

ENDOCARDITE INFECCIOSA

Data de aceite: 01/12/2023

Felício de Freitas Netto

<http://lattes.cnpq.br/1671468480841732>

Fabiana Postiglione Mansani

<http://lattes.cnpq.br/0240004789714970>

Gabriela Margraf Gehring

<https://orcid.org/0000-0001-9623-6162>

Gabriela Alves Jupen

<http://lattes.cnpq.br/1533144651143232>

Arthur Tulimoschi Jordao

<http://lattes.cnpq.br/3229368262721809>

Gustavo Eduardo Fante

<http://lattes.cnpq.br/7735761401573934>

Rodrigo Mayer

<http://lattes.cnpq.br/2677848523023621>

Nicole Vaccari

<https://orcid.org/0009-0008-3196-9611>

Eduarda Jula de Oliveira

<https://orcid.org/0009-0002-2631-2531>

Matheus Henrique Santos Lázaro

<https://orcid.org/0009-0001-6754-1464>

Eloísa Schroeder Derbli

<http://lattes.cnpq.br/6663477483168940>

Eduardo Rogalla Wiecheteck

<https://lattes.cnpq.br/5531244201317721>

Jorge Antônio Matkovski

<http://lattes.cnpq.br/8034444007912073>

Guilherme Angelo Faria Rickli

<http://lattes.cnpq.br/1891256438069596>

Sophia Louise Câmara da Silva

<https://lattes.cnpq.br/3160344516846984>

Lohana Gabriele Penazzo Machado

<https://orcid.org/0009-0002-6620-1430>

Brenda Evelyn Canani Silva

<https://orcid.org/0009-0009-8971-5953>

Taynara Eletra Puzi Costa

<http://lattes.cnpq.br/3516606878776589>

Lucas Bezerra de Araújo Sabino

<http://lattes.cnpq.br/5266305341415995>

Sâmia Bizerril Seleme

<http://lattes.cnpq.br/1049058908706384>

Bruno Antunes Brogiatto

<https://lattes.cnpq.br/6286867231819272>

Tatiana Menezes Garcia Cordeiro

<http://lattes.cnpq.br/0604275043524947>

Braian Fernandes Basso

<http://lattes.cnpq.br/0904223468356459>

Siwane Isoton Borges

<https://lattes.cnpq.br/0706916015672835>

João Pedro Colombo Pereira

<https://lattes.cnpq.br/8031446673363428>

Simonei Bonatto

<http://lattes.cnpq.br/6636714378310654>

Carolina de Cassia Lopes Marques

<https://lattes.cnpq.br/7695651308710989>

Polyana Yasmin Hanke

<https://lattes.cnpq.br/1822194309700547>

Milena Kaiber Baioco

<http://lattes.cnpq.br/4010994845859495>

Matheus Gaioski Ienke

<http://lattes.cnpq.br/3778198716739064>

Gracieli Maria Canani Maique

<https://lattes.cnpq.br/4062424976254768>

Larissa Bail

<http://lattes.cnpq.br/2001243801780976>

Ricardo Zanetti Gomes

<http://lattes.cnpq.br/8881832386198407>

1 | INTRODUÇÃO

A endocardite infecciosa (EI) é uma doença de elevada morbimortalidade e de crescente incidência global. Seu diagnóstico é um grande desafio na clínica médica dada a sua variada gama de manifestações clínicas, sendo comparada à sífilis como a “grande imitadora” por muitos pesquisadores.

Por definição, EI refere-se a um processo infeccioso do endocárdio, folheto cardíaco no qual repousam as válvulas cardíacas, estruturas membranosas, cuja função é impedir o refluxo sanguíneo para os ventrículos após o sangue ter sido bombeado para a circulação sistêmica ou pulmonar. As válvulas cardíacas são subdivididas em atrioventriculares (AV): mitral e tricúspide; e semilunares: aórtica e pulmonar; sendo as válvulas mitral e aórtica, nessa ordem, as mais acometidas na EI na população em geral.

No ano de 2019, estimou-se mais de 66 mil mortes por EI em todo o mundo, doença

responsável por uma incidência de, aproximadamente, 13 casos a cada 100 mil pessoas por ano. Homens adultos, com idade média de 50 anos de idade, são a população mais acometida pela EI em território brasileiro.

Atualmente, o uso de drogas injetáveis e a assistência médica são os principais fatores de risco para EI. Por assistência médica, entende-se o uso de cateteres venosos profundos, hemodiálise (HD), colocação de dispositivos intracardíacos. A incidência de EI em pacientes em HD é de 50 a 180 vezes superior à incidência de EI na população em geral, fazendo da doença renal crônica (DRC) a comorbidade mais associada à EI nos dias de hoje. O *Staphylococcus aureus* é o agente etiológico de notoriedade, seguido pelos estreptococos do grupo *viridans*, microrganismos (MO) presentes na cavidade oral dos pacientes.

A lesão macroscópica característica da EI é a vegetação, a qual é constituída por um aglomerado fibrino-plaquetário, com significativa quantidade de MO e poucas células inflamatórias. As vegetações, a cada batimento cardíaco, podem se deslocar das topografias de onde foram formadas e provocarem fenômenos tromboembólicos, como embolia séptica e acidente vascular cerebral (AVC).

Em 2023, fora publicada a mais recente Diretriz para o manejo de Endocardite da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), tendo como foco a mudança dos critérios diagnósticos de Duke, agora chamados de critérios de Duke-ISCVID, que serão abordados mais à frente. O uso indiscriminado de antibióticos e o conseqüente aumento da taxa de resistência a esses medicamentos configuram um importante desafio no tratamento atual da EI.

2 | CLASSIFICAÇÃO

A EI pode ser subdividida em EI aguda (EIA) e EI subaguda (EISA). Não há um consenso na definição temporal entre essas duas formas de EI. A literatura menciona que a EIA tem de 1-3 semanas de tempo da doença, enquanto a EISA, mais de 1-3 semanas. Não é difícil perceber que existe um *overlapping* nessa definição, impedindo que – apenas por esse parâmetro – diferencie-se uma EIA de uma EISA. Então, didaticamente, assume-se que o *cut-off* de tempo entre uma EIA e uma EISA seja de 21 dias, isto é, EIA é aquela cujo tempo de evolução de sintomas é inferior a 21 dias, e a EISA tem mais de 21 dias de tempo de doença.

