



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

NUNO ALEXANDRE SANTOS DELGADO

Endocardite de Válvula Cardíaca Protética

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PEDRO FILIPE LOPES SILVA MONTEIRO, MD, PHD

MARÇO/2021

“ A mudança não virá se esperarmos outra pessoa ou outros tempos. Nós somos aqueles por quem estávamos esperando. Nós somos a mudança que procuramos. ”

Barack Obama

Índice

Resumo	4
Abstract	5
Introdução	6
Material e Métodos	7
Resultados	7
Desenvolvimento	8
I. Contextualização e Epidemiologia	8
A. Contextualização	8
B. Tipo de procedimento para substituição valvular	9
C. Tempo pós implantação de material protésico	9
D. Tipo de prótese cardíaca	9
II. Classificação e Microbiologia	9
A. Contextualização	9
B. Tipo I – EVP Precoce (<12 meses após implantação)	11
C. Tipo II – EVP Tardio (>12 meses após implantação)	11
III. Patogênese	12
A. Contextualização	12
B. Quanto ao tipo de infecção (EVP Precoce vs. EVP Tardia)	12
C. Quanto ao tipo de prótese (Mecânica vs. Biológica)	13
D. Quanto ao tipo de procedimento	14
IV. Fatores de Risco para EVP	14
A. Contextualização	14
B. Fatores de Risco: associados ao material protético	14
C. Fatores de Risco: Outros	15
V. Achados Clínicos	16
VI. Complicações	18
A. Contextualização	18
B. Insuficiência Cardíaca	18
C. Infecção descontrolada	19
D. Eventos embólicos	19
E. Outros	20
VII. Diagnóstico	20
A. Contextualização	20
B. Achados Clínicos	21
C. Achados Laboratoriais	21
D. Achados Imagiológicos	21
E. Achados Microbiológicos	26
F. Critérios de Diagnóstico	27

VIII.	Tratamento	31
	A. <i>Contextualização e “ Endocarditis Team ”</i>	31
	B. <i>Tratamento médico ou farmacológico</i>	31
	C. <i>Tratamento cirúrgico</i>	36
IX.	Prognóstico	38
X.	Medidas preventivas gerais e Profilaxia antibiótica	38
	A. <i>Medidas preventivas gerais</i>	38
	B. <i>Profilaxia antibiótica</i>	39
XI.	Desafios e Perspetivas Futuras	39
	Discussão e Conclusão	41
	Agradecimentos	42
	Referências Bibliográficas.	43

Resumo

Contextualização: Endocardite de válvula cardíaca protética (EVP) trata-se de uma complicação grave da Endocardite Infeciosa (EI), que atinge 1-6% dos indivíduos com próteses valvulares e traduz 10-30% dos doentes com EI. Associa-se a complicações severas e alta morbidade e mortalidade. A abordagem a EVP carece de um plano de gestão rápido, objetivo e multidisciplinar a fim de resguardar o doente evitando a morte e complicações graves associadas, recorrendo a antibioterapia e cirurgia frequentemente.

Objetivo: Proporcionar ao leitor uma perspetiva integral do tema, desde a sua epidemiologia, contextualização, microbiologia e fisiopatologia associada, a apresentação clínica típica, a abordagem diagnóstica e terapêutica (com suas limitações), profilaxia de doentes de alto risco, prognóstico associado, e por último os desafios e as perspetivas futuras.

Material e Métodos: Procedeu-se à pesquisa de artigos na base de dados PubMed. Abrangeu-se neste trabalho artigos desde 1984 a 2020, com ênfase nos artigos dos últimos dez anos, cingindo-se a fontes em literatura inglesa e francesa.

Resultados: Utilizou-se um conjunto de fundamentos para restringir a extensa pesquisa efetuada, aos quais se destaca as palavras chave utilizadas, o autor dos artigos, a data da publicação, o tipo de estudo e metodologia aplicadas nos mesmos. Assim, após leitura cuidadosa dos títulos e resumos dos artigos encontrados, selecionou-se com base nos fundamentos acima mencionados 53 artigos.

Discussão e Conclusão: A Endocardite de Válvula protética, classifica-se em EVP precoce (<12 meses pós implantação) e EVP tardia (>12 meses pós implantação) tendo em conta o perfil microbiológico. *Staphylococcus aureus*, é atualmente o agente mais frequente da EVP. No que diz respeito aos mecanismos patogénicos, sabe-se que a maior ocorre no primeiro ano, provavelmente devido à incompleta endotelização da válvula protética neste período. Suspeitar se, clinicamente há febre e um novo ou agravamento de um sopro regurgitante. Diagnóstico de EVP é guiado pelos critérios de Duke modificados, recorrendo-se frequentemente a imagiologia adjuvante com TAC e/ou 18F-FDG PET/CT. Abordagem terapêutica é personalizada e inclui cirurgia em doentes selecionados (insuficiência cardíaca aguda, extensão paravalvular da infeção, deiscência de válvulas, estenose ou regurgitação agravada, embolia recorrente ou infeção persistente apesar da antibioterapia) e antibioterapia prolongada (mínimo 6 meses). Profilaxia antibiótica em procedimentos de risco está recomendada.

Palavras chave: Válvulas cardíacas protéticas, Endocardite Infeciosa, Abordagem, Profilaxia antibiótica.

Abstract

Background: Prosthetic heart valve endocarditis is a serious complication of Infective Endocarditis (IE), affecting 1-6% of individuals with prosthetic heart valves and translating into 10-30% of patients with IE. It is associated with severe complications and high morbidity and mortality. The approach to PVE needs a fast, objective and multidisciplinary management plan in order to safeguard the patient avoiding death and associated severe complications, using antibiotic therapy and surgery frequently.

Aim: To provide the reader with an integral perspective of the subject, from its epidemiology, contextualization, microbiology and associated pathophysiology, typical clinical presentation, diagnostic and therapeutic approach (with its limitations), prophylaxis of high-risk patients, associated prognosis, and finally the challenges and future perspectives.

Material and Methods: The PubMed database was searched for articles. This study covered articles from 1984 to 2020, with an emphasis on articles from the last ten years, limited to sources in English and French literature.

Results: A set of fundamentals was used to restrict the extensive search carried out, which highlights the key words used, the author of the articles, the date of publication, the type of study and methodology applied in them. Thus, after carefully reading the titles and abstracts of the articles found, 53 articles were selected based on the principles mentioned above.

Discussion and Conclusion: Prosthetic Valve Endocarditis is classified into early (<12 months post implantation) and late (>12 months post implantation) PVE taking into account the microbiological profile. *Staphylococcus aureus*, is currently the most frequent agent of PVE. Regarding pathogenic mechanisms it is known that most occur in the first year, probably due to incomplete endothelialization of the prosthetic valve in this period. Suspect if clinically there is fever and a new or worsening of a regurgitant murmur. Diagnosis of PVE is guided by the modified Duke criteria, often using adjuvant imaging with CT and/or 18F-FDG PET/CT. The therapeutic approach is personalized and includes surgery in selected patients (acute heart failure, paravalvular extension of infection, valve dehiscence, aggravated stenosis or regurgitation, recurrent embolism or persistent infection despite antibiotic therapy) and prolonged antibiotic therapy (minimum 6 months). Antibiotic prophylaxis in risky procedures is recommended.

Key-Words: Prosthetic heart valve, Infective endocarditis, Management, Antibiotic prophylaxis.

Introdução

A Endocardite infecciosa corresponde a uma doença que acomete a superfície endocárdica do coração, atingindo as válvulas cardíacas, sejam nativas ou protéticas ou outro tipo de dispositivo intracardíaco. A descrição temporal da EI perdura há mais de 350 anos, altura em que foi relatada pela primeira vez¹. Lazare Rivière, médico de nacionalidade francesa da Universidade de Montpellier (França), foi o pioneiro nas descobertas patológicas da EI, estimando-se que foi em 1646. Posteriormente a essa data, o médico francês Jean-Baptiste Bouillaud foi o primeiro a acionar o termo "Endocardite" em 1835, e em 1880, o Sir William Osler foi o precursor em integrar novos conceitos descrevendo a doença como um todo.²

Trata-se de uma doença de cariz mortal, pela associação a complicações severas e uma taxa de mortalidade considerável e que se tem apresentado como um verdadeiro desafio no que diz respeito a sua abordagem³.

Tem havido, com o passar dos anos, uma alteração dos doentes-tipo, caracterizado por uma prevalência crescente em doentes idosos e com próteses cardíacas⁴.

A Endocardite de válvula cardíaca protética (EVP) trata-se de uma complicação grave e com elevada taxa de mortalidade da Endocardite infecciosa (EI), atingindo estatisticamente 1-6% dos indivíduos com próteses valvulares cardíacas (mecânicas ou biológicas)³.

Apesar dos avanços, ainda há dificuldades na elaboração de uma estratégia diagnóstica e terapêutica que tenha um forte impacto no severo prognóstico, tornando-o num tema de extrema relevância a ser explanado no decorrer deste trabalho.

Atendendo ao que foi mencionado acima, com este trabalho anseio proporcionar ao leitor uma perspetiva integral do tema, desde a sua epidemiologia, contextualização, microbiologia e fisiopatologia associada, a apresentação clínica típica, a abordagem diagnóstica e terapêutica (com suas limitações), profilaxia de doentes de alto risco, prognóstico associado, e por último os desafios e as perspetivas futuras.

Material e Métodos

Com o objetivo de realizar este artigo de revisão narrativa, procedeu-se a pesquisa de artigos na base de dados PubMed. As palavras-chave utilizadas foram as seguintes: *Válvulas cardíacas protéticas, Endocardite Infeciosa, Abordagem, Profilaxia antibiótica*. Abrangeu-se neste trabalho artigos desde 1984 a 2020, com ênfase nos artigos dos últimos dez anos, cingindo-se a fontes em literatura inglesa e francesa. A este trabalho foi incluído artigos de revisão narrativa, artigos de revisão sistemática, ensaios clínicos, artigos originais, excertos de livros, notas técnicas, entre outros.

Resultados

Com o objetivo de construir uma estruturada e compreensível revisão do tema, procedeu-se a um processo dinâmico com pesquisas diferenciadoras, assim, os dados que constituem este artigo de revisão, procuraram ser apoiados em fontes e estudos de metodologia fiável, rigorosa, e reconhecida pelos seus resultados permitindo ao leitor uma correta interpretação e aplicação dos mesmos.

Utilizou-se um conjunto de fundamentos para restringir a extensa pesquisa efetuada, aos quais se destacam as palavras-chave acima referidas, o autor dos artigos, a data da publicação, o tipo de estudo e metodologia aplicadas nos mesmos. Assim, após uma leitura cuidadosa dos títulos e resumos dos artigos encontrados, selecionou-se com base nos fundamentos acima mencionados 53 artigos.

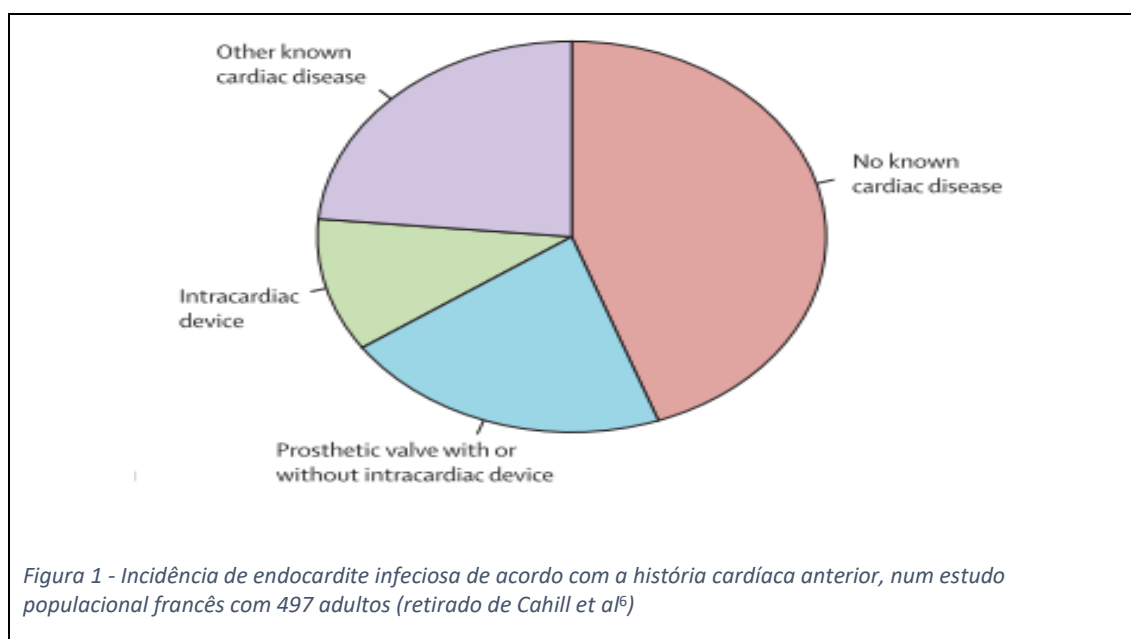
Pretendo com este trabalho resumir as informações que considere como sendo as mais revelantes da leitura de cada artigo e assim caracterizar o tema proposto, a Endocardite de válvula cardíaca protética, desde os mecanismos da doença, até a sua apresentação e abordagem.

