiam são observacionais e retrospectivos, que facilmente são enviesados por falta de ajustamento estatístico adequado. Estudos com uso de

análise de propensão são uma forma importante de ajustar o viés do tratamento nos estudos observacionais.

Esta selecção de doentes, que beneficiam mais da técnica cirúrgica, dos diferentes tipos de técnicas e o *timing* mais adequados, consoante o estado clínico do doente, tem-se tornado gradualmente mais transparente e evidente, permitindo a criação de *guidelines* consolidadas com linhas orientadoras bem definidas. No entanto mais estudos baseados em ensaios randomizados controlados e prospectivos são necessários para validar estas indicações, com possíveis variações nas indicações actuais a curto prazo.

**Palavras-chave:** endocardite infecciosa, válvula esquerda nativa, cirurgia precoce, *timing* cirúrgico, reparação valvular, substituição valvular, cirurgia na prevenção de embolia, *outcome* cirúrgico.

## Introdução

EI é uma infecção intracardíaca activa que se localiza em uma ou mais superfícies valvulares cardíacas, podendo outras estruturas cardíacas ser afectadas, primária ou secundariamente, como as cordas tendinosas, endocárdio, miocárdio e pericárdio [1].

Esta infecção pode levar posteriormente a uma incompetência valvular, embolização, acidentes cerebrovasculares (AVC) e Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) [2].

Apesar dos avanços no tratamento médico e cirúrgico, a EI continua a ser uma doença grave que carrega um risco considerável de mortalidade e morbidade [3-4], com uma incidência de 30 a 100 episódios por milhão de pessoas, e mais de 1/3 dos doentes irá morrer no primeiro ano após o diagnóstico [5].

Antes da introdução do tratamento antibiótico, com as sulfonamidas em 1938, e, entretanto, com a penicilina em 1940, que permitiu curar doentes com EI, esta doença era 100% fatal. Estas introduções levaram a uma grande redução no número de mortes causadas por esta patologia, no entanto, após esta fase a percentagem da mortalidade não diminuiu substancialmente, apesar do desenvolvimento da cirurgia valvular durante a fase activa da doença [6].

Durante a última década, as indicações cirúrgicas estenderam-se, acompanhando o desenvolvimento das técnicas cirúrgicas, e, assim se entrou na era cirúrgica da EI [5]. Contudo, apesar do progressivo desenvolvimento de técnicas cirúrgicas, novos agentes antimicrobianos e melhores instrumentos de diagnóstico, estudos recentes mostram que não houve diminuição significativa na mortalidade [7], com uma mortalidade hospitalar entre 20 e 30%.

Esta estagnação está provavelmente relacionada com mudanças epidemiológicas na EI. Entre elas estão a maior prevalência de doentes com comorbilidades, como a insuficiência renal, maior prevalência no uso de drogas endovenosas, aumento da idade dos doentes e na incidência de EI associada a cuidados médicos.

Com o desenvolvimento de EI associada aos cuidados médicos e procedimentos invasivos, houve um crescimento progressivo na percentagem de infecção por *Staphylococcus*, *Enterococcus* resistentes ou fungos, mais agressivos que os tradicionais agentes de infecção [5,8]. Mas esta mudança epidemiológica verifica-se, apenas, nos países desenvolvidos. Nos países em desenvolvimento, as características anteriores a esta evolução epidemiológica e microbiológica permanecem, com doentes mais jovens, com maior incidência de patologia cardíaca que predispõe a EI, como doença cardíaca reumática ou doença cardíaca congénita. Com esta mudança do padrão epidemiológico da doença nos países desenvolvidos, as estratégias preventivas não têm conseguido diminuir a prevalência e gravidade da EI [5].

Na actualidade, é amplamente aceite, que o aumento da mortalidade em doentes com EI, está relacionado com a presença e gravidade da ICC, regurgitação valvular de novo, embolia sistémica e infecção por *Staphylococcus*, e que, o recurso precoce à cirurgia, em determinados doentes, está associado a melhores resultados clínicos [4,5,7,9,10].

A aplicação correcta do tratamento cirúrgico, num *timing* apropriado, com boa execução do procedimento cirúrgico, tem sido visto como a melhor oportunidade para diminuir a mortalidade e morbilidade da EI complicada [8,11].

A questão passa, portanto, por identificar os doentes que beneficiam de cirurgia precoce, com vista à diminuição da mortalidade e morbilidade na EI.

## **Epidemiologia, Microbiologia e Patogénese**

A incidência de EI tem vindo a aumentar nas últimas décadas, especialmente entre os indivíduos com mais de 65 anos [1], tendo sido, o aumento, de 2 a 10 casos por 100.000 pessoas/ano, dependendo dos dados demográficos da população estudada, deixando de ser uma doença crónica ou subaguda que atingia principalmente jovens com patologia valvular reumática [12]. Os factores que contribuíram para esta tendência foram: o aumento da prevalência de doença valvular degenerativa, o uso alargado de próteses valvulares cardíacas e de dispositivos intracardíacos [1].

O aumento do número de doentes com doenças crónicas e predisponentes, como a diabetes mellitus, infecção por VIH e doenças renais terminais, veio também contribuir para este aumento na incidência desta patologia [13].

Nos países desenvolvidos, 25% dos casos de EI foram atribuídos a infecções associadas aos cuidados de saúde, com tendência para aumentar. Nos países em desenvolvimento, da América do Sul, não se evidenciou esta mudança epidemiológica [12].

Os doentes com EI são um grupo extremamente heterogéneo, com variadas comorbilidades, microorganismos causadores e complicações. Uma classificação prognóstica adequada poderá ajudar a definir diferentes estratégias terapêuticas, de acordo com o caso clínico [1].

Apesar dos avanços no diagnóstico, tratamento médico e cirúrgico, nos últimos 25 anos, a mortalidade não se alterou substancialmente, verificando-se poucos progressos nos últimos 60 anos. Actualmente, a mortalidade hospitalar causada pela EI, encontra-se entre os 15% a 30%,

com a mortalidade ao ano a rondar os 40%, que contrasta, grandemente, com a melhoria evidente noutras doenças cardiovasculares, como o Enfarte Agudo do Miocárdio [7,12].

Tem-se vindo a verificar uma mudança nos agentes etiológicos. Num passado recente, o *Streptococcus viridans*, associado a patologia valvular reumática, era o agente etiológico mais comum [14]. Presentemente, o *S. aureus* é o gérmen mais comum nos países desenvolvidos [3,12,14], evidenciando características clínicas distintas de outros organismos. Classicamente, era vista como infecção adquirida na comunidade, ou associada ao uso de drogas endovenosas. Actualmente, devido ao maior acesso a cuidados de saúde, ao aumento de resistências antibióticas, à generalização de procedimentos invasivos, como cateterização vascular e hemodiálise [3], a epidemiologia do *S. aureus* alterou-se, tratando-se actualmente de uma infecção nosocomial.

Os principais microorganismos presentes nas hemoculturas são: *Staphylococcus aureus* (28%), *Staphylococcus* coagulase negativos (8%), *Streptococcus viridans* (21%), *Enterococcus spp* (11%), 17% dos casos tiveram cultura negativa, e 16% dos doentes tiveram morte hospitalar sem identificação do microorganismo. No grupo que realizou tratamento cirúrgico os gérmens mais frequentes foram: *S. aureus* (19.7%), *Staphylococcus* coagulase negativos (11.4%), *Streptococcus viridans* (19,9%), *Enterococcus spp.* (10.7%), 13,9% obtiveram cultura negativa e 12,1% tiveram morte hospitalar sem identificação do microorganismo envolvido. No grupo que apenas realizou tratamento médico os agentes mais frequentes foram: *S. aureus* (34.6%), *Staphylococcus* coagulase negativos (6%), *Streptococcus viridans* (22.7%), *Enterococcus spp.* (11.7%), 4.8% obtiveram cultura negativa e 20.7% tiveram morte hospitalar sem identificação do microorganismo envolvido.

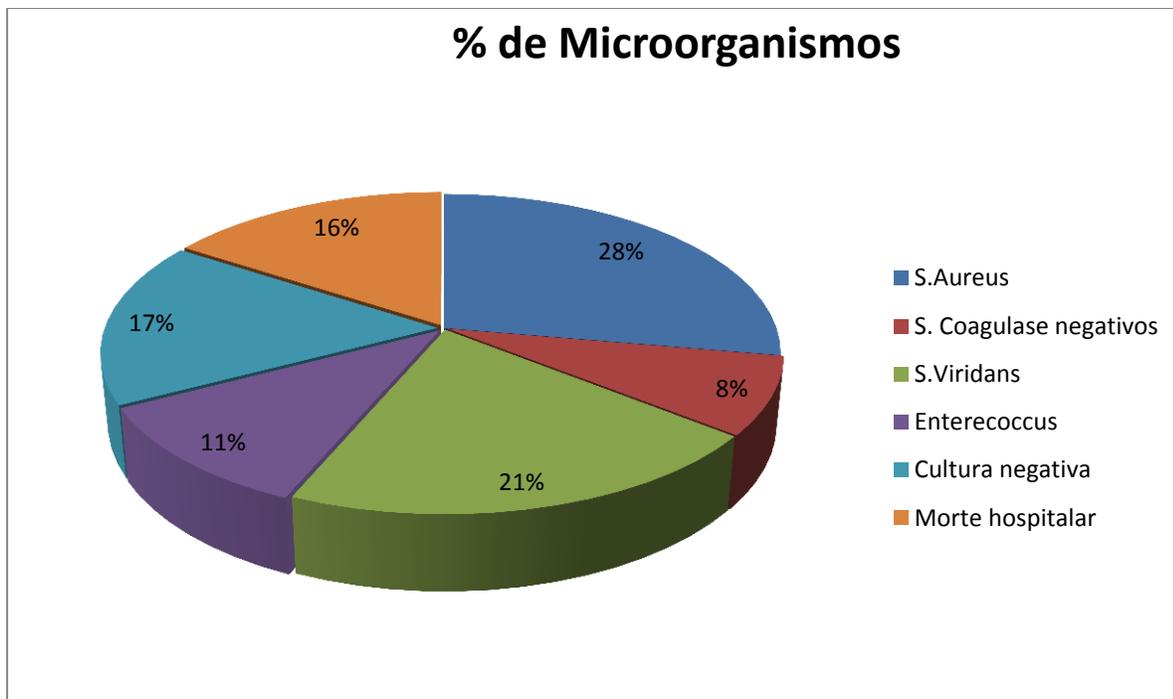


Figura 1. Microbiologia. Prevalência de microorganismos na base de doentes do estudo de Lalani et al. [15]

De modo semelhante a outros estudos, verifica-se, aqui, a predominância actual dos *S. aureus*, sobrepondo-se, actualmente, aos *Streptococcus*, apesar de se verificar ainda uma grande prevalência de somente tratamento médico, em doentes com infecção por *S. aureus* neste estudo, não obstante, se tratar, presentemente, de uma das indicações para tratamento cirúrgico precoce [15].

Esta emergência do *S. aureus* é importante, visto que, este microorganismo, é um preditor de mortalidade no primeiro ano, enquanto, os *Streptococcus* são mais frequentes nos sobreviventes [16].

Cause of Endocarditis	No. (%) of Patients <sup>a</sup>			
	Native Valve IE		Intracardiac Device IE	
	Drug Abusers (n=237)	Not Drug Abusers (n=1644)	PVIE (n=563)	Other Devices (n=172) <sup>b</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i>	160 (68)	457 (28)	129 (23)	60 (35)
Coagulase-negative staphylococcus	7 (3)	148 (9)	95 (17)	45 (26)
Viridans group streptococci	24 (10)	345 (21)	70 (12)	14 (8)
<i>Streptococcus bovis</i>	3 (1)	119 (7)	29 (5)	5 (3)
Other streptococci	5 (2)	118 (7)	26 (5)	7 (4)
<i>Enterococcus</i> species	11 (5)	179 (11)	70 (12)	10 (6)
HACEK	0 (0)	30 (2)	13 (2)	1 (0.5)
Fungi/yeast	3 (1)	16 (1)	23 (4)	2 (1)
Polymicrobial	6 (3)	16 (1)	5 (0.8)	0 (0)
Negative culture findings	12 (5)	154 (9)	65 (12)	18 (11)
Other	6 (3)	62 (4)	38 (7)	10 (6)
Surgical therapy	89/234 (38) <sup>c</sup>	784/1639 (48)	274/561 (49)	104/172 (61)
In-hospital mortality	23/236 (10) <sup>c</sup>	281/1643 (17)	131/561 (23)	17/172 (10)

Abbreviations: HACEK, bacteria consisting of *Haemophilus* species, *Aggregatibacter* (formerly *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, and *Kingella* species; IE, infective endocarditis; PVIE, prosthetic valve IE.

<sup>a</sup> Only percentages less than 1% are carried to the first decimal place.

<sup>b</sup> Including pacemakers and implantable cardioverter defibrillators.

