



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

BEATRIZ ROSA PIRES DA SILVA MOREIRA

Impacto do microbioma oral na endocardite infecciosa

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE MICROBIOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DOUTORA ISABEL ALEXANDRA MARCOS MIRANDA
PROFESSORA DOUTORA TERESA MARIA FONSECA DE OLIVEIRA GONÇALVES

OUTUBRO/2023

Impacto do microbioma oral na endocardite infecciosa

Beatriz Rosa Pires da Silva Moreira¹, Teresa Gonçaves¹, Isabel M. Miranda²

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Unidade de I&D Cardiovascular – UnIC@RISE, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

Índice

Resumo.....	4
Abstract.....	5
Abreviaturas e Acrónimos.....	6
1. Introdução.....	8
2. Metodologia.....	10
3. O microbioma oral humano.....	11
3.1 Perspetiva histórica.....	11
3.2 Definição do microbioma oral.....	12
3.3 Constituintes do microbioma oral.....	13
3.4 Microrganismos comensais e patogénicos do microbioma oral.....	14
3.5 Interações no microbioma oral – biofilme.....	17
4. Doenças cardiovasculares.....	20
4.1 Endocardite infecciosa.....	20
4.1.1 Epidemiologia.....	20
4.1.2 Fatores de risco.....	21
4.1.3 Manifestações clínicas e diagnóstico.....	22
4.1.4 Patogénese.....	24
4.1.5 Critérios de Duke.....	26
5. Endocardite Infecciosa e Microbioma Oral.....	30
5.1 Biofilmes, Bacteriemia e Invasão/Colonização Endocárdica.....	30
5.2. Interação bacteriana na Endocardite Infecciosa.....	32
6. Terapêutica da Endocardite Infecciosa.....	35
6.1 Tratamento médico.....	35
6.2 Tratamento cirúrgico.....	37
7. Profilaxia e prevenção.....	38
8. Conclusão.....	39
9. Agradecimentos.....	41
10. Bibliografia.....	42

Resumo

A Endocardite Infeciosa (EI) é uma patologia de difícil diagnóstico e tratamento, com repercussões severas em termos de morbidade e mortalidade. A cavidade oral tem sido apontada como uma importante via de acesso dos microrganismos à circulação sistêmica constituindo a sua microbiota uma fonte de putativos agentes responsáveis de EI.

A microbiota oral corresponde ao somatório dos microrganismos comensais da cavidade oral com os seres humanos e dos genes por eles transportados. A alteração do normal funcionamento e da interação destes microrganismos conduz à disbiose do ambiente oral. Esta disbiose pode resultar no desequilíbrio da habitual quantidade de bactérias comensais e patogênicas, propiciando o estabelecimento de um ambiente hostil.

Perante procedimentos dentários invasivos, ou simplesmente com a escovagem dos dentes, ocorrem pequenas escoriações gengivais, que propiciam a que uma quantidade não habitual dos referidos microrganismos entre na corrente sanguínea provocando uma bacteriemia. Em doentes saudáveis, esta bacteriemia é insignificante e eficazmente eliminada pelo sistema imunitário de forma a não causar problemas. Contudo, em indivíduos com suscetibilidade valvular ou patologia cardíaca já instalada que envolva as válvulas, ou ainda em doentes cardíacos com dispositivos internos ao coração, os microrganismos transportados até ao coração fixam-se no tecido endocárdico envolvente das válvulas suscetíveis e provocam colonização e conseqüente inflamação da válvula.

A situação torna-se grave porque esta colonização leva, com o tempo, à formação de biofilmes, cuja estrutura e composição conferem grande resistência aos microrganismos, dificultando o tratamento da patologia.

A terapêutica com antibióticos e, eventualmente, a cirurgia em casos específicos, é consensual, contudo não o é a profilaxia em doentes de risco, sendo assim necessários mais estudos e investigações que clarifiquem a comunidade científica no que toca a este ponto.

Este trabalho tem como objetivo realizar um artigo de revisão narrativa focada na relação entre o microbioma oral e o desenvolvimento da EI, explorando os mecanismos adotados pelos microrganismos para a invasão dos tecidos, as interações que estes desenvolvem e a formação de biofilmes.

Palavras-chave

Doenças cardiovasculares, Endocardite Infeciosa, Saliva, Microbioma oral.

Abstract

Infective endocarditis (IE) is a pathology that is difficult to diagnose and treat, with severe repercussions in terms of morbidity and mortality. The oral cavity has been identified as an important access route for microorganisms into the systemic circulation and its microbiota is a source of putative agents responsible for IE.

The oral microbiome is the sum of the commensal microorganisms in the oral cavity with humans and the genes they carry. Altering the normal functioning and interaction of these microorganisms leads to dysbiosis of the oral environment. This dysbiosis can result in an imbalance in the usual amount of commensal and pathogenic bacteria, favouring the establishment of a hostile environment.

During invasive dental procedures, or simply tooth brushing, small abrasions occur on the gums, which allow an unusual amount of these microorganisms to enter the bloodstream, causing bacteraemia. In healthy patients, this bacteraemia is insignificant and is efficiently fought off by the immune system so as not to cause problems.

However, in individuals with valvular susceptibility or already established cardiac pathology involving the valves, or even in cardiac patients with devices inside the heart, the microorganisms transported to the heart attach themselves to the endocardial tissue surrounding the susceptible valves and cause inflammation and consequent colonization, mostly bacterial, of the valve.

The situation becomes serious because this colonization leads, over time, to the formation of biofilms, whose structure and composition give the microorganisms great resistance, making it difficult to treat the condition.

There is a consensus on antibiotic therapy and possibly surgery in specific cases, but prophylaxis in at-risk patients is not. More studies and research are therefore needed to clarify this point for the scientific community.

The aim of this paper is to write a narrative review focusing on the relationship between the oral microbiota and the development of IE, exploring the mechanisms adopted by microorganisms to invade tissues, the interactions they develop and the formation of biofilm.

Keywords

Cardiovascular diseases, Infectious endocarditis, Saliva, Oral microbiome.

Abreviaturas e Acrónimos

AcP – Acetil Fosfato

ADS – Arginina Deiminase

AHA – American Heart Association

AVC – Acidente Vascular Cerebral

cCK – Carbamato Quinase Catabólica

CDI – Desfibriladores Cardíacos Implantáveis

CDRIE – Endocardite Infeciosa Relacionada com Dispositivos Cardíacos

CO₂ – Dióxido de Carbono

cOTC – Ornitina Transcarbamilase Catabólica

DCV – Doenças Cardiovasculares

EI – Endocardite Infeciosa

ESC – Sociedade Europeia de Cardiologia

ETE – Ecocardiograma Transesofágico

ETT – Ecocardiograma Transtorácico

FBP – Frutose 1,6-Bisfosfato

G6P – Glicose-6-Fosfato

H₂O₂ – Peróxido de Hidrogénio

HOMD – Human Oral Microbiome Database

ICE – International Collaboration on Endocarditis

ISCVID – Sociedade Internacional de Doenças Infeciosas Cardiovasculares

lox – Lactato Oxidase

LPS – Lipopolissacarídeos Bacterianos

MMPs – Metaloproteinases da Matriz

MSCRAMMs – Componentes de Superfície Microbiana que Reconhecem Moléculas de Matriz

Adesiva

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

NHS – National Health Service

OPAT – Terapêutica Antibiótica Parentérica em Ambulatório

PET CT – Tomografia de Emissão de Positrões – Tomografia Computorizada

PMH – Projeto Microbioma Humano

PMP – Proteínas Microbidas Plaquetária

Pox – Piruvato Oxidase

QS – Quorum Sensing

SPECT CT – Tomografia Computorizada de Emissão de Fóton Único

TCC – Tomografia Computorizada Cardíaca

TRC – Terapia de Ressincronização Cardíaca

1. Introdução

A endocardite infecciosa (EI) é uma doença inflamatória causada por agentes patogênicos que entram na corrente sanguínea e se instalam no endocárdio, revestindo as válvulas e os vasos sanguíneos.¹ Apesar dos modernos tratamentos antimicrobianos e cirúrgicos, a EI continua a apresentar valores de morbidade e mortalidade substanciais.²

A EI é considerada uma doença pouco frequente, porém está associada a decisões clínicas difíceis e é frequentemente sinônimo de longos períodos de hospitalização, necessidade de cirurgia e diminuição da qualidade de vida. Além disso, o diagnóstico de EI é desafiante, pois requer uma elevada suspeição clínica e a necessidade de vários exames de diagnóstico.³

Existem vários microrganismos identificados como responsáveis pelo desenvolvimento da EI, desde bactérias, a fungos e vírus. Entre as bactérias, a maioria delas são componentes da microbiota oral, sendo as infecções causadas pelo grupo *Streptococcus viridans* causadoras de cerca de 20% das EI.⁴

É seguro afirmar que a microbiota oral é um dos fatores de risco mais significativos para a EI.²⁶ Os microrganismos, em situações de disbiose associada à doença periodontal, ganham acesso à corrente sanguínea, escapando através das pequenas lesões inflamatórias do endotélio dos vasos. A exposição repetida do endotélio cardíaco a estas bactérias promove o espessamento das válvulas, a deposição de plaquetas e fibrina e leva a lesões estéreis conhecidas como endocardite trombótica, aumentando a suscetibilidade à aderência, colonização e infecção destas vegetações não bacterianas, por uma potencial bacteriemia próxima.⁶ Por outro lado, o biofilme, associado a estes microrganismos, permite-lhes uma grande resistência, o que torna mais difícil o sucesso da abordagem terapêutica.

A microbiota oral humana é a comunidade ecológica de microrganismos comensais e patogênicos que se encontram na cavidade bucal, designando-se por microbioma o conjunto da microbiota e dos seus genes. A microbiota oral existe geralmente sob a forma de um biofilme e desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase oral, na proteção da cavidade bucal e na prevenção do desenvolvimento de doenças.⁷

Até recentemente, a microbiota humana e as suas propriedades eram desconhecidas. Até ao surgimento dos estudos com DNA e desde o século XIX, a cultura *in vitro* regia a microbiologia. Esta não fornecia informação relativamente a muitas das comunidades microbianas, por incapacidade de crescimento em meios microbiológicos.⁸

Com projetos desenvolvidos no sentido de caracterizar a composição do microbioma “normal” de indivíduos saudáveis, como o Projeto Microbioma Humano (PMH), tem-se

atualmente acesso a um conjunto de dados metagenômicos referentes a 16S rRNA com mais de mil milhões de leituras de amostras de diferentes indivíduos em vários locais do corpo humano.⁸ No entanto, a falta de ferramentas bioinformáticas para reduzir os custos de sequenciação, otimizar o processo de análise e aumentar a especificidade e a sensibilidade das informações sobre a comunidade biológica, continuam a ser, atualmente, os principais estrangulamentos.⁷

Pretende-se com este artigo uma revisão da literatura baseada no conhecimento e evidências atuais sobre a associação do microbioma oral com o desenvolvimento da EI, salientando-se a relevância das bactérias integrantes da microbiota oral, nomeadamente no que toca ao seu percurso desde a cavidade oral até ao endocárdio e no que respeita aos seus processos metabólicos, no sentido de perceber melhor a patogénese da doença. A relevância científica do tema justifica-se com a elevada morbilidade e mortalidade da EI, pelo que a elucidação dos aspetos abordados neste trabalho contribuirá para direcionar a prevenção e a terapêutica da doença.

2. Metodologia

Para a presente revisão narrativa foi utilizado como recurso a pesquisa bibliográfica através da consulta da base de dados Pubmed.

Esta recolha de informação foi realizada no período compreendido entre novembro de 2022 e agosto de 2023, com utilização das seguintes palavras-chave: “Doenças cardiovasculares”, “Endocardite Infeciosa”, “Saliva” e “Microbioma oral”.

Foram considerados artigos relacionados com a temática, em língua inglesa, e publicados nos últimos 10 a 15 anos. Primariamente, a seleção dos artigos foi realizada com base nos títulos, seguindo-se a leitura dos resumos, tendo sido dada mais relevância a artigos de revisão, revisões sistemáticas e estudos em humanos. Foram excluídos os artigos não relacionados com o objetivo do trabalho.