Outra diferenciação entre a EIA e a EISA é com relação ao fator predisponente à bacteremia transitória, capaz de instalar o processo infeccioso, e à existência de doença cardíaca prévia. Na EISA, geralmente existem essas duas situações: o paciente é portador de alguma cardiopatia, congênita ou adquirida, e foi submetido a algum procedimento capaz de liberar MO na corrente sanguínea, como procedimentos dentários com sangramento gengival, manipulação genitourinária, broncoscopia rígida, cirurgias cardíacas, entre outros.

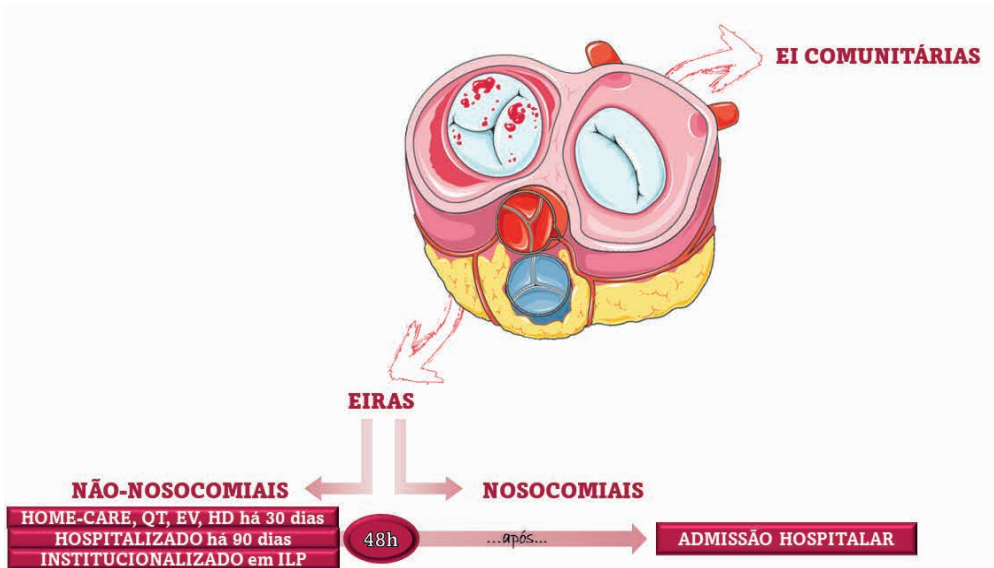
É importante salientar que esses procedimentos costumam acontecer nas 2 semanas que antecedem o início da sintomatologia, para que possa ser estabelecido onexo causal. Procedimentos suspeitos que ocorreram há mais de 60 dias não podem ser relacionados a uma eventual EI posterior.

Portadores de EIA, frequentemente, não têm esse histórico. Porém, ao aprofundar sua anamnese e exame físico, você conseguirá identificar focos infecciosos típicos e que funcionariam como porta de entrada para os MO, como furunculose, abscesso de partes moles, celulite, osteomielite, fístula arteriovenosa (FAV) para hemodiálise, uso de cateteres venosos profundos.

Outro parâmetro utilizado para essa diferenciação é a virulência dos agentes causais. Na EIA, os agentes causadores costumam ter elevada capacidade de virulência, como adesinas e proteínas ligadoras de fibronectina, funcionando como catalisadores da história natural da doença (HND). A EISA, na maioria das vezes, é causada por MO menos agressivos, com capacidade invasiva menos importante e mais vagarosa.

Observem que a fisiopatologia da EISA exige uma série de fatores do hospedeiro – condição cardíaca predisponente, procedimento gerador de bacteremia transitória – para que o processo infeccioso seja desencadeado e, além disso, é necessário que o MO causador seja pouco virulento. Já na EIA, isso não é necessário. Portadores de corações saudáveis e pessoas que não realizaram nenhum procedimento propiciador de bacteremia podem ser candidatos à EIA, visto que os MO implicados na fisiopatologia têm fatores de virulência capazes de alterar a citoarquitetura cardíaca, driblarem o sistema imune e instalarem o processo infeccioso e seus desdobramentos. A Tabela 1 resume esses conceitos.

Além disso, as EI podem ser classificadas em comunitárias ou relacionadas à assistência à saúde (EIRAS). As EIRAS representam quase 40% de todos os casos de EI e são, ainda, subdivididas em EIRAS nosocomiais e não-nosocomiais. As EIRAS nosocomiais desenvolvem-se após 48 horas da admissão hospitalar do paciente, já as EIRAS não-nosocomiais têm seus sintomas desenvolvidos antes de 48 horas da admissão de um paciente que, nos 30 dias anteriores ao início do desenvolvimento sintomático, foi submetido a cuidados de *homecare* – trocas de curativos, por exemplo – aplicação de quimioterapia, terapia endovenosa ou hemodiálise; que tenha sido hospitalizado nos 90 dias anteriores ao início dos sintomas; ou, ainda, que seja institucionalizado em instituições de longa permanência. A Figura 1 esquematiza essa classificação.



EI: endocardite infecciosa; EIRAS: endocardite infecciosa relacionada à assistência à saúde; QT: quimioterapia; EV: tratamento endovenoso; HD: hemodiálise; ILP: instituição de longa permanência.
Figura 1. Esquema didático para diferenciar as EI comunitárias e relacionadas à assistência à saúde. As EIRAS nosocomiais são assim definidas quando o quadro clínico de EI inicia-se após 48 horas da admissão hospitalar. As EIRAS não-nosocomiais, por sua vez, acontecem antes de 48 horas da admissão hospitalar em pacientes que são institucionalizados em ILP, que estiveram hospitalizados nos últimos 90 dias ou que foram submetidos a tratamentos quimioterápicos, outras terapias endovenosas, hemodiálise ou cuidados de *home-care* nos últimos 30 dias. **FONTE:** Os Autores, 2023, a partir dos desenhos disponíveis em Servier Medical Art.