<sup>c</sup> For pure right-sided IE only, 23 of 107 patients (21.5%) underwent surgical therapy and 6 of 108 (5.6%) died in the hospital.

**Tabela 1. Microbiologia. Diferentes causas de Endocardite e as suas prevalências. [3]**

No estudo de Murdoch *et al.*, sobre a apresentação clínica, etiologia e resultados no século 21, os organismos gram-positivos são os predominantes (81,5%), e podemos observar que o *S. aureus* é o mais prevalente microorganismo, seja em válvula nativa ou em dispositivos intracardíacos, como a prótese valvular, correspondendo a 31,2% de todas as infecções. Imediatamente a seguir, o mais prevalente microorganismo faz parte do grupo dos *Streptococcus viridans*: antigamente o microorganismo mais prevalente, mas agora substituído pelo *S. aureus* nos países desenvolvidos. Outros microorganismos também são abordados, com frequências relativas inferiores, sendo as infecções polimicrobianas e fúngicas as menos prevalentes [3].

## **Patogenia**

Para o desenvolvimento de EI é necessária a existência de bacteriemia ou fungemia e uma superfície cardíaca onde os microorganismos se possam fixar. [17]

Na EI de válvula esquerda nativa, a válvula mitral está envolvida em 50-56% dos casos, a aórtica em 35-49% dos casos e ambas em 15% dos casos. A vegetação forma-se, tipicamente, no lado auricular da válvula mitral, e é composta por bactérias, plaquetas e fibrina. Os factores que mais favorecem o desenvolvimento desta lesão são a bacteriemia, lesão endocárdica prévia, hemodinâmica desfavorável, infecção por bactéria virulenta e defeitos da defesa imunológica do hospedeiro [11].

O endotélio normal, a menos que lesado, resiste à infecção pela maioria das bactérias e à formação de trombos. Será, então, a lesão endotelial, que permite a infecção directa por microorganismos virulentos, ou a formação de um trombo de plaquetas e fibrina, que servirá posteriormente para local de aderência bacteriana.

Após a disrupção do endotélio, inicia-se uma cascata inflamatória e prócoagulante, denominada NBTE- Endocardite Trombótica Não Bacteriana, que facilita a aderência e infecção por esses microorganismos. Esta lesão endotelial inicial, que levou à formação do NBTE, pode ter origem em fluxo sanguíneo turbulento, ou procedimentos médicos invasivos (como cateteres centrais ou eléctrodos), cardite reumática ou processos degenerativos em indivíduos idosos (como prolapso da válvula mitral), que estão associados a micro-úlceras, endocardite e micro-trombos. Estas alterações degenerativas foram encontradas até 50% de indivíduos assintomáticos, com mais de 60 anos, e têm importância como factor de risco aumentado para EI nos idosos [7]. No entanto, microrganismos particularmente virulentos, como o *S. aureus*, podem aderir

directamente ao endotélio normal, sem necessidade de um trombo ou lesão endotelial. Os patogénios que causam endocardite, geralmente entram na corrente sanguínea a partir de superfícies mucosas, pele ou locais de infecção focal [18].

Após a aderência, os patogénios originam um estado prócoagulante, que leva a uma libertação de citocinas que, por sua vez, geram uma resposta por monócitos. Estes monócitos irão contribuir, também, para a ulceração, destruição tecidual e cicatriz fibrótica da válvula, para além da infecção por si mesma. O factor tecidual libertado pelos monócitos activa a cascata de coagulação, atrai mais plaquetas que se tornam, então, componente estrutural da vegetação e fá-la aumentar gradualmente de volume. À medida que a vegetação cresce, mais bactérias continuam a aderir e a proliferar no interior da vegetação, onde, estão relativamente protegidas das defesas do hospedeiro [11].

## Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da EI são altamente variáveis e inespecíficas, alternando, entre uma apresentação aguda a uma subaguda [18].

A preexistência de anormalidade estrutural prévia do coração corresponde a 75% dos doentes com EI. Historicamente, a doença cardíaca reumática era a anormalidade mais comum originária de EI. No entanto, lesões degenerativas, como prolapso da válvula mitral, têm-se tornado condições cada vez mais prevalentes [17].

Até 90% dos doentes apresentam febre, tremores, anorexia e perda de peso. Em 85% dos doentes auscultam-se sopros cardíacos. Sinais clássicos de EI poderão apresentar-se em doentes de países em desenvolvimento, no entanto, nos países ocidentais, raramente se encontram os sinais típicos, visto que a doença é normalmente diagnosticada num estágio precoce [3,7]. Mas alguns fenómenos mantêm-se comuns, como eventos vasculares e imunológicos, glomerulonefrite ou embolia cerebral, pulmonar e esplénica que ocorrem em 30% dos casos e são, muitas vezes, a primeira manifestação de EI. Uma apresentação mais atípica é comum em doentes idosos e imunocomprometidos [7].

O microorganismo causal é o principal responsável pela evolução temporal da endocardite. O *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico, *S. aureus* e os *Pneumococcus* geralmente originam uma evolução aguda, com temperaturas a rondar os 39,4 a 40°C, enquanto os *Streptococcus viridans*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* coagulase-negativos e microorganismos do grupo HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* e *Kingella*) tipicamente causam doença subaguda, com temperaturas que raramente excedem os 39,4°C, embora o *S.*

aureus também possa causar doença subaguda. Os organismos *Bartonella*, *T. whipplei* ou *C. burnetii* causam doença excepcionalmente indolente [18].

A insuficiência mitral aguda, causada por EI, provoca depressão da função ventricular esquerda. Este distúrbio manifesta-se por dispneia, hipóxia e edema pulmonar marcado. Posteriormente, a insuficiência multiorgânica pode ocorrer, como consequência de embolização com origem na vegetação [19] que, como já dito anteriormente, poderá ser a primeira manifestação da existência de doença, especialmente se esta tiver uma evolução mais indolente [7,18].

Casos complexos, com abscesso, e as suas complicações associadas, cursam em 20% dos casos com choque e, em aproximadamente 50% dos doentes, com sinais de insuficiência cardíaca esquerda. Destes, em mais de 50% foi possível identificar um microorganismo virulento [20].

<b>IE must be suspected in the following situations</b>
1. New regurgitant heart murmur
2. Embolic events of unknown origin
3. Sepsis of unknown origin (especially if associated with IE causative organism)
4. Fever: the most frequent sign of IE.*
IE should be suspected if fever is associated with:
a. Intracardiac prosthetic material (e.g. prosthetic valve, pacemaker, implantable defibrillator, surgical baffle/conduit)
b. Previous history of IE
c. Previous valvular or congenital heart disease
d. Other predisposition for IE (e.g. immunocompromised state, IVDA)
e. Predisposition and recent intervention with associated bacteraemia
f. Evidence of congestive heart failure
g. New conduction disturbance
h. Positive blood cultures with typical IE causative organism or positive serology for chronic Q fever (microbiological findings may precede cardiac manifestations)
i. Vascular or immunologic phenomena: embolic event, Roth spots, splinter haemorrhages, Janeway lesions, Osler's nodes
j. Focal or non-specific neurological symptoms and signs
k. Evidence of pulmonary embolism/infiltration (right-sided IE)
l. Peripheral abscesses (renal, splenic, cerebral, vertebral) of unknown cause

\*NB: Fever may be absent in the elderly, after antibiotic pre-treatment, in the immunocompromised patient and in IE involving less virulent or atypical organisms.

Tabela 2. Apresentação clínica da EI [7].

## Diagnóstico

O diagnóstico de EI deve ser colocado em qualquer doente com febre sem foco, com temperaturas superiores a 38°C (96% dos doentes) [3], suores nocturnos, ou sinais de doença sistémica, particularmente, se um factor de risco conhecido estiver presente, tal como prótese valvular cardíaca, doença estrutural cardíaca, doença cardíaca congénita, uso de drogas endovenosas e história recente de procedimento invasivo que cause bacteriémia (tratamento de ferida, colocação de cateter totalmente implantável, hemodiálise) [17].

O diagnóstico requer múltiplos achados clínicos, laboratoriais e imagiológicos. Falsos negativos e falsos positivos são problemáticos, visto que, um falso negativo pode vir a revelar-se fatal, enquanto um falso positivo pode resultar em semanas de tratamento antibiótico desnecessário [17].

Findings	No. (%) of Patients
Fever, temperature >38°C	2322/2428 (96)
Splinter hemorrhages	213/2655 (8)
Osler nodes	77/2648 (3)
Janeway lesions	123/2650 (5)
Roth spots	50/2649 (2)
Vascular embolic event	456/2665 (17)
Conjunctival hemorrhage	122/2655 (5)
Splenomegaly	284/2662 (11)
New murmur	1068/2232 (48)
Worsening of old murmur	359/1787 (20)
Elevated ESR	1611/2645 (61)
Elevated C-reactive protein level	1632/2650 (62)
Elevated rheumatoid factor	138/2549 (5)
Hematuria	666/2587 (26)

Abbreviation: ESR, erythrocyte sedimentation rate.

Tabela 3. Achados laboratoriais e clínicos na admissão de 2871 doentes com EI [17].

Sinais clássicos ao exame físico, tipicamente considerados patognomónicos de EI, são pouco frequentes, mas devem ser pesquisados. Destes salientam-se as *splinter hemorrhages* (8%), nódulos de Osler (3%), lesões de Janeway (5%), manchas de Roth (2%) e hemorragia conjuntival (5%), à palpação detecta-se esplenomegália (11%) e à auscultação o agravamento de um sopro cardíaco antigo (20%) ou, mais frequentemente, um sopro cardíaco de novo (48%).

Alterações laboratoriais inespecíficas também são detectadas, como a elevação da velocidade de sedimentação (61%) e da proteína C-reactiva (62%), factor reumatóide (5%) e hematúria (26%) [17].

Um evento vascular embólico, à admissão do doente com EI, ocorre em 17% dos casos [3]. As hemoculturas deverão ser obtidas antes de se iniciar o tratamento antibiótico. Em doentes em estado crítico, pelo menos 3 amostras, deverão ser obtidas, em 3 locais de punção diferentes.

MAJOR CRITERIA	
<p><b>Blood cultures positive for IE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Typical microorganisms consistent with IE from two separate blood cultures: Viridans streptococci, <i>Streptococcus bovis</i>, HACEK group, <i>Staphylococcus aureus</i>; or Community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus;</li> <li style="text-align: center;">or</li> <li>• Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures: At least two positive blood cultures of blood samples drawn &gt; 12 h apart; or All of three or a majority of <math>\geq 4</math> separate cultures of blood (with first and last sample drawn at least 1 h apart)</li> <li style="text-align: center;">or</li> <li>• Single positive blood culture for <i>Coxiella burnetii</i> or phase I IgG antibody titer &gt; 1 : 800</li> </ul>	
<p><b>Evidence of endocardial involvement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Echocardiography positive for IE Vegetation - Abscess - New partial dehiscence of prosthetic valve</li> <li>• New valvular regurgitation</li> </ul>	
MINOR CRITERIA	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Predisposition: predisposing heart condition, injection drug use</li> <li>• Fever: temperature &gt; 38°C</li> <li>• Vascular phenomena: major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm, intracranial haemorrhages, conjunctival haemorrhages, Janeway lesions</li> <li>• Immunologic phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth's spots, rheumatoid factor</li> <li>• Microbiological evidence: positive blood culture but does not meet a major criterion or serological evidence of active infection with organism consistent with IE</li> </ul>	
<p><b>Diagnosis of IE is definite in the presence of</b> 2 major criteria, or 1 major and 3 minor criteria, or 5 minor criteria</p>	<p><b>Diagnosis of IE is possible in the presence of</b> 1 major and 1 minor criteria, or 3 minor criteria</p>
<p>Adapted from Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. <i>Clin Infect Dis</i> 2000;<b>30</b>:633–638.</p>	

**Tabela 4. Critérios de Duke modificados, para o diagnóstico de EI [7].**

Um electrocardiograma de base deverá ser executado em todos os doentes com EI, para que alterações cardíacas de novo possam ser identificadas precocemente. Da mesma forma, um ecocardiograma transtorácico pode identificar a extensão de anomalias valvulares ao tecido condutor, em todos os doentes com risco moderado a alto de EI [17].

Só é possível ter diagnóstico de certeza quando as vegetações são submetidas a exames histológicos e microbiológicos [18]. No entanto, o diagnóstico de EI é baseado nos critérios de Duke. O diagnóstico irá depender da presença de 2 critérios major, 1 major e 3 minor, ou 5

critérios minor [11]. Estes critérios são baseados em achados clínicos, laboratoriais e ecográficos (tabela 4).

**Endocardite Infecçiosa com cultura positiva** corresponde à maior categoria, com 85% dos casos e, como já foi dito, são maioritariamente *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Enterococcus* [7].