Desenvolvimento

I. Contextualização e Epidemiologia

A. Contextualização.

A Endocardite de Válvula Protética (EVP) representa a forma mais severa e mortal da Endocardite infecciosa, estimando-se que atinge 10-30% dos doentes com EI.³ Na *Figura 1* é possível avaliar a relação entre a EI e doenças cardíaca pré-existentes. A substituição valvular protética tornou-se atualmente num dos principais fatores de risco associados a Endocardite infecciosa.⁵ Atualmente é crescente a utilização de válvulas protéticas e dispositivos intracardíacos, principalmente em países desenvolvidos e com avanço médico e tecnológico, porém estes podem funcionar como um ``nidus`` para infeção, daí ser autoexplicativo a incidência crescente de EVP nestes países.⁶ Por outras palavras, a incidência de EI é consideravelmente maior em doentes com válvulas cardíacas protéticas e, particularmente, em doentes com endocardite infecciosa prévia.⁷ EVP é rara, mas frequentemente fatal.⁸ Ocorre em 1-6% dos doentes com válvulas protéticas, com uma incidência de 3-12 por 1000 doentes-anos.⁹ Trata-se de condição severa cujo resultado está dependente da conjugação de vários fatores: tipo de válvula protética do doente (mecânica ou protética); tipo de procedimento de implantação (cirurgia ou via transcater), agente microbiológico responsável pela infeção, outros fatores de risco e comorbilidade, idade do doente, entre outros, que serão posteriormente explanados no decorrer deste trabalho.



B. Tipo de procedimento para a substituição valvular

A implantação transcater representam uma forte inovação na abordagem a doença cardíaca valvular, embora esteja associado a taxas mais elevadas de mortalidade por endocardite comparativamente à substituição cirúrgica. Em contrapartida, não há diferenças de incidência de EI entre ambas. Há ainda um déficit da descrição dos casos de EI pós-implantação transcater da válvula protética devido ao seu surgimento recente.^{5,10}

C. Tempo pós implantação de material protésico

A maioria dos casos de EI protética, independentemente da via de substituição da válvula, ocorrem no 1º ano após a sua colocação.⁸ Estudos observacionais relatam uma incidência de EVP está entre 1-3% no primeiro ano associado a um risco cumulativo de 3-6% após 5 anos de seguimento.¹¹

D. Tipo de prótese cardíaca

Ocorre tanto em pacientes com próteses mecânicas como os com próteses biológicas.³ Embora a incidência geral seja semelhante, há diferenças principalmente no que diz respeito a patogênese associada.⁹ Diferentes tipos de próteses estão associados a diferentes suscetibilidades. As mecânicas têm demonstrado maior suscetibilidade no decorrer do primeiro ano pós-cirurgia, enquanto que as válvulas bioprotéticas tendem a desenvolver EVP com maior incidência face as mecânicas após os primeiros 12 meses.¹¹

Sumariando, todas os fatores epidemiológicos apresentados acima, com certeza estaremos de acordo, que a abordagem a EVP carece de um plano de gestão rápido, objetivo e multidisciplinar a fim de resguardar o doente evitando a morte e complicações graves associadas.¹²

II. Classificação e Microbiologia

A. Contextualização

Na abordagem a Endocardite de válvula protética é feita uma distinção temporal artificial em 2 tipos: EVP relacionados com próteses recentes cujo procedimento de colocação ocorreu no intervalo de 12 meses, e a EVP tardia, que no sentido oposto relaciona-se com as próteses colocadas a mais de 12 meses. Esta distinção tem em

conta os diferentes perfis microbiológicos e patogénicos consoante os intervalos temporais considerados. Deste modo, o mais relevante a ter em conta é se a aquisição do EVP é ou não peri-operatória e a natureza do microrganismo responsável pela infeção.⁹ Na literatura médica há uma disparidade no que diz respeito à definição de EVP precoce. As guidelines da American Heart Association (AHA) e da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) definem o intervalo de 12 meses como o ponto de corte entre a EVP precoce e tardia.¹¹ Segundo a literatura médica, os doentes com EVP associadas ao *S.aureus* devem ser considerados um subgrupo único, devido a um aumento considerável do risco de complicações e mortalidade.¹³ *Staphylococcus aureus* é o agente microbiológico mais comum da EVP, estando associado a números crescentes de resistência à meticilina.¹⁴ Uma diferença importante no perfil microbiológico entre a EI de válvulas protéticas face as de válvulas nativas, é o aumento da taxa de infeções estafilocócicas, fúngicas e das bactérias do grupo HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, e *Kingella*) e um decréscimo da infeção estreptocócica. Na *figura 2* ilustra-se a epidemiologia e classificação, e na *figura 3* o perfil microbiológico da EVP.

Incidence of PVE	From 20 to 30% of all IE episodes (incidence of IE: 3–10 episodes/100 000 persons/year)
Risk of PVE	The first 6 months after surgery are a greater risk: 1.4–3.1% (> during the first 5–6 weeks) Thereafter, lower but persistent risk: 0.2–0.35% patients/year Higher risk for mechanical valves than biological in the first 3 months Same risk for both valves after 5 years
PVE according to timing of presentation	Early PVE: <1 year after surgery Late PVE: >1 year after surgery
PVE according to the mode of acquisition	Healthcare-associated PVE Nosocomial: infection developing in a patient hospitalized more than 48 h prior to the onset of signs/symptoms consistent with PVE Non-nosocomial: signs and/or symptoms starting less than 48 h after admission in a patient with healthcare contact Community-acquired PVE Signs and/or symptoms starting less than 48 h in a patient not fulfilling the criteria for healthcare-associated infection
Localization of PVE	Aortic: 58.6% of patients Mitral: 21.4% of patients Both: 15% of patients

Figura 2 - Epidemiologia e Classificação da Endocardite de válvula protética (retirado de Natoaloni et al¹⁵)

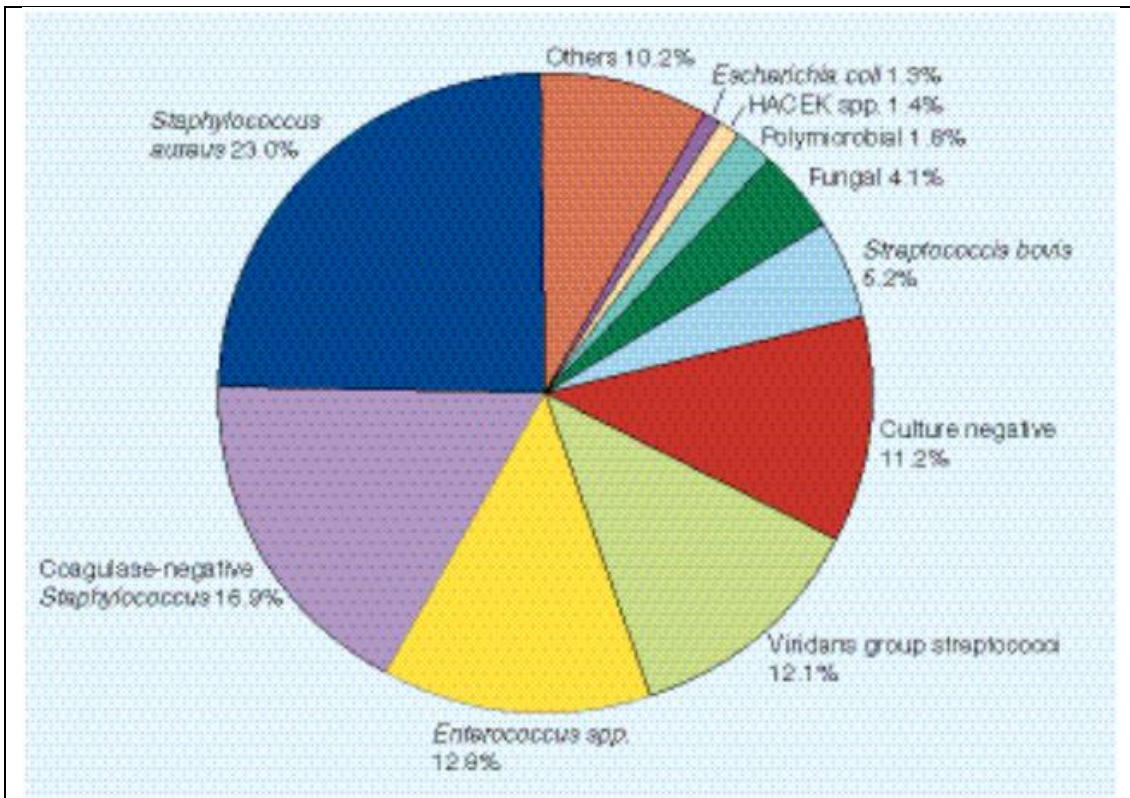


Figura 3 - Perfil Microbiológico típico da Endocardite de válvula protética (retirado de Nagpal et al¹⁴)

B. Tipo I – EVP Precoce (<12 meses após implantação)

EVP está na sua maioria associado a infeções nosocomiais. 37% dos casos de EVP estão associados a infeções nosocomiais ou infeções não-nosocomiais em doentes ambulatoriais com contato extensivo aos cuidados de saúde.³ No que diz respeito a EVP precoce, os microrganismos mais comumente encontrados são: Staphylococcus aureus (36%), estafilococos coagulase negativos (17%), e em seguida, em frequência, a cultura-negativa (17%) e infeção fúngica (9%).¹³ A percentagem correspondente ao grupo dos estafilococos coagulase negativos é quase que exclusivamente representativo do S.Epidemidis. As espécies Candida e Aspergillus são os dois fungos mais comuns encontrados responsáveis pela endocardite fúngica.¹⁶

C. Tipo II – EVP Tardia (>12 meses após implantação)

Os agentes patogénicos associados ao EVP tardio são semelhantes aos da endocardite valvar nativa, uma vez que o EVP tardio tal como o EVN, resulta de bacteriemia transitória que ocorre em contexto de ambulatorio. Pelo contrario, na EVP tardia há um decréscimo da incidência dos S. aureus e estafilococos coagulase

negativos diminui (18-20%) a favor dos enterococos e *Streptococos viridans* (10- 13% cada).¹³ Em contraste com o que acontece na EVP precoce, na EVP tardia quase metade dos estafilococos coagulase negativos são de espécies não-epidemicas.

III. Patogénese

A. Contextualização

A capacidade de um determinado organismo causar infeção está dependente de vários fatores, desde características do próprio microrganismo, do hospedeiro, do tipo de infeção e extrínsecas a esses elementos. No caso da EVP, a capacidade de um determinado microrganismo de aderir, persistir e evoluir são essenciais para o mecanismo patogénico associado a esta infeção podendo-se exemplificar como *S. Aureus*, *Estafilococos coagulase negativos* e certas espécies estreptocócicas.

A patogénese característica da EVP debruça-se sobre 2 critérios principais: o tipo de infeção (precoce ou tardia e, por conseguinte, pelo perfil microbiológico associado); e o tipo de válvula protética implantada.³ Atualmente considera-se também um terceiro critério: tipo de procedimento utilizada na implantação da prótese (cirurgia ou implantação transcater).¹⁷

Em suma, a EVP pode surgir em qualquer momento após a implantação. O momento da infeção reflete diferentes mecanismos patogénicos que, por sua vez, influenciam a epidemiologia, microbiologia, patologia e manifestações clínicas da infeção.

B. Quanto ao tipo de infeção (EVP precoce vs. EVP Tardia)

O tempo de desenvolvimento da EVP está dependente do microrganismo responsável, sendo que há um paralelismo entre o microrganismo (ou tipo de infeção) e os mecanismos patogénicos por ele adotados.

EVP precoce: tende a se desenvolver no primeiro ano pós-implantação e é mais comumente observado do decorrer dos primeiros 2 meses, embora haja semelhanças consideráveis no perfil microbiológico dos primeiros 12 meses. É causada por microrganismos com capacidade de invadir a prótese no decorrer do processo de implantação da mesma (contaminação direta intraoperatória), ou devido disseminação hematológica que pode ocorrer nos primeiros dias ou meses. Sendo por isso mais frequentemente associado a agentes patogénicos nosocomiais e organismos classicamente estafilocócicos (por exemplo, *Estafilococos aureus* e *estafilococos*

coagulase negativas). Invadindo o anel protético, estes microrganismos têm a capacidade de lesar o tecido perivalvular associando-se a um risco elevado para a formação de abscessos perivalvulares, deiscência valvular, pseudo-aneurismas e fistulas. Estes agentes têm contacto direto com a prótese e tecido perivavular ao longo das vias de sutura porque o *anullus* de costura da válvula, o *anullus* cardíaco e as suturas de ancoragem não são endotelizadas precocemente após o implante da válvula. Estas estruturas são revestidas com proteínas hospedeiras, tais como fibronectina e fibrinogénio, as quais os agentes patogénicos se podem aderir para iniciar a infeção. A ausência de endotelização da prótese mecânica no período pós-operatório precoce contribui para o risco trombótico.^{3,11,13}

EVP tardia: assemelha-se a patogénese da endocardite de válvula nativa (EVN), isto porque com a endotelização ao longo dos meses após a substituição valvular, os supostos locais de aderência aos agentes patogénicos e o acesso aos tecidos adjacentes do hospedeiro à prótese alteram-se, e o risco de desenvolver EVP tardia torna-se semelhante ao risco de Endocardite Valvular Nativa (EVN). Junto a prótese pode-se formar trombos de fibra aos quais os agentes patogénicos podem aderir, e iniciar a infeção. Assim sendo, estes agentes são semelhantes aos organismos da EI de válvulas nativas. Os microrganismos envolvidos são mais suscetíveis de serem estreptocócicos, estafilocócicos e enterocócicos. Excetuando o caso do *Estafilococos aureus* ou outro agente patogénico extremamente invasivo, em regra os tecidos valvulares são menos suscetíveis de serem afetados, uma vez que a endotelização limita o acesso a esses tecidos.^{3,11,13}

C. Quanto ao tipo de prótese (Mecânica vs. Biológica)

O tipo de prótese, endocardite de válvula nativa prévia, sexo masculino e um bypass cardiopulmonar longo, são dos fatores mais importantes na patogénese da EVP.¹⁵