3. O microbioma oral humano

3.1. Breve perspectiva histórica

Joshua Lederberg, médico especialista em Biologia Molecular e prêmio Nobel da Medicina em 1958, foi o primeiro a utilizar o termo "microbioma" em 2001, definindo-o como "a comunidade ecológica de microrganismos comensais, simbióticos e patogênicos que partilham literalmente o nosso espaço corporal".^{9,10}

Existem evidências de que microrganismos residentes desempenham funções metabólicas nos animais há pelo menos 500 milhões de anos.⁸ Durante esse tempo, os microrganismos que habitam no nosso corpo evoluíram e coexistem conosco numa relação harmônica, afirmando Kilian *et al* que não somos entidades distintas, mas sim, juntos formamos um "superorganismo" ou holobionte, e que sem a microbiota, a nossa fisiologia e saúde seriam negativamente afetadas.¹¹ Com efeito, o material genético dos microrganismos da nossa microbiota acompanha-nos desde os primórdios da espécie humana, com o *Homo sapiens*, em África, e tem sido até utilizado, juntamente com outros marcadores humanos, para traçar rotas da sua migração através do planeta.¹²

O número de microrganismos presentes no nosso corpo tem sido motivo de discussão nos últimos anos, verificando-se divergências entre os diferentes autores.¹³ Desde a publicação do artigo de Savage *et al*, em 1977, a comunidade científica partiu do pressuposto de que a razão entre o número de microrganismos e o número de células de um ser humano de referência é 10:1.¹³ Contudo, após uma revisão exaustiva da literatura, em 2016, Sender *et al*¹³ concluíram que esta razão é, na verdade, de 1,3, apresentando este valor uma incerteza de 25% e uma variação de 53%, tendo como referência um homem de 70 kg. Este cálculo teve por base uma estimativa para o número de bactérias no "homem de referência" de $3,9 \times 10^{13}$ e uma estimativa para o número de células humanas de $3,0 \times 10^{13}$.¹³

Ao longo da evolução humana, a composição do microbioma humano tem sido moldada pelo ambiente à sua volta, desde o Neolítico à era moderna.¹⁴ A utilização do fogo, o desenvolvimento da agricultura, o livre acesso a alimentos processados, incluindo o açúcar refinado após a revolução industrial, e a descoberta da terapêutica antimicrobiana, influenciaram a composição do microbioma humano.^{14,11}

As duas mudanças alimentares mais impactantes na evolução humana, e conseqüentemente na composição do seu microbioma, envolveram a adoção de dietas ricas em hidratos de carbono, desde há cerca de 10 000 anos e, mais recentemente, a introdução da farinha e do açúcar processados industrialmente.¹⁵ O aumento da ingestão de hidratos de carbono alterou o microbioma oral, abrindo espaço para o desenvolvimento de nichos de bactérias patogênicas, o que resultou no surgimento de doença periodontal, no início do

Neolítico, e posteriormente da cárie dentária.¹⁵

A introdução do açúcar refinado na dieta fez com que certas bactérias orais evoluíssem geneticamente adaptando o seu metabolismo a esta alteração.¹¹ Como exemplo deste fenómeno, *Streptococcus mutans*, conseguiu competir com sucesso com outras espécies de bactérias orais, tornando o metabolismo dos novos açúcares mais eficiente, aumentando as suas defesas ao stress oxidativo e, simultaneamente, a resistência aos subprodutos ácidos que daí advêm,¹⁶ o que resulta no incremento da sua prevalência.¹¹ Cornejo *et al* demonstraram que o tamanho efetivo da população de *S. mutans* aumentou entre 4,8 e 5,5 vezes, desde o início da agricultura.¹⁶

Adler *et al* debruçaram-se sobre a mudança e o declínio em termos de diversidade, na composição do microbioma desde as sociedades de caçadores-recolectores até à revolução industrial, verificando-se menor presença de bactérias associadas à saúde, como as pertencentes à família *Ruminococcaceae*, e maior abundância de agentes patogénicos como o *S. mutans*.¹⁵

Com efeito, uma maior diversidade filogenética está associada a uma maior resiliência e produtividade dos ecossistemas. Assim, e tendo por base os dados de Adler *et al*, pode-se assumir que o ambiente oral moderno é menos resistente à invasão por espécies bacterianas patogénicas e a perturbações derivadas de desequilíbrios alimentares.¹⁵

3.2 Definição do microbioma oral

Gillings *et al* referem-se ao microbioma humano estritamente como sendo o somatório dos microrganismos comensais com os seres humanos e os genes por estes transportados, distinguindo este conceito do de microbiota humano, que considera como sendo todas as espécies de microrganismos comensais com os seres humanos.¹⁴

A seguir ao intestino, a cavidade oral comporta a segunda maior e mais diversificada microbiota, albergando numerosos microrganismos que incluem bactérias, fungos, vírus e protozoários.¹⁷ Atualmente, o microbioma da cavidade oral é o mais bem estudado, dada a facilidade de recolha de amostras.⁹ O aparecimento de novas tecnologias genómicas, como a sequenciação de nova geração e a bioinformática, permitiu o seu estudo aprofundado.¹¹ Anteriormente ao surgimento destas técnicas, apenas se podia recorrer a técnicas convencionais dependentes de culturas, o que constituía um problema, já que nem todos os microrganismos presentes na cavidade oral podiam ser cultivados.¹⁷

O microbioma oral humano, antes designado como microflora oral, encontra-se em *habitats* microbianos distintos, situados na cavidade oral e nas suas contiguidades

(amígdalas, faringe, esôfago, trompa de Eustáquio, ouvido médio, traqueia, pulmões, vias nasais e seios nasais, terminando no esôfago distal).¹⁰

O microbioma oral é adquirido pelo recém-nascido por transmissão vertical.¹⁸ Nas primeiras horas de vida, as fontes mais importantes de microbiota neonatal derivam da microbiota vaginal, fecal e cutânea da mãe.¹⁹ A cavidade oral é regularmente inoculada por microrganismos desde a primeira alimentação, iniciando-se a partir daí a aquisição do microbioma oral residente.¹⁷

Quando o equilíbrio do microbioma oral é interrompido, bactérias promotoras de doenças manifestam-se em maior quantidade e causam condições como cárie, gengivite e periodontite, criando o ambiente propício ao desenvolvimento de doenças sistêmicas.¹¹

3.3 Constituintes do microbioma oral

Na microbiota oral, foram identificadas cerca de 700 espécies procaríotas, pertencentes a 185 gêneros, distribuídos por 12 filos: Firmicutes, Fusobacteria, Proteobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes, Chlamydiae, Chloroflexi, Spirochaetes, SR1, Synergistetes, Saccharibacteria (TM7) e Gracilibacteria (GN02), dos quais aproximadamente 54% são oficialmente nomeados, 14% não são nomeados (mas cultivados) e 32% são conhecidos apenas como filotipos não cultivados.²⁰

As bactérias são os microrganismos mais abundantes na microbiota oral, quer as comensais, quer as oportunistas.¹ As espécies de bactérias gram-positivas que aí se encontram em maior número são *Staphylococcus sp.*, *Lactobacillus sp.* e *Streptococcus sp.*, nomeadamente a *S. mutans* e a *S. sanguinis*.¹ Na Tabela I apresentam-se os principais gêneros bacterianos encontrados na cavidade oral saudável, de acordo com Marsh.²¹

Streptococcus mutans é conhecida por ser uma das bactérias mais prevalentes na flora oral humana e é amplamente reconhecida como um agente etiológico da cárie dentária.^{16,22}

Para além de bactérias, na cavidade oral encontram-se protozoários, fungos e vírus. *Entamoeba gingivalis* e *Trichomonas tenax* são os protozoários mais frequentes e *Candida spp.*, os fungos mais prevalentes. Outros fungos aí encontrados são os: *Cladosporium*, *Aureobasidium*, *Saccharomycetales*, *Aspergillus*, *Fusarium* e *Cryptococcus*.²³

A cavidade oral possui dois tipos de superfícies passíveis de serem colonizadas por bactérias: os tecidos duros e moles dos dentes e a mucosa oral.¹⁷ Os dentes, a língua, as bochechas, o sulco gengival, as amígdalas, o palato duro e o palato mole são áreas condicionadas por diferentes fatores ambientais, desde teores de nutrientes, pH, níveis de

oxigênio e fluxos salivares, proporcionando todas elas ambientes propícios ao desenvolvimento de microrganismos e fazendo com que cada uma apresente uma microbiota específica.^{17,24} As diferentes superfícies da boca são colonizadas preferencialmente por bactérias orais na dependência de adesinas específicas, que se ligam a recetores complementares dessa superfície oral.²⁴ O local da cavidade oral determina quais os microrganismos que vamos encontrar, contudo, a maturidade da placa supragengival é também uma variável determinante.²⁵

Tabela I

Principais géneros de bactérias encontrados numa cavidade oral saudável

Gram-positivas		Gram-negativas	
Cocos	Bastonetes	Cocos	Bastonetes
<i>Abiotrophia</i>	<i>Actinomyces</i>	<i>Moraxella</i>	<i>Campylobacter</i>
<i>Peptostreptococcus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Neisseria</i>	<i>Capnocytophaga</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>Corynebacterium</i>	<i>Veillonella</i>	<i>Desulfobacter</i>
<i>Stomatococcus</i>	<i>Eubacterium</i>		<i>Desulfovibrio</i>
	<i>Lactobacillus</i>		<i>Eikenella</i>
	<i>Propionibacterium</i>		<i>Fusobacterium</i>
	<i>Pseudoramibacter</i>		<i>Hemophilus</i>
	<i>Rothia</i>		<i>Leptotrichia</i>
			<i>Prevotella</i>
			<i>Selemonas</i>
			<i>Simonsiella</i>
			<i>Treponema</i>
			<i>Wolinella</i>

Adaptado de Marsh, 2009

A saliva é uma substância fundamental para o equilíbrio e saúde oral. Cobre os tecidos duros e moles da cavidade oral com uma película que regula a fixação inicial dos microrganismos, contendo proteínas que se ligam às bactérias e impedem a sua fácil aderência às superfícies bucais.²⁷

A saliva também possui uma ação antimicrobiana significativa, pois contém várias proteínas com propriedades antibacterianas, tais como a lactoferrina, a lactoperoxidase, a lisozima e os péptidos antimicrobianos.²⁷ Por exemplo, a lactoperoxidase catalisa a produção de hipotiocianite a partir do peróxido de hidrogénio (H₂O₂) - um produto do metabolismo

bacteriano - e do tiocianato encontrados na saliva; a lactoferrina possui um efeito antimicrobiano, antioxidante e anti-inflamatório; o hipotiocianato exerce efeitos antimicrobianos diretos ao inibir a glicólise bacteriana.²⁸

Em síntese, a saliva obvia um ambiente semi-estéril, ao favorecer o estabelecimento de uma microbiota muito diversificada.²⁷ Foram detetados até 108 microrganismos por mililitro de saliva, na sua maioria derivados de superfícies da mucosa oral, como a língua.¹¹

3.4 Microrganismos comensais e patogénicos do microbioma oral

Carlsson *et al* foram pioneiros nos estudos metabólicos de bactérias associadas a cáries nas décadas de 70 e 80 do século XX. Na mesma altura, tornaram-se comuns na investigação do biofilme as análises biológicas moleculares da composição microbiana. Na década de 1990, Marsh propôs a "hipótese da placa ecológica", segundo a qual a microbiota passa de estado saudável para estado patogénico por via de interações da atividade bacteriana com o ambiente.²⁸

A relação equilibrada entre os microrganismos comensais e o hospedeiro impede as espécies patogénicas de aderirem facilmente à mucosa do hospedeiro, a menos que ultrapassem a barreira dos microrganismos comensais, tornando-se patogénicas e causa de infeção.¹⁷

A interação entre bactérias comensais e patogénicas altera-se no caso da cárie dentária.²⁹ A exposição repetida a valores de pH baixo, a redução do fluxo salivar e uma dieta rica em hidratos de carbono fermentáveis desencadeiam a disbiose (estado associado à doença) da placa dentária, inclinando o equilíbrio para populações acidogénicas e acidúricas.²⁹

O ambiente ácido é o pilar para a formação de cárie dentária, contudo o pH na placa dentária é modulado de forma complexa por vários mecanismos, desde a formação de bases, como são o Sistema Arginina Deiminase e o Sistema Urease, até à formação de H₂O₂.³⁰

O Sistema Arginina Deiminase é uma via primária para a geração de bases e é constituído por três enzimas: a arginina deiminase (ADS), a ornitina transcarbamilase catabólica (cOTC) e a carbamato quinase catabólica (cCK).³⁰ A ADS atua sobre a arginina livre para gerar uma molécula de ornitina e CO₂ mais duas moléculas de amoníaco, com a produção concomitante de ATP.¹⁰ O ambiente providenciado pelo amoníaco beneficia as comensais e outras espécies que são geralmente menos acidúricas, ou manifestamente sensíveis ao ácido.³⁰

O Sistema Urease, usado pela *S. salivarius*, é outro mecanismo gerador de bases que

têm como objetivo decompor a ureia e libertar amoníaco e CO₂, diminuindo a acidez da cavidade bucal.³⁰

A geração de H₂O₂, que inibe o crescimento dos agentes patogênicos, é outra estratégia para obter vantagem competitiva, que envolve bactérias comensais como *S. oralis*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. gordonii* e *S. oligofermentans*, participando em vias enzimáticas para a geração de H₂O₂, como por exemplo a via da piruvato oxidase (Pox) e a via lactato oxidase (Lox).³⁰

Por seu lado, a enzima Pox presente em muitos estreptococos comensais catalisa a conversão de piruvato e fosfato inorgânico em H₂O₂, CO₂ e acetil fosfato (AcP) na presença de oxigênio, pelo que, não só o comensal ganha uma vantagem competitiva sobre os agentes patogênicos sensíveis ao H₂O₂, como também o AcP proporciona um benefício bioenergético, uma vez que é posteriormente metabolizado através da acetato quinase, em acetato com a produção de ATP.³⁰