Este tipo de diagnóstico depende normalmente da associação entre uma síndrome infecciosa e um envolvimento endocárdico recente. No entanto, a apresentação clínica é altamente variável de doente para doente e, portanto, um elevado índice de suspeição (tabela 2) e baixo limiar para a investigação são essenciais. Apesar das hemoculturas e ecocardiografia permanecerem a base diagnóstica, os seus resultados podem ser negativos ou duvidosos e, portanto, irão necessitar de investigação mais aprofundada [21].

Apresentações mais indolentes, em doenças subagudas ou crónicas, com febres baixas e sintomas inespecíficos, criam mais dificuldades diagnósticas. Vários especialistas poderão suspeitar de diferentes diagnósticos como malignidade, infecção crónica, doença reumatológica ou autoimune por essa mesma falta de sintomas característicos [7].

A ecocardiografia mantém-se um método preciso para detectar o envolvimento endocárdico, na EI, e deve ser feito rápida e repetidamente, uma vez por semana, assim que a EI é suspeitada. A Ecografia Transtorácica (ETT) é a técnica imagiológica inicial de escolha para a investigação de EI. Um exame de rotina, em doentes de baixo risco, permite uma confirmação rápida e não-invasiva de que o diagnóstico é pouco provável. Igualmente, a ETT é melhor que a Ecografia transesofágica (ETE) na detecção de abscesso cardíaco anterior e para a avaliação do estado hemodinâmico na disfunção valvular [22]. A ETE, pela sua superior sensibilidade e

especificidade, é recomendada em doentes com características clínicas de alto risco à apresentação, como por exemplo, suspeita de EI por *S. aureus* com ETT negativa, doença cardíaca congénita conhecida, imagem subótima ou não diagnóstica da ETT, presença de válvulas protésicas ou dispositivo intracardíaco, e quando a ETT é positiva. A ETE também é indicada em doentes durante o procedimento cirúrgico [1,7]. A identificação de vegetação, abscesso, perfuração valvular ou nova deiscência na prótese valvular, permite confirmar o diagnóstico na maioria dos casos, mas por vezes não é possível confirmar o diagnóstico por estas técnicas. O diagnóstico poderá ser especialmente complicado em determinados casos, como em doentes com dispositivos intracardíacos, prótese valvular, presença de lesões graves pré-existentes, vegetações muito pequenas, ou nenhuma vegetação. Inovações na estratégia diagnóstica têm surgido para resolver estas situações, com o uso de ecocardiografia 3D, TC de multicorte, PET, imagiologia molecular e RMN [7].

Um desafio importante é obter um rápido reconhecimento dos patogénios em causa e, identificar, os casos raros de endocardite não-infecciosa. No entanto, na EI, as culturas são negativas até 31% dos casos, sendo chamadas de **“Endocardite de cultura negativa” (ECN)** e causam dificuldades terapêuticas e diagnósticas [23], embora, alguns casos de culturas negativas, estejam relacionados com terapia antibiótica prévia, sendo também um número significativo derivado de infecção por bactérias intracelulares obrigatórias, fungos e microorganismos de crescimento lento, que, para serem isolados, necessitam de culturas especiais e, por esse motivo, por vezes o tratamento antibiótico adequado é adiado, o que pode afectar o resultado do tratamento de forma adversa [24].

Existe EI associada frequentemente a culturas negativas ou constantemente associadas a culturas negativas. Os primeiros estão relacionados com microorganismos de crescimento lento,

variantes nutricionais de *Streptococcus*, *Bacillus* gram negativos de crescimento lento do grupo HACEK, *Brucella* e fungos. O grupo associado a culturas negativas contantes é causado por bactérias intracelulares, como a *Coxiella burnetii*, a *Bartonella*, a *Chlamydia* e a *Tropheryma whipplei*, que contam, por 5% de todos os casos de EI. O diagnóstico destes casos deve basear-se em testes serológicos, cultura celular e amplificação de genes [7].

No estudo de Fournier *et al.*, nos 819 casos de estudo de ECN utilizados, o microorganismo causador de EI foi encontrado em 62,7% dos casos e, etiologia não infecciosa, em apenas 2,5% destes. O sangue foi o meio mais útil para diagnóstico, permitindo 47,7% de diagnósticos por serologia, principalmente febre Q e infecção por *Bartonella*. PCR e Western Blot específico de *Bartonella* diagnosticaram, adicionalmente, 7 casos. PCR de biópsia valvular identificou mais 109 etiologias, principalmente *Streptococcus*, *Tropheryma whipplei*, *Bartonella* e fungos. A reacção, extensão e enriquecimento de primer, e também a autoimunohistoquímica, identificaram o microorganismo, em 5 casos adicionais. No estudo referido, não foram detectados vírus nem espécies *Chlamydia* [24].

A endocardite não infecciosa, particularmente em doenças neoplásicas e autoimunes, foi determinada, por análise histológica ou estudo de anticorpos antinucleares, em 19 doentes, (2,5% dos casos), no mesmo estudo [24].

Fournier *et al.* propõem análise serológica para as espécies *Coxiella burnetii* e *Bartonella*, detecção de anticorpos antinucleares e factor reumatóide como testes de primeira linha, seguidos por PCR específico para *Tropheryma whipplei*, *Bartonella* e fungos no sangue. Um PCR de RNA ribossomal 16S e 18S de amplo espectro poderá ser utilizado em biópsias valvulares, quando disponíveis [24].

## Tratamento Médico

Antes da era antibiótica, a mortalidade por EI era de 100% [6]. Esta diminuiu drasticamente após a introdução da penicilina em 1944. Com a massificação da antibioterapia surgiram estirpes resistentes aos agentes antimicrobianos existentes, como os *Enterococcus* com nível elevado de resistência a aminoglicosídeos ou *S. aureus* resistentes a meticilina. Isto exigiu o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, como a Vancomicina, em 1956, ou as penicilinas resistentes a penicilinases em, 1960 [6,21]. Nos anos subsequentes, pouco progresso tem existido na formulação de novos agentes antibióticos e, por isso, a mortalidade continua a ser significativa, embora tenha sido possível, em alguns casos, reduzir a duração do tratamento [25]. Novos antibióticos têm vindo a ser testados para otimizar o tratamento, no entanto, apenas algumas combinações mostraram interesse para a prática clínica. De destacar a introdução de aminoglicosídeos em combinação sinérgica contra as bactérias gram positivas (associação de  $\beta$ -lactâmicos e aminoglicosídeos). Contudo, o mesmo problema permanece, com a ausência de ensaios randomizados, os poucos realizados, não demonstram benefício no uso de aminoglicosídeos para o sucesso clínico, mortalidade ou necessidade cirúrgica. Simultaneamente, não existem ensaios randomizados que demonstrem a superioridade de antibióticos mais recentes, como a linezolida ou teicoplanina, relativamente aos  $\beta$ -lactâmicos e vancomicina. Outros antibióticos também têm ainda um papel incerto no tratamento da EI, como a daptomicina, ceftobiprole ou dalbavancina [21,25].

Apesar das actuais recomendações serem baseadas em antibióticos antigos, estes são eficazes, visto que, a maioria dos microorganismos que causam EI ainda são sensíveis a esses antibióticos, mesmo existindo emergência destas novas estirpes resistentes [21].

O objectivo do tratamento é a erradicação do agente microbiano [7]. Quando a EI é suspeitada ou confirmada, o tratamento antibiótico deve ser rapidamente introduzido, imediatamente após a obtenção de uma amostra para cultura microbiológica. O tratamento será inicialmente empírico e, depois, modificado de acordo com os resultados da cultura microbiológica. Um atraso ou tratamento antibiótico inapropriado tem um importante efeito negativo no prognóstico, podendo levar à ocorrência de sépsis grave, insuficiência multiorgânica e morte súbita [5].

Quando a antibioterapia não é suficiente, deve ser adjuvada por uma abordagem cirúrgica, para drenagem de abscessos ou remoção do material infectado, com possível reconstrução/reparação da lesão gerada [7].

## Tratamento Cirúrgico

Tratamento antibiótico adequado é o componente mais importante no tratamento de doentes com EI em válvula esquerda nativa, através de antibioterapia agressiva com ou sem tratamento cirúrgico [25,26].

A integridade estrutural e funcional das válvulas cardíacas pode ficar danificada pela infecção e inflamação subsequente. Tal levará a regurgitação valvular ou a obstrução da circulação por vegetações. Assim sendo, a cirurgia deverá ser considerada em doentes seleccionados [17].

Presentemente, a EI complicada, tornou-se a chamada “doença cirúrgica”. Apesar do desenvolvimento de antibióticos ter permitido aos médicos tratar muitos casos com sucesso, ainda um número avultado de doentes morria, mesmo com antibioterapia adequada, principalmente, por lesão valvular grave. Com a emergência da cirurgia valvular precoce, nos finais da década de 60, tornou-se possível tratar casos complicados, especialmente, em casos de insuficiência cardíaca [5,25].

Biologicamente, é plausível a existência de benefício com a cirurgia, tendo em conta que remove o foco de infecção e repara a disfunção valvular, mas, o resultado, depende igualmente de vários factores, como o estado geral pré-cirúrgico do doente, o tratamento antibiótico pré-operatório, o *timing* da cirurgia, as técnicas cirúrgicas utilizadas e os cuidados peri e pós-cirúrgicos [27].

Durante os últimos anos, a percentagem de procedimentos cirúrgicos realizados durante o tratamento antibiótico aumentou, na maioria dos países industrializados, e, acredita-se, que tenha

vindo a reduzir a mortalidade em doentes com EI, complementando o tratamento médico [26]. Entre 1969 e 2000, a proporção de doentes submetidos a cirurgia valvular aumentou 7% por década [5] e, na última década, o número de doentes sujeitos a cirurgia durante a fase activa da endocardite infecciosa, aumentou de 30 para 60% [28].

Em 2003, Vikram *et al.* verificaram que a cirurgia era um preditor independente para a melhoria da sobrevida aos 6 meses [29]. Contudo, em 2007, Tlevieh *et al.* concluíram que não existe melhoria da sobrevida ou diminuição da mortalidade aos 6 meses [27]. Estudos randomizados bem estruturados são necessários.

As directrizes principais de indicação cirúrgica na EI baseiam-se em estudos observacionais e opinião de peritos, visto não existirem estudos randomizados, ensaios controlados ou estudos prospectivos a longo prazo [7]. Alguns trabalhos associaram métodos estatísticos para reduzir o potencial viés no prognóstico. Mas estes métodos não podem substituir ensaios randomizados, em virtude da existência de um número importante de potenciais variáveis de enviesamento [5].

Usando estes métodos estatísticos, em vários estudos observacionais e longitudinais recentes, foi possível verificar a redução da mortalidade a longo-prazo no uso de cirurgia em complicações específicas associadas à EI [9,15,26-32]. No entanto, alguns estudos apresentaram resultados díspares [27,30], mostrando que, o efeito da cirurgia, não é uniforme em todos os doentes, mantendo incertezas acerca do *timing* e indicações ideais. Todos estes são estudos não randomizados e, conseqüentemente, com as suas inerentes limitações.

Apesar das *guidelines*, a cirurgia não é realizada em 42% dos doentes com indicação recomendada. Estes desvios das *guidelines* têm vindo a ser associados a efeitos negativos no prognóstico dos doentes [5].

## 1. Tratamento Médico versus Tratamento Cirúrgico

A cirurgia urgente é particularmente benéfica em doentes com ICC por regurgitação mitral ou aórtica aguda. Já a indicação para intervenção cirúrgica, para prevenir a embolia sistémica, mantém-se controversa, apesar de doentes com vegetações grandes terem alto risco de embolia [4].

Em 2003 Vikram *et al.* avaliaram 513 doentes, 45% dos quais submetidos a tratamento cirúrgico de válvula nativa. Aos 6 meses, a sobrevivência em doentes tratamento cirúrgico foi superior a 84%, *versus* 67% de sobrevivência quando submetidos somente tratamento médico. Concluíram que, a cirurgia valvular estava associada a redução na mortalidade, após o ajuste para variáveis de confundimento. Verificou-se que, o benefício cirúrgico, era máximo em doentes que tinham EI complicada por ICC [29].

Em 2005, Cabell *et al.* realizaram um estudo recorrendo a uma análise de propensão, de uma amostra de 1516 casos de endocardite em válvula nativa. Avaliaram a mortalidade em doentes com EI complicada, comparando a probabilidade de cirurgia com a mortalidade hospitalar. À medida que a probabilidade de cirurgia aumenta, o tratamento médico torna-se menos preponderante, com maior mortalidade associada. Neste estudo, os autores procuraram evidenciar que o benefício da cirurgia não é uniforme no espectro total de doentes (figura 2) [30].