Próteses Mecânicas: as infeções das próteses mecânicas tendem a ocorrer no decorrer dos primeiros meses após implantação, daí que seja necessário fazer um paralelismo com o perfil microbiológico da EVP precoce. Em aproximadamente 40% dos casos tende a ocorrer invasão perivalvular geralmente com deiscência da prótese e nova regurgitação.^{3,11,13} A infeção tende a ter início junto a linha de sutura ou através de uma lesão trombótica não bacteriana próxima as áreas de recirculação do fluxo ou do anel protético. O metal e o carbono pirolítico da prótese são suscetíveis à aderência de microrganismos em regra apenas na presença de material trombótico. Seguidamente, há invasão a nível perianular com enfraquecimento e necrose dos tecidos, advindo daí as complicações perivalvulares.¹⁵

Próteses Biológicas: em contraste nas próteses biológicas, com as alterações das suas superfícies relacionadas com o envelhecimento tendem a torna-se locais de deposição de trombos de fibrina plaquetária e conseqüentemente infecção (as válvulas protéticas biológicas degeneram originando lesões não infecciosas, calcificações, de tipo vegetativo e infiltrados inflamatórios, causando assim potencialmente um processo não infeccioso). Afeta com maior frequência os folhetos, o que pode levar ao aparecimento de vegetações, ruptura de cúspides ou mesmo perfuração dos folhetos. Explica o fato das taxas de infecção nas biopróteses aumentarem durante o período posterior, quando comparadas com as próteses mecânicas.^{3,11,13}

D. Quanto ao tipo de procedimento

O risco de EI parece ser semelhante após implantação transcater ao risco após implante de uma válvula protética cirúrgica.¹⁸ Ao compararmos a patogênese tendo em conta o tipo de procedimento para implantação da prótese, sabe-se que o tempo de infecção não é diferente, mas que o perfil microbiológico apresenta discrepâncias. Taxas significativamente mais elevadas de estafilococos em EVP pós cirurgia do que em EVP pós implantação transcater e taxas numericamente mais elevadas de EVP estreptocócica em pacientes com implantação transcater.⁸

IV. Fatores de Risco para EVP

A. Contextualização

Doentes com válvula protética ou com material protético utilizado na reparação de válvulas cardíacas têm um risco mais elevado de EI³.

É fato que a EVP seja um evento dependente do tempo, isto é, o risco é mais elevado nos primeiros meses após implantação e menor nos meses seguintes.¹⁹

É importante ter em conta que há fatores de risco gerais para endocardite infecciosa (englobando tanto válvulas nativas como protéticas) e fatores de risco específicos associados a próteses e procedimentos de implantação dos mesmos.

B. Fatores de Risco: associados ao material protésico

Material protésico: pacientes que tenham sido submetidos a implantação de material protésico têm maior risco de endocardite devido à presença de material estranho. Sabe-se que associado as próteses valvulares pode haver padrões anormais de fluxo levando a lesões endoteliais, o que aumenta a suscetibilidade a deposição e

crescimento de agentes patogénicos.²⁰ Infeções associadas a um dispositivo protético intracardíaco ou da superfície endocárdica num doente com este dispositivo, tende a ocorrer por contaminação durante o procedimento de implantação ou secundária a bacteriemia sistémica (independentemente de serem do tipo de prótese ou do tipo de implementação estão associados a maior risco de infeção pois o material protético estará em contacto direto com o sangue). Daí que segundo alguns autores, os doentes com uma válvula protética têm um risco cinquenta vezes maior de sofrer um episódio de endocardite do que aqueles sem uma válvula protética (em países desenvolvidos).⁴

Tipo de prótese: quando se compara as próteses mecânicas e biológicas sabe-se que não há diferenças significativas no risco de EVP (precoce ou tardio).²⁰

Em adição, cirurgias em válvulas múltiplas também é um factor predisponente a endocardite infecciosa.²⁰

C. Fatores de risco – Outros

Infeção concomitante/previa por EI: durante a substituição valvular por endocardite, sabe-se que independentemente de infeção ativa ou tratada, o risco de uma nova endocardite (seja o tipo precoce ou tardia) é, em regra sete vezes maior que a restante população.¹¹ O preditor mais forte de EVP é a existência de endocardite ativa no momento da implantação.²⁰

Interação com os cuidados de saúde: A excessiva interação de um doente com os cuidados de saúde e suas instalações influenciam a incidência de EVP nas análises populacionais. Esta interação engloba tanto os contactos diretos que desenvolvem infeção sintomática enquanto hospitalizados como também os não hospitalizados, mas com contacto constante com os serviços.¹¹ A relação causal entre a interação com os cuidados de saúde e a ocorrência de EVP nos primeiros 60 dias principalmente é bem descrita e confirmada na literatura médica. A coexistência nos primeiros 12 meses após implante de maior exposição aos cuidados de saúde e a falta de endotelização completa das válvulas protéticas explicam a vulnerabilidade a endocardite infecciosa durante este período.²¹

Tempo cirúrgico: Tempo prolongado no decorrer de uma cirurgia é reconhecido como fator de risco a infeções durante a cirurgia.²²

Sexo Masculino e idade acima dos 60 anos: Estes são os doentes que maioritariamente desenvolvem endocardite associada a um dispositivo protético intracardíaco.^{4,23}

Determinados estudos multicêntricos concluíram que válvulas expansíveis por balão e autoexpansíveis, a intubação orotraqueal, e a hemodiálise foram encontrados como estando independentemente associados ao EVP.²⁴

Doentes submetidos a ventilação mecânica prolongada, estão todos associados a maior risco de contrair um EVP precoce.²⁰

Outros estudos, demonstraram a associação de Cirrose Hepática e EVP com um rácio de risco de 2,86. A associação de bacteriemia sistémica já teria sido anteriormente demonstrada, mas não tinha sido associada ao desenvolvimento de EVP.⁸

Outras patologias tal como a Doença pulmonar grave e Insuficiência renal são preditores independentes de EVP. A DPOC pode implicar entubação prolongada e infeções hospitalares por pneumonia associada a ventilação mecânica.⁸

Infeções no período pós-operatório: infeções da ferida esternal, infeções por cateteres intravasculares, infeções das vias urinárias, e pneumonia podem aumentar o risco de EVP.²⁴

A raça negra aumenta para o quádruplo o risco de EVP.²⁵

Procedimentos dentários, urológicos, ou cateteres residentes estão geralmente na génese de EVP tardia. Motivo pela qual nos doentes com próteses para além da profilaxia antibiótica padrão, recomenda-se também que haja uma boa higiene dentária.²⁰

V. Achados Clínicos

A história clínica de um doente com EVP é altamente variável pois está dependente de vários fatores: do agente patológico responsável, da presença ou ausência de outras comorbilidades e do modo de apresentação.³ Muitos autores defendem que os pacientes com EVP apresentam sinais e sintomas semelhantes aos encontrados na EVN, embora seja necessária uma especial atenção para a EVP precoce onde pode predominar características subtis de EI.^{5,13,21}

Várias são as situações em que o diagnóstico de EI é questionável, situações clínicas muito diferentes entre si.^{3,14}

Quanto a história natural da doença, pode-se apresentar sob a forma de uma infeção aguda e rapidamente progressiva ou sob uma forma subaguda ou crónica com sintomas mais atípicos o que induz o médico a considerar diversos diagnósticos diferenciais.^{3,14}

O sintoma mais comum em doentes com EVP é a febre, variando muito em função da virulência do microrganismo e da gravidade da doença. Principalmente em contexto de pós-operatório recente em que a febre, síndromes inflamatórias e outros

sintomas constitucionais, tais como fadiga, falta de apetite e fraqueza são comuns na ausência de EI, pode ser difícil o diagnóstico diferencial com base na clínica. No entanto, a febre persistente deve desencadear a suspeita de EVP, principalmente se associada a sintomas sistêmicos de arrepios, falta de apetite e perda de peso.^{3,14}

A febre faz-se acompanhar normalmente uma nova regurgitação protética. Devido a alta frequência de infecção invasiva há maiores taxas de sopros novos ou mutáveis, insuficiência cardíaca e novos distúrbios eletrocardiográficos. Ao exame físico, deve ter especial atenção na auscultação cardíaca bem como de estigmas clínicos clássicos de endocardite tais como nós de Osler (lesões nodulares dolorosas, violáceas, na palma das mãos e planta dos pés); lesões de Janeway (lesões hemorrágicas maculares, brancas e indolores nas palmas das mãos e plantas dos pés); e Manchas de Roth (hemorragias da retina com centros pálidos). Estes sinais clínicos são pouco frequentes nos casos de EVP devido à apresentação aguda e ao facto de *S. aureus*, que é agora responsável pela maioria destas infeções ter um curso clínico mais agressivo (já que estes sinais geralmente surgem de um curso subagudo e não agudo).^{3,14}

O envolvimento precoce de um cardiologista é altamente recomendado porque a apresentação clínica da EVP carece de especificidade daí que seja muito discutido a sua integração nos critérios de diagnóstico da EI. Tratando-se de um grupo de alto risco (doentes com dispositivos valvulares protéticos) é essencial um alto índice de suspeição para evitar atrasos no diagnóstico, além disso em idosos e imunodeprimidos, é comum a apresentação atípica o que pode levar a um atraso no diagnóstico. Clinicamente, diagnósticos diferenciais que são considerados podem variar em grande escala incluindo infeções crónicas; doenças reumatológicas, neurológicas e autoimunes; ou malignidade.^{3,14}

Em doentes febris e com alta suspeição clínica de EI, sinais laboratoriais podem fortalecer esta suspeita, tais como proteína C-reativa elevada (PCR) ou taxa de sedimentação eritrocitária (ESR), leucocitose, anemia e hematúria microscópica.^{3,14} É importante que os médicos tenha em conta a alta suspeita clínica de infeções intracardíacas e valvulares mesmo na presença de hemoculturas negativas.⁴

Sumariando, sempre que se descubra um novo sopro cardíaco regurgitante, ou haja um agravamento da insuficiência cardíaca, ou anomalias de condução no ECG ou AVC na presença de febre, com ou sem bacteriemia documentada, em um doente com um dispositivo protético cardíaco deve levar a uma avaliação imediata na suspeita de uma Endocardite de válvula Protética (EVP).

VI. Complicações

A. Contextualização

As complicações da EVP são na sua maioria semelhantes as da endocardite da válvula nativa, porém são mais difíceis de tratar.¹³ A presença ou ausência de complicações intra e extracardiaca também contribui para a variabilidade da clínica numa endocardite valvular protética.

Os três principais motivos para abordagem cirúrgica numa endocardite infecciosa são: Insuficiência cardíaca, infecção não controlada e para a prevenção de eventos embólicos.³

Segundo o dados da ICE-PCS (*The International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study*) a insuficiência cardíaca ocorreu em 32,9%, o abscesso intracardíaco em 29,7%, o AVC em 18,2% e outras embolizações sistêmicas em 14,9% dos casos de EVP. Em comparação com a EVN, os pacientes com EVP também tiveram uma duração média de hospitalização mais longa (33 vs 29 dias) e uma mortalidade hospitalar mais elevada (22,8 vs 16,8%) nesta coorte. Complicações sob a forma de insuficiência cardíaca congestiva, abscesso intracardíaco e acidente vascular cerebral, foram todas encontradas associadas a um risco acrescido de mortalidade intra-hospitalar nesta coorte.²⁶

B. Insuficiência Cardíaca

Descrita como sendo a complicação mais frequente da EVP, a insuficiência cardíaca moderada a grave é um dos preditores mais importantes de mortalidade intra-hospitalar e é a indicação mais frequente para o tratamento cirúrgico em contexto de EI.^{3,13}

É um fator de risco independente para a mortalidade precoce ou tardia em doentes com EVN e EVP. Há poucos dados na literatura anterior que descrevem especificamente a associação de EVP e Insuficiência Cardíaca. Atualmente novos estudos têm-se debruçado sobre esta associação.²⁷

A incidência varia até os 56%.¹³ A incidência de ICC em doentes com EVP é significativa representando mais de 50% destes doentes. Além disso, especialmente em doentes que apenas são tratados medicamente, a mortalidade tende a ser elevada. A de infecção persistente, o envolvimento da aorta, o abscesso e a diabetes melitos são os fatores de risco independentes associados à mortalidade em doentes com EVP e ICC.²⁷

A fisiopatologia desta Insuficiência cardíaca caracteriza-se por uma nova ou agravamento de regurgitação aórtica ou mitral grave. Clinicamente pode incluir dispneia, edema pulmonar e choque cardiogénico.³

O ecocardiograma desempenha um papel crucial na avaliação inicial e acompanhamento, na deteção de perfuração da válvula, lesões mitrais secundárias e aneurismas, sendo também útil na avaliação de consequências hemodinâmicas da disfunção valvar, medição da pressão da artéria pulmonar, deteção de derrames pericárdicos e monitorização da função sistólica do ventrículo esquerdo e das pressões de enchimento cardíaco esquerdo e direito. Também o peptídeo natriurético do tipo B tem uso potencial no diagnóstico.^{3,28}

A abordagem cirúrgica demonstrou-se efetiva na diminuição da mortalidade em doentes com EVP e ICC. Esta informação deve ser interpretada com alguma cautela.²⁷

C. Infecção Descontrolada

É uma das complicações mais temidas e relevantes da EVP. Em regra, associa-se predominantemente a agentes infecciosos resistentes ou muito virulentos, daí o risco aumentado de EVP precoce, embora também possa ocorrer na EVP tardia.³ É também um dos fatores preditivos mais fortes de mortalidade intra-hospitalar em doentes com EVP.¹³