Já a Lox é capaz de utilizar o ácido láctico gerado pelas atividades glicolíticas das bactérias do ácido láctico para produzir piruvato e H₂O₂, o que tem o benefício adicional de remover um ácido forte (lactato) do ambiente.³⁰

O complexo equilíbrio entre as espécies residentes na cavidade oral é responsável pela manutenção de um estado saudável (em simbiose) ou de um estado associado à doença (em disbiose).¹¹ Um microbioma disbiótico é aquele em que a diversidade e as proporções relativas das espécies ou taxa dentro da microbiota são perturbadas.⁵

A relação entre o microbioma oral e o seu hospedeiro é dinâmica e, embora numa cavidade oral saudável a composição das comunidades microbianas seja notavelmente estável, as alterações biológicas na vida de um indivíduo, podem afetar o equilíbrio das espécies dentro destas comunidades.¹⁵ Estas incluem alterações fisiológicas, como a idade, ou alterações hormonais na puberdade e na gravidez, às quais os indivíduos saudáveis podem muitas vezes adaptar-se sem prejuízo da sua saúde oral.³¹

Por vezes, o ecossistema oral pode ser perturbado, causando uma mudança disbiótica e uma perda do equilíbrio ou da diversidade da comunidade de microrganismos e um risco acrescido de doença associado.¹¹ Os fatores modificáveis que conduzem à disbiose oral incluem a disfunção das glândulas salivares (ou seja, alterações no fluxo e/ou na composição da saliva), má higiene oral, inflamação gengival e escolhas de estilo de vida, incluindo hábitos alimentares e tabagismo.¹¹

3.5. Interações no microbioma oral - biofilme

Um estudo recente em animais tornou evidente a relação entre agentes patogênicos orais e efeitos sistêmicos, tendo-se encontrado um efeito direto entre a administração oral de *Porphyromonas gingivalis* e a composição do microbioma intestinal, a par de alterações inflamatórias em vários tecidos e órgãos.¹¹

Foi proposto que as bactérias orais desempenham um papel em várias doenças sistêmicas, incluindo as doenças cardiovasculares.³³ Sabe-se que a microbiota de um dado local observada em indivíduos doentes é nitidamente diferente da observada em indivíduos saudáveis. Estas alterações na microbiota ocorrem em resposta a mudanças nas condições ambientais que alteram a competitividade das bactérias, enunciado proposto por Marsh, em 1994, sob a designação de hipótese da placa ecológica.³⁴

De acordo com Cornejo *et al*, baseado em descobertas de genômica bacteriana, as espécies de bactérias parecem ser constituídas por genes nucleares, presentes em todos os isolados da espécie, e genes dispensáveis, formando no seu conjunto o pangenoma (ou supragenoma) da espécie. O conceito de pangenoma foi introduzido pela primeira vez em 2005 por Tettelin *et al*. para *S. agalactiae*, sendo agora considerado como um princípio comum à maioria ou a todas as bactérias.¹⁶

Recentes análises genômicas populacionais de espécies do género *Streptococcus* destacaram a importância da componente genética dispensável, que transporta uma elevada proporção de *loci* associados a diferentes virulências e fenótipos.¹⁶ Os mesmos estudos salientam o grande impacto da recombinação entre cromossomas homólogos na manutenção da diversidade do genoma nuclear.¹⁶

Processos desta natureza sugerem a existência da evolução genômica do microbioma num determinado nicho em função das condições ambientais. Atente-se na relação dinâmica entre microbioma e hospedeiro, a qual é influenciada por muitos aspetos como a alimentação, o consumo de tabaco ou o *stress*¹¹, que podem alterar esse microbioma e as suas propriedades e induzir um estado de desequilíbrio. No sentido de manter um estado de homeostasia e de prevenção da doença, devemos considerar o hospedeiro e os seus residentes como um todo – holobionte.¹¹ Por outro lado, a coevolução que permite uma coexistência harmoniosa só é possível enquanto os microrganismos permanecerem no seu *habitat* natural e não forem disseminados para outros locais do organismo, onde podem causar doenças.¹¹

Na cavidade bucal, quanto às colonizações bacterianas, devem distinguir-se as superfícies que libertam bactérias, como a mucosa, das que não libertam, como os dentes naturais e artificiais, as obturações dentárias e os aparelhos ortodônticos.¹ Podem também

distinguir-se as superfícies descamativas, que apresentam monocamadas de bactérias que se desprendem regularmente, como a bochecha e o palato, ou multicamadas estáveis de bactérias semelhantes a biofilmes, como a língua e as superfícies não descamativas. Nestas últimas, uma película de bactérias e açúcares forma a placa dentária, biofilme dentário, através de um processo caracterizado por uma sucessão de colonização precoce, intermédia e tardia de várias espécies de bactérias.¹

O processo de formação de um biofilme (Figura 1) inicia-se com a adesão de bactérias a uma superfície do dente, imediatamente após a limpeza. Estas primeiras bactérias colonizadoras crescem, modificam o ambiente e tornam as condições adequadas para a colonização por bactérias mais exigentes, muitas das quais são obrigatoriamente anaeróbias. Os organismos aderentes sintetizam exopolímeros, como os glucanos, formando a matriz que atua como suporte para o biofilme e é biologicamente ativa e capaz de reter moléculas dentro da placa. Eventualmente, desenvolve-se um biofilme espesso (fase de maturação) constituído por uma comunidade diversificada de microrganismos em interação e cuja composição se torna estável ao longo do tempo (homeostasia microbiana). Os biofilmes têm um fenótipo mais tolerante aos agentes antimicrobianos, ao *stress* e às defesas do hospedeiro do que as culturas planctónicas, o que dificulta o seu tratamento.³⁴

Na fase de maturação do biofilme, as bactérias podem comunicar entre si num processo dependente de quórum, o designado “*Quorum sensing*” (QS). Esta comunicação QS refere-se à capacidade das bactérias de detetar e responder, através da regulação génica, à densidade celular, permitindo-lhes restringir a expressão de genes específicos, de modo a que esta ocorra apenas na presença de um elevado número de bactérias, onde o fenótipo resultante será o mais benéfico para a população. Este processo de QS confere benefícios para a colonização do hospedeiro, a formação de biofilmes, a defesa contra concorrentes e a adaptação a alterações no ambiente.¹¹

As atividades de QS nos biofilmes estão também envolvidas na virulência e no potencial patogénico das bactérias e são, por conseguinte, um fator importante para compreender e controlar as infeções bacterianas, uma vez que permitem que os microrganismos nos biofilmes se tornem mais tolerantes às defesas do hospedeiro e aos agentes antimicrobianos.¹¹

Numa fase posterior pode acontecer que células microbianas do biofilme se dispersem, passando da forma sésil a forma móvel (Figura 1). Durante este processo, as comunidades microbianas no interior do biofilme produzem diferentes enzimas sacarolíticas, que ajudam a sua libertação da superfície para uma nova área de colonização. As células microbianas aumentam a expressão de proteínas relacionadas com a formação de flagelos,

o que lhes facilita a deslocação para um novo local, propiciando a disseminação de infeções.^{11,35}

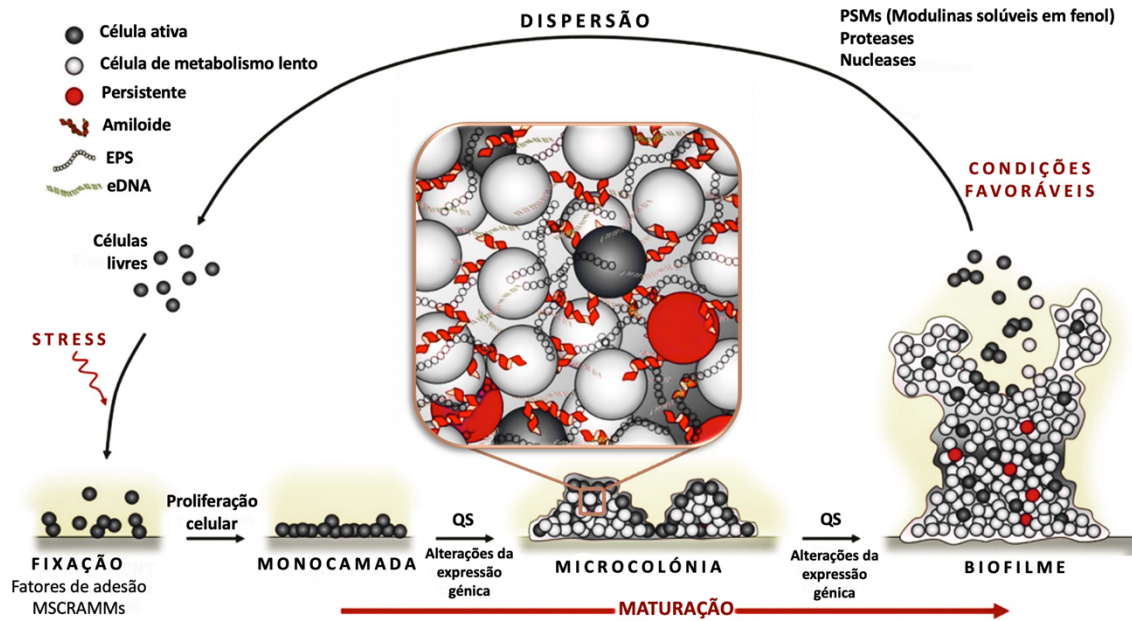


Figura 1 – Ciclo de vida do biofilme (adaptado de Reffuveille *et al*, 2016).

As comunidades microbianas humanas contribuem para diversas funções, entre as quais, funções imunológicas críticas, tais como a diferenciação e maturação da mucosa do hospedeiro e do seu sistema imunitário; o desenvolvimento e regulação do sistema imunitário e o equilíbrio entre processos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios; a prevenção da invasão e do crescimento de microrganismos promotores de doenças (resistência à colonização).¹¹

4. Doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares (DCV), designadamente o Acidente Vascular Cerebral (AVC) e a Doença Cardíaca Isquémica (DCI) encontram-se entre as principais causas de morbimortalidade e invalidez em Portugal, sendo, respetivamente a terceira e a quarta causa de anos potenciais de vida perdidos, e a principal causa de morte em Portugal em indivíduos de ambos os sexos.³⁶ A sua prevalência global quase duplicou, passando de 271 milhões de casos em 1990 para 523 milhões em 2019.³⁶

Nas últimas décadas, realizaram-se vários estudos sobre o papel do microbioma humano no desenvolvimento das DCV, tendo sido descoberta e identificada a sua íntima relação com a aterosclerose, a hipertensão, a insuficiência cardíaca e a endocardite infecciosa.⁶

4.1 Endocardite infecciosa

A endocardite infecciosa (EI) é a infeção microbiana do revestimento endotelial do coração, que normalmente envolve válvulas nativas ou protésicas, mas que também pode afetar a estrutura adjacente da válvula, trombos murais ou dispositivos cardiovasculares,^{37,3} sendo frequentemente causada por bactérias e outros microrganismos, como vírus e fungos.¹

Trata-se de uma patologia com uma incidência baixa, porém de mortalidade e morbidade elevadas. A importância de estudar esta patologia deriva da necessidade de ultrapassar as dificuldades de diagnóstico da EI, até porque, nas últimas décadas, a sua incidência tem vindo a aumentar com o crescimento das intervenções valvulares cirúrgicas e percutâneas e com a implantação mais frequente de pacemakers, desfibriladores cardíacos implantáveis (CDI) e dispositivos de terapia de ressincronização cardíaca (TRC).³

A evolução médica e tecnológica dos últimos catorze anos parece não ter sido suficiente para permitir dominar a EI no que toca ao seu diagnóstico e abordagem terapêutica.³⁶ Desse modo, a prevenção primária e a melhoria do diagnóstico continuam a ser as estratégias mais importantes para combater esta doença.¹

4.1.1 Epidemiologia

A EI foi descrita pela primeira vez há mais de cento e trinta anos e tem sido objeto de investigação desde então.⁴ Jean François Fernel (1497-1558), médico francês do rei Henrique II e da rainha Catarina de Medicis, foi o primeiro a fazer referência a aspetos clínicos da endocardite infecciosa.³⁹

Com uma incidência anual entre 3 e 10 por cada 100 000 habitantes, e uma mortalidade de até 30% aos 30 dias,² a EI comporta um custo hospitalar médio de 120 000 dólares por doente.⁴⁰

De acordo com os dados do “International Collaboration on Endocarditis (ICE) Prospective Cohort Study”,^{41,38} a EI é mais frequente nos indivíduos do sexo masculino, com uma razão de incidência entre homens:mulheres, situada entre 0,96 e 2,8. Grandes registos internacionais, como o estudo ICE,⁴² e o registo “Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en España” (GAMES),⁴³ bem como o estudo recentemente publicado, “The ESC-EORP EURO-ENDO (European Infective Endocarditis) registry”,⁴⁴ citados por Sousa e Pinto, indicam uma prevalência mais elevada da doença em pacientes mais velhos, situando-se a mediana de idades entre 50 e 60 anos.^{38,3}

Em 1991, 1999 e 2008 realizaram-se três inquéritos de base populacional em Portugal, que evidenciaram que a incidência total de EI se manteve estável ao longo do tempo, aumentando, contudo, progressivamente de 57,9±16,6 anos entre 1991 para 61,6 ± 16,3 anos em 2008.⁴⁵ Igualmente se verificou o aumento de incidência de EI relacionada com dispositivos cardíacos (CDRIE) que, embora observada somente em 6,1% dos casos na série portuguesa, é agora muito mais frequente (9,9%) no EURO-ENDO.⁴⁴ Estes dados refletem o crescimento de EI nesta população mais idosa.⁴⁵

Atualmente, considera-se que a infeção por *Staphylococcus aureus* é a causa mais prevalente de EI, sendo responsável por aproximadamente 26,6% de todos os casos.⁴⁶ O *Streptococcus viridans* são a causa de 18,7% dos casos, outros *Streptococcus*, de 17,5% e os *Enterococcus*, de 10,5%.⁴⁶ Estes organismos no seu conjunto são responsáveis por 80-90% de todos os casos de endocardite.² A incidência de *Enterococcus*, encontra-se entre 11,7 e 15% dos doentes.⁴⁵

Não obstante apresentar uma incidência não elevada, a EI é uma patologia preocupante, porque é potencialmente fatal, atingindo uma taxa de mortalidade relatada de aproximadamente 19% durante a hospitalização, taxa que aumenta para 41%, após cinco anos.⁴⁷ Acresce que a percentagem de complicações é elevada, com cerca de 60% dos pacientes apresentando uma complicação, 26% apresentando duas e 14% apresentando três ou mais complicações.⁴⁸

4.1.2 Fatores de risco

Historicamente, a EI foi associada a procedimentos dentários invasivos bem como a hábitos diários de higiene oral, passíveis de causar a bacteriemia, que conduz à EI.⁴⁰ No entanto, sabe-se agora que alguns indivíduos apresentam fatores de risco predisponentes,

sopros cardíacos, fenómenos vasculíticos e embólicos associados a esta patologia.²

Alguns autores identificam dois grandes grupos de fatores de risco: condições cardíacas e comorbilidades.