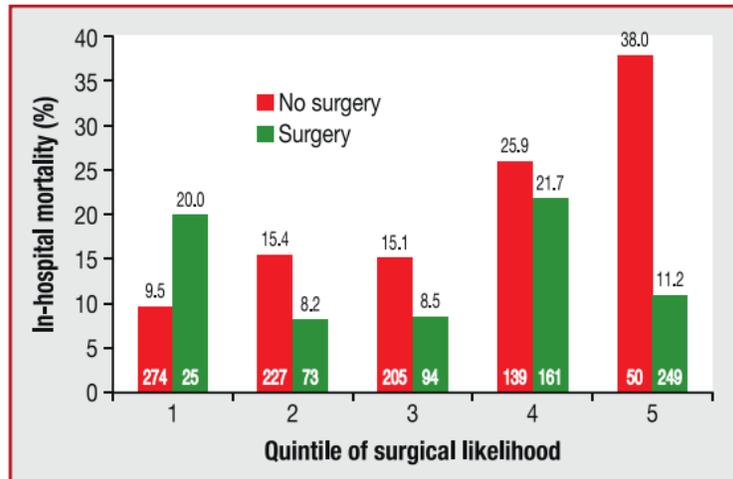


Figura 2. Percentagem de mortalidade hospitalar nos 5 grupos definidos por análise de propensão, por Cabell et al. [30]

Em 2006, Aksoy *et al.* com uma amostra de 426 doentes, 69% dos quais com EI em válvula esquerda nativa, comparou a mortalidade em doentes submetidos exclusivamente a terapêutica médica (77%) e doente submetidos exclusivamente a terapêutica cirúrgica (23%). A mortalidade hospitalar foi inferior com o tratamento cirúrgico (12%), por comparação com o tratamento médico (18%), e esta diferença tornou-se mais evidente após 5 anos de seguimento dos doentes, com sobrevidas superiores nos doentes submetidos a tratamento cirúrgico (88,2%), comparativamente com os doentes submetidos a tratamento médico (78,4%), provando a existência de vantagem a longo-prazo com o tratamento cirúrgico (Figura 3). Além disto, neste trabalho, foram identificados factores de risco associados a EI, como a idade avançada, transferências inter-hospitalares, infecção por *S. aureus*, complicação com ICC, abscesso intracardíaco e hemodiálise crónica [28].

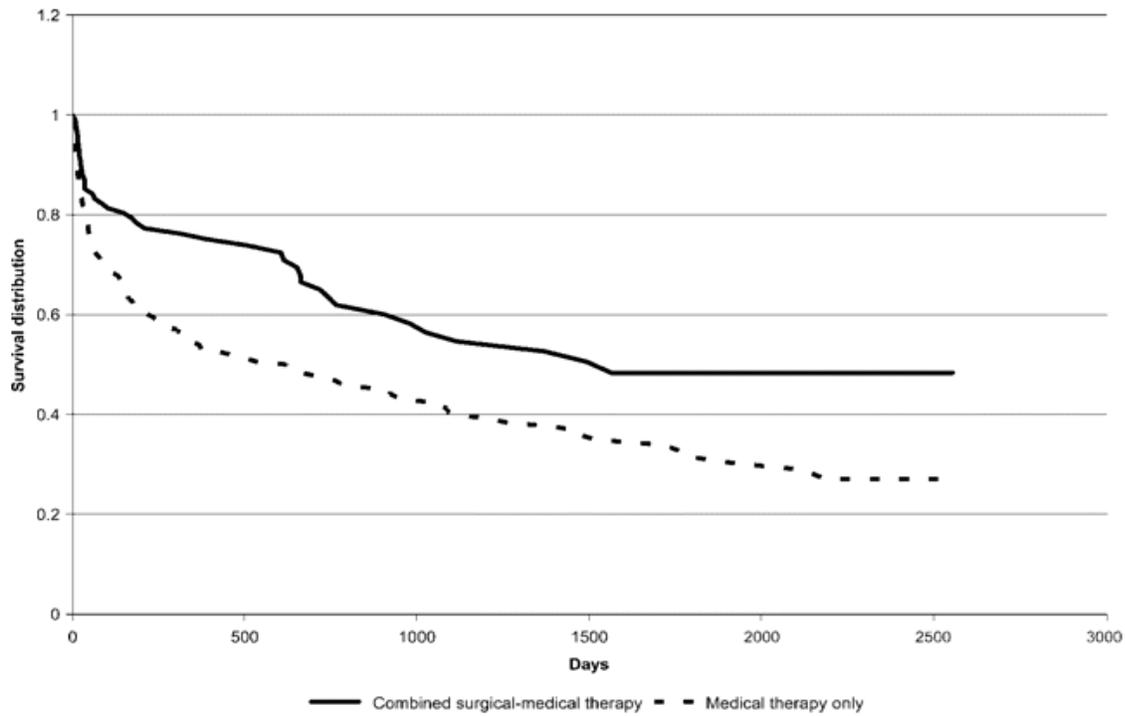


Figura 3. Distribuição das curvas de sobrevivência da terapêutica médica e cirúrgica comparativamente com unicamente terapêutica médica, até aos 3000 dias [28].

Autor	Nº doentes	Tipo de estudo	Características	T Cirúrgico	Mortalidade hospitalar	Sobrevida a longo-prazo	Sumário das conclusões
Vikram et al 2003 [29]	513	Propensity Analysis	VN	45%	Não reportado	T Médico vs T Cirúrgico 6meses: <b>67%</b> vs <b>84%</b>	Cirurgia valvular está associada a redução da mortalidade depois de ajuste das variáveis de base. O maior benefício da cirurgia é em doentes com ICC.
Cabell et al 2005 [30]	1516	Propensity Analysis	VN	40%	T Médico vs T Cirúrgico <b>38%</b> vs <b>11,2%</b>		Os autores concluíram que os benefícios da cirurgia não são uniformes em todos os doentes com EI em VN.
Aksoy et al 2007 [28]	426	Propensity score matching	VNE (69%) PVE (19%) Outros (12%)	23% VE	T. Médico vs T. Cirúrgico <b>18%</b> vs <b>12%</b>	T Médico vs T Cirúrgico 5anos: <b>78,4%</b> vs <b>88,2%</b>	Vantagem na sobrevivência a longo prazo com tratamento cirúrgico. Factores associados com o tratamento cirúrgico: idade, transferência inter-hospitalar, S. Aureus, ICC, Abscesso intracardíaco, hemodiálise.
Tleyjeh et al 2008 [27]	546	Propensity analysis	VN	24%	Não reportado	T Médico vs T Cirúrgico 6meses: <b>76%</b> vs <b>73%</b>	Forte correlação do benefício cirúrgico com o timing. O efeito individual de cada variável é difícil de medir.
Thuny et al 2009 [9]	291	Propensity analysis	VN (82%) PVE (18%)	100%	Não reportado	Geral: <b>87%</b> 6 meses de seguimento	Cirurgia em menos de 7 dias está associada a aumento na sobrevivência (especialmente em doentes de alto risco), mas maior probabilidade de recidiva ou disfunção valvular pós-cirúrgica.
Lalani T et al 2010 [15]	1552	Matched Propensity Analysis	VN	46%	T Médico vs T Cirúrgico <b>20,7%</b> vs <b>12,1%</b>	Não foi possível avaliar o outcome	Cirurgia precoce em VN foi associada a benefício na mortalidade hospitalar, comparativamente com somente tratamento médico.
Bannay A et al 2011 [26]	449	Prospective Population-based study	VNE (37%) PVE (63%)	53%	Geral: <b>19%</b>	T Médico vs T Cirúrgico 5anos: <b>48%</b> vs <b>69,6%</b>	Com modelos estatísticos apropriados, a cirurgia valvular está associada a diminuição significativa da mortalidade a longo prazo. Obs.: A mortalidade aumentou nos primeiros 14 dias após a cirurgia.
Duk-Hyun Kang et al 2012 [31]	76	Randomized trial	VNE (com alto risco de embolia)	49%	T Médico vs T Cirúrgico <b>29%</b> vs <b>3%</b>	T Médico vs T Cirúrgico (sem diferença significativa)	Cirurgia precoce em vegetações grandes reduz significativamente a mortalidade por diminuição do risco de embolia sistémica.
Meszaros K et al 2012 [32]	141	Multivariate Logistic Regression analysis	PVE VN	100%	Geral: <b>11%</b>	1 ano: <b>77%</b> 5 anos: <b>69%</b>	A mortalidade aumenta com a cirurgia no 1º ano após o procedimento, mas providenciou excelentes resultados na ausência de reinfeção e nova cirurgia.

Tabela 5. Artigos que avaliam o *outcome* cirúrgico na Endocardite Infecçiosa.

VN - Válvula Nativa; VNE - Válvula Nativa Esquerda; PVE - Prótese Valvular Esquerda; T - Tratamento; EI- Endocardite Infecçiosa; ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva; S.Aureus - *Staphylococcus Aureus*: Obs – Observação: vs – versus.

Em 2008, Tleyjeh *et al.* realizaram um estudo em 546 doentes com EI em válvula nativa, com o objectivo de comparar a sobrevivência aos 6 meses, entre doentes submetidos a tratamento cirúrgico e médico. Dos 24% que realizaram tratamento cirúrgico, a sobrevivência foi de 73% em comparação com 76% de sobrevivência em doentes que realizaram somente tratamento médico. Este estudo entra em discrepância com as restantes séries encontradas na literatura, observando-se ausência de vantagem da cirurgia. No entanto, indicam uma forte correlação entre o benefício da cirurgia e o seu *timing*, sobressaindo a dificuldade na medição do efeito cirúrgico caso a caso, visto que este é muito variável [27].

Thuny *et al.*, em 2009, estudou 291 doentes submetidos a cirurgia, durante a fase activa da doença, 82% em válvula nativa e 18% em prótese valvular. A sobrevivência aos 6 meses foi de 87%. Como o estudo foi dividido em 2 grupos, um que fez cirurgia e tratamento antibiótico durante a primeira semana após diagnóstico e um grupo que fez cirurgia após 1 semana, concluíram que, a cirurgia durante a primeira semana, está associada a aumento da sobrevivência, particularmente nos doentes de alto risco, no entanto apresenta uma maior incidência de recidiva ou disfunção valvular pós-cirúrgica [9].

Em 2010, Lanali *et al.*, no estudo com a maior amostra de todas as séries encontradas na literatura, com 1552 doentes, comparou a mortalidade hospitalar entre um grupo tratado cirurgicamente (46%) e um grupo de tratamento médico. As mortalidades foram de 18% e 12% respectivamente. Concluíram que o tratamento cirúrgico precoce em válvula nativa está associado a menor mortalidade hospitalar [15].

No estudo de Bannay *et al.*, de 2011, o grupo cirúrgico apresentou uma mortalidade de 25,4%, enquanto que no grupo não cirúrgico, a mortalidade foi de 47,4%. Aos 5 anos, a

sobrevivência foi de 69,6 e 48% respectivamente. Porém, nos primeiros 14 dias após a intervenção cirúrgica, a mortalidade foi mais elevada no grupo cirúrgico que no não cirúrgico. A sobrevivência do grupo cirúrgico só ultrapassa a do grupo não cirúrgico aos 188 dias de *follow-up* [26].

Em 2012, Duk-Hyun Kang *et al.*, num ensaio randomizado com 76 doentes, com EI em válvula esquerda nativa, associada a alto risco de embolia, comparou o tratamento médico e cirúrgico precoce (49%) versus tratamento médico único (51%). Verificou-se uma diferença na mortalidade hospitalar entre o grupo submetido a cirurgia (mortalidade de 3%) e o grupo tratado medicamente (mortalidade de 29%). No entanto, a longo prazo, não se verificou diferença significativa entre os 2 grupos. Concluiu-se que, a cirurgia em doentes com vegetações de grandes dimensões, realizada até 48h após o diagnóstico, reduz o risco de embolia sistémica, sem aumentar a mortalidade cirúrgica ou a recorrência de EI [31].

Mais recentemente, Meszaros K *et al*, também em 2012, num estudo com 141 doentes tratados cirurgicamente, tanto em válvula nativa como em prótese valvular, obteve-se uma mortalidade hospitalar de 11%, com sobrevidas ao fim de um ano, de 77%, e ao fim de 5 anos após a cirurgia, de 69%. Este grupo conclui, ainda, que a mortalidade é significativa, principalmente no primeiro ano de pós-operatório (figura 4), que é comparável a outras séries. Conclui, ainda, que há uma diferença significativa na sobrevida entre EI univalvular ou multivalvular (figura 5) [32].

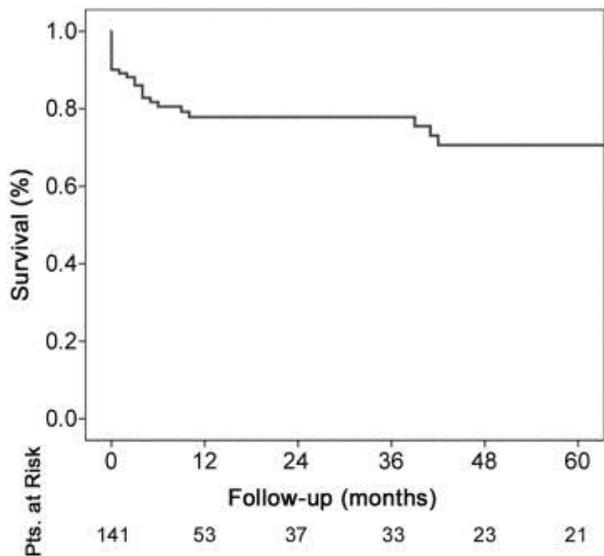


Figura 4. Sobrevivência aos 1 e 5 anos de seguimento, no pós-operatório de EI [32].