Por fim, é importante classificar as EI quanto à natureza das válvulas acometidas. Desse modo, as EI podem ser de válvula nativa ou protética. Essa subdivisão não é apenas didática, ela tem um valor diagnóstico-terapêutico, visto que os MO e os antibióticos utilizados no tratamento diferem entre as EI de válvula nativa e protética, além de terem diferenças prognósticas ao paciente.

O avanço tecnológico em técnicas de cirurgias cardiovasculares elevou o número de cirurgias valvares nos últimos anos. A EI de válvula protética pode representar até 35% do total de casos de EI em algumas casuísticas avaliadas. Até 3 meses após a correção valvar, a incidência de EI protética aumenta, reduzindo-se nos meses subsequentes e chegando a valores próximos a zero depois de 1 ano do procedimento.

As EI de válvula protética (EIP) podem ser categorizadas em EIP precoce ou tardia. O tempo é o critério diferenciador. A EIP precoce ocorre quando a sintomatologia é manifestada em *até* 2 meses após o implante cirúrgico da válvula. Quando as manifestações clínicas acontecem *após* esse período, denomina-se EIP tardia. Essa subdivisão não é unívoca entre os autores. Alguns estudiosos consideram que em até 12 meses de um procedimento cirúrgico, caso haja o desenvolvimento de alguma infecção, o microrganismo responsável é hospitalar, nomeando essa EIP de precoce. Existem ainda pesquisadores

que subdividem as EIP em três grupos: “precoce” – manifestada em *até* 2 meses do procedimento; “intermediária” – manifestada *entre* 2 e 12 meses do implante valvular; e “tardia” – manifestada *após* 12 meses. Para fins didáticos, este material irá considerar essa última categoria, como pode ser visto na Figura 2.

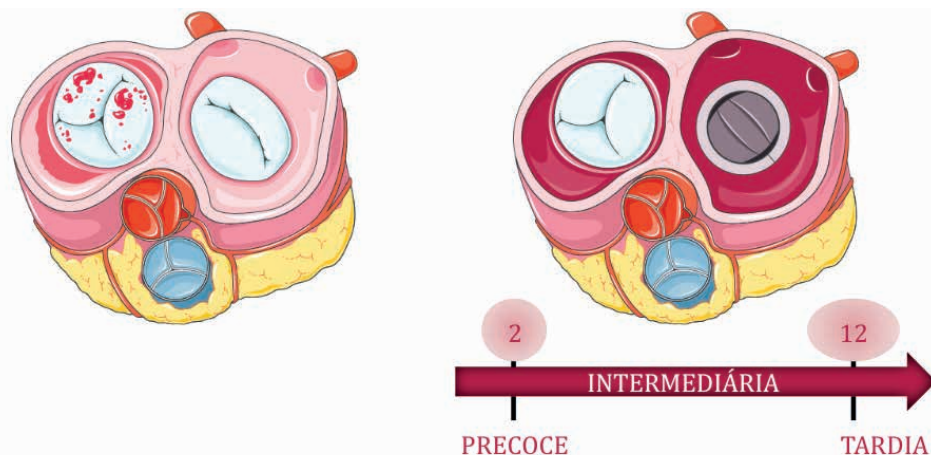


Figura 2. À esquerda, imagem esquematizando endocardite infecciosa de válvula tricúspide nativa. À direita, esquema didático de endocardite infecciosa de válvula mitral protética e sua subdivisão com relação ao tempo decorrido entre a cirurgia e a manifestação clínica, ou seja, quando os sintomas de endocardite se manifestam em até 2 meses do procedimento cirúrgico, trata-se de uma endocardite infecciosa de válvula protética precoce. Caso os sintomas surjam entre 2 e 12 meses do implante valvular, estamos diante de uma EIP intermediária e, por fim, se o tempo entre o desenvolvimento clínico e a cirurgia for superior a 12 meses, a EIP será tardia. **FONTE:** Os Autores, 2023, a partir dos desenhos disponíveis em Servier Medical Art.

Então, em resumo, quanto à característica da válvula cardíaca, as EI podem ser de válvula nativa, quando nenhum procedimento valvar foi realizado, ou de válvula protética, quando a válvula acometida é uma prótese. As EI de válvula protética são, ainda, subdivididas em precoce, intermediária e tardia. Para diferenciá-las, basta saber o tempo decorrido entre a realização do procedimento de implante valvular e o início do desenvolvimento dos sintomas.

PARÂMETRO	EIA	EISA
Tempo de evolução	< 21 dias	> 21 dias
Condição cardíaca predisponente	Não	Sim
Procedimento prévio	Foco infeccioso presumível	Necessário
Agentes causais	Alta capacidade de virulência	Baixa/moderada capacidade de virulência

EIA: endocardite aguda; EISA: endocardite subaguda.

Tabela 1. Principais parâmetros de diferenciação entre a endocardite aguda e subaguda.

FONTE: Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association, 2015.

3 | AGENTES ETIOLÓGICOS

A EI pode ser causada por diversos MO a depender da exposição de risco do hospedeiro, da evolução temporal da EI – EIA ou EISA – e da característica da válvula – protética ou nativa. Lembrando que os agentes etiológicos mais prevalentes nas EIP tardia se assemelham aos das EI de válvula nativa. Os cocos gram-positivos são os MO de destaque, tanto os arrançados em “cachos”, como os estafilococos, quanto os arrançados em “cadeia”, como os estreptococos.

No entanto, além dos MO mencionados acima, outros agentes etiológicos podem estar implicados no desenvolvimento da EI, inclusive agentes infecciosos não-bacterianos, como fungos, e agentes não-infecciosos, como é o caso específico da endocardite trombotica não-bacteriana (ETNB), conhecida como *endocardite marântica de Libmann-Sacks* de vegetação estéril.

As EI podem ser causadas pelos agentes etiológicos abaixo. A Tabela 2 traz informações importantes sobre este tema.