Relativamente às condições cardíacas, consideram-se as seguintes: válvula aórtica bicúspide, prolapso da válvula mitral, doença valvular reumática, doença cardíaca congénita, endocardite infecciosa prévia, doentes com dispositivos cardíacos implantados e válvulas cardíacas protésicas.

No que respeita às comorbilidades, há que considerar: consumo de drogas intravenosas, doença renal crónica (particularmente em doentes em diálise), doença hepática crónica, malignidade, idade avançada, utilização de corticosteróides, diabetes mellitus mal controlada, cateter venoso de longa duração e estado imunocomprometido (incluindo infeção por VIH).^{2, 38}

Estima-se entre 2,6 e 8,8% o risco de recidiva ou reinfeção de pacientes que sobrevivem ao primeiro episódio de EI, além de que comportam uma elevada taxa de complicações e mortalidade, pelo que estes episódios prévios de EI se devem considerar tão importantes como os outros fatores de risco.⁴⁹

É importante discutir a evidência crescente de bacteremia induzida por manipulação vascular e por cateteres, que provocam EI no âmbito de tratamentos médicos.⁵⁰ O mesmo se pode afirmar relativamente aos diversos dispositivos cardíacos (biopróteses, válvulas mecânicas e dispositivos cardíacos mais recentes) que têm vindo a desenvolver-se e que são passíveis de colonização por microrganismos⁵¹. De acordo com os estudos EURO-ENDO,⁴⁴ estima-se que entre 25% a 30% de todos os casos de EI ocorrem em próteses valvulares, sabendo-se também que as infeções relacionadas com CDI têm aumentado, compreendendo cerca de 10% dos episódios de EI.⁵²

4.1.3 Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas da endocardite são inespecíficos. Até 90% dos doentes apresentam febre, suores noturnos, fadiga e perda de peso e de apetite, sendo que destes cerca de 25% apresentam evidência de fenómenos embólicos.²

Atualmente, a escassez de manifestações clássicas de Osler, como bacteriemia, febre e estigmas periféricos, torna o diagnóstico de EI um desafio.³⁷

Após a análise cuidada dos sintomas e colocação da suspeita de EI, devemos proceder à hemocultura e a métodos de imagem.

A hemocultura é o teste padrão de diagnóstico inicial da EI. Com efeito, as hemoculturas positivas são fundamentais para o estabelecimento do diagnóstico de EI, pois fornecem organismos para identificação e teste de suscetibilidade.² Contudo, entre 2,5 e 31% dos pacientes com EI apresentam hemoculturas negativas,⁵³ pelo que temos de nos socorrer de outros procedimentos de diagnóstico.

Quando as hemoculturas não apresentam crescimento, mas persiste a suspeita clínica de EI, especialmente se não ocorreu exposição prévia a antibióticos que possa ter comprometido o resultado, exige-se que seja prolongado o seu período de incubação e se realizem testes serológicos.² Devem ser consideradas, nestes casos, as causas típicas de EI de cultura negativa, como sejam a *Bartonella spp*, a *Coxiella burnetii* e a *Tropheryma whipplei* e até alguns fungos (especialmente *Aspergillus spp*).²

No âmbito da imagiologia, o método de imagem mais utilizado no diagnóstico de EI é o ecocardiograma transtorácico (ETT). Este meio imagiológico apresenta uma sensibilidade entre os 50 e os 80%, enquanto o ecocardiograma transesofágico (ETE) é mais sensível e específico, com uma variação relatada em torno de 80-95%.²¹

Designa-se por vegetação a estrutura composta por bactérias rodeadas por uma camada de plaquetas e fibrina ligada ao endotélio subjacente, que constitui a lesão caracteristicamente observada na EI.⁵³ Estas estruturas localizam-se, por norma, nas superfícies a montante das válvulas cardíacas e podem levar a complicações locais ou sistémicas, necessitando de confirmação microbiológica.²

A sensibilidade do ETT na deteção de vegetações em válvulas nativas é de cerca de 70%, podendo esta sensibilidade ver-se reduzida para 50% em doentes com válvulas protésicas e ainda mais reduzida em doentes com dispositivos eletrónicos implantados.²

Quando o ETT não é confirmatório e a microbiologia é clinicamente sugestiva de EI, pode ser apropriado repeti-lo com um intervalo de 5 a 7 dias. A repetição da imagiologia não é, geralmente, necessária durante o tratamento da EI, exceto quando se verifique deterioração clínica ou suspeita de complicações. No final do tratamento antimicrobiano, deve ser efetuado um ETT para servir de base pós-tratamento para comparação futura.⁵⁵

O ETE tem uma sensibilidade e especificidade superiores a 90% para as vegetações,⁵⁶ sendo efetuado para confirmar o diagnóstico de EI no contexto de um ETT não diagnóstico e de uma elevada suspeita clínica de endocardite. Também se realiza perante suspeita de endocardite protésica ou relacionada com dispositivos, na presença de bacteriemia por *S. aureus*, e ainda quando ocorram complicações relacionadas com a EI (bloqueio cardíaco, novo sopro, febre persistente, embolia e abscesso intracardíaco).⁵⁷

Em doentes com suspeita de endocardite de válvula cardíaca protésica ou CDRIE, o

ETT e o ETE podem revelar-se indeterminados devido à presença de um artefacto. Nestes casos, a Tomografia de Emissão de Positrões – Tomografia Computorizada (PET-CT) com 18F-FDG ou a Tomografia Computorizada de Emissão de Fotão Único (SPECT-CT) com leucócitos marcados radioactivamente podem ser considerados como exames adjuvantes para determinar se existe inflamação ou infeção da prótese valvular que justifique o diagnóstico de EI.² Um estudo recente mostrou que a PET-CT com 18F-FDG teve uma sensibilidade de 93% na endocardite da válvula protésica, mas apenas 22% na infeção da válvula nativa.²

4.1.4 Patogénese

O endotélio valvular saudável é resistente à colonização bacteriana após um desafio intravascular.⁵⁰ Para que se desenvolva uma EI é necessário que vários fatores independentes ocorram de forma simultânea, nomeadamente: a alteração da superfície da válvula cardíaca, de modo a formar um local adequado para a fixação e colonização por bactérias; a bacteriemia provocada por um organismo que se fixe e colonize o tecido valvular; e a criação de uma massa infetada – a vegetação – que consiste numa matriz, constituída por moléculas presentes no soro (por exemplo, a fibrina) e plaquetas, que cobre o organismo em proliferação (Figuras 2).⁵⁸

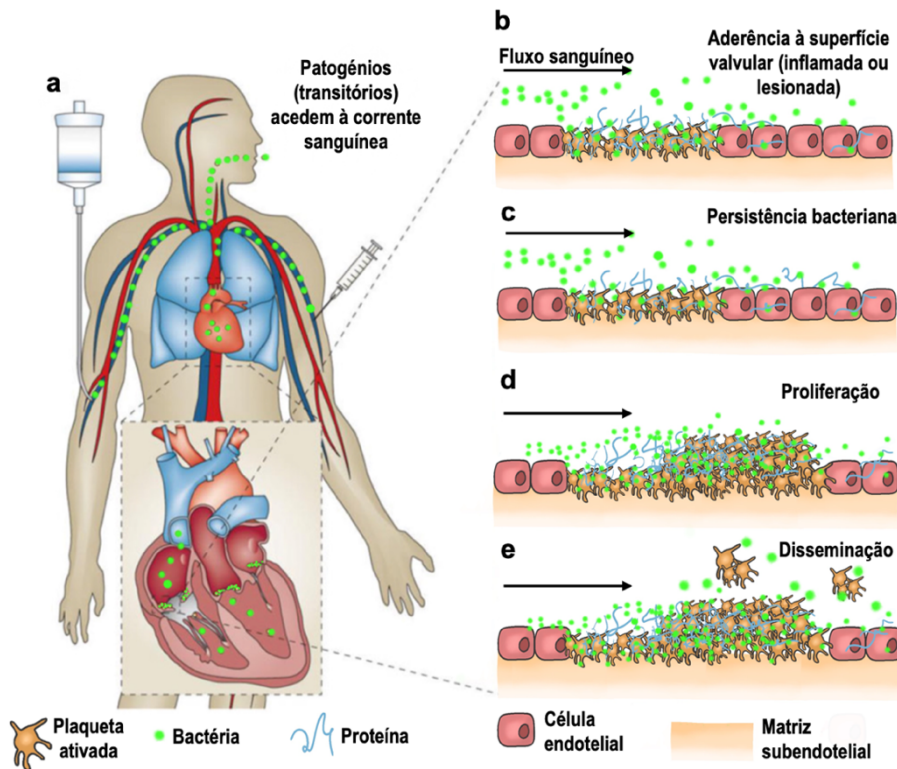


Figura 2. Patogênese da endocardite. **a.** Os agentes patogênicos acedem à corrente sanguínea, por exemplo, através de um cateter intravenoso, do uso de drogas injetáveis ou de uma fonte dentária. **b.** Os agentes patogênicos aderem à superfície de uma válvula cardíaca lesionada ou inflamada. **c.** Alguns agentes patogênicos, como o *S. aureus*, alcançam o revestimento endotelial valvular. **d.** A vegetação forma-se pela proliferação do organismo numa matriz protetora de moléculas de soro. **e.** As partículas da vegetação podem desprender-se e disseminar-se, formando êmbolos. Estes podem levar a complicações como o AVC isquêmico, aneurismas micóticos e enfartes ou abscessos em locais remotos (adaptado de Holland *et al* 2017).⁵⁸

A infecção da corrente sanguínea é um pré-requisito para o desenvolvimento da EI da válvula nativa, e provavelmente para o desenvolvimento da maior parte dos casos de EI da válvula protésica.⁵⁸ Não é conhecida o grau/nível da bacteremia necessária para causar EI, pelo que é provável que baixos níveis de bacteremia, presentes após traumatismo ligeiro da mucosa, como nos casos de traumatismo dentário, gastrointestinal, urológico ou ginecológico, sejam insuficientes para causar EI.⁵⁸

Após se encontrar na corrente sanguínea, o agente patogénico adere à matriz de plaquetas e fibrina do endocárdio.⁵⁸ Nem todos os microrganismos apresentam o mesmo processo de adesão bacteriana ao endocárdio. Alguns ligam-se a componentes do endotélio danificado, como a fibronectina, a laminina e o colagénio⁵⁹, outros, como o *S. aureus*, ligam-se

diretamente às células endoteliais ou são integrados por elas.²⁶ A persistência das bactérias numa vegetação e a sua proliferação depende dos seus fatores de virulência⁶⁰, determinando o seu crescimento com constante deposição de plaquetas-fibrina.⁶¹

Refira-se que as plaquetas desempenham um papel duplo na patogénese da EI, dado que por um lado constituem o substrato das vegetações, mas por outro lado defendem o hospedeiro contra a proliferação de organismos invasores, fagocitando agentes patogénicos e libertando grânulos que contêm péptidos antimicrobianos – microbicidas plaquetários (PMP) – que os destroem.⁶²