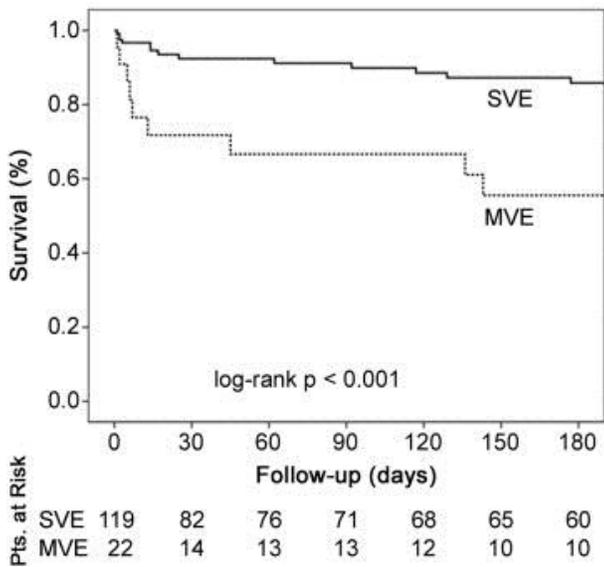


Figura 5. Sobrevivência aos 90 e 180 dias de Endocardite em válvula única (SVE), comparativamente a Endocardite Multivalvular (MVE) [32].

## 2. Indicação Cirúrgica

O papel da cirurgia, na EI activa, tem apresentado uma expansão progressiva desde os primeiros resultados positivos. A diminuição da mortalidade tem sido atribuída ao melhoramento da técnica, no entanto, esta, deve-se principalmente à selecção criteriosa dos doentes submetidos a cirurgia [10].

Aproximadamente 50% dos doentes necessitam de tratamento cirúrgico, tanto na fase aguda da doença como nos meses seguintes [12]. A selecção dos doentes para cirurgia cardíaca e o *timing* apropriado são a chave para os melhores resultados terapêuticos [11].

A selecção de doentes para cirurgia é feita de acordo com a idade do doente, presença de insuficiência cardíaca, regurgitação grave, abscesso intracardíaco, febre persistente por infecção não-controlada, complicações neurológicas e vegetações grandes (>10mm). Os doentes com infecção por *S. aureus* são os que demonstravam maior benefício com cirurgia precoce, associada a tratamento médico agressivo [9,28,31-34]. Quando existe deiscência de prótese valvular, perfuração, ruptura, fístula ou um grande abscesso perivalvular, a intervenção cirúrgica é mandatória [17].

Excepto em doentes com indicações ou contra-indicações claras para cirurgia valvular, decidir o *timing* e a pertinência da cirurgia é uma decisão clínica difícil e complexa. O benefício a longo-prazo no tratamento cirúrgico, só ocorre em doentes com indicações cirúrgicas precisas. A presença de ICC, abscesso cardíaco e risco de embolia por vegetação, são indicações cirúrgicas claras, no entanto o mau estado geral do doente contra-indica a mesma. Portanto a indicação cirúrgica não é uniforme em todos os doentes com EI [26].

Verificou-se que, a cirurgia valvular, apresenta bons resultados nos doentes com EI em válvula nativa, no entanto, há uma elevada taxa de mortalidade em doentes com EI em prótese valvular [26,27].

### **Insuficiência cardíaca congestiva por regurgitação valvular**

Trata-se da causa mais comum de morte na EI em válvula nativa e, é actualmente, a principal indicação para cirurgia precoce nestes doentes, correspondendo a 60% dos casos [10,16]. De todas as complicações da EI, esta é a que tem o maior impacto no prognóstico, com uma redução na mortalidade pós-cirurgia de 56-86% para 11-35%, e os melhores resultados foram obtidos com cirurgia em menos de 1 semana após a apresentação. Portanto, a cirurgia precoce, em doentes com ICC, está associada a redução substancial na mortalidade, quando comparado com tratamento médico apenas. Este cenário é o mais comum e a indicação mais clara para cirurgia [10].

Simultaneamente, a cirurgia precoce nestes doentes mostrou reduzir a mortalidade no primeiro ano [16]. Um estudo recente, em 391 doentes, refere que 89 necessitaram de intervenção urgente devido a ICC não controlável por medicação, sem aumento da mortalidade [35].

A ICC é habitualmente causada por incompetência valvular e regurgitação, devido a destruição do tecido valvular. Está mais associado a válvula aórtica com regurgitação severa e presença de novo sopro cardíaco, visto que, em algumas situações, a EI aórtica causa lesões valvulares severas resultando imediatamente em insuficiência cardíaca. A abordagem rápida desta situação é imperativa e a cirurgia precoce é fundamental neste grupo de doentes. Contudo, e ainda que o timing óptimo se mantenha incerto, a EI complicada por ICC grave não responde à medicação [16].

## **Extensão Perianular e Abscesso**

A extensão, para além do anel valvular, está associada a aumento da mortalidade, formando abscessos, pseudoaneurismas, desenvolvimento de ICC e, com menor frequência, fístulas (1-3%). Afecta entre 10 a 40% dos doentes com EI em válvula nativa, e é mais frequentemente na válvula aórtica. Nestes casos, a cirurgia revelou ter melhores resultados que o tratamento médico, apesar da mortalidade elevada em ambos. Apesar disto, é difícil avaliar o verdadeiro impacto da cirurgia, visto que, esta complicação habitualmente coexiste com outras indicações cirúrgicas, como a ICC e embolia cerebral. Suspeita-se desta situação quando a febre e os marcadores inflamatórios não diminuem apesar do tratamento antibiótico adequado. O desenvolvimento de bloqueio auriculoventricular é preditivo de formação de abscesso [10,34,36].

Abscessos não tratados podem fistulizar, estando associados a uma mortalidade de 41%, apesar do tratamento cirúrgico em 87% destes doentes. Doentes com abscesso ou tractos fistulosos necessitam sempre de tratamento cirúrgico urgente, apesar da mortalidade se manter alta com este procedimento, mesmo em doentes hemodinamicamente estáveis. O tratamento médico, por si só, é insuficiente, sem expectativa de cura [10].

Uma pequena percentagem de doentes pode fazer somente tratamento médico. Estes são doentes com abscessos pequenos (<1cm), com EI por organismos sensíveis, sem presença de bloqueio auriculoventricular ou destruição valvular, mas com monitorização por ETE seriada, durante e após o tratamento antibiótico [10,34,36].

## **Infecção Persistente**

Bacteriemia persistente, apesar de tratamento antibiótico apropriado, e na ausência de fonte extracardíaca, implica presença de sépsis intracardíaca e é indicação para cirurgia precoce. É mais comum com microorganismos agressivos, como o *S. aureus*, ou quando a vegetação é volumosa e resistente à penetração antibiótica [10].

Esta situação é geralmente causada por extensão perivalvular da infecção, ou por ineficiência do tratamento antibiótico [25].

## **Vegetações e Embolia**

As vegetações, com tamanho superior a 10 mm, são preditoras de eventos embólicos e aumento da mortalidade na maioria dos estudos de EI em válvula esquerda. O tamanho da vegetação é indicação para cirurgia em EI em 48% dos casos [10].

Embolia sistêmica ocorre em aproximadamente 1/3 dos doentes com EI, e envolve o sistema nervoso central em até 65% dos casos. É a 2ª causa de morte, depois da ICC, como complicação da EI [31]. Pode embolizar, também, para o baço e membros, mas, no sistema nervoso central apresenta mau prognóstico porque, em muitos casos, limita a possibilidade de tratamento cirúrgico [37], o que será pormenorizado no subtítulo de “Complicações Neurológicas”.

É raro existir indicação cirúrgica unicamente por elevado risco embólico. No entanto, quando associado a outras indicações, sugere uma cirurgia precoce [9].

Necessitam de cirurgia vegetações grandes, que resultaram da falha do tratamento antibiótico em reduzir o seu tamanho e complicações, como o abscesso perivalvular, destruição valvular e febre persistente [38]. Além deste tratamento cirúrgico, mais retardado pelo tratamento médico, as vegetações, principalmente as de grandes dimensões (>10mm) também deverão ser consideradas para cirurgia precoce preventiva, já que, a maioria dos êmbolos originados em válvula esquerda com EI, ocorre durante a 1ª semana após o início do tratamento médico, sendo a maioria embolias cerebrais, que levam a mau prognóstico. Porém, os benefícios de uma cirurgia precoce deverão ser balanceados com o risco potencial de mortalidade cirúrgica e recidiva pós-cirurgia [4,31,33,38].

Num estudo sobre o impacto da cirurgia precoce nos eventos embólicos, em endocardite infecciosa [4], onde se comparou, prospectivamente, a frequência da mortalidade e eventos embólicos numa população homogénea de doentes tratados convencionalmente com os tratados cirurgicamente, demonstrou-se que estes doentes, com intervenção cirúrgica até 1 semana após o diagnóstico, estavam associados a resultados clínicos melhorados a longo-prazo, por redução significativa de eventos embólicos, quando comparados a uma estratégia convencional de tratamento (tabela 6). O *timing* óptimo pode ser sujeito a debate, visto que, o efeito na mortalidade da cirurgia até 1 semana após o diagnóstico não foi uniforme, mas, a cirurgia poderá ser especialmente benéfica em doentes com formas mais severas de EI.

	OP Group (n=64)	CONV Group (n=68)	<i>P</i>
<b>In-hospital events</b>			
Death, n	2	2	NS
Embolism, n	0	14	0.001
<b>Follow-up events</b>			
Death, n	1	2	NS
Thromboembolism, n	2	2	NS
Recurrence of IE, n	0	1	NS
5-year survival rate, %	95±3	94±3	NS
5-year event-free survival, %	93±3	73±5	0.002

Tabela 6. Comparação de eventos, hospitalares e no *follow-up*, entre grupo cirúrgico (OP Group) e grupo de tratamento convencional (CONV Group) [4]

Meszaros *et al.* referem que 20% dos doentes apresentaram lesão neurológica devido a embolia cerebral, prévia ao procedimento cirúrgico. A persistência, ou défices neurológicos de novo, pós-cirúrgicos, apresentaram uma mortalidade de 80%, o que reforça a importância de uma cirurgia precoce, de forma a prevenir estas complicações graves. É de notar que, em metade destes casos, o organismo causativo foi o *S. aureus*, mostrando que este aumenta o risco de eventos embólicos, para além do risco associado ao tamanho das vegetações. Uma complicação cerebrovascular anterior não foi associada a um risco superior de novo evento embólico [32,39].

## Microorganismo

Vários microorganismos são resistentes ao tratamento e requerem uma abordagem cirúrgica complexa, particularmente, quando outras indicações relativas existem [10]. O aumento do número de casos de infecção por microorganismos muito virulentos explica porque a doença continua a carregar um mau prognóstico, com alta mortalidade [40].

A cirurgia fornece a única forma de erradicação da infecção quando a EI é causada por MRSA ou *Enterococci* resistentes a vancomicina [10,41]. Outros microorganismos de difícil tratamento são:

- *Staphylococcus aureus*, caracterizado por um curso clínico agressivo, com lesão valvular grave, vegetações grandes, complicações embólicas e, no geral, associado a mau prognóstico [10]. O número de EI por *S. aureus* tem aumentado devido aos procedimentos associados a cuidados de saúde, especialmente, em diabéticos e em hemodiálise crónica [40].

Os seguintes microorganismos têm indicação cirúrgica, mas surgem raramente como apresentação clínica da endocardite infecciosa [41]:

- *Pseudomonas aeruginosa*, associada a infecção nosocomial, com tratamento médico raramente eficaz em válvula esquerda. A cirurgia oferece a melhor opção de cura completa [10];
- *Coxiella burnetti*, responsável pela febre Q, com frequente recidiva após cirurgia valvular de sucesso. Necessita, portanto, de antibioterapia prolongada,

após cirurgia, guiada por resultados de serologias seriadas, para prevenir recorrência [10];

- *Brucella spp.*: tem um percurso infeccioso agressivo, com destruição valvular frequente, associado a formação de abscesso. Cirurgia é, geralmente, recomendada, devido à antibioterapia normalmente não ser eficaz [10];
- *Staphylococcus lugdunensis*, é um estafilococo coagulase negativo agressivo, com alta percentagem de destruição tecidual cardíaca, extremamente difícil de ser erradicado [10,25];
- Fungos, como a *Candida spp.* e *Aspergillus spp.*, causam EI complicada, por vegetações volumosas que causam infecções metastáticas, invasão perianular e eventos embólicos. A cirurgia é praticamente sempre necessária, tal como terapêutica antifúngica a longo-prazo, ou mesmo *lifelong*, que tem capacidade de suprimir a infecção e pode ser considerado quando o doente não tem condições para cirurgia. O diagnóstico é atrasado devido às frequentes hemoculturas negativas [10,41].