- **Estafilococos**
 - Coagulase-positivos: *Staphylococcus aureus*;
 - Coagulase-negativos: *Staphylococcus lugdunensis*.
- **Estreptococos**
 - Grupo viridans: *Streptococcus mutans*;
 - Grupo D de Lancefield: enterococos, *Streptococcus gallolyticus*;
 - Grupo B de Lancefield: *Streptococcus agalactiae*;
 - Grupo A de Lancefield: *Streptococcus pyogenes* (raro);
 - *Streptococcus pneumoniae*;
 - Estreptococos nutricionalmente exigentes: *Granulicatellae* e *Abiotrophia*.
- **Bacilos gram-negativos**
 - HACEK spp.
 - **H** *Haemophilus* spp.;
 - **A** *Aggregatibacter* spp.;
 - **C** *Cardiobacterium hominis*;
 - **E** *Eikenella corrodens*;
 - **K** *Kingella* spp.
 - *Coxiella burnetii*;
 - *Bartonella* spp.;

- *Chlamydia psittaci*;
- *Brucella* spp.;
- *Legionella* spp.
- **Bacilos gram-positivos**
 - *Tropheryma whipplei*.
- **Fungos**
 - *Aspergillus* spp.;
 - *Candida* spp.;
 - *Histoplasma capsulatum*.

Os grupos de *elevado* risco para EI estão listados a seguir:

- Pacientes com histórico prévio de EI devido às sequelas valvulares da infecção;
- Pacientes com válvula cardíaca protética;
- Pacientes com cardiopatia congênita, como comunicação interventricular (CIV), comunicação interatrial (CIA), tetralogia de Fallot, persistência do canal arterial (PCA), entre outras, não incluindo valvopatias congênitas isoladas;
- Pacientes em uso de dispositivos de assistência ventricular.

Outras situações como...

- Doença cardíaca reumática;
- Doença valvar degenerativa não-reumática;
- Valvopatias congênitas isoladas;
- Cardiomiopatia hipertrófica;
- Portadores de dispositivos eletrônicos cardioimplantados.

... são consideradas como de risco *intermediário* para EI.

AGENTE ETIOLÓGICO	EXPOSIÇÃO	CULTURA	COMENTÁRIOS
<i>Staphylococcus aureus</i>	Uso de drogas EV Infecção de pele HD/CVC	Positiva	Agente causador mais importante da EIA, EIRAS e EIP precoce, de rápida evolução para sepse. A EIA estafilocócica é a responsável pelos fenômenos clássicos de EI, como êmbolos sépticos, hemorragias subconjuntivais, manchas de Janeway.
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	Infecção de pele HD/CVC	Positiva	Estafilococo coagulase-negativo de padrão diferente dos demais, podendo ser um causador de EIA semelhante a causada pelo <i>S. aureus</i> . Relevante, também, como causa de EIP precoce.
<i>Enterococcus spp.</i>	HPB ITU Neoplasia intestinal	Positiva	Dois espécies são importantes: <i>E. faecalis</i> e <i>E. faecium</i> . <i>E. faecalis</i> é o segundo maior causador de EIA, ficando atrás da EIA estafilocócica, mas que também pode causar a EISA. Válvulas protéticas são bastante acometidas. O <i>E. faecium</i> raramente causa EI, mas quando causa, há elevada taxa de resistência antimicrobiana. Raramente evolui para sepse.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	PAC Meningite Adictos de álcool	Positiva	Costuma acometer etilistas crônicos e tem predisposição pela válvula aórtica, em um fenótipo de EIA, progredindo rapidamente para insuficiência aórtica grave. Quando associada à meningite e PAC, estabelece-se a tríade de Osler ou a síndrome de Austrian.
Estreptococos do grupo <i>viridans</i>		Positiva	Fazem parte da microbiota oral. As principais espécies são <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> e <i>S. milleri</i> . São os principais MO relacionados à EISA.
Estreptococos nutricionalmente exigentes	Condições precárias de higiene bucal	Negativa	Fazem parte da microbiota oral, genital e intestinal. Os gêneros são <i>Granulicatellae</i> e <i>Abiotrophia</i> . São causadores menos frequentes de EISA, mas quando são os responsáveis, o esquema antimicrobiano tende a ser mais prolongado e complexo, já que esses MO costumam ser resistentes aos antibióticos clássicos prescritos para EI estreptocócica clássica.
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	Pólipos intestinais Neoplasia intestinal	Positiva	Fazem parte da microbiota intestinal e costumam ser os MO responsáveis por EISA em pacientes portadores de pólipos ou neoplasias intestinais.
HACEK spp.	Doença periodontal	Negativa	Os BGN do grupo HACEK spp. pertencem à microbiota normal e do trato respiratório alto. São raros agentes de EI. E quando são, tradicionalmente, é de curso subagudo.

<i>Bartonella</i> spp.	Exposição a gatos, pulgas felinas, piolhos, abuso de álcool	Negativa	Duas espécies são relevantes: <i>B. hanselae</i> e <i>B. quintana</i> . A <i>B. hanselae</i> associa-se com a exposição a gatos ou suas pulgas, já <i>B. quintana</i> está relacionada com más condições de moradia, exposição a piolhos ou adicção alcoólica. Exame de PCR da válvula ou de êmbolos é o padrão-ouro.
<i>Brucella</i> spp.	Exposição a laticínios não pasteurizados e/ou contato com bovinos	Negativa	As hemoculturas exigem um tempo prolongado de análise, de cerca de 6 semanas.
<i>Chlamydia psittaci</i>	Exposição a psitacídeos	Negativa	Cultura frequentemente negativa. Existem exames sorológicos disponíveis, mas há alto índice de reação cruzada com a <i>Bartonella</i> spp.
<i>Coxiella burnetii</i>	Área agrícola, laticínios não pasteurizados	Negativa	Bacilo gram-negativo de distribuição mundial. É o MO responsável pela febre Q.
<i>Tropheryma whipplei</i>	Imunossupressão Hepatopatia Uso de álcool	Negativa	Agente causador da doença de Whipple, tipicamente gerando manifestações do TGI, como diarreia, perda de peso, dor abdominal, além de artralgia, miorritmia oculomastigatória, parestesia, ataxia. Pode gerar EI sem manifestações sistêmicas.
Fungos	ATB prolongado Imunossupressão CVC para NPT MPC	Negativa	As EI fúngicas são de difícil tratamento e costumam acometer pacientes com válvula cardíaca protética.