4.1.5 Critérios de Duke

Pelletier e Petersdorf foram os primeiros a propor esboços de critérios de definição da EI em 1977.⁶³ Porém, a categorização do diagnóstico da EI em: definitiva, provável, possível e descartada, deve-se a von Reyn *et al*, 1981.⁶⁴ No seu estudo, von Reyn *et al* definiu com diagnóstico de EI definitiva, os casos que apresentam evidência direta de EI baseados em histologia de cirurgia ou de autópsia, ou na microbiologia das vegetações valvulares ou embolia periférica. O diagnóstico de EI provável decorre das duas seguintes evidências: a) hemoculturas persistentemente positivas associadas a um sopro regurgitante de novo, ou a doença cardíaca predisponente e fenómenos vasculares ou b) hemoculturas negativas ou intermitentemente positivas associadas a todos os três seguintes achados: febre, sopro regurgitante de novo e fenómenos vasculares. O diagnóstico de EI possível assenta nas seguintes evidências: a) hemoculturas persistentemente positivas associadas a uma das seguintes situações: doença cardíaca predisponente ou fenómenos vasculares; b) hemoculturas negativas ou intermitentemente positivas associadas às três seguintes características: febre, doença cardíaca predisponente e fenómenos vasculares; c) apenas para o caso do *Streptococcus viridans*: pelo menos duas hemoculturas positivas sem uma fonte extra-cardíaca e febre. Quanto ao diagnóstico de EI descartada, este decorre das seguintes características: a) endocardite improvável, diagnóstico alternativo geralmente aparente; b) endocardite provável, antibioterapia empírica garantida; c) endocardite com cultura negativa diagnosticada clinicamente, mas excluída por post-mortem.⁶⁴

Com a introdução e desenvolvimento dos métodos de imagem como a ecografia, novos estudos foram iniciados e em 1994 surgiram os Critérios de Duke, descritos por Durack *et al*⁶⁵ que definem três categorias diagnósticas: definitiva, possível e descartada e defendem, também, que para o diagnóstico definitivo de EI é necessária uma evidência direta de um microrganismo ou de lesões patológicas, sendo elas as vegetações ou abscessos intracardíacos. São estes autores que organizam os critérios previamente propostos, em

critérios *major* e critérios *minor*, adicionando alguns outros. Os critérios *major* são dois: resultados positivos da hemocultura para a EI e evidência ecocardiográfica do envolvimento do endocárdio; os critérios *minor* são a febre, a predisposição a patologia cardíaca, fenômenos vasculares, fenômenos imunológicos e quaisquer evidências microbiológicas ou ecocardiográficas que não se enquadrem nos critérios *major*.⁶⁵

Para o diagnóstico de EI definitiva é necessário a presença dos dois critérios *major* ou a presença de um critério *major* e três critérios *minor*, ou então a presença de cinco critérios *minor*. Já para um diagnóstico de EI possível, restam todas as outras opções.⁶⁵

Durante vários anos, estes critérios foram utilizados, sendo por eles que os profissionais de saúde se regiam no diagnóstico da EI, já que apresentavam uma elevada sensibilidade e especificidade.⁶⁶

Contudo, os avanços de técnicas de imagiologia e de microbiologia, e mesmo no campo da epidemiologia, exigiam novos desenvolvimentos no conhecimento diagnóstico da doença. O caso dos DCI assume um papel paradigmático, já que diversos estudos demonstram que a utilização de pacemakers permanentes e cardioversores-desfibrilhadores são responsáveis por, pelo menos, 10% dos casos de EI.⁶⁷ Ora, estes dispositivos não estavam a ser considerados nos Critérios de Duke originais.

A fraca sensibilidade dos critérios de Duke nos casos suspeitos de EI por febre Q levou à modificação dos mesmos em 2000, para critérios que incluíssem como critério *major* a serologia positiva para a *Coxiella burnetii* e definissem com exatidão os critérios para o diagnóstico de EI possível, para o qual se passou a exigir um critério *major* e um critério *minor* ou então três critérios *minor*.³⁷

Estes novos critérios de Duke modificados, aumentaram genericamente a sensibilidade, com especial enfoque na EI provocada pela febre Q,³⁷ contudo ainda continuam a ser insuficientes, dada a quantidade crescente de casos de EI com hemoculturas negativas e de EI de válvulas protésicas.⁵⁷

Topan *et al* ³⁷ apresentaram um estudo em 2015 cujo objetivo foi avaliar o valor individual de cada um dos critérios de Duke modificados em doentes com EI, que demonstra que 32,85% das EI definitivas se tornariam possíveis na ausência do critério microbiológico e que, após a adição deste critério, 93,67% das possíveis EI se tornariam definitivas, demonstrando a importância do critério microbiológico no diagnóstico clínico da EI. Por outro lado, os autores do estudo reforçam a importância da pesquisa do fator reumatóide dado que quase metade dos casos possíveis de EI neste estudo poderia tornar-se EI definitiva na presença deste critério *minor*.³⁷

Em resposta às necessidades crescentes, em 2021, a Sociedade Internacional de

Doenças Infeciosas Cardiovasculares (ISCVID) convocou um Grupo de Trabalho de vinte e cinco especialistas no sentido de fazer uma atualização dos critérios de diagnóstico para IE, que em 2023 foram publicados com o nome de Duke-ISCVID IE Criteria 2023.⁶⁸ Este grupo de trabalho manteve a estrutura original de diferenciação da IE nas categorias definitiva, possível e descartada, mas adicionou um novo critério *major*: a evidência de IE aquando da inspeção direta durante uma cirurgia cardíaca.

No seu trabalho, o grupo ISCVID mantém a importância capital das hemoculturas para o diagnóstico da EI e para a orientação da terapêutica antimicrobiana, não propondo alteração na estratégia original de agrupar os microrganismos que "tipicamente" ou "ocasionalmente ou raramente" causam EI. Estabeleceu que um microrganismo "típico" não é necessariamente uma causa frequente de EI, mas a sua identificação num episódio de bacteriemia está fortemente associada à EI. Por outro lado, um microrganismo atípico é uma bactéria cuja identificação numa bacteriemia está associada a um baixo risco de EI.⁶⁸

Foram acrescentadas outras bactérias ao grupo de "microrganismos típicos", de modo a atualizar os critérios face aos novos estudos feitos. Assim, todas as espécies estreptocócicas, exceto *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus pyogenes* são agora reconhecidas como agentes patogénicos típicos de EI.⁶⁸

Os novos critérios agora estabelecidos indicam que os microrganismos "típicos" isolados de dois ou mais conjuntos de hemoculturas separadas (cada conjunto constituído por um frasco aeróbio e um anaeróbio) constituem um critério *major*. Já os microrganismos que ocasionalmente ou raramente causam EI devem ser isolados em três ou mais hemoculturas separadas para se constituírem como um critério *major*.⁶⁸

A ecocardiografia mantém-se como um critério *major* crítico em Duke-ISCVID IE Criteria 2023.⁶⁸ A tomografia computadorizada cardíaca (TCC) foi acrescentada como uma modalidade imagiológica aos critérios *major*.⁶⁸ A TCC não é tão eficaz na deteção das vegetações como a ecocardiografia, mas a sua sensibilidade para detetar lesões paravalvulares é muito elevada, devido à sua melhor resolução espacial. Desta forma, os novos critérios consideram estas duas modalidades de imagem como complementares em pacientes com suspeita de EI.⁶⁸

Por fim, a PET-CT com 18F-FDG está agora incluída em Duke-ISCVID IE Criteria 2023 como uma modalidade de imagiologia dos critérios *major*. Supera as limitações diagnósticas da ecocardiografia na avaliação de material protésico, permitindo esclarecer os casos suspeitos de endocardite de válvula protésica de IE "possível" para IE "definitiva".⁶⁸

5. Endocardite Infeciosa e Microbioma Oral

Como já referido previamente, a bacteriemia transitória é um pré-requisito para o desenvolvimento da EI e encontra-se fortemente associada à disbiose da microbiota oral.

5.1 Biofilmes, Bacteriemia e Invasão/Colonização Endocárdica

A bacteriemia corresponde à presença de bactérias na corrente sanguínea e é a principal explicação das infecções secundárias que se verificam a partir de um único foco primário.⁶⁹

No campo da odontologia, a bacteriemia ocorre frequentemente após procedimentos invasivos, como endodontia, extrações dentárias, eliminação de cáries e cirurgia periodontal e apical, devido aos traumas gengivais ou na mucosa. Evidências recentes demonstram que também pode estar associada a procedimentos tão banais como a escovagem dos dentes e mastigação, dado a maior suscetibilidade para sangramento gengival.¹ Note-se que o endotélio cardíaco saudável permanece, na sua maioria, inalterado por esta forma de bacteriemia.¹

A periodontite é outra causa de bacteriemia. Consiste numa doença inflamatória crónica, causada principalmente por bactérias Gram-negativas, que leva à destruição progressiva das estruturas de suporte dentário, sendo uma das doenças inflamatórias crónicas mais comuns em adultos.¹ Esta doença é frequentemente causada por uma disbiose da microbiota oral, caracterizada por uma proliferação de bactérias Gram-negativas patogénicas, como *Porphyromonas gingivalis*, um agente anaeróbio.¹ O aumento da concentração destes agentes na placa dentária ativa uma resposta imunitária maciça e deletéria, na qual a concentração aumentada de lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) e outros fatores de virulência estimulam a produção de mediadores inflamatórios e citocinas e promovem a libertação de metaloproteinases da matriz (MMPs), que contribuem para a remodelação da matriz extracelular e reabsorção do osso alveolar pelos osteoclastos.¹ Com o desenvolvimento da periodontite dá-se a perda de inserção dentária e, eventualmente, o epitélio sulcular começa a ulcerar, levando à entrada dos microrganismos orais e fatores tóxicos na corrente sanguínea (Figura 3).¹

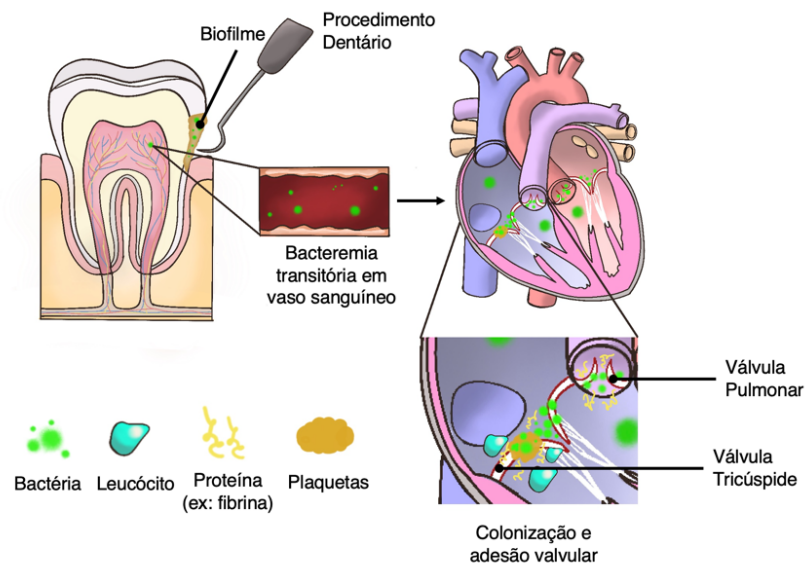


Figura 3 – Representação esquemática das diferentes fases do desenvolvimento da endocardite após procedimentos dentários (adaptado de Del Giudice et al, 2021).

