

Diagnóstico da Endocardite Infecciosa

Alfredo José Mansur
São Paulo, SP

Comentaremos o diagnóstico da endocardite infecciosa com base em dados epidemiológicos, anatomopatológicos, clínicos e de exame complementares.

Aspectos epidemiológicos

A prevalência de endocardite infecciosa (EI) na população geral foi estimada entre 14 e 38 casos por milhão de habitantes¹⁻⁵, portanto, é uma doença rara.

A frequência se eleva em portadores de algumas cardiopatias. Na estenose aórtica congênita a prevalência (número de portadores de EI ativa ou doentes com história prévia de endocardite no início do estudo) foi 21,6 por 10.000 pessoas e a incidência (número de novos casos de endocardite bacteriana durante o seguimento) 27,1 por 10.000 pessoas-ano de seguimento. Na estenose pulmonar, a prevalência foi 16,9 e a incidência 0,94, e na comunicação interventricular a prevalência foi 170,7 e incidência 14,5⁶. Verifica-se que, em algumas cardiopatias a frequência é muito superior à da população geral.

O risco de EI se eleva nos portadores de próteses valvares cardíacas. O risco atuarial foi estimado em 5,7% decorridos 60 meses do implante de prótese valvar cardíaca⁷. Em outro estudo, a ocorrência foi de 0,8% por ano ou 66 de 1137 (5,8%) pacientes, ao longo do seguimento médio de 7,5 anos⁸. Viciados no uso de drogas injetáveis se incluem entre os novos pacientes sob maior risco de EI^{9, 10}.

A frequência de EI varia em diferentes hospitais. Registramos 483 episódios de EI entre outubro/78 a julho/91 (média anual de 40,25 casos). Em outros Serviços, a frequência anual variou de 5 a 35 casos/ano¹¹⁻¹⁸.

Assim, a ocorrência de EI varia de acordo com risco da doença em diversos subgrupos da população, com a natureza dos doentes de um hospital ou serviço médico^{13, 19}. Tal diversidade influi na hierarquização da EI no diagnóstico diferencial.

Aspectos anatomopatológicos

A bacteriemia é necessária para causar a EI, mas não é suficiente. Associações de fatores são necessários para

causar a doença²⁰. Provavelmente, o número de fatores envolvidos é grande, e/ou sua ocorrência esporádica, de tal modo que a probabilidade dos fatores necessários para desencadear a doença é pequena, o que explicaria a sua raridade.

A lesão anatomopatológica básica da EI é a vegetação valvar. Na prática, examinamos a sua expressão clínica, decorrente dos mecanismos fisiopatológicos mobilizados pelos microorganismos imersos na vegetação, constituída de fibrina e elementos figurados no sangue, incluindo leucócitos, mas sem vasos para irrigação²¹. Fatores humorais parecem não ter função de prevenir ou controlar a infecção²².

Baseados na fisiopatologia da doença, consideramos que a lesão anatômica é anterior à sua manifestação clínica. Assim, quando atribuímos sintomas de um paciente à EI, implicitamente admitimos a presença da vegetação valvar. Nossa opinião difere de outros autores¹⁸, que asseveram que a vegetação poderia não estar presente no início dos sintomas.

Implicação prática deste conceito é que, na suspeita de EI, sem demonstração ecográfica de vegetação ou achado relevante para o diagnóstico, deve-se evitar o que foi chamado de “tortura de dados”²³. Esta circunstância se verifica quando a heurística²⁴ não orienta o diagnóstico diferencial, mas permanecem manifestações isoladas ou atípicas, e repete-se exaustivamente o ecocardiograma até obter achado “compatível”.

As vegetações são tridimensionais, irregulares na forma, nos bordos, e no perfil. Mais frequentemente sua base é extensa. Como a imagem ecográfica atualmente disponível é bidimensional, podemos ser levados a considerar a vegetação como estrutura de delimitação regular e precisa, com base de sustentação pequena e fica sobre a superfície do endotélio. Para tal impressão colabora o fato de estar sobre superfície valvar que se movimenta durante o ciclo cardíaco.

A evolução da vegetação não é comparável à de outras doenças, nas quais ocorre como regra a extensão local para estruturas vizinhas. A vegetação da EI via de regra não aumenta progressivamente ou indefinidamente. Entretanto, não é necessário que aumente para que a doença seja grave.

Decorre deste fato, que as correlações do tamanho da vegetação com a duração da doença, agente etiológico, risco de embolia, insuficiência cardíaca ou óbito carecem de base²⁵. É difícil definir diferença entre grande-pequena, ou aumento de volume quando estas variações entre os diferentes exames ocorrem em milímetros. Devemos considerar

que há risco de determinar para mais e para menos o tamanho da vegetação em valva aórtica pelo ecocardiograma bidimensional²⁶.

Condições anatômicas ou funcionais similares podem ter expressão clínica diferente. As correlações entre sintomas, sinais e dados obtidos com exames complementares (entre eles o ecocardiograma) devem ser feitas pelo médico que assiste o paciente, a partir de dados clínicos e evolutivos, associados a eventuais exames complementares, e não deve ser feita a partir do exame mas sim da clínica do paciente.