Infecção Persistente: definida pela presença de febre e culturas persistentes positivas após 7-10 dias de antibioterapia, embora esta definição não seja conceitual na literatura médica. A gestão destes doentes deve incluir medições laboratoriais para monitorização, hemoculturas, ecocardiografia e pesquisa de um foco infeccioso extra e intracardíaco.^{3,13}

Extensão Peri-valvular: a presença de complicações peri-valvulares tal como a formação de abscessos, pseudoaneurismas e fístulas está associado a um pior prognóstico, e é favorecida pela presença de material protético ocorrendo frequentemente na EVP precoce. Os fatores de risco mais importantes são: válvula protética, localização aórtica e infecção com estafilococos coagulase negativos. Embora haja uma taxa elevada de cirurgia perante esta complicação a mortalidade hospitalar permanece significativa. A ecocardiografia transesofágica, a TAC cardíaca e a PET/CT são particularmente úteis na deteção de complicações peri-valvulares.^{3,13,14}

D. Eventos embólicos

A embolia séptica também é uma complicação importante da EVP, estando associada a um valor significativo de mortalidade e morbilidade. Corresponde à migração de vegetações cardíacas (ou fragmentos de vegetação) através do leito vascular, resultando em eventos embólicos. À semelhança da EVN, os órgãos mais frequentemente afetados são: cérebro e baço (EI do ``coração esquerdo``). Assim, o rastreio sistemático do abdómen e do cerebral CT pode ser útil.^{3,13} Estima-se que até

40% dos doentes com EVP tenham défices neurológicos associados a embolias. Estes eventos estão associados a um aumento da mortalidade especialmente quando o agente infeccioso responsável é o *S. Aureus*.²⁹

Importante destacar o risco acrescido de AVC isquémico e da sua transformação hemorrágica. Por outro lado, os eventos embólicos também podem ser totalmente silenciosos, sendo diagnosticados por exames imagiológicos não invasivos.^{3,13}

Sempre que haja a ocorrência de um fenómeno embólico deve ser realizado uma ecocardiografia TT e/ TE, uma vez que o procedimento de escolha para o diagnóstico de vegetações é a ecocardiografia, permitindo avaliar varias características: número, forma, tamanho, localização, ecogeneidade e mobilidade das vegetações. O tamanho e a mobilidade das vegetações são fortes preditores a ocorrência de novos eventos embólicos. Contudo a ecocardiografia tem limitações.²⁸

A EVP é um preditor conhecido de um curso complicado com eventos embolicos, insuficiência cardíaca, infeção persiste sob terapia, entre outros.²⁸

E. Outros

E1) Disritmias e perturbações da condução

São frequentemente encontrados na EVP comparativamente a EVN, sendo provocados pela extensão peri-valvular da infeção. Perante suspeita, ECG e ETT estão indicados.¹⁵

E2) Insuficiência Renal

Envolvimento renal é preditor de mau prognóstico. Pode ser desencadeada pela infeção em si (glomerulonefrite), toxicidade antibiótica por aminoglicosídeos (nefrite intersticial aguda), êmbolos sistémicos, instabilidade hemodinâmica associada a sepsis ou a IC.^{3,15}

VII. Diagnóstico

A. Contextualização

Abordagem diagnóstica e terapêutica precoce são determinantes essenciais para o resultado na gestão do doente com Endocardite de Válvula Protética.

Comparativamente a EVN, há dificuldade acrescida na abordagem diagnóstica da EVP.³ Ou seja, o diagnóstico de endocardite é mais difícil na presença de uma válvula protética do que na presença de uma válvula nativa.³⁰

A abordagem inicial é semelhante entre a EVN e EVP, baseando-se nos critérios de Duke modificados, cujo destaque recai principalmente sobre os resultados ecocardiográficos e da hemocultura (no entanto, ambos podem ser frequentemente negativos na EVP, e não excluem o diagnóstico). Considerar também os achados clínicos e laboratoriais que corroborem com a suspeita diagnóstica. Os critérios de Duke têm menor sensibilidade no contexto de EVP (comparativamente a EVN), abrindo espaço para novas estratégias que melhorem a capacidade de diagnóstico como a imagem nuclear, particularmente as 18F-FDG PET/CT (estratégia prometedora como adjunto de diagnóstico aos critérios de Duke).^{3,11}

Doentes portadores de material protético cardíaco são considerados de alto risco, daí a atenção especial.¹¹

B. Achados Clínicos

Não existe uma apresentação clínica que seja específica da EVP.¹³

Os achados clínicos da EVP são frequentemente atípicos, principalmente a EVP precoce, em contexto de pós-operatório, período em que a febre e as síndromes inflamatórias são comuns, mesmo na ausência de EI. Sempre que a febre persista, devemos suspeitar de EVP.³ Um novo sopro ou agravamento de um sopro pré-existente, bloqueio de ramo esquerdo, insuficiência cardíaca, ou eventos embólicos são sugestivos de EVP. Outros sinais como os nós de Osler, lesões de Janeway, e manchas de Roth são incomuns nestes pacientes.¹³

C. Achados Laboratoriais

Achados laboratoriais carecem de especificidade sendo adjuvantes para aumentar a suspeita, e não para confirmar o diagnóstico. Em doentes febris, a suspeita diagnóstica pode ser reforçada por sinais laboratoriais de infecção, tais como proteína C-reativa elevada (PCR) ou taxa de sedimentação eritrocitária (VS), leucocitose, anemia e hematúria microscópica.¹³

D. Achados Imagiológicos

O diagnóstico da Endocardite de Válvula Protética (EVP) apresenta-se sempre como um desafio, e a ecocardiografia continua a ser insuficiente/imperfeita para o diagnóstico de EVP. Atualmente, outras modalidades de imagiologia tais como a tomografia computadorizada, ressonância magnética, imagiologia nuclear, sofreram melhorias técnicas significativas, e a sua aplicação na detecção de lesões cardíacas e extracardíacas relacionadas com o EI parece ser uma via estratégica na abordagem diagnóstica. Apesar dos avanços, as provas científicas na literatura permanecem

limitadas, isto porque o valor incremental de cada técnica e as suas combinações são amplamente debatidas; e a sua utilização varia de país para país.³¹

Em suma, a avaliação imagiológica da Endocardite de Válvula Protética (EVP) não se limita à ecocardiografia convencional, incluindo outras modalidades imagiológicas tais como a TAC cardíaca, RM, 18F-fluorodeoxiglicose (FDG) tomografia por emissão de positrões (PET)/tomografia computadorizada (CT) ou outras modalidades de imagem funcional.³ Variam entre si, no que diz respeito a sua utilidade mas também quanto aos aspetos técnicos, valores, prós e limitações na avaliação da EVP (*tabela 1*).

Tabela 1 - Aspetos técnicos, valores, prós e limitações das várias modalidades de imagem na avaliação da endocardite da válvula protética. (adaptado de Ivanovic et al)

	ETT	ETE	MSCT	18-PET/CT
Disponibilidade	++++	++++	+++	+
Custo	+	+	++	++++
Duração típica do scan (min)	15-20	15-20	10-15	60
Segurança	Alta	Alta	Associa-se a: - Radiações ionizantes - Contraste potencialmente nefrotóxico - Reação alérgica ao contraste	Associa-se a: - Complicações na Gravidez - Redições ionizantes elevadas - Contraste potencialmente nefrotóxico - Reação alérgica ao contraste
Dependência de "janelas de imagem"	Presente	Presente	Ausente	Ausente
Sensibilidade (%)	17-36	82-96	88-97	80-96
Especificidade (%)	86	94	95	73-94
Precisão diagnóstica	Específico	Sensitivo e Específico	Sensitivo e Específico	Sensitivo
Aquisição em 3D	Não	Sim	Sim	Não
Informações anatómicas vs funcionais	Anatómico e Funcional	Anatómico	Anatómico detalhado	Funcional (molecular)
Prós	- Capacidade de diagnóstico aceitável em EVP (ETE>ETT) - Util no acompanhamento	- Capacidade de diagnóstico aceitável em EVP (ETE>ETT) - Util no acompanhamento	- Boa capacidade de detectar complicações perivalvulares tanto em EVN como em EVP	- Alta sensibilidade em EVP - Detecção ou clarificação de complicações perivalvulares e perioprotéticas.

	(valor de prognostico)	(valor de prognostico)	(abscesso e pseudoaneurisma) - Capacidade de diagnostico aceitável. - Útil na avaliação pré-operatória	- Melhor definição da extensão locoregional da infecção - Avaliação de outros materiais protéticos para além das válvulas protéticas.
Limitações Major	-Dependente do operador -Má qualidade de aquisição - Capacidade limitada para complicações perivalvulares	-Dependente do operador -Possíveis artefactos - Capacidade limitada para complicações perivalvulares.	-Radiações ionizantes -Contraste potencialmente nefrotóxico	-Custos -Baixa disponibilidade -Baixa resolução (vegetações <5 mm não vistas) -Absorção fisiológica de FDG e absorção não específica por tecidos não infectados - Falsos positivos pós-operatória - Falsos negativos após o início da antibioterapia.
<p><i>Legenda: FDG, fluorodeoxiglicose; MSCT - tomografia computadorizada "multislice"; PET/CT - tomografia computadorizada por emissão de positrões; ETE - ecocardiografia transesofágica; ETT - ecocardiografia transtorácica; +, baixo; ++, moderado; +++, alto; +++++, muito alto</i></p>				

D1) Ecocardiografia

Deve ser realizada logo que haja suspeita de EI, sendo a modalidade imagiológica de primeira linha, independentemente de válvula nativa ou protética. Em doentes com próteses valvulares e suspeita de EI tanto a ecocardiografia transtorácica (ETT) como a transesofágica (ETE) devem ser realizados, isto porque a ETE permite uma avaliação aprimorada de situações em que a ETT tem sensibilidade limitada tal como a EI protética.^{3,31} As imagens ecocardiografias podem ser difíceis de interpretar nestes doentes.¹⁸ Nos dias atuais, considera-se que a sensibilidade e especificidade na avaliação diagnóstica da EVP da ETT é de 17-36% e 86%, respetivamente, e da ETE é de 82-96% e 94%, respetivamente.¹³ O valor preditivo negativo tanto de ETT como de ETE em doentes com suspeita de EVP varia de 86% a 94%.¹³ Achados ecocardiográficos considerados como critérios importantes no diagnóstico da EI são 3 principalmente: (1) vegetação, (2) abscesso ou pseudoaneurisma e (3) nova deiscência de uma válvula protética.²⁸ Uma nova estratégia a ser considerada é a utilização da ecocardiografia transesofágica 3D útil na avaliação da extensão peri-valvular da infeção, deiscência da válvula protética e perfuração da válvula pois permite analisar tridimensionalmente as estruturas cardíacas em qualquer plano possível.³ Perante EVP

não confirmado por ecocardiografia, mas altamente sugestivo, é necessário repetir exames ecocardiográficos em até 5-7 dias (ou mesmo mais cedo no caso de infecção por *S. aureus*) e/ou utilização de estratégias imagiológicas adjuvantes (como por exemplo, a TAC ou 18FDG-PET/CT).^{3,13}

D2) TAC (``Multi-Slice´´)

Segundo ``ESC guidelines´´, o valor da TAC cardíaca é principalmente em casos de possível EI não confirmada por outros critérios, mas com elevada suspeita clínica, tanto nas válvulas nativas como protéticas, com ênfase na detecção de complicações peri-valvulares.^{3,31} Na avaliação da EVP (avaliação da disfunção valvular protética), demonstrou-se num estudo que a TAC ``Multi-Slice´´, pode ter valor equivalente ou superior a ecocardiografia transesofágica na demonstração de vegetações, abscessos, pseudoaneurismas e deiscências relacionadas com próteses.^{32,33} No entanto, deve reconhecer-se que as informações sobre o valor da TAC no diagnóstico da EI são relativamente escassos e em regra, derivados de centros especializados. Na ausência de grandes estudos comparativos entre a TAC e a ETE, exclui-se a possibilidade de reivindicar a eficácia equivalente ou superior da TAC, e por isso atualmente ainda deve-se realizar a ETE em primeiro lugar. As principais limitações da TAC são a exposição à radiação e o risco de nefrotoxicidade associada à injeção de contraste iodado.^{31,33} Uma vantagem importante é a capacidade da Angio-TAC permitir uma avaliação não invasiva da anatomia coronária pré-operatória em pacientes com indicações cirúrgicas, nos quais a angiografia invasiva convencional poderia ser contraindicada.³¹ TAC ``Multi-Slice´´ tem elevada sensibilidade e especificidade na detecção de abscessos (esplênicos e outros). Outra vantagem associada a TAC é à detecção de lesões extracardíacas relacionadas com o EI.³

D3) Ressonância Magnética

A relevância da RM na EVP resume-se principalmente a sua capacidade de detecção de consequências cerebrais (maior sensibilidade que a TAC). A grande maioria dessas lesões são de foro isquémico, e uma minoria formado por lesões hemorrágicas, abscessos e outros. A RM Cerebral permite uma melhor caracterização das lesões e doentes com EI e sintomas neurológicos, ao passo que o seu impacto no diagnóstico da EI é em doentes com EI mas que se apresentem sem sintomas do foro neurológico (critério menor de Duke).^{3,34}