### 3. Timing Cirúrgico

Vários estudos retrospectivos observaram o impacto do *timing* cirúrgico na mortalidade e morbidade, na EI em válvula esquerda nativa [9,15,26-32]. Apesar destes estudos já serem orientadores, não existe, ainda, um “momento cirúrgico ideal”, em virtude da inexistência de estudos randomizados, com triagens clínicas, que permitam evidência suficiente.

A grande maioria dos estudos contemporâneos identifica benefício na cirurgia precoce em EI em válvula esquerda nativa, apesar de existirem alguns com resultados díspares [11].

Apenas em estudos com grandes amostras foi possível demonstrar o efeito independente do *timing* cirúrgico na mortalidade aos 6 meses, sendo possível definir um subgrupo de doentes com benefício na sobrevida a partir da 1ª semana pós-tratamento cirúrgico. Os doentes que mais beneficiaram eram mais jovens, com infecção por *S. aureus*, ICC e vegetações grandes, sendo estatisticamente significativo que o, benefício de operar precocemente, é superior aos riscos da presença destes factores de risco. O resultado encoraja a uma cirurgia precoce, independentemente do tempo de tratamento antibiótico, nestas condições apresentadas [28].

As 3 principais situações clínicas com indicação para cirurgia urgente são o comprometimento hemodinâmico, risco elevado de embolia e abscesso. A ICC é a mais importante indicação cirúrgica urgente, visto ter o maior impacto no prognóstico. A ICC moderada a severa, tem indubitavelmente indicação cirúrgica de forma urgente, independentemente do estado de infecção, em especial, quando há evidência de edema pulmonar ou choque cardiogénico e evidência ecocardiográfica do aumento rápido das pressões ventricular esquerda e diastólica [9,10].

Os doentes com apresentação menos dramática, mesmo com regurgitação valvular, quando bem tolerada, podem responder melhor a tratamento médico inicial, não existindo evidência clara da melhor abordagem para esta situação. Portanto, na ausência de outras indicações imediatas, a intervenção cirúrgica poderá ser adiada a curto prazo para permitir um curto período de tratamento antibiótico sob observação clínica e ecocardiográfica cuidadosa. Mas, quando já há ICC moderada, esta poderá progredir insidiosamente, independentemente do tratamento antibiótico e, portanto, nestas circunstâncias, é desaconselhado o adiamento da cirurgia, que está associado a aumento dramático da mortalidade [10].

Os doentes tratados com cirurgia precoce são geralmente jovens, do sexo masculino, com envolvimento da válvula aórtica e com complicações típicas associadas, como ICC, abscesso intracardíaco e complicações paravalvulares [15,30].

Thuny *et al.* [9] (tabela 5) concluiu que a cirurgia urgente (<48h) melhora a sobrevida em doentes com complicações severas da EI, como a ICC e diminui a incidência de episódios embólicos [31,33], havendo, no entanto, maior risco de recidivas e disfunções valvulares pós-cirúrgicas, devendo este risco ser balanceado com o benefício que é oferecido por essa mesma precocidade cirúrgica, em doentes de alto risco [9,28]. De acordo com este mesmo estudo, os doentes operados durante a primeira semana de tratamento antibiótico, beneficiam de redução substancial na mortalidade, quando jovens com infecção por *S. aureus* complicada por ICC e vegetações grandes, apesar de, como já anteriormente referido, tal procedimento estar associado a maior risco de recidivas e disfunções valvulares pós-cirúrgicas [9].

Os resultados deste estudo, sobre a influência do *timing* na mortalidade, encorajam a uma cirurgia bastante precoce, independentemente do tempo em que o doente se encontra a fazer

tratamento antibiótico, quando os doentes têm EI por *S. aureus* complicada por ICC e vegetação grande. De acordo com Aksoy *et al.*, o grupo que apresentava o maior benefício com o uso de cirurgia precoce é sobreponível ao anterior estudo, incluindo também doentes com abscessos cardíacos [28].

As vantagens que podem ser encontradas ao se optar por uma cirurgia precoce incluem a prevenção de eventos tromboembólicos, minimização da destruição valvular com maior possibilidade de reparação valvular em vez de substituição, menor tempo de hospitalização, e alívio precoce do compromisso hemodinâmico causado pela regurgitação valvular [8,11]. Este benefício, comparado somente com tratamento médico, verificou-se a partir dos 40 até 600 dias, e foi considerado que o uso precoce de cirurgia era o único factor associado à melhoria na sobrevida a longo-prazo [28].

Em alguns casos, sugerem ser preferível atrasar o procedimento cirúrgico até que o processo infeccioso se encontre totalmente controlado. No entanto, a rápida deterioração do estado clínico, devido a insuficiência valvular ou processo destrutivo, acabaram por exigir tratamento cirúrgico mais acelerado [32]. A mortalidade cirúrgica é alta durante a fase aguda, com necessidade de técnicas cirúrgicas complexas, no entanto, a mortalidade seria superior se a cirurgia fosse adiada [35], sendo a deterioração neurológica após cirurgia em fase aguda da EI inferior ao anteriormente proposto [39].

O estudo de Bannay *et al.* concorda com o benefício na sobrevida a longo prazo, em doentes submetidos a cirurgia valvular para o tratamento da EI. No entanto, considerou que esse benefício só seria evidente a partir de 6 meses após a cirurgia e, inclusive, nas primeiras 2

semanas após a cirurgia, está associado a aumento da mortalidade, o que entra em conflito com outros estudos do mesmo cariz [26].

Recommendations: Indications for surgery	Timing <sup>a</sup>	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
<b>A - HEART FAILURE</b>			
Aortic or mitral IE with severe acute regurgitation or valve obstruction causing refractory pulmonary oedema or cardiogenic shock	Emergency	I	B
Aortic or mitral IE with fistula into a cardiac chamber or pericardium causing refractory pulmonary oedema or shock	Emergency	I	B
Aortic or mitral IE with severe acute regurgitation or valve obstruction and persisting heart failure or echocardiographic signs of poor haemodynamic tolerance (early mitral closure or pulmonary hypertension)	Urgent	I	B
Aortic or mitral IE with severe regurgitation and no HF	Elective	Ila	B
<b>B - UNCONTROLLED INFECTION</b>			
Locally uncontrolled infection (abscess, false aneurysm, fistula, enlarging vegetation)	Urgent	I	B
Persisting fever and positive blood cultures > 7–10 days	Urgent	I	B
Infection caused by fungi or multiresistant organisms	Urgent/elective	I	B
<b>C - PREVENTION OF EMBOLISM</b>			
Aortic or mitral IE with large vegetations (> 10 mm) following one or more embolic episodes despite appropriate antibiotic therapy	Urgent	I	B
Aortic or mitral IE with large vegetations (> 10 mm) and other predictors of complicated course (heart failure, persistent infection, abscess)	Urgent	I	C
Isolated very large vegetations (> 15 mm) <sup>c</sup>	Urgent	Iib	C

<sup>a</sup>Class of recommendation.  
<sup>b</sup>Level of evidence.  
<sup>c</sup>Emergency surgery: surgery performed within 24 h, urgent surgery: within a few days, elective surgery: after at least 1 or 2 weeks of antibiotic therapy.  
<sup>d</sup>Surgery may be preferred if procedure preserving the native valve is feasible.

Tabela 7 Indicações e *timing* cirúrgico por EI em válvula esquerda nativa [7].

Na tabela anterior (tabela 7), poderemos verificar as actuais *guidelines* europeias, de 2009, para a indicação e *timing* cirúrgico em válvula esquerda nativa por EI. A força das *guidelines* está limitada pela ausência de recomendações para o *timing* cirúrgico ideal e por falta de evidência através de estudos randomizados com triagens clínicas. O momento crítico do *timing* cirúrgico tem sido pouco analisado e, os poucos estudos observacionais, têm mostrado resultados conflituosos. Limitações éticas e logísticas impedem a realização destas triagens,

optando-se, normalmente, por análises de propensão, em grupos alargados de doentes, não tendo os investigadores controlo sobre o tratamento preconizado [28].

#### **4. Técnicas Cirúrgicas**

O aumento da experiência das equipas, tem conduzido a uma baixa taxa de mortalidade, favorecendo o seu uso em casos mais precoces [31]. Quanto mais jovem o doente e quanto melhores estiverem as condições fisiológicas do coração, maior a preocupação que se deverá levantar no sentido da preservação da válvula nativa, se a extensão da doença o permitir [25].

O tratamento cirúrgico é, primariamente, determinado pela severidade da doença e destruição valvular e anular. Doença avançada requer excisão completa e substituição valvular, enquanto, na doença limitada ao tecido valvular, a reparação é preferível [2].

#### **Válvula Mitral Nativa**

EI da válvula mitral pode ser complicada por embolização séptica ou insuficiência ventricular esquerda aguda, devido a insuficiência mitral. Com estas complicações, não é possível contemporizar por uma fase subaguda com antibioterapia. Mesmo com uma adequada antibioterapia, a EI mitral, pode evoluir, envolvendo o aparelho subvalvular e o anel mitral [19].

Em qualquer uma das situações, seja reparação ou substituição, se as cordas e o músculo papilar não estiverem afectados, devem ser preservados no desbridamento do tecido infectado. A importância da preservação subvalvular está relacionada com a manutenção da função ventricular esquerda [2].

Apesar da reparação valvular ter vantagens sobre a substituição, esta mantém-se mais comum, embora o número de reparações tenha aumentado significativamente ao longo dos anos (figura 6) [2].

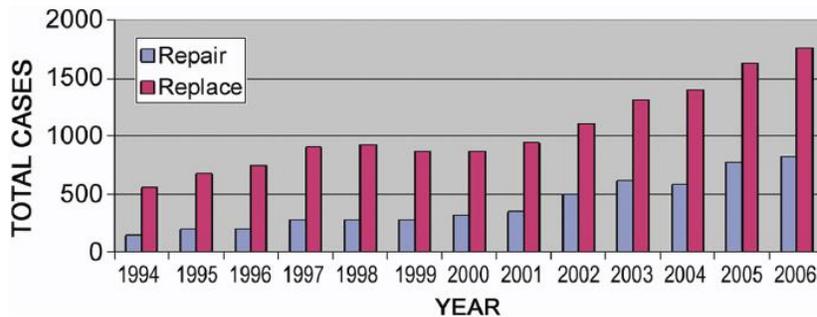


Fig 2. Mitral valve repair (blue bars) versus mitral valve replacement (purple bars) for endocarditis (STS National Cardiac Database 2007).

Figura 6 Reparação *versus* substituição valvular, número total de casos [2].

### Reparação

Reparação valvular / Valvuloplastia é, sempre que possível, preferível [5].

Quando tecnicamente executável, é recomendada para o tratamento da EI da válvula mitral nativa (Recomendação IB) [2].

Algumas séries referem uma possibilidade de reparação de 95%, mesmo com lesões complexas [42]. Actualmente, a cirurgia é realizada em mais de 40% dos doentes com EI da válvula mitral. A reparação da válvula mitral é preferível sobre a substituição valvular, sempre que possível, especialmente em doentes jovens, visto estar associada a melhores resultados, tanto a curto como a longo prazo, com uma mortalidade cirúrgica inferior a 10%, comparativamente

com a mortalidade a rondar os 30%, reportada a todos os doentes diagnosticados com EI em válvula esquerda, com uma sobrevivência aos 5 anos superior a 80% [11,43].

A valvuloplastia mitral oferece benefícios em termos de baixa mortalidade peri-operatória, aumento da sobrevivência, baixo risco de complicações relacionadas com a anticoagulação [43], preservação da função ventricular esquerda, com melhor redução das dimensões auriculares e ventriculares [43,44].

A necessidade de reoperação, recorrência de EI e eventos cerebrovasculares, são também menores em doentes sujeitos a valvuloplastia, tanto no período pós-operatório imediato como a longo-prazo [11,43]. Esta situação é, provavelmente, devida a complicações relacionadas com a prótese valvular, nomeadamente fugas paravalvulares, vegetações e disfunção da prótese [43].

Embora alguns autores refiram a possibilidade de realizar reparação durante a fase activa da doença, em 33 a 78 % dos casos, muito frequentemente é exigido um desbridamento extenso do tecido infectado e reconstrução complexa, condicionando a durabilidade da reparação [44]. A valvuloplastia evita a inserção de prótese em material infectado e, adicionalmente, previne o agravamento da ICC e progressão da destruição valvular pelo processo infeccioso [43].