Tabela 2. Relação entre o agente etiológico, provável exposição de risco, resultado da hemocultura e comentários pertinentes no cenário da endocardite infecciosa.

EV: endovenoso; HD: hemodiálise; CVC: cateter venoso central; EIA: endocardite infecciosa aguda; EIRAS: endocardite infecciosa relacionada à assistência à saúde; EIP: endocardite infecciosa de válvula protética; EI: endocardite infecciosa; HPB: hiperplasia prostática benigna; ITU: infecção do trato urinário; PAC: pneumonia adquirida na comunidade; MO: microrganismo; HACEK: Haemophilus spp., Aggregatibacter spp., Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens e Kingella spp.; PCR: reação em cadeia da polimerase; TGI: trato gastrointestinal; ATB: antibioticoterapia; NPT: nutrição parenteral; MPC: marca-passo cardíaco. FONTE: Manual de doenças infecciosas, 2019.

4 | DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de EI baseia-se na combinação entre achados clínicos e dados microbiológicos e/ou de imagem condizentes com a síndrome clínica em questão. A apresentação clínica da EI é variada, sendo um desafio diagnosticar essa doença. Por isso, mais do que conhecer as manifestações sintomáticas, é preciso dominar as características dos pacientes que compõem os *grupos de risco* para EI. Logo acima, você estudou alguns fatores de risco cardíacos. Agora, vamos listar os principais fatores de risco não cardiológicos para EI. São eles...

- Uso de cateter venoso central;

- Pacientes submetidos à hemodiálise (HD);
- Pacientes usuários de drogas injetáveis (UDI);
- Procedimentos cirúrgicos dentários recentes;
- Hospitalização recente;
- Imunossupressão.

No geral, não pensamos em EI em pacientes com estado geral preservado, ou seja, o paciente, normalmente, *não estará bem!* Na maioria das vezes, o paciente já estará em investigação de “algum foco infeccioso silencioso”, já terá feito algum regime antibioticoterápico e não obteve melhora, seu estado febril se encontrará persistente e sem foco aparente, seu comprometimento clínico poderá estar evoluindo para sepse. Juntando-se isso à presença de algum fator de risco – cardiológico ou não – deve-se levantar a hipótese diagnóstica de EI e iniciar a investigação para tal.

Essa regra é de elevada reprodutibilidade para os casos de EI aguda. No entanto, alguns pacientes podem manifestar a forma subaguda e, até mesmo, crônica da doença, dificultando a sistematização propedêutica. Nesses casos, é muito comum que a EI seja confundida com doenças reumatológicas, oncológicas e/ou neurológicas. Por isso, reforçamos aqui a importância de dominar os fatores de risco para essa infecção, pois a existência de um vínculo epidemiológico deve acender o alerta para EI.

De acordo com o Registro Europeu de EI (EURO-ENDO), os principais achados de anamnese e exame físico nos pacientes com EI são, em ordem decrescente de incidência:

- Febre;
- Sopro cardíaco;
- Insuficiência cardíaca congestiva;
- Tosse;
- Tontura;
- Acidente cerebrovascular;
- Choque séptico;
- Síncope;
- Choque cardiogênico.

As clássicas manifestações vasculares, como as lesões de Janeway, e imunológicas, como os nódulos de Osler e as manchas de Roth, ocorrem com menos frequência ao serem comparadas com os achados já mencionados, porém, segundo a nova diretriz sobre o tema, permanecem *comuns*, apesar de serem pouco encontrados na prática clínica. É curioso relatar um fato: esses achados semiológicos são mais vistos nos pacientes com EI de válvula nativa, com quase o dobro de incidência em relação à EIP. A Figura 3 traz mais

informações acerca disso. Além disso, é importante lembrar que crianças, adolescentes e pacientes imunossuprimidos tendem a manifestar a EI de forma atípica, tornando desafiante seu diagnóstico nessas populações.



Figura 3. À esquerda, fundoscopia de olho direito evidenciando as manchas de Roth, que são um fenômeno imunológico da endocardite infecciosa, mais comum na apresentação subaguda da doença e caracteriza-se pela rotura do vaso retiniano e, devido à lesão endotelial, há recrutamento plaquetário, constituindo hemorragias ovaladas com centro esbranquiçado (agregado leucoplaquetário). A imagem central corresponde ao nódulo de Osler, outro fenômeno imunológico da endocardite infecciosa, caracterizado por lesões nodulares, eritematosas e dolorosas, normalmente nas polpas digitais dos quirodáctilos. À direita, estão representadas as lesões de Janeway: máculas palmo-plantares eritematosas, irregulares e dolorosas. Nessa imagem, também é possível observar alguns nódulos de Osler. **FONTE:** Oftalmologia *Case Reports*, 2021 e *MSD Manuals*, 2023.

O grande achado macroscópico da EI é a *vegetação*. Entenda essa vegetação como um aglomerado de MO patogênicos localizado na adjacência das válvulas cardíacas. A cada batimento cardíaco, essa vegetação pode acabar se “deslocando” – o nome técnico para isso seria *embolizando* – e migrar para diversos órgãos. Os eventos de embolização séptica são a principal complicação da EI e os órgãos mais acometidos são evidenciados na Tabela 3, assim como outras complicações que também podem ser encontradas nesses pacientes.

Complicações da EI	Comentários
Embolização séptica*	Cerebral ^v
	Esplênica
	Periférica
	Pulmonar [#]
	Renal
	Coronária
	Hepática
Abscessos perivalvulares	Mais comuns em pacientes com EIP.
Espondilite	Pacientes com dor lombar crônica, sopro cardíaco e fatores de risco para EI devem ser submetidos à investigação para EI, com hemocultura e ecocardiografia.