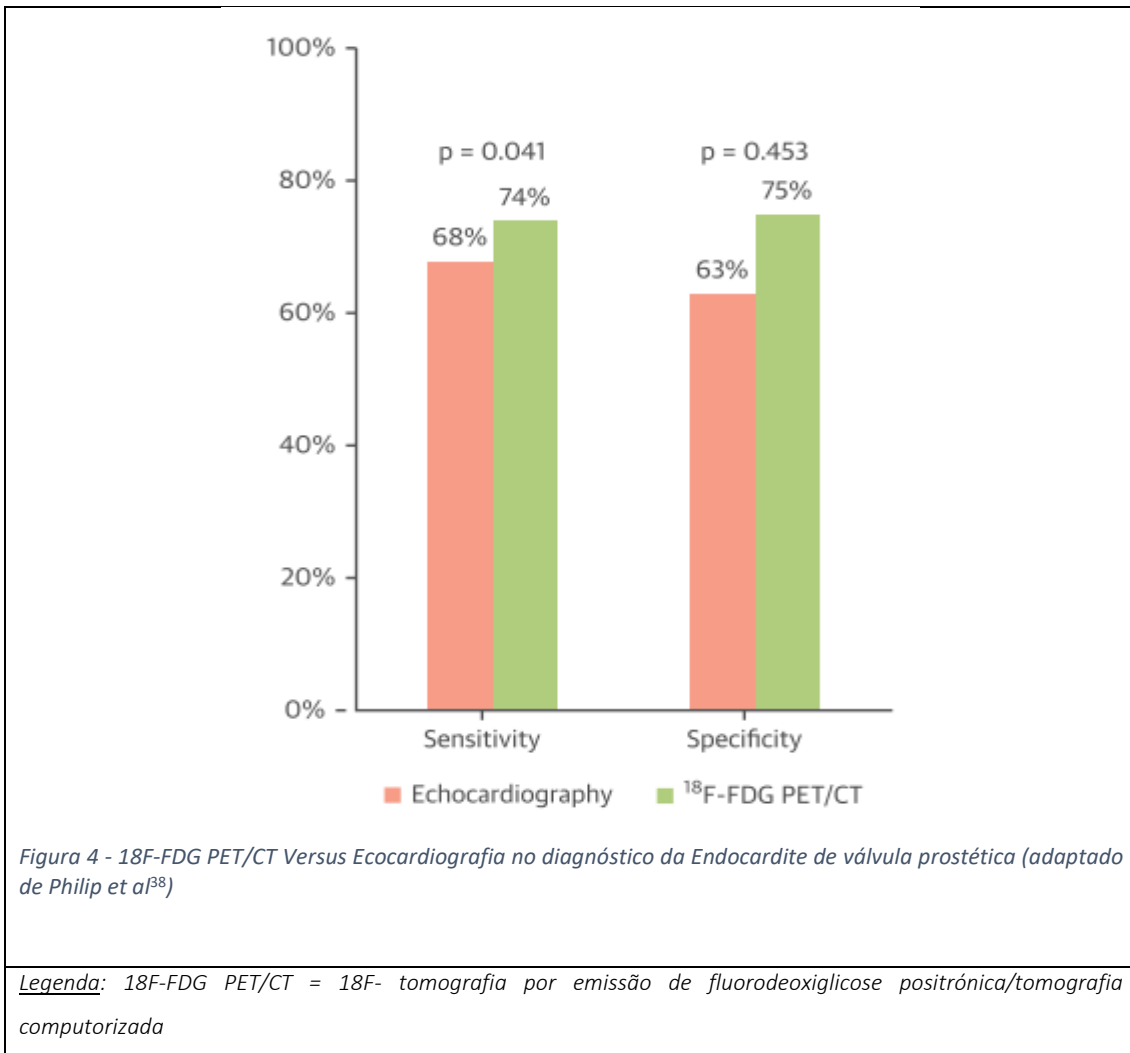
D4) Imagiologia Nuclear

As técnicas de imagiologia nuclear têm evoluído exponencialmente com os anos, apresentando-se hoje e cada vez mais, como métodos suplementares importantes na abordagem diagnóstica da EVP, principalmente na presença de dificuldades em estabelecer o diagnóstico com outras metodologias.³ A PET (Tomografia por emissão de positrões) e a SPECT (tomografia computadorizada por emissão de fótons simples) permitem avaliar a atividade anormal na proximidade do local de implantação da válvula protética detetada por fluoro-18-fluorodeoxiglicose ([¹⁸F]FDG) no caso da PET/CT ou leucócitos marcados com radionuclídeos na SPECT/CT. Esta deteção é considerada um critério importante do ``2015 ESC guidelines`` de EI.³¹

A sensibilidade e especificidade da ¹⁸FDG PET/CT no diagnóstico da EVP roda os 80-96% e 73-94% respetivamente.¹³ Relativamente às implicações clínicas e da ¹⁸FDG PET/CT na EVP, levantou-se a questão: sensibilidade vs especificidade? Devido à elevada morbidade e mortalidade associadas à EVP, foi favorecida a melhoria da sensibilidade, daí a vantagem desta modalidade (ou seja, devido ao mau prognóstico da EVP qualquer esforço deve ser feito para aumentar a sensibilidade, mesmo que alguns pacientes sejam tratados por excesso).³⁵ A adição da ¹⁸FDG-PET/CT em pacientes com suspeita de EVP demonstrou aumentar significativamente a sensibilidade dos critérios de Duke modificados (caracterizado pela alta sensibilidade do ¹⁸F-FDG PET/CT na deteção de atividade inflamatória no foco da infeção). Na figura 4 é ilustrado a diferença entre a ecocardiografia e a ¹⁸F-FDG PET/CT no diagnóstico da EVP. Em contrapartida, o valor de ¹⁸FDG-PET/CT é limitado em EVN.¹²

Apesar de promissora, há fatores que diminuem a performance diagnóstica da ¹⁸FDG PET/CT, resultando em falsos positivos devido à atividade inflamatória reativa na fase inicial após o implante da prótese, ou mesmo falsos negativos associados a presença de vegetação de pequenas dimensões ou terapia antibiótica previa.³⁶

Em suma, ¹⁸FDG-PET/CT melhora a precisão diagnóstica dos doentes internados com suspeita de EVP (pois os critérios de Duke modificados podem ser limitados para o diagnóstico de EI em doentes com próteses/dispositivos cardíacos).³⁷



E. Achados Microbiológicos

Tanto na EVP como na EVN, as hemoculturas permanecem uma pedra angular do diagnóstico, devendo sempre que se suspeite de EI proceder a colheita a partir de uma veia periférica de no mínimo 3 conjuntos de 10mL de sangue separados por 30 minutos de intervalo. Estes deverão ser cultivados em ambientes aeróbios e anaeróbios.^{3,12}

Hemocultura positiva em contexto de EVP é de primordial importância pois a determinação do agente responsável permite adaptar a terapêutica médica, avaliar a necessidade de terapêutica cirúrgica, prever e prevenir possíveis complicações.²³ Considera-se altamente específico se conjuntos diferentes de culturas positivarem para o mesmo agente microbiológico.¹⁴ Se hemocultura positiva para um microrganismo, estes deverão ser repetidos após 48-72h para avaliar e monitorizar a eficácia do tratamento.³

No entanto, sabe-se que na EVP há maior suscetibilidade (comparativamente a EVN) das hemoculturas permanecerem negativas, principalmente em contexto de administração prévia de antibioterapia (na ausência de administração prévia de antibióticos, as culturas de sangue são positivas em 90% dos doentes com EVP) ou pela presença de agentes atípicos (demostrados na *tabela 2*).¹³ Neste contexto de negatividade para as hemoculturas, os testes serológicos e moleculares são úteis e têm demonstrado rendimento significativo (principalmente em casos de múltiplas culturas negativas e obtidas antes da administração de antibióticos).¹² Em caso de negatividade para todos os exames, deve-se suspeitar de Endocardite não-infecciosa.³

Tabela 2 - Testes de diagnóstico microbiológico em contexto de hemoculturas negativas na Endocardite Infecciosa de válvula nativa ou protética (adaptado de Wang et al²³)

Teste de diagnóstico	Agente patogénico	Comentários
Testes Serológicos	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Coxiella burnetii ➤ Bartonella spp. ➤ Chlamydochila spp. ➤ Brucella spp. ➤ Mycoplasma spp. ➤ Legionella pneumophila ➤ Aspergillus spp. 	
Histopatologia do tecido ressecado da válvula cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bartonella spp. ➤ Tropheryma whipplei ➤ Coxiella burnetii ➤ Fungos (Candida e Aspergillus spp) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Os estreptococos e estafilococos podem ser identificados se a negatividade da hemocultura for devida ao uso de antibióticos
Ensaio de reação em cadeia da polimerase (PCR) do tecido da válvula cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bartonella spp. ➤ Tropheryma whipplei ➤ Coxiella burnetii ➤ Fungos (Candida e Aspergillus spp) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Os estreptococos e estafilococos podem ser identificados se a negatividade da hemocultura for devida ao uso de antibióticos

F. Critérios de Diagnóstico

A abordagem inicial é pela aplicação dos critérios modificados de Duke (*tabela 3*). Baseiam-se em achados clínicos, ecocardiográficos (ecocardiografia transtorácica e transesofágica) e microbiológicos (hemoculturas, testes serológicos e moleculares).³

Tabela 3 - Definição de Endocardite infecciosa de acordo com os critérios de Duke modificados (adaptado de Habib et al³)

Critérios de Duke modificados	Major	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Culturas positivas para EI</u> (em pelo menos 2 colheitas, exceto <i>Coxiella burnetii</i> em que é necessária uma única cultura positiva) 2. <u>Imagiologia ecocardiografia positiva para EI</u> - vegetação; abscesso, pseudoaneurisma, fístula intracardiaca; perfuração valvular ou aneurisma; nova deiscência parcial da válvula protética.
	Minor	<ol style="list-style-type: none"> 1. Predisposição, patologia cardíaca prévia, ou uso de drogas injetáveis 2. Febre, temperatura superior a 38°C 3. Fenómenos vasculares: grandes embolias arteriais, enfartes pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraniana, hemorragias conjuntivais, e lesões de Janeway 4. Fenómenos imunológicos: glomerulonefrite, nós de Osler, manchas de Roth e factor reumatóide 5. Provas microbiológicas: hemocultura positiva que não cumpre os critérios para ser major, ou provas serológicas de infecção ativa com organismo consistente com endocardite infecciosa
Definição de Endocardite Infecciosa	EI definida	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 2 critérios major ou ➤ 1 Major (+) 3 minor ou ➤ 5 Minor
	Possível	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 1 critério major (+) 1 minor ou ➤ 3 minor
	Rejeitada	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Diagnóstico alternativo confirmado, ou ➤ Resolução da síndrome com antibioterapia durante 4 dias ou menos, ou ➤ Nenhuma evidência patológica de endocardite infecciosa na cirurgia ou autópsia, sob terapêutica antibiótica durante 4 ou menos dias; ou ➤ Não cumpre os critérios para uma possível endocardite infecciosa possível.
<i>Legenda: EI, Endocardite Infecciosa.</i>		

No entanto, é comprovado que há maior dificuldade no diagnóstico de EVP (comparativamente a EVN) pela menor precisão dos critérios de Duke. Com isso, foi sugerido novas abordagens sempre que os critérios de Duke não sejam suficientes para confirmar ou rejeitar o diagnóstico. Isto é, sempre que haja dúvida quanto ao diagnóstico (possível endocardite infecciosa). Nestes casos, perante um doente com válvula protética

está recomendado repetir ecocardiografia e hemoculturas, e envolver novas modalidades imagiológicas, quer para o diagnóstico de envolvimento cardíaco (TC cardíaca, PET/CT 18F-FDG ou SPECT/CT), quer para imagiologia de eventos embólicos (IRM cerebral, TC de corpo inteiro e/ou PET/CT).³

Em contexto de EVP, a abordagem por diferentes modalidades imagiológicas é essencial para a estratégia diagnóstica e terapêutica, pela variabilidade das possíveis indicações.³⁹

Com a introdução dessas novas modalidades, foi proposto pela *Task Force* da sociedade europeia de cardiologia a adição de novos critérios para o diagnóstico:

- (1) – Identificação de lesões paravalvulares por TAC cardíaca (critério major);
- (2) – Na suspeita de EVP, uma atividade anormal da 18F-FDG-PET/CT (considerando que a válvula protética tenha sido implantada no mínimo há 3 meses) ou na SPECT/CT (critério major);
- (3) - Eventos embólicos recentes ou de aneurismas infecciosos identificados apenas por imagem sendo eventos silenciosos (critério minor).