Um padrão de lesão comum é a perfuração do folheto anterior, com vegetação em forma lenticular a rodear, por vezes, mais de 50% do folheto anterior. Esta perfuração pode ser reparada com a utilização de *patch* autólogo pericárdico fresco ou tratado com glutaraldeído. Por vezes, é necessário re-susender o novo folheto com neocordas de ePTFE. [42].

Quando existe destruição do folheto posterior, este, usualmente, é tratado com ressecção e, ocasionalmente, necessita de *patch* para aumento do folheto. Um envolvimento da comissura dificulta o tratamento cirúrgico. Pode conseguir-se reparação através da ressecção dos segmentos

envolvidos, com mobilização da base do folheto posterior e avanço do folheto posterior para a comissura. Um abcesso anular ou destruição local significativa exige desbridamento cuidadoso, com reconstrução do sulco auriculo-ventricular com enxerto pericárdico bovino ou autólogo. Um anel de anuloplastia, rígido ou semi-rígido, com o tamanho do folheto anterior, irá assegurar uma reparação com sucesso, além de assegurar, igualmente, competência a longo-prazo [11].

<b>Valvuloplastia Mitrál</b> (por comparação com substituição valvular)	
Vantagens	
Possível realizá-la em 95% dos casos de EI degenerativa, mesmo com lesões complexas [42].	Melhor fracção de Ejección [44].
Associada a melhores resultados tanto a curto como longo prazo [11,43].	Previne agravamento da ICC [43].
Mortalidade cirúrgica < 10% [11,43].	Necessidade de nova cirurgia e recorrência baixas [11,43].
Mortalidade cirúrgica inferior à Substituição Valvular [47].	Baixos eventos cerebrovasculares [11,43].
Sobrevivência aos 5 anos > 80% [11,43].	Evita inserção de prótese em material infectado [43].
Melhor regressão das dimensões ventriculares esquerdas [44].	Previne progressão da destruição valvular [43].
Desvantagens	
Não poderá ser aplicada em doença localmente avançada [2].	Na fase activa da EI é exigido um desbridamento extenso e reconstrução complexa, e a durabilidade deste procedimento a longo-prazo não é grande [44].
Recorrência de infecção por ressecção incompleta do tecido valvular infectado [2].	

**Tabela 8. Vantagens e Desvantagens da Valvuloplastia Mitrál.**

## Substituição

A substituição é habitualmente a opção quando a reparação não é possível. Contudo, a decisão deve ser feita de acordo com as circunstâncias individuais [43].

Esta estratégia deverá ser escolhida quando a reparação valvular é tecnicamente muito exigente, ou em doentes com complicações que os coloquem em risco de vida. Séries de doentes, com substituição protética valvular associada a resultados favoráveis, têm sido observadas. O uso de válvulas mecânicas em doentes com EI tem atingido resultados comparáveis aos vistos com o uso de homoenxerto [45].

A escolha entre válvula mecânica ou biológica deve ser feita de acordo com a idade, esperança média de vida e comorbilidades associadas (Recomendação IIa B) [2], já que, foi provada que a mortalidade, aos 10 anos, e a necessidade de nova intervenção cirúrgica, são semelhantes em ambos os tipos de válvulas [11]. Mas, geralmente, as válvulas mecânicas são mais apropriadas para doentes mais jovens, enquanto que, as válvulas biológicas são normalmente usadas em doentes com mais de 60 anos. Para EI activa mitral, a substituição por prótese biológica deve ser usada em doentes com mais de 70 anos de idade, se a reparação não for indicada [45].

Apesar da semelhança nas percentagens de sobrevivência com ambos os tipos de válvulas, o risco de reoperação parece ser superior em doentes que fizeram substituição por válvula biológica [46]. Contudo, o tipo de prótese valvular não tem influência no prognóstico, com

estudos cirúrgicos a indicarem que os resultados estão mais relacionados com a capacidade de reconhecimento do cirurgião, e da sua habilidade na remoção de todos os tecidos infectados, do que o tipo de válvula usada na substituição [5].

Substituição valvular é a opção na maioria dos casos de ICC descompensada, mas, dependendo do grau de distorção da válvula nativa, ou das estruturas em redor, a reparação poderá ser aplicável. Quando existe extensão perianular, mesmo após a drenagem do abscesso, excisão do tecido necrótico e fecho do tracto fistuloso, a substituição valvular é geralmente necessária, mas o uso de homoenxerto pode ser considerado quando existe extensa destruição perianular [10].

### **Válvula Aórtica Nativa**

EI em válvula esquerda nativa afecta os folhetos da válvula e pode estender-se para o anel valvular e tecidos em redor, originando abscessos ou fístulas, ocorrendo, mais frequentemente, na válvula aórtica do que na válvula mitral. A existência de vegetações sobre os folhetos pode originar êmbolos, que não são preveníveis por anticoagulação que, pelo contrário, pode trazer efeitos adversos, especialmente neurológicos [25].

A base do tratamento cirúrgico para EI aguda na válvula aórtica é a excisão radical de todo o tecido infectado e necrótico, reparação de defeitos anatómicos causados pela destruição tecidular e sutura de prótese valvular [47].

A regurgitação aórtica severa aguda é mal tolerada e, exige, normalmente, cirurgia de urgência, ao contrário de doentes com regurgitação mitral severa aguda, que conseguem

frequentemente ser estabilizados com tratamento médico intenso e atrasar a cirurgia até vários dias [1].

O envolvimento da válvula aórtica nativa gera, mais frequentemente, ICC com regurgitação severa e maior índice de comorbilidades [16].

Nadji *et al.* avaliaram a cirurgia precoce na EI esquerda. Mais frequentemente foi realizada em válvula aórtica nativa que em válvula mitral (68 vs 38%). Dos doentes submetidos a cirurgia, 16 receberam prótese mecânica, 18 prótese biológica, 2 homoenxertos aórticos e 4 casos de substituição valvular mitro-aórtica (1 mecânica e 3 biológicas). Não se observou diferença na sobrevivência, no primeiro ano, entre o grupo que recebeu prótese biológica e o que recebeu prótese mecânica.

Apesar de, na maioria das situações, se optar por simples substituição valvular, quando a destruição do anel aórtico é superior a 50%, ou existir uma grande descontinuidade aórtico-ventricular, a reconstrução ou substituição da raiz da aorta deve ser considerada. Nesta situação, pode-se optar por prótese convencional com reconstrução do tecido periférico por retalho, substituição da raiz aórtica com xeno ou homoenxerto, ou cirurgia de Ross [25].

Um homoenxerto poderá ser considerado na EI em válvula aórtica nativa quando a infecção está limitada à válvula ou ao anel aórtico (Recomendação IIb B). Especialmente em consumidores de drogas endovenosas, nos quais o risco de nova cirurgia é alto, devido ao alto risco de recorrência de EI e grande percentagem de degeneração estrutural da válvula, se próteses biológicas forem utilizadas em doentes jovens. Também é razoável o seu uso com abscesso perianular e extensa destruição da parede anular ou aórtica, exigindo substituição ou reconstrução da raiz aórtica, ou descontinuação ventricular aórtica extensa (Recomendação IIb B) [2].

Quando existe perfuração de um folheto, pode-se fazer a correção com um retalho pericárdico ou realizar uma plastia com extensão do folheto valvular. Outra alternativa à substituição valvular é a técnica de vegetectomia, com simples excisão das vegetações [25].

Muitos autores advogam o tratamento com homoenxerto nos casos de abscessos da válvula aórtica, pois o uso de substituição valvular nesta situação associa-se a uma alta percentagem de reinfecção [20].

## **5. Complicações Neurológicas**

As complicações mais frequentes são do foro neurológico [27] e, apresentam-se como desafiantes problemas clínicos de gerir [2]. Estas estão frequentemente associadas ao *S. aureus* [10].

Em 12% a 40% dos casos, estas manifestações neurológicas são devidas a enfartes embólicos, transformação de enfarte isquémico em hemorrágico ou, menos frequentemente, devido a enfarte hemorrágico por ruptura de aneurisma [39].

Os défices neurológicos são os principais determinantes da mortalidade nesta situação, e mais de 2/3 dos sobreviventes apresentam incapacidades [32]. Em doentes com embolia cerebral, o risco de deterioração neurológica durante a cirurgia cardíaca é baixo, e tal não é contra-indicação para cirurgia cardíaca precoce [39].

O uso de avaliação imagiológica é recomendado (Recomendação IB) em doentes com endocardite e AVC, usando RMN ou TC como estudo cerebral inicial aceitável (Recomendação IC). A angiografia é utilizada em doentes com evidência de hemorragia intracraniana, ou quando

exista a sugestão de um aneurisma micótico por imagiologia não invasiva (Recomendação IIaC) [2]. O rápido diagnóstico e início de tratamento antibiótico são fundamentais para a prevenção de eventos neurológicos [10].

A indicação cirúrgica, numa EI com complicações cerebrovasculares, é ainda caso de debate. Após o incidente ter ocorrido, a cirurgia é segura em complicações assintomáticas ou TIA, com bom prognóstico. Os doentes com AVC sintomático têm mortalidade excessiva, especialmente se também estiver associado a consciência alterada, mas pode melhorar a sobrevivência em alguns doentes com AVC [39,48].

Esta não está contra-indicada após enfarte isquémico, no entanto, o *timing* cirúrgico ideal é contraditório. Sabe-se que, a presença de hemorragia, complica o prognóstico, devendo ser adiada até, pelo menos, 1 mês após o evento [10].

A reparação ou substituição valvular deve ser atrasada até, pelo menos, 4 semanas após o AVC, excepto se existir um progressivo declínio da função cardíaca, ICC, recorrência de AVC, embolização sistémica ou infecção não controlada, apesar de terapêutica antibiótica adequada. Nestes casos, em menos de 4 semanas poderá ser realizada a cirurgia, particularmente em doentes com pequenas áreas de enfarte cerebral (Recomendação IIb C) [2].

Em doentes que sofreram de hemorragia cerebral, quando realizam substituição valvular, devem usar prótese biológica, para evitar anticoagulação a longo prazo [10].

### Risco de Complicação Neurológica por cirurgia cardíaca – Após AVC isquémico

DIAS	RISCO DE COMPLICAÇÃO NEUROLÓGICA
1 - 3	20%
4 - 14	20-50%
15 - 28	6 – 10%
> 28	< 1%

Tabela 9 Risco de complicação neurológica por cirurgia cardíaca [49]

Um estudo de Angstwurm K *et al* [49] verificou a redução significativa do risco de complicações neurológicas, a partir dos 15 dias, após AVC isquémico, em doentes submetidos a cirurgia cardíaca. Verificou ainda um risco significativamente inferior a partir dos 28 dias, com probabilidade de complicação neurológica inferior a 1% (tabela 9).

## 6. Outcomes pós-cirúrgicos

A intervenção cirúrgica na EI apresentou bons resultados, não sendo significativa a percentagem de reoperações ou reinfecções. A reconstrução das estruturas cardíacas afectadas, combinada com substituição ou reparação valvular, apresentou bons resultados a longo prazo [32].

Estes resultados estão intimamente relacionados com a função ventricular pré-operatória, e com a severidade da insuficiência cardíaca no momento da cirurgia [1]. Para Aksoy *et al.*, as principais causas de morte, até aos 6 meses de pós-cirúrgico, foram recidivas complicadas, AVC e enfarte agudo do miocárdio [28].

Segundo Bannay *et al.*, a mortalidade aos 5 anos relaciona-se com a idade, número de comorbilidades complicadas, história de doença valvular, ocorrência de eventos vasculares, choque séptico e PCR superior a 120mg/L [26].

A mortalidade cirúrgica, em EI activa, é de 6% a 25%, com percentagens de sobrevivência a longo prazo de aproximadamente 70%, na maioria das séries. O conhecimento do impacto da cirurgia e dos seus resultados é difícil, porque os doentes referidos são os que têm complicações severas associadas a microorganismos virulentos. Reciprocamente, os doentes mais graves, que são habitualmente os idosos com várias comorbilidades, são considerados inaptos para cirurgia cardíaca. Em termos gerais, o prognóstico é melhor se a cirurgia for realizada precocemente, antes da instalação de destruição de tecido cardíaco, e da deterioração na condição geral do doente [10].

No entanto, os benefícios da cirurgia não são os mesmos para todos grupos de doentes com EI em válvula nativa. A cirurgia precoce reduz mais significativamente a mortalidade no

subgrupo de doentes com indicações mais severas. Por outro lado, um procedimento cirúrgico durante a fase activa da EI poderá levar a um aumento de mortalidade, quando comparado com os doentes que recebem tratamento médico convencional. Este facto pode ser explicado pelas variações das características base das populações em estudo [4,26].

Apesar de pouco referenciado, a perícia e experiência do cirurgião, é um dos pontos mais importantes que afectam a mortalidade [5].