El: endocardite infecciosa; EIP: endocardite infecciosa de válvula protética; AVCh: acidente vascular cerebral hemorrágico.

‡A embolização séptica, em geral, é mais comum nos portadores de EI de válvula nativa.

‡A embolização cerebral é mais comum nos portadores de EIP. Quando comparada aos indivíduos com EI e dispositivos eletrônicos cardioimplantáveis, essa incidência triplica.

#A embolização pulmonar é consideravelmente mais comum nos indivíduos com EI e dispositivos eletrônicos cardioimplantáveis, chegando a ser 8 vezes mais comum nesses pacientes quando comparada àqueles com EIP e 3 vezes mais comum em relação aos pacientes com EI de válvula nativa.

Tabela 3. Principais complicações encontradas em pacientes com endocardite infecciosa.

FONTE: EURO-ENDO, 2019.

Como vimos, as manifestações clínicas da EI são inespecíficas e, somente com elas, é impossível “bater o martelo” e dizer “tenho certeza: é endocardite!”. Pare e pense... você está diante de uma infecção grave e a antibioticoterapia precoce é a única chance do paciente de ter uma sobrevivida livre de morbidades, logo, achar o *bicho e/ou* ver a *vegetação* são as melhores formas de diagnosticar a EI. Por isso, temos que realizar as *hemoculturas* – para tentar identificar o MO causador – e a ecocardiografia – para tentar identificar o “estrago” feito por esse MO. A hemocultura e a ecocardiografia constituem os pilares da investigação propedêutica da EI.

A hemocultura é um exame que realiza a “cultura do sangue”. O sangue deve ser estéril, portanto, o que se espera são hemoculturas negativas. Guarde essa informação e logo voltaremos nela. Pois então: preferencialmente, deve-se coletar, ao menos, duas amostras sanguíneas periféricas com intervalo de 30 minutos entre elas e antes da administração do antibiótico.

Na maioria das casuísticas estudadas, os MO mais frequentemente isolados são *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. e estafilococos coagulase-negativos, ressaltando-se o recente aumento das culturas com cepas de enterococo. No entanto, nem sempre as hemoculturas isolam algum MO. Agora vamos voltar naquela informação do início do parágrafo anterior: mesmo que esperemos hemoculturas negativas, a ausência de crescimento de algum MO patogênico não deve excluir EI se existir suspeita clínico-epidemiológico-imagiológica. Hemoculturas negativas podem ser explicadas por erros técnicos de coleta e armazenamento das amostras, por antibioticoterapia prévia, mas também por MO de crescimento lentificado, de difícil crescimento ou que exigem meios de cultura distintos dos utilizados habitualmente.

Diante da hipótese diagnóstica de EI e hemocultura negativa, para cada agente causal suspeitado há um roteiro diagnóstico sugerido. Por se tratar de um assunto muito aprofundado e além dos objetivos deste material, não iremos abordá-lo com detalhes. De modo geral, pode-se proceder com a realização de testes sorológicos, uso de meios de

cultura específicos, estudo anatomopatológico, sequenciamento tecidual molecular 16S rRNA (ácido ribonucleico ribossomal), dentre outras metodologias disponíveis. Os principais MO que podem se apresentar com hemoculturas negativas são:

- *Coxiella burnetii*;
- *Brucella* spp.;
- *Bartonella* spp.;
- *Legionella* spp.;
- *Tropheryma whipplei*;
- *Mycobacterium chimaera*;
- *Candida* spp.;
- *Aspergillus* spp.

Dentre os exames de imagem, o ecocardiograma (ECO) – ou ecocardiografia – é o exame de escolha, pois consegue identificar a lesão característica da EI, revelar seus danos estruturais e funcionais, além de ser de fácil realização e pouco custoso. Tomografia computadorizada (TC) cardíaca, TC associada à tomografia por emissão de pósitrons (PET) marcada pelo radiofármaco fluordesoxiglicose (PET/CT – FDG) ou TC por emissão de fóton único (SPECT/CT) são exames que podem auxiliar no diagnóstico. Além disso, tanto a ecocardiografia, quanto as outras modalidades de imagem podem fornecer informações prognósticas relacionadas ao paciente.

O ECO está disponível nas modalidades transtorácica e transesofágica. Ambos podem ser realizados em pacientes com instabilidade hemodinâmica, avaliam o risco de embolização e a resposta do paciente aos antibióticos, monitoram a função das válvulas e as consequências hemodinâmicas de eventuais valvopatias, além de não utilizarem radiação ionizante.

É preciso dizer que o ECO transesofágico tem vantagem sobre o transtorácico na identificação de lesões de EIP, EI relacionada aos dispositivos eletrônicos cardioimplantáveis e na vigência de vegetações pequenas, porém, apesar da menor sensibilidade do ECO transtorácico, sua especificidade é superior tanto na avaliação de EI de válvula nativa, quanto na investigação de EIP. Devido à sua maior disponibilidade, é comum iniciar a investigação de EI com o ECO transtorácico. Se ele evidenciar resultados negativos ou indeterminados e existir elevada suspeita de EI, você deve complementar seu estudo com o ECO transesofágico ou outra modalidade imagiológica disponível. Porém, se a suspeita de EI for em um paciente com dispositivo eletrônico cardioimplantável ou com prótese valvular, recomenda-se o ECO transesofágico como primeira técnica de imagem dada a sua maior sensibilidade.

E em quais situações o ECO pode falhar? Vamos lá!

- O ECO é ruim para avaliação de EI de câmara direita;
- O ECO não tem tanta sensibilidade para detectar alterações perivalvulares;
- O ECO tem limitações na identificação de EI relacionada aos dispositivos eletrônicos cardioimplantáveis. Ele não consegue diferenciar, por exemplo, vegetações de resíduos fibróticos dos eletrodos após a extração do dispositivo;
- O ECO não é capaz de identificar alterações periféricas ou distantes do coração.