Com isso surge a ``ESC 2015 modified diagnostic criteria`` sendo proposto um algoritmo atualizado de abordagem diagnóstica ao doente com suspeita de Endocardite infecciosa (*Figura 5*).³

Uma questão que se levanta é a variabilidade da sensibilidade e especificada dos critérios de Duke modificados face aos critérios propostos pela sociedade europeia de cardiologia (``ESC Criteria 2015``) na abordagem de um doente com suspeita de EVP. Embora os critérios da sociedade europeia de cardiologia, incluindo 18F-FDG PET/CT, sejam claramente melhores do que os critérios Duke em termos de sensibilidade, provocam também alguma diminuição da especificidade, em comparação com os critérios Duke, ilustrado na *figura 6*.³⁸

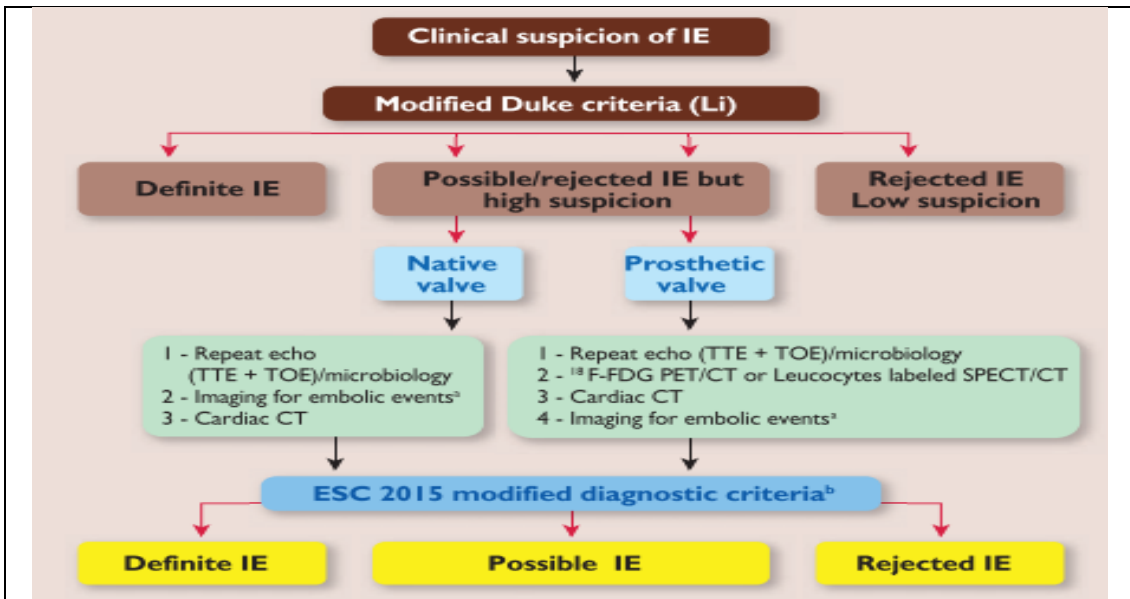


Figura 5 - Algoritmo da Sociedade Europeia de Cardiologia 2015 para o diagnóstico de endocardite infecciosa (adaptado de Habib et al³)

Legenda: CT = tomografia computadorizada; FDG = Fluorodeoxyglucose ; IE = endocardite infecciosa; PET = tomografia por emissão de positrões; SPECT = tomografia computadorizada por emissão de fótons simples; TOE = ecocardiografia transesofágica; TTE = ecocardiografia transtorácica

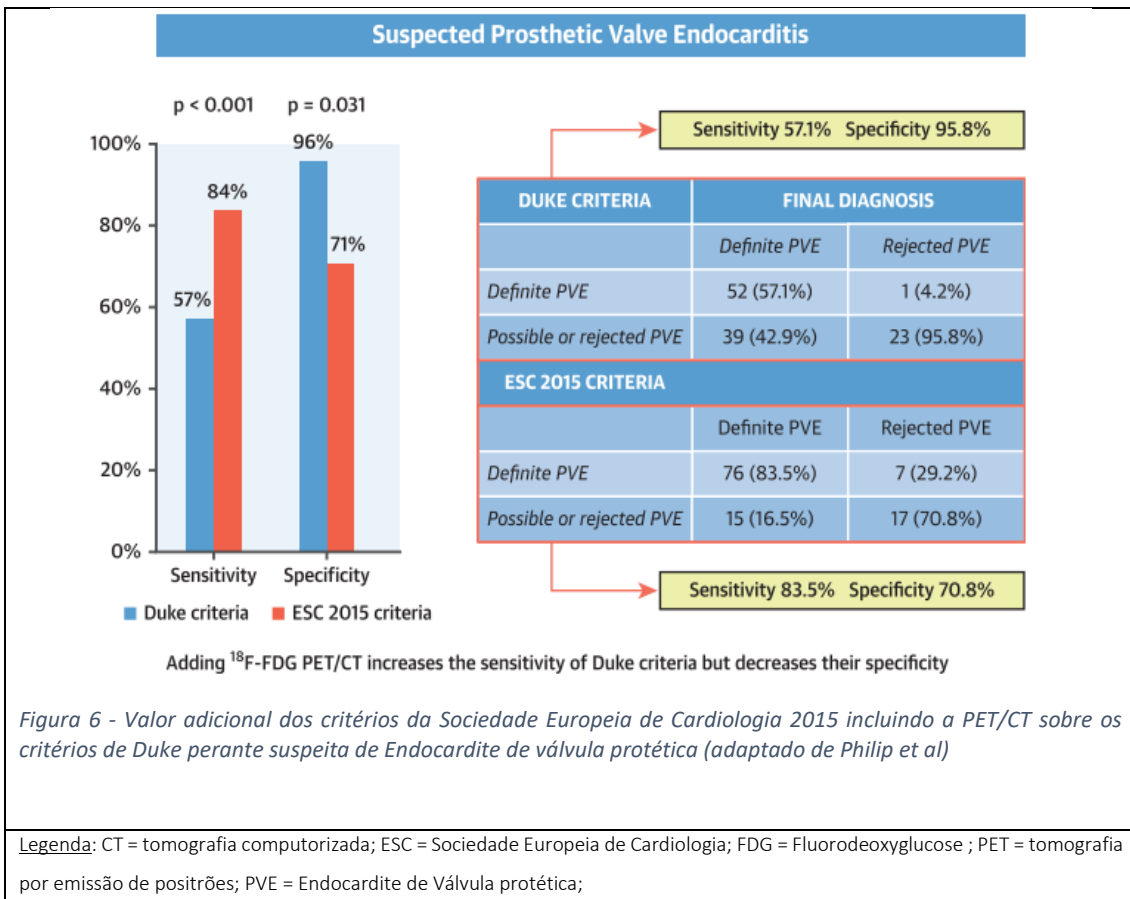


Figura 6 - Valor adicional dos critérios da Sociedade Europeia de Cardiologia 2015 incluindo a PET/CT sobre os critérios de Duke perante suspeita de Endocardite de válvula protética (adaptado de Philip et al)

Legenda: CT = tomografia computadorizada; ESC = Sociedade Europeia de Cardiologia; FDG = Fluorodeoxyglucose ; PET = tomografia por emissão de positrões; PVE = Endocardite de Válvula protética;

VIII. Tratamento

A. Contextualização e “*Endocarditis Team*”

A melhor opção terapêutica da Endocardite de válvula protética é atualmente ainda muito debatida na literatura médica.^{3,40} Deve ser personalizada adaptando-se ao caso específico e as diretrizes das *guidelines*, o que pode incluir a implementação de duas estratégias principais: antibioterapia e a abordagem cirúrgica, conforme o caso.¹¹

Portanto, segundo as *guidelines* da sociedade europeia de cardiologia, emitidas em 2015, recomenda-se que a cirurgia seja proposta em doentes com EVP pertencentes a subgrupos de alto risco identificáveis na avaliação do prognóstico. Caso contrário, em pacientes estáveis, com microrganismos pouco virulentos e sem complicações, deve-se tentar gerir a situação de forma conservadora com antibioterapia médica, sendo necessária monitorização apertada devido aos riscos de eventos tardios e revisão da necessidade de cirurgia se alterações/persistência.³

É recomendado pela Sociedade Europeia de cardiologia e pela Associação Americana do Coração uma abordagem ao doente com EI em equipe.^{3,41} A presença e participação da *Endocarditis Team* é crucial para a decisão da melhor estratégia terapêutica, beneficiando-se se uma abordagem multidisciplinar.⁴² A gestão de um doente com EVP deve envolver um cardiologista, infeciologista, cirurgião cardiotorácico e microbiologista, principalmente.¹²

B. Terapêutica medica (antibioterapia)

B1) Conceitos Gerais da antibioterapia na Endocardite de válvula protética

Antibióticos bactericidas vs. bacteriostáticos: em regime terapêutico da EVP, é preferível a utilização de antibióticos bactericidas pois, em regra “as defesas do hospedeiro são de pouca ajuda” nestas infeções.³ Resultados de investigações em modelos animais e investigações clínicas apoiam a necessidade de antibióticos bactericidas para esterilizar as vegetações em EI com altas densidades bacterianas.⁴¹

EVP vs. EVN: A antibioterapia é relativamente semelhante entre EVP e EVN, embora na EVP seja necessária uma monitorização mais próxima da terapêutica e um acompanhamento mais apertado após conclusão da antibioterapia.⁴² Algumas exceções à essa semelhança são:

- (1) - Duração mínima da antibioterapia é em regra maior na EVP, com um mínimo de 6 meses (o que não acontece na EVN variando de 2-6 meses);

- (2) - EVP estafilocócica requer a utilização de rifampicina sempre que seja suscetível (o tratamento ideal do EI estafilocócico ainda é muito debatido).³

Resistência a antibioterapia: agentes patogênicos presentes em vegetações e biofilmes (por exemplo, na EVP) estão frequentemente associados a resistência a vários antibióticos, justificando-se a necessidade de terapêutica prolongada (>6 meses) para esterilizar completamente as válvulas cardíacas protéticas infetadas, mas também da combinação de antibióticos com mecanismos diferentes.^{3,13} Permanência de positividade nas hemoculturas de monitorização pode aumentar o tempo da terapia em curso.

Início da antibioterapia: a antibioterapia da EVP deve ser iniciada em ambiente hospitalar sob monitorização.¹⁴ Na ausência dos resultados da hemocultura, pode-se decidir por um regime empírico que varia com o tipo de infecção (EVP precoce ou tardia) sendo depois adaptada a um regime específico uma vez definido o patogénico e os resultados do perfil de suscetibilidade.⁴¹

Indicações relativas para tratamento isolado com antibioterapia na EVP: (1) doente hemodinamicamente estável, (2) evolução favorável com a antibioterapia, (3) ausência de disfunção protética grave, (4) diagnóstico precoce de EVP, (5) endocardite direita, (6) infecção confinada a um determinado local da prótese, (7) ausência de abscessos ou disfunção da válvula/deiscência, (9) agentes microbiológicos pouco virulentos e suscetíveis a antibioterapia, (10) contra-indicação à cirurgia, (11) escolha do paciente. Relembrando que são indicações relativas necessitando de monitorização e discussão da opção cirúrgica pela *Endocarditis Team*.¹⁵

B2) Regime de antibioterapia empírica

Segundo a Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC), a escolha de um regime empírico para a abordagem da EVP deve ser feita tendo em conta alguns critérios: (1) Doente com/sem antibioterapia previa; (2) Tipo de infecção protética - EVP precoce ou EVP Tardio; (3) Local da infecção e informações acerca da epidemiologia regional: EI associada aos cuidados de saúde ou associada a infeções da comunidade. Neste seguimento, a SEC apresentou uma proposta de regime empírico da EVP (*tabela 4*), em que perante uma EVP precoce os antibióticos devem cobrir estafilococos resistentes à meticilina, enterecocos e, idealmente, agentes patogénicos não-HACEK Gram-negativos); e na presença de EVP tardio, os antibióticos devem abranger estafilococos, estreptococos e enterecocos. Após obtenção de positividade na hemocultura e identificação do agente microbiológico, deve-se adaptar o regime para um regime específico. O regime empírico da EVP tardia é o mesmo da EVN.³

Tabela 4 - Regime de antibioterapia empírica proposta pela Sociedade Europeia de Cardiologia visando a abordagem a EI de válvula protética (adaptado de Habib et al³)

	Antibiótico	Dosagem recomendada e Rotina	Comentários
EVP Tardia	Ampicilina (+) (Flu)cloxacilina ou oxacilina (+) Gentamicina	12g/dia i.v.; 4-6 doses 12g/dia i.v.; 4-6 doses 3mg/kg/dia i.v. ou i.m.; 1 dose	➤ O regime empírico de abordagem a EVP tardia é em regra semelhante ao de válvulas nativas. ➤ Para pacientes alérgicos à penicilina
	Vancomicina (+) Gentamicina	30-60 mg/kg/dia i.v. 2-3 doses 3 mg/kg/dia i.v. or i.m.; 1 dose	
EVP Precoce	Vancomicina (+) Gentamicina (+) Rifampicina	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m.; 1 dose 900-1200 mg i.v. or oral; 2 ou 3 doses	➤ O antibiótico rifampicina só deve ser usado na EVP, devendo ser iniciado 3-5 dias após o restante esquema

B3) Regime de antibioterapia específica

Abaixo analisar-se-á os regimes de antibioterapia específica: a seleção antibiótica e a duração do tratamento tendo em conta o perfil de suscetibilidade dos agentes patogénicos mais comumente associados a EVP (*tabela 5*)

EVP por Estafilococos coagulase positivos (*S. Aureus*): *S. Aureus* associa-se a uma EVP aguda e destrutiva, com uma taxa de mortalidade superior a 45%, o que requer um tratamento médico adequado com antibioterapia e frequentemente substituição cirúrgica das válvulas. A antibioterapia requer combinação de, pelo menos 3 antibióticos devido ao efeito sinérgico. Se decorrer no primeiro ano após implante da prótese suspeitar de estafilococos resistentes à metilicina.³ Se a estirpe demonstrar-se resistente aos aminoglicosídeos, considerar a utilização de fluorquilononas.¹⁴ Especialmente na presença de insuficiência cardíaca, a estratégia cirúrgica precoce tem um papel importante na maximização dos resultados da abordagem a EVP por *S. Aureus*.⁴¹

EVP por Estafilococos coagulase negativos: em regra, são resistentes à metilicina principalmente se EVP precoce (modelos experimentais assumem como

regime ideal a combinação de vancomicina, rifampicina e gentamicina), se não resistentes pode haver alterações no esquema. Nestes doentes a opção de estratégia cirúrgica é frequentemente equacionada.⁴¹

EVP por Streptococos: a escolha do esquema de antibioterapia varia consoante a suscetibilidade das estirpes a penicilina, sendo categorizados em 2 grupos: (1) Estirpes resistentes a penicilina, MIC<0.125 e (2) Estirpes relativamente resistentes a penicilina, MIC>0.1250.¹⁴