Vários estudos têm tentado identificar as variáveis predictoras de mortalidade. Porém, a interpretação é dificultada pela heterogeneidade dos doentes estudados e pelos *endpoints* usados [10].

## Conclusão

A EI encontra-se entre as mais mortais doenças infecciosas, mas, novas formas de actuação 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.

A EI tem sido extensamente descrita nas últimas décadas e o tratamento cirúrgico já se encontra estabelecido para indicações específicas, associado a aumento na sobrevida. Os resultados podem ser melhorados, a curto e longo prazo, com a cirurgia no momento mais oportuno e tecnicamente bem realizada, não em todos os doentes, mas nos quais a indicação cirúrgica está bem estabelecida.

A cirurgia estabeleceu-se, assim, com um papel primordial no tratamento de uma grande variedade de doentes, e a sua posição fortalece-se, cada vez mais, à medida que casos complexos com condições complicadas vão surgindo, e cujos benefícios de uma cirurgia precoce vão emergindo.

A selecção de doentes que beneficiam mais de substituição ou reparação valvular tem-se tornado mais transparente, mas, o seu tratamento mantém-se dependente da preferência e da experiência do cirurgião. Encontra-se a decorrer um grande número de estudos que irão fornecer evidência mais forte.

Todavia, a tomada de decisão individual mantém-se difícil, obtendo-se melhores resultados quando uma equipa multidisciplinar, com um cardiologista, microbiologista e cirurgião cardiotorácico, colabora e, a sua interação, ajuda a resolver as variadas questões de *timing*, indicação e técnica cirúrgica.

Apesar das indicações terem vindo a tornarem-se mais claras, e a tomada de decisão no tratamento baseado numa maior experiência, com uma equipa multidisciplinar envolvida, os resultados do tratamento cirúrgico estão muito dependentes da experiência e técnica do cirurgião. Este exerce uma enorme influência no resultado do tratamento cirúrgico, que requer um intenso treino cirúrgico e larga experiência, só alcançável ao fim de muito tempo de prática.

## Bibliografia

1. O'Gara PT.. Infective Endocarditis 2006: Indications for surgery. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2007;118:187-98.
2. John G. Byrne, MD, Katayoun Rezai, MD, Juan A. Sanchez, MD, MPA, Richard A. Bernstein, MD, PhD, Eric Okum, MD, Marzia Leacche, MD, Jorge M. Balaguer, MD, Shyam Prabhakaran, MD, MS, Charles R. Bridges, MD, ScD, and Robert S. D. Higgins, MD, MSHA. Surgical Management of Endocarditis: The Society of Thoracic Surgeons Clinical Practice Guideline. *Ann Thorac Surg.* 2011 Jun;91(6):2012-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.01.106.
3. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, Chu VH, Falcó V, Holland DJ, Jones P, Klein JL, Raymond NJ, Read KM, Tripodi MF, Utili R, Wang A, Woods CW, Cabell CH; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. *Arch Intern Med.* 2009 Mar 9;169(5):463-73. doi: 10.1001/archinternmed.2008.603.
4. Kim DH, Kang DH, Lee MZ, Yun SC, Kim YJ, Song JM, Song JK, Lee JW, Sohn DW. Impact of early surgery on embolic events in patients with infective endocarditis. *Circulation.* 2010 Sep 14;122(11 Suppl):S17-22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.927665.
5. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives *Lancet.* 2012 Mar 10;379(9819):965-75. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60755-1
6. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, Pahissa A. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2008 Nov 15;47(10):1287-97. doi: 10.1086/592576.
7. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus Antunes M, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Müller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL; ESC Committee for Practice Guidelines. 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 Oct;30(19):2369-413. doi: 10.1093/eurheartj/ehp285.
8. Shang E, Forrest GN, Chizmar T, Chim J, Brown JM, Zhan M, Zoarski GH, Griffith BP, Gammie JS. Mitral Valve Infective Endocarditis: Benefit of Early Operation and Aggressive Use of Repair. *Ann Thorac Surg.* 2009 Jun;87(6):1728-33; discussion 1734. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.02.098.

9. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Riberi A, Giorgi R, Gouriet F, Tafanelli L, Avierinos JF, Renard S, Collart F, Raoult D, Habib G. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J*. 2011 Aug;32(16):2027-33. doi: 10.1093/eurheartj/ehp089.
10. Prendergast BD, Tornos P.. Surgery for Infective Endocarditis: Who and When? *Circulation*. 2010 Mar 9;121(9):1141-52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773598.
11. Evans CF, Gammie JS. Surgical Management of Mitral Valve Infective Endocarditis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Autumn;23(3):232-40. doi: 10.1053/j.semtcvs.2011.07.005
12. Karchmer, AW. Infective Endocarditis. In Zipes DP, Libby P, Bonow RO, and Braunwald E (eds). *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th edition. Elsevier, Saunders, Philadelphia PA, 2005, pp 1633-1658
13. AHA Statistical Update. Heart Disease and Stroke Statistics-2006 Update. *Circulation* 2006; 113:e85-e151.
14. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, Corey GR, Spelman D, Bradley SF, Barsic B, Pappas PA, Anstrom KJ, Wray D, Fortes CQ, Anguera I, Athan E, Jones P, van der Meer JT, Elliott TS, Levine DP, Bayer AS; ICE Investigators. Staphylococcus aureus endocarditis. A consequence of medical progress. *JAMA*. 2005 Jun 22;293(24):3012-21.
15. Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, Lasca O, Naber C, Fowler VG Jr, Corey GR, Chu VH, Fenely M, Pachirat O, Tan RS, Watkin R, Ionac A, Moreno A, Mestres CA, Casabé J, Chipigina N, Eisen DP, Spelman D, Delahaye F, Peterson G, Olaison L, Wang A; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. 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 Mar 2;121(8):1005-13.
16. Nadji G, Rusinaru D, Rémedi JP, Jeu A, Sorel C, Tribouilloy C. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail*. 2009 Jul;11(7):668-75. doi: 10.1093/eurjhf/hfp077.
17. Pierce D, Calkins BC, Thornton K. Infectious endocarditis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2012 May 15;85(10):981-6.
18. Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo. *Harrison's Internal Medicine* 18th edition pp 1052-1063
19. Cebi N, Bozkurt E. Mid-term results of mitral valve repair for complicated active bacterial endocarditis in high-risk patients. *Heart Vessels*. 2004 Jul;19(4):179-82.
20. Siniawski H, Grauhan O, Hofmann M, Pasic M, Weng Y, Yankah C, Lehmkuhl H, Hetzer R. Aortic root abscess and secondary infective mitral valve disease: results of

surgical endocarditis treatment. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 Mar;27(3):434-40. Epub 2005 Jan 13.

21. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of Infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012 Mar 10;379(9819):965-75. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60755-1.

22. Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT. Ecocardiography in infective endocarditis. *Heart*. 2004 Jun;90(6):614-7.

23. Houpijian P, Raoult D. . Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005 May;84(3):162-73.

24. Fournier PE, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta JP, Arzouni JP, Maurin M, Célard M, Mainardi JL, Caus T, Collart F, Habib G, Raoult D. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis*. 2010 Jul 15;51(2):131-40. doi: 10.1086/653675.

25. Gutierrez-Martin MA, Galvez-Aceval J, Araji OA. Indications for Surgery and Operative Techniques in Infective Endocarditis in the Present Day. *Infect Disord Drug Targets*. 2010 Feb;10(1):32-46.

26. Bannay A, Hoen B, Duval X, Obadia JF, Selton-Suty C, Le Moing V, Tattevin P, Iung B, Delahaye F, Alla F; AEPEI Study Group.. 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 Aug;32(16):2003-15. doi: 10.1093/eurheartj/ehp008.

27. Tleyjeh IM, Ghomrawi HM, Steckelberg JM, Hoskin TL, Mirzoyev Z, Anavekar NS, Enders F, Moustafa S, Mookadam F, Huskins WC, Wilson WR, Baddour LM. The Impact of valve Surgery on 6-Month Mortality in Left-Sided Infective Endocarditis. *Circulation*. 2007 Apr 3;115(13):1721-8. Epub 2007 Mar 19.

28. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, Fowler VG Jr, Woods CW, Engemann JJ, Corey GR, Harding T, Cabell CH. Early Surgery in Patients with Infective Endocarditis: A Propensity Score Analysis. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb 1;44(3):364-72.

29. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA*. 2003 Dec 24;290(24):3207-14.

30. Cabell CH, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Hoen B, Miro JM, Corey GR, Olaison L, Pappas P, Anstrom KJ, Stafford JA, Eykyn S, Habib G, Mestres CA, Wang A; International Collaboration on Endocarditis Merged Database (ICE-MD) Study Group Investigators. Use of surgery in patients with native valve infective endocarditis: results from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Am Heart J*. 2005 Nov;150(5):1092-8.

31. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, Song JM, Choo SJ, Chung CH, Song JK, Lee JW, Sohn DW. Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis. *N Engl J Med.* 2012 Jun 28;366(26):2466-73. doi: 10.1056/NEJMoa1112843.
32. Meszaros K, Nujic S, Sodeck GH, Englberger L, König T, Schönhoff F, Reineke D, Roost-Krähenbühl E, Schmidli J, Czerny M, Carrel TP. Long-Term Results After Operations for Active Infective Endocarditis in Native and Prosthetic Valves. *Ann Thorac Surg.* 2012 Oct;94(4):1204-10. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.093.
33. Haider K, Pinsky MR. Early surgery for native valve infective endocarditis. *Crit Care.* 2013 Feb 18;17(1):304
34. Nadji G, Goissen T, Brahim A, Coviaux F, Lorgeron N, Tribouilloy C. Impact of early surgery on 6-month outcome in acute infective endocarditis. *Int J Cardiol.* 2008 Sep 26;129(2):227-32.
35. Revilla A, López J, Vilacosta I, Villacorta E, Rollán MJ, Echevarría JR, Carrascal Y, Di Stefano S, Fulquet E, Rodríguez E, Fiz L, San Román JA. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J.* 2007 Jan;28(1):65-71.
36. Anguera I, Miro JM, Cabell CH, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Hoen B, Olaison L, Pappas PA, de Lazzari E, Eykyn S, Habib G, Pare C, Wang A, Corey R; ICE-MD investigators. Clinical characteristics and outcome of aortic endocarditis with periannular abscess in the international collaboration on endocarditis merged database. *Am J Cardiol.* 2005 Oct 1;96(7):976-81.
37. Fabri J Jr, Issa VS, Pomerantzeff PM, Grinberg M, Barretto AC, Mansur AJ. Time-related distribution, risk factors and prognostic influence of embolism in patients with left-sided infective endocarditis. *Int J Cardiol.* 2006 Jun 28;110(3):334-9.
38. Okonta KE; Adamu YB. What size of vegetation is an indication for surgery in endocarditis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012 Dec;15(6):1052-6. doi: 10.1093/icvts/ivs365.
39. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsiö A, Ackerholm P, Andersson R, Olaison L. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis.* 2008 Jul 1;47(1):23-30. doi: 10.1086/588663.
40. Tornos P, Gonzalez-Alujas T, Thuny F, Habib G. Infective Endocarditis: the European viewpoint. *Curr Probl Cardiol.* 2011 May;36(5):175-222. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2011.03.004.
41. Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RL, Bogers AJ, Kappetein AP. Surgery in current therapy for infective endocarditis. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:255-63. doi: 10.2147/VHRM.S19377.

42. Salvador L, Mirone S, Bianchini R, Regesta T, Patelli F, Minniti G, Masat M, Cavarreta E, Valfrè C. A 20-year experience with mitral valve repair with artificial chordae in 608 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008, 135, 1280-1287
43. Feringa HH, Shaw LJ, Poldermans D, Hoeks S, van der Wall EE, Dion RA, Bax JJ. Mitral Valve Repair and Replacement in Endocarditis: A Systematic Review of Literature. *Ann Thorac Surg.* 2007 Feb;83(2):564-70.
44. Omoto T, Tedoriya T, Oi M, Nagai N, Miyauchi T, Ishikawa N. Significance of mitral valve repair for active-phase infective endocarditis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2011 Apr;19(2):149-53. doi: 10.1177/0218492311401391.
45. Yamaguchi H, Eishi K. Surgical Treatment of Active Infective Mitral Valve Endocarditis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Jun;13(3):150-5.
46. David TE, Gavra G, Feindel CM, Regesta T, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Jan;133(1):144-9.
47. Gammie JS, O'Brien SM, Griffith BP, Peterson ED. Surgical treatment of mitral valve endocarditis in North America. *Ann Thorac Surg.* 2005 Dec;80(6):2199-204.
48. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, Brahim A, Nadjji G, Riberi A, Collart F, Renard S, Raoult D, Habib G. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurological outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J.* 2007 May;28(9):1155-61.
49. Angstwurm K, Borges AC, Halle E, Schielke E, Einhäupl KM, Weber JR. Timing the valve replacement in infective endocarditis involving the brain. *J Neurol.* 2004 Oct;251(10):1220-6.