Para terminar o estudo do ECO, a pergunta mais importante: quais são as alterações características de EI que ele – e as outras modalidades diagnósticas por imagem – podem encontrar?

- Vegetações: tamanho, localização;
- Abscessos perivalvulares e coleções infectadas;
- Pseudoaneurismas;
- Deiscência parcial de válvula protética;
- Fístula intracardiaca;
- Perfuração de folheto cardíaco.

Foco total agora, pois essa é a parte mais importante deste capítulo!

Recentemente, no ano de 2023, os critérios diagnósticos para EI foram alterados. Até 2023, estavam vigentes os critérios de Duke modificados. No entanto, dada a ampla variedade de manifestações clínicas da EI e a considerável proporção de ECO falso-negativos, em especial nos portadores de EIP, esses critérios foram revistos e são agora chamados critérios de Duke-ISCVID.

Os critérios de Duke-ISCVID são compostos por 2 critérios maiores e 5 critérios menores. Os critérios maiores são representados por...

- Evidência microbiológica de EI;
- Achados de imagem típicos de EI.

...e os critérios menores são representados por:

- Condições predisponentes para EI;
- Temperatura corporal > 38 °C;
- Fenômenos vasculares;
- Fenômenos imunológicos;
- Evidência microbiológica *minor*.

Você deve estar aí refletindo que até agora está idêntico aos critérios antigos. Realmente está. Então, vamos aprofundar um pouco em cada um desses itens que você vai perceber as diferenças. Uma dica: *os achados de imagem são os que mais sofreram*

modificações.

O primeiro critério *major* é a *hemocultura positiva*. Temos 3 possíveis cenários para pontuar nesse critério. Vamos caracterizá-los.

- Duas hemoculturas positivas para MO compatíveis com EI:
 - *Staphylococcus aureus*;
 - Estreptococos do grupo *viridans*;
 - *Enterococcus faecalis*;
 - *Streptococcus gallolyticus*;
 - Grupo HACEK.
- Hemoculturas continuamente positivas com MO compatíveis com EI:
 - Duas ou mais hemoculturas positivas coletadas com, pelo menos, 12 horas de intervalo;
 - Três hemoculturas positivas ou positividade da maioria de 4 hemoculturas, com a primeira e a última coletadas com, pelo menos, 1 hora de intervalo.
- Positivização de única hemocultura ou titulação de IgG de fase I > 1:800 para *Coxiella burnetii*.

Se qualquer um dos três cenários acima evidenciados estiver presente, você deve considerar que seu paciente tem “1 critério *major*” para EI.

O segundo e último critério maior é a evidência de *achados de imagem* compatíveis com EI. Veja que escrevemos “achados de imagem” e, não, “achados do ECO”, porque aqui o ECO não é a única modalidade diagnóstica possível. Podemos ter alterações mostradas pela TC cardíaca, PET/CT – FDG ou SPECT/CT.

Com relação aos critérios menores, temos 5 possíveis. O primeiro critério *minor* é a *predisposição para EI*. Já discutimos isso no início deste capítulo, mas, para um melhor aprendizado, vamos listar novamente os fatores de alto e intermediário risco para EI na Tabela 4. O segundo critério *minor* é a *febre*, definida para esse caso como a temperatura corporal superior a 38 °C.

O terceiro critério *minor* representa os *fenômenos vasculares* que podem estar presentes nos pacientes com EI. Quando discutimos a respeito dos sinais e sintomas da EI, abordamos as lesões de Janeway, mas elas não são as únicas deste grupo. Os fenômenos vasculares podem ser representados por:

- Fenômenos embólicos pulmonares ou sistêmicos;
- Infarto pulmonar ou sistêmico;
- Abscessos pulmonares ou sistêmicos;
- Hemorragias conjuntivais;

- Lesões encefálicas isquêmicas ou hemorrágicas;
- Aneurisma micótico;
- Complicações sépticas osteoarticulares por via hematogênica;
- Lesões de Janeway.

O quarto critério *minor* é a existência de *fenômenos imunológicos*. Já falamos de alguns ao longo do capítulo, mas temos outros também. São eles:

- Nódulos de Osler;
- Manchas de Roth;
- Glomerulonefrite;
- Fator reumatoide positivo.

CRITÉRIOS de Duke-ISCVID **MAJOR**

EVIDÊNCIA MICROBIOLÓGICA

(2) Hemoculturas continuamente positivas com MO compatíveis^v com EI.

(1) Duas hemoculturas positivas para MO compatíveis^v com EI.

Duas ou mais hemoculturas positivas coletadas com, pelo menos, 12 horas de intervalo.

Três hemoculturas positivas ou positividade da maioria de 4 hemoculturas, com a primeira e a última coletadas com, pelo menos, 1 hora de intervalo.

(3) Positivização de única hemocultura ou titulação de IgG de fase I > 1:800 para *Coxiella burnetii*.

ACHADOS DE IMAGEM

Vegetações, abscessos perivalvulares e coleções infectadas, pseudoaneurismas, deiscência parcial de válvula protética, fístula intracardiaca, perfuração de folheto cardíaco.

ECO

TC cardíaca

PET/CT – FDG

SPECT/CT

Critérios de Duke-ISCVID **MINOR**

FATORES PREDISPOANTES

ALTO RISCO

Pacientes com histórico prévio de EI devido às sequelas valvulares da infecção.

Pacientes em uso de dispositivos de assistência ventricular.

Pacientes com válvula cardíaca protética.

UDI

RISCO INTERMEDIÁRIO

Doença valvar degenerativa não-reumática.

Valvopatias congênitas isoladas.

Cardiomiopatia hipertrófica.

Portadores de dispositivos eletrônicos cardioimplantados.

FEBRE*

FENÔMENOS VASCULARES

Embolia, infarto e/ou abscessos pulmonares ou sistêmicos

Hemorragias conjuntivais

Aneurisma micótico

Lesões de Janeway

Lesões isquêmicas ou hemorrágicas cerebrais

Complicações sépticas osteoarticulares, como espondilodiscite

FENÔMENOS IMUNOLÓGICOS

Nódulos de Osler

Manchas de Roth

Glomerulonefrite

Fator reumatoide

EVIDÊNCIA MICROBIOLÓGICA MENOR

Hemocultura positiva que não atende aos critérios maiores.