EVP por Enterococos: Enterococos são estirpes com altas taxas de resistência antibiótica, sendo necessário para a sua abordagem: administração prolongada e combinações bactericidas sinérgicas guiadas pelo perfil de suscetibilidade. *E. faecalis* e *E. Faecium* são as mais importantes em contexto clínico de EVP.^{3,14}

EVP por gram negativos HACEK: os organismos HACEK são comumente resistentes aos beta-lactâmicos, mas suscetíveis à ceftriaxona, outras cefalosporinas de 3ª geração e quilononas (esta última, menos utilizada).^{3,14}

EVP por gram negativos não HACEK: são raras (<2% dos casos de EVP), sendo *Escherichia coli* o organismo mais comum, seguido de *Pseudomonas* e *Serratia*. É recomendado nestes casos cirurgia precoce mais terapia a longo prazo (pelo menos 6 semanas) com combinações bactericidas de beta-lactâmicos e aminoglicosídeos, por vezes com quinolononas adicionais ou cotrimoxazol.^{3,14}

EVP por fungos: as espécies mais frequentes são a *Aspergillus* e a *Candida*. O tratamento requer antifúngicos e cirurgia (substituição da válvula) devido a alta mortalidade (apesar da combinação terapêutica as taxas de mortalidade permanecem elevada). Tratamento supressivo a longo prazo também está recomendado com azóis orais (fluconazol para *Candida* e voriconazol para *Aspergillus*).^{3,16}

Tabela 5 - Regime de antibioterapia específica (e antifúngicos) proposta pela Sociedade Europeia de Cardiologia visando a abordagem a EI de válvula protética (adaptado de Habib et al³)

Agente patogénico	Esquema proposto	Dosagem e Rotina	Duração (semana)
Estafilococos sensíveis metilcilina	1. (Flu)cloxacilina ou oxacilina	➤ 12 g/dia i.v. em 4–6 doses	➤ 6
	2. Rifampicina	➤ 900–1200mg iv ou oral em 2-3 doses	➤ 6
	3. Gentamicina	➤ 3 mg/kg/dia i.v. ou i.m em 1-2 dose	➤ 2

Estafilococos resistentes à metilcilina (ou Pacientes alérgicos à penicilina)	1. Vancomicina 2. Rifampicina 3. gentamicina	➤ 30–60 mg/kg/dia iv. em 2–3 doses ➤ 900–1200 mg iv ou oral em 2-3 doses ➤ 3 mg/kg/dia iv. ou im em 1-2 doses	➤ 6 ➤ 6 ➤ 2
Estreptococos suscetíveis a penicilina (MIC <0.125)	1. Penicilina G OU 1. Ceftriaxona OU 1. Vancomicina	➤ 12-18 milhões de U/dia iv em 4-6 doses ➤ 2 g/dia iv. ou im. em 1 dose ➤ 30 mg/kg/dia iv. em 2 doses	➤ 6 ➤ 6 ➤ 6
Estreptococos relativamente persistentes à penicilina (MIC>0.125)	1. Penicilina G 2. Gentamicina OU 1. Ceftriaxone 2. Gentamicina OU 1. Vancomicina 2. Gentamicina	➤ 12-18 milhões de U/dia iv em 4-6 doses ➤ 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose ➤ 2 g/dia iv. ou im. em 1 dose ➤ 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose ➤ 30 mg/kg/day i.v. in 2 doses ➤ 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	➤ 6 ➤ 6 ➤ 6 ➤ 6 ➤ 6 ➤ 6
Enterecocos suscetíveis a penicilina	1. Amoxicilina 2. Gentamicina OU 1. Ampicilina 2. Gentamicina	➤ 200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses ➤ 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose ➤ 200 mg/kg/day i.v. in 4–6 dose ➤ 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	➤ 6 ➤ 6 ➤ 6 ➤ 6
Enterecocos resistentes a penicilina	1. Vancomicina 2. Gentamicina	➤ 30 mg/kg/day i.v. in 2 doses ➤ 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	➤ 6 ➤ 6
Gram negativos HACEK	Ceftriaxona OU Ampicilina-sulfactam OU Ciprofloxacina.	➤ 2 g iv./im in 1 dose daily ➤ 12 g iv. in 4 divided doses daily ➤ 1 g PO/800 mg iv. daily in 2 divided doses	➤ 4 ➤ 4 ➤ 6
Gram negativos não HACEK	Combinações bactericidas de beta-lactamicos e aminoglicosídeos (por vezes quilononas)		
Fungos	<i>Candida spp.</i> Anfotirocin B	➤ 0.7–1.5 mg/kg iv. daily in 1 dose	Conforme orientação

	<i>Aspergillus spp:</i> Voriconazol		do especialista em Doenças Infecciosas
--	--	--	--

C. Terapêutica Cirúrgica

C1) Conceitos Gerais da Cirurgia na Endocardite de Válvula Protética

A cirurgia tem um papel importante na abordagem ao doente, sendo mais frequentemente utilizada se EI complicada com insuficiência cardíaca, infeção persistente ou incontrolada, e embolias recorrentes.⁴³ Em todos os casos de EVP deve ser feita uma avaliação pelo cirurgião cardíaco, membro da *Endocarditis Team*, para aferir a opção de tratamento cirúrgico.²³

Na EVP a estratégia cirúrgica consiste num desbridamento completo do material infetado sendo necessário implante de nova válvula saudável.¹³ Inclui remover o tecido infetado, restaurar a integridade e funcionalidade das válvulas cardíacas e remover fontes de embolia.⁵ . Ecocardiografia intraoperatória pode ser útil na orientação da cirurgia. O *timing* certo da cirurgia é controverso. A complexidade da cirurgia na EVP é também responsável por uma mortalidade e morbilidade substancial.^{44,45}

A opção de cirurgia deve ser revista sempre que haja mudanças na resposta ao tratamento medico.⁴⁰

C2) Indicações para a Cirurgia na Endocardite de Válvula Protética

Na *tabela 6* está representado as indicações para cirurgia na EVP, a classe de recomendação e tempo de cirurgia proposto pelas *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e Associação Americana do Coração (AHA).^{3,12,41}

Apesar de teoricamente estas indicações estarem ilustradas nas *guidelines*, a sua praticabilidade está dependente de fatores inerentes ao doente: estado clínico, comorbilidades e risco operatório.³

Tabela 6 - Indicações para tratamento cirúrgico na Endocardite de válvula protética segundo a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e a Associação Americana do Coração (AHA) (adaptado de Abdulhak et al¹²)

Nº	Indicação	Classe de recomendação		Tempo de Cirurgia
		AHA Guidelines	ESC Guidelines	
1	Insuficiência Cardíaca	I	I	Early (AHA) Urgent (ESC)
2	Infeção persistente (bacteriemia ou febre persistente > 5-7 dias e tendo excluído outras causas de infeção e febre) após o início da antibioterapia apropriada	I	IIa	Early (AHA) Urgent (ESC)
3	EVP de causa fúngica	I	I	Early Urgent/ elective (ESC)
4	Bloqueio cardíaco, abscesso de raiz aórtica ou do <i>annulus</i>	I	N/A	Early (AHA) Urgent (ESC)
5	Vegetação persistente e grande (> 10 mm) do lado esquerdo após um ou mais episódios embólicos, apesar da TMO.	IIa	I	Early (AHA) Urgent (ESC)
6	Regurgitação ou estenose valvular grave e vegetações móveis > 10 mm	IIa	IIa	Early (AHA) Urgent (ESC)
7	Vegetações móveis e de grandes dimensões > 10 mm, especialmente quando envolvem folheto da válvula mitral anterior	IIa	N/A	Early (AHA)
8	Vegetação muito grande > 30 mm	N/A	IIa	Urgent (ESC)
9	Vegetação grande > 15 mm	N/A	IIa	Urgent (ESC)
10	EVP causado por estafilococos ou bactérias gram-negativas não HACEK	N/A	IIa	Urgent/elective (ESC)
11	Recidiva da EVP	IIA	N/A	Early (AHA)

Classe de recomendações: I, evidência de que o tratamento ou procedimento é benéfico e deve ser administrado ou realizado; IIa, evidência contraditória sobre a utilidade/eficácia de um tratamento ou procedimento, mas o peso da evidência é a favor do tratamento ou procedimento, e é razoável que seja realizado ou administrado; IIb, evidência contraditória sobre a utilidade/eficácia de um tratamento ou procedimento, o benefício é menos bem estabelecido, e o tratamento ou procedimento pode ser considerado;

Legenda: AHA, American Heart Association; ESC, Sociedade Europeia de Cardiologia; Early, durante a hospitalização e antes da conclusão da antibioticoterapia; Elective, cirurgia após pelo menos 1-2 semanas de antibioterapia; EVP, Endocardite de Válvula Protética; Urgente, dentro de poucos dias; N/A, não abordada pela guideline; TMO, Terapêutica Médica Otimizada.

4. Prognóstico

Uma taxa de mortalidade hospitalar muito elevada na ordem dos 20-40% foi relatada na EVP. Apesar dos avanços, esta taxa permanece elevada nas últimas duas décadas.^{3,46} EVP precoce é responsável pela maioria destes valores (comparativamente a EVP Tardia).^{42,47} A mortalidade hospitalar é maior, nos doentes com EVP (comparativamente aos da EVN), com mais complicações, com maiores resistências a antibioterapia, com um pós-operatório mais complicado e sobrevivência menor a longo prazo. Estes doentes, são em regra mais idosos, com mais comorbidades e requerem frequentemente cirurgias concomitantes adicionais.⁴⁸ Em estudos anteriores, determinou-se vários fatores preditores de mortalidade associados a EVP: (1) Idade avançada; (2) Infecção associada aos cuidados de saúde; (3) Comorbidades; (4) Bacteriemia persistente; (5) Dispositivo intravascular; (6); Endocardite por *S. aureus*; (7) Insuficiência Cardíaca Congestiva; (8) Abscessos ; (9) Ocorrência de lesões cerebrais; (10) Endocardite de Válvula protética precoce (<12 meses pós-implantação); (11) EVP complicada; (12) Choque Séptico; (13) Insuficiência Renal; (14). Mediastinite.³⁰ Entre estas as complicações da EVP e a infecção estafilocócica são os marcadores mais relevantes.^{3,30} O momento da cirurgia continua a ser tema de debate, o que se sabe é que sempre que contraindicada o prognóstico é sombrio.⁴⁹ Esta alta taxa de mortalidade hospitalar em doentes com válvulas protéticas, reflete a frequência das comorbidades, infecção estafilocócica, presença de complicações e EI associada aos cuidados de saúde nestes pacientes.¹⁸

5. Medidas preventivas gerais e Profilaxia antibiótica

A. Medidas preventivas gerais

Estas medidas devem ser aplicadas por toda a comunidade, e reforçadas em doentes com material protético cardíaco: (1) Higiene dentária correta e consultas anuais; (2) Correta utilização de antibióticos em infeções (não automedicar e seguir as regras delineadas pelo médico); (3) Antibioterapia em perante qualquer foco de infecção bacteriana e medidas rigorosas para o seu controlo; (4) Evitar procedimentos invasivos (tatuagens e peircing); (5) Favorecer os cateteres periféricos aos centrais, sempre que possível.³

B. Profilaxia antibiótica

Pacientes com válvula protética ou material protético utilizado em cirurgias reconstrutivas cardíacas têm risco elevado de infecção (Endocardite infecciosa) estando associado a alta taxa de mortalidade e mais frequentemente a complicações, sendo considerados, por isso, como doentes de alto risco.^{3,13} A este subgrupo está recomendado amoxicilina 2 g oralmente ou ampicilina 2 g iv./im. em procedimentos que implicam os maiores riscos de bacteriemias transitórias, dos quais destaca-se: procedimentos dentários com manipulação do tecido gengival, região periapical ou perfuração da mucosa oral. Em caso de alergia a penicilina, clindamicina, azitromicina, cefalexina, cefazolina ou vancomicina são opções a considerar.^{3,14,50}

6. Desafios e Perspetivas futuras

Apesar dos avanços, principalmente nas últimas duas décadas, são vários os desafios na abordagem ao doente com endocardite valvular protética (*tabela 7*).

Tabela 7 - Desafios na Endocardite infecciosa com ênfase na endocardite valvular protética.

Área	Desafios
Prevenção	<ul style="list-style-type: none">• Clarificação do benefício da profilaxia antibiótica antes dos procedimentos dentários.^{3,5,23}• Quantificar o papel da higiene oral na prevenção de EVN e EVP.²³• Estratégias para reduzir as infeções associados aos cuidados de saúde.¹⁴
Diagnostico	<ul style="list-style-type: none">• Diferenciação de vegetação pequena vs alterações não infecciosas na doença degenerativa das válvulas.²³• Diferenciação de alterações infecciosas vs alterações pós-cirúrgicas em possíveis endocardite da válvula protética.²³• Melhoria do rendimento dos exames laboratoriais.²³• Papel da PET no diagnostico da EVP.^{35,36}
Tratamento	<ul style="list-style-type: none">• Antiplaquetárias e anticoagulantes em EI aguda, principalmente válvulas mecânicas• Seleção da terapia antibiótica otimizada na EVP.^{3,23}• EVP por S.Aureus: resistência a antibioterapia e a necessidade de cirurgia precoce.⁵¹• Benefício da cirurgia se vegetação grande após 1 semana de antibioterapia sobre o risco de embolia.²³• Tratamento EVP aórtica pós implantação transcater da válvula, especialmente se risco cirúrgico intermédio ou alto (a maioria dos casos faz apenas tratamento medico devido ao alto risco cirúrgico o que se associa a maior risco de complicações).⁴²

	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo de prótese a ser implementado na cirurgia de substituição de válvula protética em pacientes com endocardite (deverá ou não seguir os princípios gerais da cirurgia de valvulopatias).^{14,20,47} • Tempo ideal de cirurgia na EVP (em situações complicadas e não complicadas).^{40,43,44,52,53}
<p><i>Legenda: EI, Endocardite Infeciosa; EVN, Endocardite valvular nativa; EVP, Endocardite valvular protética.</i></p>	

As taxas de complicações e mortalidade permanecem persistentemente elevadas. Investigações recentes têm destacado: (1) Capacidade da TAC ``multi-slice`` e da 18-FDG-PET/CT para melhorar a precisão diagnóstica da ecocardiografia em pacientes com material protético; (2) A cirurgia precoce na EVP (é frequentemente benéfica mas não é amplamente implementada em todos os centros médicos devido à complexidade e ao perfil de risco dos pacientes com EVP); (3) O encaminhamento para centros com equipas multidisciplinares como essencial⁴; (4) Correta abordagem a EVP por S.Aureus (há estimativas de mortalidade que variam entre 40% a 80%)⁵¹; (5) Estratégias para estratificação precoce do risco; (6) Materiais de revestimento anti-bacteriano⁵.