É claro o efeito nefasto das bactérias orais patogênicas, no entanto, atualmente, tornou-se cada vez mais evidente que também as bactérias orais inofensivas podem causar infecções graves à distância, penetrando na corrente sanguínea, a partir dos dentes ou dos implantes dentários.⁷⁰

Para perceber o processo de bacteriemia é preciso ter em conta que existem, na superfície dos agentes patogênicos, componentes de superfície microbiana que reconhecem moléculas de matriz adesiva (MSCRAMMs), e que estes medeiam a adesão de bactérias ao endocárdio.¹ Posteriormente, as bactérias iniciam o seu processo de multiplicação e consequente invasão do tecido endocárdico, promovendo processos de inflamação e coagulação, que culminam com a formação de vegetações.¹ Perante este ataque, o sistema imune do hospedeiro desencadeia uma resposta inflamatória que acaba por agravar as lesões, dado o efeito autoimune secundário,¹ podendo vir a desenvolver-se entidades como a glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos e a vasculite.¹

No que diz respeito aos mecanismos de infiltração bacteriana na corrente sanguínea através da cavidade oral, um fator crítico deste fenómeno é a formação de biofilmes salivares, denominados placas dentárias. Antes da adesão inicial das bactérias, as superfícies orais são condicionadas por proteínas salivares, a chamada camada pelicular, essencial para a formação de biofilmes.⁷⁰

Quando as bactérias orais se infiltram na corrente sanguínea, a interação direta ou indireta das bactérias com as plaquetas é importante.⁷⁰ Chiau-Jing Junge *et al* demonstraram em 2011 que os biofilmes eram constituídos por placas bacterianas embebidas em agregados

de plaquetas em camadas, e que a sua arquitetura era semelhante à do biofilme das válvulas lesadas de um modelo de endocardite experimental em ratos.⁷¹ A deposição de plaquetas ou proteínas plasmáticas em válvulas cardíacas danificadas ou artificiais, ou a formação de agregados plaquetários-bacterianos na corrente sanguínea, pode facilitar a colonização bacteriana e, até mesmo, o desenvolvimento de um grande trombo séptico na válvula, causando graves complicações para o paciente.⁷⁰

Tanto as bactérias comensais como as patogênicas podem colonizar e acumular-se para formar estes biofilmes, sendo que os problemas clínicos mais graves que deles advêm são a persistência da infecção e a resistência à terapia antibiótica convencional.⁷¹

Por outro lado, a natureza persistente dos biofilmes pode também induzir inflamação e contribuir diretamente para a bacteriemia crônica e consequentes eventos tromboembólicos, complicações graves associadas à EI.⁷¹

5.2 Interação bacteriana na Endocardite Infeciosa

Streptococcus viridans e *Staphylococcus aureus* são a causa mais frequente de EI na população em geral, sendo *S. sanguinis*, *S. gordonii*, *S. bovis*, *S. mutans* e *S. mitis* as espécies de *Streptococcus* mais comuns isolados em pacientes de EI.⁷¹

Ao contrário de *S. aureus*, que é considerado um agente patogênico, *S. viridans* são comensais orais, bem tolerados pelo hospedeiro e que escapam à sua vigilância imunológica.⁷¹ Chiau-Jing Jung *et al* referem que fatores do hospedeiro como os íons de cálcio no plasma são detetados por *S. mutans* na corrente sanguínea e contribuem para aumentar a sua ligação à fibronectina e escapar à fagocitose.⁷² Além disso, Jean-San Chia *et al* demonstraram que um componente da parede celular de *S. mutans* é tão eficiente na indução da agregação plaquetária humana quanto a célula inteira.⁷³

Todos estes dados sugerem que *S. mutans* e outros *Streptococcus* comensais podem adaptar-se rapidamente quando entram na corrente sanguínea e ajustar a sua capacidade de interagir com fatores do hospedeiro circundante para promover a sua sobrevivência.⁷¹

No seu estudo, Chiau-Jing Jung *et al*, sugerem que as plaquetas promovem a formação de biofilme de *Streptococcus* indutores de EI nas válvulas cardíacas lesadas através de dois mecanismos subjacentes.⁷¹ Inicialmente, os coágulos de fibrina-plaquetas, que existem nas válvulas cardíacas previamente danificadas, podem servir como nichos para a aderência inicial das bactérias em circulação, sendo que, após a adesão, estas conseguem sustentar o seu crescimento e promovem a formação de biofilme através da aquisição de nutrientes do plasma, como a glucose, por exemplo.⁷¹ Subsequentemente, as bactérias no

biofilme podem induzir adesão ou agregação plaquetária adicional ao biofilme bacteriano camada por camada e, finalmente, contribuir para a formação de uma vegetação.⁷¹

Os mecanismos subjacentes às interações entre *Streptococcus* causadores de EI e as plaquetas são complexos e específicos de cada espécie.⁷¹ Em *S. gordonii*, as proteínas da superfície bacteriana Hsa/GspB ligam-se às plaquetas através de GPIb e SspA/SspB desencadeiam a agregação das plaquetas, já *S. mutans* sequestra imunoglobulina G e segrega a molécula solúvel específica para ativar as plaquetas.⁷¹

Streptococcus sanguinis é outra bactéria comensal da cavidade oral importante no desenvolvimento da EI, podendo assumir-se como uma das mais virulentas.⁷⁴ Esta bactéria é fundamental tanto na saúde – sendo essencial no estabelecimento do biofilme – como na doença, constituindo-se como um agente causador da cárie dentária e todas as suas consequências.⁷⁴ Para a maioria das pessoas, esta bacteriemia transitória não culmina em doença, contudo, em indivíduos com lesões cardíacas pré-existentes, *S. sanguinis* consegue aderir e proliferar em vegetações estéreis, que ainda não foram expostas a bactérias e apenas são compostas por plaquetas e fibrina.⁷⁴ Saliente-se que a disseminação dessas vegetações pode levar a insuficiência cardíaca congestiva e a AVC, daí a importância do controlo da EI.⁷⁴

Staphylococcus aureus é uma bactéria Gram-positiva, que se encontra presente na microbiota humana da pele e das membranas mucosas, como a área nasal, sendo um componente transitório da microbiota oral.¹

As infeções por *S. aureus* são conhecidas por causarem uma destruição mais agressiva das válvulas cardíacas, em comparação com destruição mais benigna causada por *Streptococcus*. Por outro lado, a sua capacidade de apresentar resistência à meticilina, permitindo-lhe escapar aos antibióticos beta-lactâmicos, torna o seu tratamento muito mais difícil.⁴

Enterococcus são cocos Gram-positivos presentes maioritariamente no trato gastrointestinal e na vagina e representam a terceira causa mais comum de EI, a seguir a *Streptococcus* e a *S. aureus*.¹⁵ Habitam, também, a cavidade oral de indivíduos saudáveis.¹

Aquando de uma condição patológica como a periodontite, os níveis de *E. faecalis* tornam-se significativamente elevados pelo que a bacteriemia devida a *E. faecalis* é um fator de risco significativo para a EI.¹

Estudos recentes identificaram quais as adesinas e outras proteínas responsáveis pela formação de biofilme no contexto do desenvolvimento da endocardite enterocócica. Na verdade, a gelatinase, a protease Eep, os pili Ebp, a substância de agregação e a Ace são os principais contribuintes para a virulência da endocardite por *E. faecalis*.¹

O grupo de bactérias HACEK - *Haemophilus parainfluenzae*, *Aggregatibacter spp.*,

Cardiobacterium spp., *Eikenella corrodens* e *Kingella spp.* - são bactérias Gram-negativas fastidiosas, que fazem parte da microbiota normal do trato respiratório oral e superior dos seres humanos, responsáveis por cerca de 1,2 a 3% de EI, sendo a *H. parainfluenzae* a causa mais comum de endocardite por HACEK.⁷⁵

Dada a proporção muito baixa e estável de endocardite infecciosa relacionada com estes agentes patogénicos desde as primeiras descrições de endocardite por HACEK há mais de 50 anos, não estamos sob perigo de se tornarem emergentes.⁷⁵

Potenciais relações entre outros microrganismos da microbiota oral e a EI poderiam ser exploradas sendo, no entanto, as que se acabam de apresentar as mais referenciadas na bibliografia mais atual da especialidade.

6. Terapêutica da Endocardite Infeciosa

Recomenda-se que a abordagem ao tratamento da EI seja feita de forma coordenada por uma equipa especializada e num centro de referência, de modo a permitir o encaminhamento adequado para a melhor terapêutica através de um regime de antibioterapia e/ou cirurgia², sendo de realçar que a eliminação microbiana eficaz requer geralmente a utilização de antibióticos em combinação.⁷⁶

6.1 Tratamento Médico

As diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC)⁷⁷ e da American Heart Association (AHA),⁷⁷ as mais usadas em Portugal,⁷⁹ fornecem orientações sobre os agentes antimicrobianos mais adequados para o tratamento da EI para os casos em que o microrganismo responsável é conhecido e os casos de EI com cultura negativa (Tabelas II, III e IV).

Tabela II – *Streptococcus* Orais e *Streptococcus bovis*

<i>Streptococcus</i> Orais Sensíveis à Penicilina e <i>Streptococcus bovis</i>
Tratamento de 4 semanas (preferencialmente em doentes > 65 anos ou com insuficiência renal ou do VIII par craniano)
<ul style="list-style-type: none">• Penicilina G 12-18 milhões U/dia iv. em 4-6 doses ou dose contínua durante 4 semanas ou;• Amoxicilina 100-200 mg/kg/dia iv. em 4-6 doses durante 4 semanas ou;• Ceftriaxone 2g/dia iv. ou im. em 1 dose durante 4 semanas.
Tratamento de 2 semanas (apenas recomendado em doentes com NVE não complicada com função renal normal)
<ul style="list-style-type: none">• Penicilina G 12-18 milhões U/dia iv. em 4-6 doses ou dose contínua durante 2 semanas ou;• Amoxicilina 100-200 mg/kg/dia iv. em 4-6 doses durante 2 semanas ou;• Ceftriaxone 2g/dia iv. ou im. em 1 dose durante 2 semanas associado a Gentamicina 3 mg/kg/dia iv. ou im. em 1 dose durante 2 semanas ou;• Netilmicina 4-5 mg/kg/dia iv. em 1 dose durante 2 semanas.
Alergia a beta-lactâmicos
<ul style="list-style-type: none">• Vancomicina 30mg/kg/dia iv. em 2 doses durante 4 semanas
<i>Streptococcus</i> Orais Resistentes à Penicilina e <i>Streptococcus bovis</i>
<ul style="list-style-type: none">• Penicilina G 24 milhões U/dia iv. em 4-6 doses ou dose contínua durante 4 semanas ou;• Amoxicilina 200 mg/kg/dia iv. em 4-6 doses durante 4 semanas ou;• Ceftriaxone 2 g/dia iv. em 1 dose durante 4 semanas associado a Gentamicina 3 mg/kg/dia iv. ou im. em 1 dose durante 2 semanas.
Alergia a beta-lactâmicos
<ul style="list-style-type: none">• Vancomicina 30mg/kg/dia iv. em 2 doses durante 4 semanas associado a Gentamicina 3 mg/kg/dia iv. ou im. em 1 dose durante 2 semanas

Tabela III – *Staphylococcus aureus*

VÁLVULAS NATIVAS
<i>Staphylococcus</i> sensível à meticilina
<ul style="list-style-type: none">• Flucloxacilina or oxacilina 12 g/dia i.v. em 4–6 doses durante 4 a 6 semanas
Alergia a Penicilina ou <i>Staphylococcus</i> resistente à meticilina
<ul style="list-style-type: none">• Vancomicina 30–60 mg/kg/dia i.v. em 2–3 doses durante 4 a 6 semanas
VÁLVULAS PROSTÉTICAS
<i>Staphylococcus</i> sensível à meticilina
<ul style="list-style-type: none">• Flucloxacilina or oxacilina 12 g/dia i.v. em 4–6 doses durante mais de 6 semanas, associada a:<ul style="list-style-type: none">–Rifampicina 900–1200 mg i.v. ou oral em 2 ou 3 doses divididas durante mais de 6 semanas e;–Gentamicina 3 mg/kg/dia i.v. ou i.m. em 1 ou 2 doses durante 2 semanas.
Alergia a Penicilina ou <i>Staphylococcus</i> resistente à meticilina
<ul style="list-style-type: none">• Vancomicina 30–60 mg/kg/dia i.v. em 2–3 doses durante mais de 6 semanas, associada a:<ul style="list-style-type: none">•Rifampicina 900–1200 mg i.v. ou oral em 2 ou 3 doses divididas durante mais de 6 semanas e;•Gentamicina 3 mg/kg/dia i.v. ou i.m. em 1 ou 2 doses durante 2 semanas.

Tabela IV – *Enterococcus spp.*

Enterococcus sensíveis a beta-lactâmicas e a Gentamicina
<ul style="list-style-type: none">• Amoxicilina ou Ampicilina 200 mg/kg/dia iv. em 4–6 doses durante 4 a 6 semanas associada a Gentamicina 3 mg/kg/dia iv. ou im. em 1 dose durante 2 a 6 semanas ou;• Ampicilina 200 mg/kg/dia em 4–6 doses durante 6 semanas associada a Ceftriaxone 4 g/dia iv. ou im. em 2 doses durante 6 semanas ou;• Vancomicina 30 mg/kg/dia iv. em 2 doses durante 6 semanas associada a Gentamicina 3 mg/kg/dia iv. ou im. em 1 dose durante 6 semanas.

Normalmente, a antibioterapia é de duração longa e por via parenteral, sendo o período de tratamento efetivo calculado a partir do primeiro dia de administração do antibiótico.³⁸

Dado o tempo de antibioterapia para a maioria dos agentes patogénicos ser prolongado, os doentes necessitam também de um período de internamento longo, para completarem o ciclo de antibióticos.³⁸

A terapêutica antibiótica parentérica em ambulatório (OPAT) é considerada apenas nos doentes com um microrganismo altamente reativo à terapêutica antibiótica e que demonstrem uma evolução clínica sem complicações após o tratamento.^{45,77} Durante as duas primeiras semanas de doença, a taxa de complicações é mais elevada, pelo que só é

aconselhável este regime terapêutico nesse período, se estivermos perante um infeção por *Streptococcus* orais ou *Streptococcus bovis* em válvula nativa, num doente estável e sem complicações.⁷⁷ Para além deste período inicial de duas semanas, já é possível recorrer à OPAT, desde que o doente se encontre estável e que não apresente insuficiência cardíaca, características ecocardiográficas preocupantes, sinais neurológicos ou insuficiência renal.⁷⁷

6.2 Tratamento Cirúrgico

As principais indicações para cirurgia, segundo as diretrizes da ESC⁷⁷, estão descritas na Tabela V.