Sorologia positiva para MO compatível com EI.

MO: microrganismos; EI: endocardite infecciosa; ECO: ecocardiografia; TC: tomografia computadorizada; PET/CT – FDG: tomografia computadorizada associada à tomografia por emissão de pósitrons marcada pelo radiofármaco fluordesoxiglicose; SPECT/CT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; UDI: usuários de drogas injetáveis.

^yMO compatíveis com EI incluem *Staphylococcus aureus*, estreptococos do grupo *viridans*, *E. faecalis*, *S. gallolyticus* e bactérias do grupo HACEK (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium* sp., *Eikenella* sp. e *Kingella* spp.).

[#]Comunicação interventricular (CIV), comunicação interatrial (CIA), tetralogia de Fallot, persistência do canal arterial (PCA), entre outras, não incluindo valvopatias congênitas isoladas.

[†]Febre > 38 °C.

Tabela 4. Critérios de Duke-ISCVID atualizados em 2023 para o manejo da endocardite infecciosa.

FONTE: ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology, 2023.

Por fim – até que enfim – o quinto e último critério *minor*. Esse critério reflete os critérios microbiológicos que não são suficientemente preenchidos para o critério maior, ou seja, são os *critérios microbiológicos minor*. São definidos por 2 cenários.

- Hemocultura positiva que não atende aos critérios maiores;
- Sorologia positiva para MO compatível com EI, desde que não preencha o critério maior já mencionado para *C. burnetii*.

A Tabela 4 reúne todas essas importantes informações sobre os critérios de Duke-ISCVID. Muitos podem pensar que se trata de um acrônimo, mas ISCVID, na verdade, significa *International Society for Cardiovascular Infectious Diseases*.

Após a aplicação de todos os critérios, maiores e menores, temos a possibilidade de 3 conclusões. Você pode classificar a EI em “definida”, quando 2 critérios maiores, 5 critérios menores ou 1 critério maior e, pelo menos, 3 critérios menores forem preenchidos. A EI pode ser “possível” caso haja preenchimento de 1 critério maior e menos de 3 critérios menores ou 3-4 critérios menores. Caso não se classifique a EI em definida ou possível, ela será classificada em “excluída”, tendo você ou não algum diagnóstico alternativo. A Tabela 5 sumariza essa classificação.

CLASSIFICAÇÃO	PONTUAÇÃO
EI definida	2 critérios maiores.
	1 critério maior e, ao menos, 3 menores.
	5 critérios menores.
EI possível	1 critério maior e < 3 menores.
	3-4 critérios menores.
EI excluída	Não são preenchidos os critérios para EI definida ou possível.

EI: endocardite infecciosa.

Tabela 5. Classificação da endocardite infecciosa após a aplicação dos critérios de Duke-ISCVID.

FONTE: ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology, 2023.

5 | PROFILAXIA

Antes de iniciarmos o estudo da profilaxia contra EI, recomendamos que você volte para a seção 2 deste capítulo para revisar as populações de *elevado* risco para EI. Feito isso, você estará apto para entender os conceitos que serão ditos aqui. De forma geral, podemos dividir o estudo profilático contra EI em 3 grandes grupos:

- [1] Pacientes submetidos a procedimentos não-dentários;
- [2] Pacientes submetidos a procedimentos dentários;
- [3] Pacientes submetidos a intervenções cardiovasculares.

O grupo 1 não tem evidências científicas de benefício na profilaxia peri-procedimento. Os grupos 2 e 3 têm robustas evidências de benefícios no esquema profilático peri-procedimento, administrado em dose única de 30-60 minutos antes da intervenção. Os medicamentos de escolha são as aminopenicilinas ou as cefalosporinas. Caso haja histórico de alergia aos beta-lactâmicos, macrolídeos ou as tetraciclinas podem ser prescritos. É importante lembrar que em indivíduos com história de urticária, angioedema ou anafilaxia pós-penicilinas, as cefalosporinas *não* devem ser usadas pelo risco de reação cruzada. A Tabela 6 resume essas informações.

GRUPO	ANTIBIÓTICO	DOSE	TEMPO
População de alto risco sem HMP de alergia	Amoxicilina	2 g VO	30 a 60 minutos antes do procedimento
	Ampicilina	2 g IM ou EV	
	Cefalexina	2 g VO	
	Cefazolina	1 g IM ou EV	
	Ceftriaxona	1 g IM ou EV	
População de alto risco alérgica aos beta-lactâmicos	Azitromicina	500 mg VO	
	Claritromicina	500 mg VO	
	Doxiciclina	100 mg VO	

HMP: histórico mórbido progressivo; VO: via oral; IM: intramuscular; EV: endovenoso.

Tabela 6. Esquema de medicamentos e doses para profilaxia em indivíduos de elevado risco para endocardite infecciosa.

FONTE: ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology, 2023.

REFERÊNCIAS

[1] Victoria D, Nina AM, Suzanne W, Nikolaos B, Margarita B, Haran B, *et al.* ESC Scientific Document Group, 2023. ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM), *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 39, 14 October 2023, Pages 3948–4042, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad193>.

[2] Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Manual de doenças infecciosas. Tradução de Mandell, Douglas and Bennett's infectious disease Essentials. Rio de Janeiro, 2020.

[3] Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, *et al.* Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 132: 1435-1486, 2015.

[4] Servier Medical Art, 2023.

[5] Habib G, Erba PA, Lung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, *et al.* Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2019; 40:3222–3232.

[6] Arora N, Dhibar DP, Bashyal B, Agarwal A. Roth's Spots, a clinical diagnostic clue for Infective Endocarditis. *Perm J*. 2020;24:20.038. doi:10.7812/TPP/20.038

[7] Ikeda MC, Rosa PAC. Escotoma central bilateral como manifestação inicial de endocardite infecciosa. *Oftalmologia Case Reports*. Escola Paulista de Medicina, 2021.