Discussão e Conclusão

A Endocardite de Válvula protética, 10-30% das EI, é uma complicação grave e mortal, associada a altas taxas de mortalidade, com incidência semelhante independentemente do tipo de prótese e procedimento de implantação (com maior taxa de mortalidade associada a implementação por transcaterter).

Classifica-se em EVP precoce (<12 meses pós implantação) e EVP tardia (>12 meses pós implantação). Essa classificação tem em conta o perfil temporal e microbiológico diferente. *Staphylococcus aureus*, é atualmente o agente mais frequente da EVP. As infecções associadas aos cuidados de saúde responsáveis pela maioria dos casos de EVP (o que explica a predominância da EVP precoce).

No que diz respeito aos mecanismos patogênicos, sabe-se que a maior ocorre no primeiro ano, provavelmente devido à incompleta endotelização da válvula protética neste período.

Doentes com válvula protética, febre associada a um novo sopro regurgitante ou agravamento da insuficiência cardíaca, anomalias ECG ou eventos embólicos, com ou sem bacteriemia documentada, é para se suspeitar de EVP.

Diagnóstico de EVP é guiado pelos critérios de Duke modificados. Alto índice de suspeição clínica requer ecocardiografia e hemoculturas como modalidades iniciais. Se não suficiente, imagiologia adjuvante com TAC e/ou 18F-FDG PET/CT.

Abordagem terapêutica otimizada inclui: avaliação pela *Endocarditis Team*, estratificação precoce do risco e transferência para centro com experiência. Cirurgia indicada em doentes selecionados (insuficiência cardíaca aguda, extensão paravalvular da infecção, deiscência de válvulas, estenose ou regurgitação agravada, embolia recorrente ou infecção persistente apesar da antibioterapia). Se não cumpre os critérios para cirurgia, recomenda-se antibioterapia prolongada (mínimo 6 meses) tendo em conta o perfil de suscetibilidade do agente.

Medidas preventivas incluem boa higiene oral, antibioterapia profilática em procedimentos de risco e estratégias para reduzir risco de infecções hospitalares.

Agradecimentos

O desenvolvimento deste trabalho só foi possível com o apoio de diversas pessoas, entre os quais gostaria de expressar o meu agradecimento e reconhecimento pela colaboração:

Ao meu orientador, Prof. Dr. Pedro Monteiro, pela disponibilidade e apoio concedido no decorrer da elaboração do trabalho.

À minha família, Orlando Delgado, Manuela Delgado, Daniela Delgado e Ivanildo Delgado, pelo amor incondicional e incentivo constante.

À Aida Valdez e ao Rodrigo Fortes, pelas dicas, pelas críticas e pela presença.

Aos meus amigos e restantes familiares, um sincero obrigado.

Referências Bibliográficas.

1. Hubers SA, Desimone DC, Gersh BJ, Anavekar NS. Infective Endocarditis: A Contemporary Review. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(5):982-997. doi:10.1016/j.mayocp.2019.12.008
2. Ivor, B., Griggs, R., Wing, E., & Fitz J. *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine, 9e.*; 2016.
3. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075-3123. doi:10.1093/eurheartj/ehv319
4. Vincent LL, Otto CM. Infective Endocarditis: Update on Epidemiology, Outcomes, and Management. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(10). doi:10.1007/s11886-018-1043-2
5. Salaun E, Pettersson GB, Schäfers J, Prendergast BD. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(3). doi:10.1016/j.jacc.2016.10.066
6. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet.* 2016;387(10021):882-893. doi:10.1016/S0140-6736(15)00067-7
7. lung B. Infective endocarditis. Epidemiology, pathophysiology and histopathology. *Press Medicale.* 2019;48(5):513-521. doi:10.1016/j.lpm.2019.04.009
8. Summers MR, Leon MB, Smith CR, et al. *Prosthetic Valve Endocarditis after TAVR and SAVR: Insights from the PARTNER Trials.* Vol 140.; 2019. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041399
9. Delahaye F, De Gevigney G. Infective endocarditis and specific situations: Right heart, valve prosthesis, cardiac implantable electronic device. *Press Medicale.* 2019;48(5):549-555. doi:10.1016/j.lpm.2019.04.006
10. Howard C, Jullian L, Joshi M, Noshirwani A, Bashir M, Harky A. TAVI and the future of aortic valve replacement. *J Card Surg.* 2019;34(12):1577-1590. doi:10.1111/jocs.14226
11. Kiernan T, O`Connor C. Contemporary management of prosthetic valve endocarditis : principals and future outlook. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* Published online 2015:501-510. doi:10.1586/14779072.2015.1035648
12. Abdulhak AA Bin, Qazi AH, Tleyjeh IM. Workup and Management of Native and Prosthetic Valve Endocarditis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* Published online 2018:1-10. doi:10.1007/s11936-018-0668-1
13. Ivanovic B, Trifunovic D, Matic S. Prosthetic valve endocarditis – A trouble or a challenge ? *J Cardiol.* Published online 2018. doi:10.1016/j.jjcc.2018.08.007
14. Nagpal A, Sohail MR. Prosthetic valve endocarditis : state of the heart. *J Clin*

- Invest.* 2012;2:803-817.
15. Nataloni M, Pergolini M, Rescigno G, Mocchegiani R. Prosthetic valve endocarditis. *J Cardiovasc Med.* 2010;11(12):869-883.
doi:10.2459/JCM.0b013e328336ec9a
 16. Yuan SM. Fungal endocarditis. *Brazilian J Cardiovasc Surg.* 2016;31(3):252-255. doi:10.5935/1678-9741.20160026
 17. Emreçan B, Tastan H, Simsek S, Çekirdekoglu K. Prosthetic valve endocarditis: A challenging complication of prosthetic valves. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;27(2):159-164. doi:10.5606/tgkdc.dergisi.2019.16796
 18. lung B. Infective endocarditis: innovations in the management of an old disease. *Nat Rev Cardiol.* Published online 2019. doi:10.1038/s41569-019-0215-0
 19. Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, Ph D, Karchmer AW, Buckley MJ. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation.* 1985;72(1):31-37.
 20. Mankad S. Management of Prosthetic Heart Valve Complications. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* Published online 2012:608-621. doi:10.1007/s11936-012-0212-7
 21. Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary Clinical Profile and Outcome of Prosthetic Valve Endocarditis. *J Am Med Assoc.* 2015;297(12).
doi:10.1001/jama.297.12.1354
 22. Garrido RQ, Pessanha B, Andrade N, Goulart M. Risk factors for early onset prosthetic valve endocarditis. *J Hosp Infect.* Published online 2018.
doi:10.1016/j.jhin.2018.07.013
 23. Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management Considerations in Infective Endocarditis A Review. *J Am Heart Assoc.* 2018;(March).
doi:10.1001/jama.2018.7596
 24. Alexis SL, Malik AH, George I, et al. Infective Endocarditis After Surgical and Transcatheter Aortic Valve Replacement : A State of the Art Review. *J Am Heart Assoc.* Published online 2020. doi:10.1161/JAHA.120.017347
 25. Ivert TSA, Dismukes WE, Cobbs CG, Blackstone EH, Kirklin JW, Bergdahl LAL. Prosthetic valve endocarditis. *Circulation.* 1984;69(2).
 26. David R. Murdoch, MD, MSc; G. Ralph Corey, MD; Bruno Hoen, MD; Jose´ M. Miro´, MD, PhD; Vance G. Fowler Jr, MD, MHS; Arnold S. Bayer, MD; AdolfW. Karchmer, MD; Lars Olaison, MD, PhD; Paul A. Pappas, MS; Philippe Moreillon, MD, PhD; Stephen T. Chambers, MD M. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century. *Arch Intern Med.* 2009;169(5):463.

27. López J, Sevilla T, Vilacosta I, et al. Clinical Significance of Congestive Heart Failure in Prosthetic Valve Endocarditis. A Multicenter Study With 257 Patients. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2013;66(5):384-390. doi:10.1016/j.rec.2012.10.022
28. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(2):202-219. doi:10.1093/ejechocard/jeq004
29. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: A prospective multicentre study. *Eur Heart J*. 2007;28(9):1155-1161. doi:10.1093/eurheartj/ehm005
30. Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic Valve Endocarditis: Current Approach and Therapeutic Options. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;50(4):274-281. doi:10.1016/j.pcad.2007.10.007
31. Erba PA, Pizzi MN, Roque A, et al. Multimodality Imaging in Infective Endocarditis. *Circulation*. Published online 2019:1753-1765. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040228
32. Fagman E, Perrotta S, Bech-hanssen O. ECG-gated computed tomography : a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. *Eur Radiol*. Published online 2012. doi:10.1007/s00330-012-2491-5
33. Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, et al. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and in- traoperative finding. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(5):436-444. doi:10.1016/j.jacc.2008.01.077
34. Duval X, lung B, Klein I, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: A prospective study. *Ann Intern Med*. 2010;152(8):497-504. doi:10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00006
35. Cremer PC. Diagnostic Uncertainty in Prosthetic Valve Endocarditis: Value of 18F-FDG PET/CT and the Need for Standardization. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(12):2616-2618. doi:10.1016/j.jcmg.2020.06.023
36. Sommer M, Blankstein R. More Evidence Supporting Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Diagnosing Prosthetic Valve Infective Endocarditis. *Circulation*. Published online 2018:1428-1430. doi:10.1086/313753
37. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, et al. Improving the Diagnosis of Infective Endocarditis in Prosthetic Valves and Intracardiac Devices with 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography

- Angiography: Initial Results at an Infective Endocarditis Referral Center. *Circulation*. 2015;132(12):1113-1126.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015316
38. Philip M, Tessonier L, Mancini J, et al. Comparison Between ESC and Duke Criteria for the Diagnosis of Prosthetic Valve Infective Endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(12):2605-2615. doi:10.1016/j.jcmg.2020.04.011
 39. Thuny F, Gaubert JY, Jacquier A, et al. Imaging investigations in infective endocarditis: Current approach and perspectives. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(1):52-62. doi:10.1016/j.acvd.2012.09.004
 40. Attaran S, Chukwuemeka A, Punjabi PP, Anderson J. Do all patients with prosthetic valve endocarditis need surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15(August):1057-1061. doi:10.1093/icvts/ivs372
 41. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. *Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association*. Vol 132.; 2015. doi:10.1161/CIR.0000000000000296
 42. Chourdakis E, Koniari I, Hahalis G, Kounis NG, Hauptmann KE. Endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: A current assessment. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(1):61-65. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2018.01.003
 43. Abdulhak AA Bin, Tleyjeh IM. Indications of Surgery in Infective Endocarditis. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;6:2013-2017. doi:10.1007/s11908-017-0569-6
 44. Weber C, Petrov G, Luehr M, et al. Surgical results for prosthetic versus native valve endocarditis – a multicenter analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Published online 2019. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.09.186
 45. Perrotta S, Jeppson A, Frojd V, Svensson G. Surgical Treatment of Aortic Prosthetic Valve: A 20-Year Single-Center Experience. *Ann Thorac Surg*. Published online 2016. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.07.082
 46. Park LP, Chu VH, Peterson G, et al. Validated risk score for predicting 6-month mortality in infective endocarditis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(4):1-14. doi:10.1161/JAHA.115.003016
 47. Ahmad K, Klaaborg KE, Hjortdal V, et al. Prosthetic valve endocarditis after transcatheter aortic valve implantation-diagnostic and surgical considerations. *J Thorac Dis*. 2016;8(10):E1213-E1218. doi:10.21037/jtd.2016.10.28
 48. Luehr M, Bauernschmitt N, Peterss S, et al. Incidence and Surgical Outcomes of Patients With Native and Prosthetic Aortic Valve Endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2020;110(1):93-101. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.10.029
 49. Mistiaen WP. What are the main predictors of in-hospital mortality in patients

- with infective endocarditis: a review. *Scand Cardiovasc J*. 2018;52(2):58-68. doi:10.1080/14017431.2018.1433318
50. Thornhill MH, Dayer M, Lockhart PB, Prendergast B. Antibiotic Prophylaxis of Infective Endocarditis. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19(2). doi:10.1007/s11908-017-0564-y
51. Galabar A, Weil A, Dudzinski D, Muñoz P, Siedner M. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Prosthetic Valve Endocarditis: Pathophysiology, Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):1-26. doi:10.1128/cmr.00041-18
52. Shrestha NK, Shah SY, Hussain ST, et al. Association of Surgical Treatment With Survival in Patients With Prosthetic Valve Endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2020;109(6):1834-1843. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.09.015
53. Liang F, Song B, Liu R, Yang L, Tang H, Li Y. Optimal timing for early surgery in infective endocarditis: A meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;22(3):336-345. doi:10.1093/icvts/ivv368