Tabela V – Indicações para cirurgia, segundo as diretrizes da ESC

No caso de Insuficiência Cardíaca
CIRURGIA EMERGENTE: EI de válvula nativa ou protésica, aórtica ou mitral com regurgitação aguda grave, obstrução ou fístula, que provoque edema pulmonar refratário ou choque cardiogénico;
CIRURGIA URGENTE: EI de válvula nativa ou protésica, aórtica ou mitral com regurgitação ou obstrução grave associada a sintomas de IC ou sinais ecocardiográficos de má tolerância hemodinâmica.
No caso de falha no controlo da infeção
CIRURGIA URGENTE: infeção local não controlada (abcesso, falso aneurisma, fístula, vegetação alargada);
CIRURGIA URGENTE ou ELETIVA: Infeção causada por fungos ou organismos multirresistentes.
No sentido de prevenir embolismos
CIRURGIA URGENTE: EI de válvula nativa ou protésica, aórtica ou mitral com vegetações persistentes > 10 mm após um ou mais episódios de embolia, apesar de terapêutica antibiótica adequada.

O estudo de Habib G, de 2021, que se debruçou sobre a EI em Portugal, mostrou que nos centros portugueses, a taxa de cirurgia relatada variava entre 3,1 e 52%, sendo que para casos de insuficiência cardíaca observava-se uma taxa de 50 a 74%, para casos de infeção não controlada uma taxa de 27,3 a 46,8% e para casos de embolização uma taxa de 13,6 a 15,6%.⁴⁵

No que toca ao tipo de procedimento cirúrgico, as opções disponíveis são a reparação valvular e substituição valvular, sendo os objetivos os mesmos: a remoção total dos tecidos infetados e a reconstrução da morfologia cardíaca.⁷⁷ A ESC sugere que a reparação da válvula é favorecida/privilegiada sempre que possível, particularmente quando a EI afeta a válvula mitral ou tricúspide sem destruição significativa.⁷⁷

7. Profilaxia e Prevenção

A profilaxia da EI é um tema muito discutido e muito controverso na comunidade científica, não existindo consenso nas recomendações.

As diretrizes da ESC⁷⁷ e da AHA⁷⁸ têm vindo a restringir cada vez mais a indicação para a profilaxia antibiótica, recomendando-a apenas para doentes com risco elevado de desenvolver EI.

Divergindo destas recomendações reconhecidas internacionalmente, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁸⁰ britânico, sob a liderança do National Health Service (NHS), defende não ser proveitosa nenhuma das recomendações para a profilaxia antibiótica antes de procedimentos dentários, independentemente do perfil de risco cardíaco individual do doente ou do tipo de procedimento dentário.⁴

A verdade é que quase não existem dados de ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia da profilaxia antibiótica no contexto de procedimentos dentários para prevenir a EI, já que a realização de tais estudos é eticamente muito controversa.⁴

Paradoxalmente, após a publicação e adoção das recomendações do NICE estão disponíveis pela primeira vez dados europeus sobre o impacto direto do abandono da profilaxia antibiótica antes de intervenções dentárias em pacientes com risco de endocardite, numa grande coorte nacional, pelo que a própria diretriz do NICE contribuiu para novas evidências sobre a necessidade de profilaxia antibiótica.⁴ Apesar do NICE ter mantido o seu conselho original contra a profilaxia antibiótica, as diretrizes atualizadas da ESC em 2015 e da AHA em 2017 reafirmam a sua recomendação para a profilaxia antibiótica antes de procedimentos dentários invasivos em doentes com risco acrescido de EI e com risco elevado de resultados adversos decorrentes de EI.

Com o objetivo de caracterizar o padrão de utilização de antibióticos na profilaxia da EI e o cumprimento das normas científicas pelos médicos membros da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, de Sousa *et al* publicaram um estudo em Dezembro de 2022 que demonstrou que 83% desta população de médicos segue as normas da ESC, 61% admitem ter dúvidas sobre a profilaxia da EI em determinados doentes, e 60,6% demonstra sentir necessidade de mais evidência científica a suportar as diretrizes.⁷⁹

A prevenção é, sem dúvida, melhor do que a cura.²⁰ Dada a falta de consenso em relação à profilaxia da EI, seria importante que a comunidade científica realizasse mais investigação e testes, visando alcançar dados científicos mais robustos para uma profilaxia mais consensual, já que esta pode ser a chave para uma nova estratégia de abordar a doença.¹

8. Conclusão

A EI levanta grandes preocupações no domínio das doenças cardiovasculares, em todo o mundo. Apesar da sua baixa incidência, constitui uma das doenças cardiovasculares com maior morbidade e mortalidade nos países desenvolvidos, apresentando uma clínica muito heterogénea e, por vezes, fruste, o que dificulta o seu diagnóstico e prolonga o tempo de doença sem tratamento.

Está comprovado que o microbioma oral desempenha um papel ativo no desenvolvimento da EI. Sabe-se que procedimentos dentários invasivos, bem como atos de higiene oral, são potenciais vias de bacteremia, que levam os microrganismos patogénicos conhecidos como sendo causadores de EI em direção ao coração, colonizando o endocárdio envolvente das válvulas cardíacas.

A microbiota oral é constituída por fungos, protozoários, vírus, mas sobretudo por bactérias, sendo as principais colonizadoras da cavidade bucal que causam EI, géneros como *Streptococcus*, *Staphylococcus* e *Enterococcus*.

A interação entre bactérias comensais e patogénicas constituintes da microbiota oral é complexa e depende de vários fatores, desde valores de pH baixo, redução do fluxo salivar e de dieta rica em hidratos de carbono fermentáveis. Uma interação não adequada leva à disbiose da placa dentária, criando espaço e propiciando o crescimento de populações de maior virulência. Estas bactérias associam-se em biofilmes, estruturas constituídas por uma matriz proteica que lhes providencia proteção, favorecendo as relações simbióticas e permitindo a sobrevivência em ambientes hostis. Os biofilmes têm um fenótipo mais tolerante aos agentes antimicrobianos, ao *stress* e às defesas do hospedeiro, o que dificulta a erradicação dos microrganismos pelos antibióticos atualmente usados.

Do ponto de vista da terapêutica recorre-se a antibióticos específicos para cada espécie e, eventualmente, em certos casos, à cirurgia, sem contudo se obter grande sucesso na erradicação completa da doença.

Apesar do conhecimento atual da epidemiologia, das manifestações clínicas, da patogénese e da história natural da EI, até o momento não se desenvolveu no meio científico, um consenso no que toca à sua profilaxia. Sendo esta uma patologia tão grave, e de tão difícil tratamento, a profilaxia ganha particular importância na redução da morbidade e mortalidade tão elevadas que a EI apresenta.

Neste quadro, realça-se a importância do estudo aprofundado das mais valias e das desvantagens da profilaxia, em indivíduos e de procedimentos com diferentes riscos de desenvolver EI, com vista a obter-se informação mais clara e detalhada que permitam

criar um plano de profilaxia mais consensual.

9. Agradecimentos

Agradeço à Doutora Isabel Miranda e à Professora Doutora Teresa Gonçalves por terem aceitado orientar este trabalho e a dedicação e paciência com que o fizeram. Agradeço ainda as observações pertinentes, as sugestões oportunas e as suas palavras de incentivo.

10. Bibliografia

1. Del Giudice C, Vaia E, Liccardo D, Marzano F, Valletta A, Spagnuolo G, Ferrara N, Rengo C, Cannavo A, Rengo G. Infective Endocarditis: A Focus on Oral Microbiota. *Microorganisms*. 2021 Jun 4;9(6):1218. doi: 10.3390/microorganisms9061218
2. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. *Clin Med (Lond)*. 2020 Jan;20(1):31-35. doi: 10.7861/clinmed.cme.20.1.1
3. de Sousa C, Ribeiro RM, Pinto FJ. The burden of infective endocarditis in Portugal in the last 30 years - a systematic review of observational studies. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2021 Mar;40(3):205-217. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2020.07.014
4. Bumm CV, Folwaczny M. Infective endocarditis and oral health-a Narrative Review. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021 Dec;11(6):1403-1415. doi: 10.21037/cdt-20-908
5. Gillings MR, Paulsen IT, Tetu SG. Ecology and Evolution of the Human Microbiota: Fire, Farming and Antibiotics. *Genes (Basel)*. 2015 Sep 8;6(3):841-57. doi: 10.3390/genes6030841
6. Tonelli A, Lumngwena EN, Ntusi NAB. The oral microbiome in the pathophysiology of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2023 Jun;20(6):386-403. doi: 10.1038/s41569-022-00825-3
7. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, Sahasrabudhe A, Dewhirst FE. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol*. 2001 Jun;183(12):3770-83. doi: 10.1128/JB.183.12.3770-3783.2001
8. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*. 2012 Mar 13;13(4):260-70. doi: 10.1038/nrg3182
9. Lederberg J, McCray AT. 'Ome Sweet 'Omics - A Genealogical Treasury of Words. *Genealogical Treasury of Words. Scientist*. 2001;15(7):8
10. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, Lakshmanan A, Wade WG. The human oral microbiome. *J Bacteriol*. 2010 Oct;192(19):5002-17. doi: 10.1128/JB.00542-10
11. Kilian M, Chapple IL, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AM, Tonetti MS, Wade WG, Zaura E. The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J*. 2016 Nov 18;221(10):657-666. doi: 10.1038/sj.bdj.2016.865
12. Rinaldi A. Tiny travel companions. As microorganisms have accompanied mankind's journeys around the globe, they could help scientists to unravel our past. *EMBO Rep*. 2007 Feb;8(2):121-5. doi: 10.1038/sj.embor.7400908

13. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*. 2016 Jan 28;164(3):337-40. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.013
14. Gillings MR, Paulsen IT, Tetu SG. Ecology and Evolution of the Human Microbiota: Fire, Farming and Antibiotics. *Genes (Basel)*. 2015 Sep 8;6(3):841-57. doi: 10.3390/genes6030841
15. Adler CJ, Dobney K, Weyrich LS, Kaidonis J, Walker AW, Haak W, Bradshaw CJ, Townsend G, Softysiak A, Alt KW, Parkhill J, Cooper A. Sequencing ancient calcified dental plaque shows changes in oral microbiota with dietary shifts of the Neolithic and Industrial revolutions. *Nat Genet*. 2013 Apr;45(4):450-5, 455e1. doi: 10.1038/ng.2536
16. Cornejo OE, Lefébure T, Bitar PD, Lang P, Richards VP, Eilertson K, Do T, Beighton D, Zeng L, Ahn SJ, Burne RA, Siepel A, Bustamante CD, Stanhope MJ. Evolutionary and population genomics of the cavity causing bacteria *Streptococcus mutans*. *Mol Biol Evol*. 2013 Apr;30(4):881-93. doi: 10.1093/molbev/mss278
17. Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019 Jan-Apr;23(1):122-128. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_304_18
18. Zaura E, Nicu EA, Krom BP, Keijser BJ. Acquiring and maintaining a normal oral microbiome: current perspective. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014 Jun 26;4:85. doi: 10.3389/fcimb.2014.00085
19. Al-Shehri, S., Sweeney, E., Cowley, D. et al. Deep sequencing of the 16S ribosomal RNA of the neonatal oral microbiome: a comparison of breast-fed and formula-fed infants. *Sci Rep*. December 2016; 6 (38309). Doi: 10.1038/srep38309
20. Zhao H, Chu M, Huang Z, Yang X, Ran S, Hu B, Zhang C, Liang J. Variations in oral microbiota associated with oral cancer. *Sci Rep*. 2017 Sep 18;7(1):11773. doi: 10.1038/s41598-017-11779-9
21. Marsh PD. Role of the oral microflora in health. *Microbial Ecology in Health and Disease*. July 2009; 12(3):130-137 doi:10.1080/089106000750051800
22. Hamada S, Slade HD. Biology, immunology, and cariogenicity of *Streptococcus mutans*. *Microbiol Rev*. 1980 Jun;44(2):331-84. doi: 10.1128/mr.44.2.331-384.1980
23. Sharma N, Bhatia S, Sodhi AS, Batra N. Oral microbiome and health. *AIMS Microbiol*. 2018 Jan 12;4(1):42-66. doi: 10.3934/microbiol.2018.1.42
24. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol*. 2005 Nov;43(11):5721-32. doi: 10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005
25. Takeshita T, Yasui M, Shibata Y, Furuta M, Saeki Y, Eshima N, Yamashita Y. Dental plaque development on a hydroxyapatite disk in young adults observed by using a

- barcoded pyrosequencing approach. *Sci Rep.* 2015 Jan 30;5:8136. doi: 10.1038/srep08136
26. Hamill RJ, Vann JM, Proctor RA. Phagocytosis of *Staphylococcus aureus* by cultured bovine aortic endothelial cells: model for postadherence events in endovascular infections. *Infect Immun.* 1986 Dec;54(3):833-6. doi: 10.1128/iai.54.3.833-836.1986
 27. van 't Hof W, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV, Ligtenberg AJ. Antimicrobial defense systems in saliva. *Monogr Oral Sci.* 2014;24:40-51. doi: 10.1159/000358783
 28. Takahashi N. Oral Microbiome Metabolism: From "Who Are They?" to "What Are They Doing?". *J Dent Res.* 2015 Dec;94(12):1628-37. doi: 10.1177/0022034515606045
 29. Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res.* 1994 Jul;8(2):263-71. doi: 10.1177/08959374940080022001
 30. Abranches J, Zeng L, Kajfasz JK, Palmer SR, Chakraborty B, Wen ZT, Richards VP, Brady LJ, Lemos JA. Biology of Oral Streptococci. *Microbiol Spectr.* 2018 Oct;6(5). doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018
 31. Hujoel P. Dietary carbohydrates and dental-systemic diseases. *J Dent Res.* 2009 Jun;88(6):490-502. doi: 10.1177/0022034509337700
 32. Davé S, Van Dyke T. The link between periodontal disease and cardiovascular disease is probably inflammation. *Oral Dis.* 2008 Mar;14(2):95-101. doi: 10.1111/j.1601-0825.2007.01438.x
 33. Iversen KH, Rasmussen LH, Al-Nakeeb K, Armenteros JJA, Jensen CS, Dargis R, Lukjancenko O, Justesen US, Moser C, Rosenvinge FS, Nielsen XC, Christensen JJ, Rasmussen S. Similar genomic patterns of clinical infective endocarditis and oral isolates of *Streptococcus sanguinis* and *Streptococcus gordonii*. *Sci Rep.* 2020 Feb 17;10(1):2728. doi: 10.1038/s41598-020-59549-4
 34. Marsh PD. Controlling the oral biofilm with antimicrobials. *J Dent.* June 2010;38 Suppl 1:S11-5. doi: 10.1016/S0300-5712(10)70005-1
 35. Reffuveille F, Josse J, Vallé Q, Mongaret C, Gangloff SC. *Staphylococcus aureus* Biofilms and their Impact on the Medical Field. In: Enany S, Alexander LEC, editors. *The Rise of Virulence and Antibiotic Resistance in Staphylococcus aureus.* Egypt: InTechOpen; 2016. p. 187-214.
 36. Ribeiro S, Furtado C, Pereira J. Associação entre as doenças cardiovasculares e o nível socioeconómico em Portugal. *Rev Port Cardiol.* 2013; 32(11): 847-854. DOI: 10.1016/j.repc.2013.01.008
 37. Topan A, Carstina D, Slavcovici A, Rancea R, Capalneau R, Lupse M. Assesment of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis after twenty-years. An analysis of 241 cases. *Clujul Med.* 2015;88(3):321-6. doi: 10.15386/cjmed-469

38. Sousa C, Pinto FJ. Infective Endocarditis: Still More Challenges Than Convictions. *Arq Bras Cardiol.* 2022 May;118(5):976-988. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20200798
39. Grinberg M, Solimene MC. Aspectos históricos da endocardite infecciosa. *Rev Assoc Med Bras.* 2011 May; 57(2): 228-233
40. Mougeot JC, Beckman M, Paster BJ, Lockhart PB, Bahrani Mougeot F. Oral microbiomes of patients with infective endocarditis (IE): a comparative pilot study of IE patients, patients at risk for IE and healthy controls. *J Oral Microbiol.* 2022 Nov 15;15(1):2144614. doi: 10.1080/20002297.2022.2144614
41. Ambrosioni J, Hernández-Meneses M, Durante-Mangoni E, Tattevin P, Olaison L, Freiburger T, Hurley J, Hannan MM, Chu V, Hoen B, Moreno A, Cuervo G, Llopis J, Miró JM; International Collaboration for Endocarditis (ICE) Investigators. Epidemiological Changes and Improvement in Outcomes of Infective Endocarditis in Europe in the Twenty-First Century: An International Collaboration on Endocarditis (ICE) Prospective Cohort Study (2000-2012). *Infect Dis Ther.* 2023 Apr;12(4):1083-1101. doi: 10.1007/s40121-023-00763-8
42. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, Chu VH, Falcó V, Holland DJ, Jones P, Klein JL, Raymond NJ, Read KM, Tripodi MF, Utili R, Wang A, Woods CW, Cabell CH; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009 Mar 9;169(5):463-73. doi: 10.1001/archinternmed.2008.603
43. Muñoz P, Kestler M, De Alarcon A, Miro JM, Bermejo J, Rodríguez-Abella H, Fariñas MC, Cobo Belaustegui M, Mestres C, Llinares P, Goenaga M, Navas E, Oteo JA, Tarabini P, Bouza E; Spanish Collaboration on Endocarditis-Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en España (GAMES) (see Acknowledgment). Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2015 Oct;94(43):e1816. doi: 10.1097/MD.0000000000001816
44. Habib G, Lancellotti P, Erba PA, Sadeghpour A, Meshaal M, Sambola A, Furnaz S, Citro R, Ternacle J, Donal E, Cosyns B, Popescu B, Iung B, Prendergast B, Laroche C, Tornos P, Pazdernik M, Maggioni A, Gale CP; EURO-ENDO Investigators. The ESC-EORP EURO-ENDO (European Infective Endocarditis) registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2019 Jul 1;5(3):202-207. doi: 10.1093/ehjqcco/qcz018

45. Habib G. Infective endocarditis in Portugal: Changing epidemiology but still a deadly disease. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2021 Mar;40(3):219-220. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2021.01.006
46. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, Strady C, Revest M, Vandenesch F, Bouvet A, Delahaye F, Alla F, Duval X, Hoen B; AEPEI Study Group. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012 May;54(9):1230-9. doi: 10.1093/cid/cis199
47. Bannay A, Hoen B, Duval X, Obadia JF, Selton-Suty C, Le Moing V, Tattevin P, Iung B, Delahaye F, Alla F; AEPEI Study Group. The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J*. 2011 Aug;32(16):2003-15. doi: 10.1093/eurheartj/ehp008
48. Mocchegiani R, Nataloni M. Complications of infective endocarditis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2009 Dec;9(4):240-8. doi: 10.2174/1871529x10909040240
49. Mansur AJ, Dal Bó CM, Fukushima JT, Issa VS, Grinberg M, Pomerantzeff PM. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. *Am Heart J*. 2001 Jan;141(1):78-86. doi: 10.1067/mhj.2001.111952
50. Francischetto O, Silva LA, Senna KM, Vasques MR, Barbosa GF, Weksler C, Ramos RG, Golebiovski WF, Lamas Cda C. Healthcare-associated infective endocarditis: a case series in a referral hospital from 2006 to 2011. *Arq Bras Cardiol*. 2014 Oct;103(4):292-8. doi: 10.5935/abc.20140126
51. Glaser N, Jackson V, Holzmann MJ, Franco-Cereceda A, Sartipy U. Prosthetic Valve Endocarditis After Surgical Aortic Valve Replacement. *Circulation*. 2017 Jul 18;136(3):329-331. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028783
52. Fernandes A, Cassandra M, Trigo J, Nascimento J, Carmo Cachulo M, Providência R, Costa M, Gonçalves L. Cardiac device infection: Review based in the experience of a single center. *Rev Port Cardiol*. 2016 Jun;35(6):351-8. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2015.12.005
53. Naber CK, Erbel R. Diagnosis of culture negative endocarditis: novel strategies to prove the suspect guilty. *Heart*. 2003 Mar;89(3):241-3. doi: 10.1136/heart.89.3.241
54. McCormick JK, Tripp TJ, Dunny GM, Schlievert PM. Formation of vegetations during infective endocarditis excludes binding of bacterial-specific host antibodies to *Enterococcus faecalis*. *J Infect Dis*. 2002 Apr 1;185(7):994-7. doi: 10.1086/339604

55. Eudailey K, Lewey J, Hahn RT, George I. Aggressive infective endocarditis and the importance of early repeat echocardiographic imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Mar;147(3):e26-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.069
56. Bruun NE, Habib G, Thuny F, Sogaard P. Cardiac imaging in infectious endocarditis. *Eur Heart J*. 2014 Mar;35(10):624-32. doi: 10.1093/eurheartj/eh274
57. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015 Nov 21;36(44):3075-3128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319
58. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG Jr. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Sep 1;2:16059. doi: 10.1038/nrdp.2016.59
59. Lowrance JH, Baddour LM, Simpson WA. The role of fibronectin binding in the rat model of experimental endocarditis caused by *Streptococcus sanguis*. *J Clin Invest*. 1990 Jul;86(1):7-13. doi: 10.1172/JCI114717
60. Bayer AS, Ramos MD, Menzies BE, Yeaman MR, Shen AJ, Cheung AL. Hyperproduction of alpha-toxin by *Staphylococcus aureus* results in paradoxically reduced virulence in experimental endocarditis: a host defense role for platelet microbicidal proteins. *Infect Immun*. 1997 Nov;65(11):4652-60. doi: 10.1128/iai.65.11.4652-4660.1997
61. Clawson CC, Rao GH, White JG. Platelet interaction with bacteria. IV. Stimulation of the release reaction. *Am J Pathol*. 1975 Nov;81(2):411-20
62. Youssefian T, Drouin A, Massé JM, Guichard J, Cramer EM. Host defense role of platelets: engulfment of HIV and *Staphylococcus aureus* occurs in a specific subcellular compartment and is enhanced by platelet activation. *Blood*. 2002 Jun 1;99(11):4021-9. doi: 10.1182/blood-2001-12-0191
63. Pelletier LL Jr, Petersdorf RG. Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-72. *Medicine (Baltimore)*. 1977 Jul;56(4):287-313.
64. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med*. 1981 Apr;94(4 pt 1):505-18. doi: 10.7326/0003-4819-94-4-505

65. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med.* 1994 Mar;96(3):200-9. doi: 10.1016/0002-9343(94)90143-0
66. Cecchi E, Parrini I, Chinaglia A, Pomari F, Brusasco G, Bobbio M, Trincherò R, Brusca A. New diagnostic criteria for infective endocarditis. A study of sensitivity and specificity. *Eur Heart J.* 1997 Jul;18(7):1149-56. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015411
67. Maskarinec SA, Thaden JT, Cyr DD, Ruffin F, Souli M, Fowler VG. The Risk of Cardiac Device-Related Infection in Bacteremic Patients Is Species Specific: Results of a 12-Year Prospective Cohort. *Open Forum Infect Dis.* 2017 Jun 21;4(3):ofx132. doi: 10.1093/ofid/ofx132
68. Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, Athan E, Bayer AS, Chamis AL, Dahl A, DiBernardo L, Durante-Mangoni E, Duval X, Fortes C, Fosbøl E, Hannan MM, Hasse B, Hoen B, Karchmer AW, Mestres CA, Petti CA, Pizzi MN, Preston SD, Roque A, Vandenesch F, van der Meer JTM, van der Vaart TW, Miro JM. The 2023 Duke-ISCVID Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clin Infect Dis.* 2023 May 4:ciad271. doi: 10.1093/cid/ciad271
69. Elliott SD. Bacteriaemia and Oral Sepsis: (Section of Odontology). *Proc R Soc Med.* 1939 May;32(7):747-54
70. Krajewski S, Rheinlaender J, Ries P, Canjuga D, Mack C, Scheideler L, Schäffer TE, Geis-Gerstorf J, Wendel HP, Rupp F. Bacterial interactions with proteins and cells relevant to the development of life-threatening endocarditis studied by use of a quartz-crystal microbalance. *Anal Bioanal Chem.* 2014 May;406(14):3395-406. doi: 10.1007/s00216-014-7769-9
71. Jung CJ, Yeh CY, Shun CT, Hsu RB, Cheng HW, Lin CS, Chia JS. Platelets enhance biofilm formation and resistance of endocarditis-inducing streptococci on the injured heart valve. *J Infect Dis.* 2012 Apr 1;205(7):1066-75. doi: 10.1093/infdis/jis021
72. Jung CJ, Zheng QH, Shieh YH, Lin CS, Chia JS. *Streptococcus mutans* autolysin AtIA is a fibronectin-binding protein and contributes to bacterial survival in the bloodstream and virulence for infective endocarditis. *Mol Microbiol.* 2009 Nov;74(4):888-902. doi: 10.1111/j.1365-2958.2009.06903.x
73. Chia JS, Lin YL, Lien HT, Chen JY. Platelet aggregation induced by serotype polysaccharides from *Streptococcus mutans*. *Infect Immun.* 2004 May;72(5):2605-17. doi: 10.1128/IAI.72.5.2605-2617.2004
74. Baker SP, Nulton TJ, Kitten T. Genomic, Phenotypic, and Virulence Analysis of *Streptococcus sanguinis* Oral and Infective-Endocarditis Isolates. *Infect Immun.* 2018 Dec 19;87(1):e00703-18. doi: 10.1128/IAI.00703-18

75. Revest M, Egmann G, Cattoir V, Tattevin P. HACEK endocarditis: state-of-the-art. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(5):523-30. doi: 10.1586/14787210.2016.1164032
76. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, Schäfers HJ, Prendergast BD. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jan 24;69(3):325-344. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.066
77. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015 Nov 21;36(44):3075-3128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319.
78. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin III JP, Gentile F et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* December 2020; 143 (5):e72–e227. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000923
79. De Sousa C, Almeida AG, Pinto FJ. Prophylaxis of Infective Endocarditis: A Cross Sectional Survey among Physician Members of the Portuguese Society of Cardiology. *Acta Med Port.* 2022 Dec 2;35(12):874-880. doi: 10.20344/amp.17379
80. Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016 Jul. (NICE Clinical Guidelines, No. 64.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554353/>