O tratamento antimicrobiano esteriliza a vegetação da presença de microorganismos. Os mecanismos formadores já ocorreram. Os antimicrobianos não provocam a lise de plaquetas, fibrina ou elementos figurados do sangue. Resulta que o tamanho da vegetação não necessariamente se reduz durante o tratamento²⁷, e não deve ser usado como padrão para os controles de cura.

A EI multivalvar é mais rara. Por razões hidrodinâmicas são compreensíveis acometimento da valva mitral em portadores de endocardite aórtica, associadas a jato de refluxo aórtico, ou do septo interventricular, átrio esquerdo e valva tricúspide.

Considero difícil interpretar o relato de casos, como por exemplo dois doentes¹², nos quais um inicialmente apresentava vegetação na valva mitral e outro na valva tricúspide, que na repetição do exame depois de 7 e 4 dias, respectivamente, tiveram vegetação detectada respectivamente nas valvas tricúspide e aórtica.

A expressão morfológica da infecção em valva natural difere da infecção em prótese valvar. As vezes não se forma na prótese valvar a vegetação, principalmente nas próteses biológicas. Vegetação pode aparecer em portadores de doença reumática²⁸, bem como em outras doenças²⁹⁻³¹.

Aspectos clínicos gerais, do diagnóstico e do diagnóstico diferencial

A apresentação clínica da EI não tem manifestação patognomônica⁹. Podem predominar ou iniciar o quadro a síndrome febril, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, embolia, ou manifestações menos comuns. Há casos nos quais o quadro clínico é tão inespecífico que dificulta o diagnóstico¹¹. Por outro lado, a EI é excepcionalmente a causa de febre de origem indeterminada (temperatura diária superior a 38,8°C por tempo superior a três semanas, sem diagnóstico depois de uma semana de investigação)³².

Como princípio geral, trabalha-se para o diagnóstico ser feito e o tratamento iniciado tão breve quanto possível. Entretanto, não se deve precipitar o início do tratamento, por exemplo, antes de obter resultados das

hemoculturas, a não ser nos casos de endocardite aguda. Há casos que podem e devem aguardar. Nestes, a antibioticoterapia não deve ser iniciada antes do resultado da hemocultura. Aguardar 48 ou 72h para identificação do agente etiológico não deve ser considerado retardo para o início do tratamento. Quando não se isola o agente etiológico é mais difícil avaliar a resposta ao tratamento³³, particularmente quando a evolução não é a esperada.

Cabe examinar a definição do portador (suspeito de EI). Não há critérios estabelecidos¹⁸, e variam de paciente para paciente, de médico para médico, de Serviço para Serviço. Sobre a consistência da suspeita é que serão valorizados os demais exames³⁴. Se o critério de suspeita é muito elástico corremos o risco de falso positivos, se muito estrito, de falso negativos. Essa diversidade faz com que a sensibilidade³⁵ e especificidade do ecocardiograma para o diagnóstico da EI sejam difíceis de avaliar. Os diferentes estudos publicados não são comparáveis¹⁸.

Em estudo realizado em nosso meio, em doentes submetidos a tratamento cirúrgico ou necropsia, a sensibilidade do ecocardiograma transtorácico foi 96%, a especificidade 92%, o valor preditivo do ecocardiograma positivo 85% e do negativo 98%³⁶. Entretanto não são representativos do universo dos portadores de EI. Pacientes operados ou submetidos à necropsia representam cerca de 1/3 dos casos³⁷.

É ilustrativa a experiência de estudo recentemente publicado³. Na análise de 559 portadores suspeitos de EI, 107 foram rejeitados: em 46 com outro diagnóstico, 59 eram provavelmente EI, mas os critérios diagnósticos não foram satisfeitos, e não definidos como EI, embora pudessem justificar até o tratamento, em dois o diagnóstico foi excluído na necropsia. Portanto, dos 559 suspeitos de EI, restaram 432²⁰. Tais observações refletem a prática clínica.

A duração dos sintomas antes do diagnóstico varia. Influem a sensibilidade do paciente, a virulência do agente etiológico, a intensidade dos sintomas, a eventual intervenção medicamentosa, e o uso de antimicrobianos, e a decisão do paciente em procurar atendimento médico.

Verificamos que o tempo decorrido entre o início dos sintomas e a hospitalização foi de até 490 dias (média 5978); pacientes procuraram o hospital com até 30 dias de história em cerca de metade dos casos³⁷. Em estudo realizado na Dinamarca, a duração dos sintomas chegou até a 180 (média de 20) dias⁴, e outro realizado na Holanda demonstrou que esse tempo chegou até a 313 (média de 11,5) dias para EI em prótese valvar e de 27 dias para EI em valva natural²⁰. Em endocardite enterocócica a duração dos sintomas variou entre 1,5 a 5 meses³⁸.

Observamos antecedente de manipulação passível de induzir bacteriemia em 141 de 483 (29,2%) episódios de EI. Em outro estudo, o tempo decorrido entre a manipulação passível de induzir a bacteriemia e o início dos sintomas variou de 0 a 175 (média de 28) dias³.

A apresentação inicial de uma doença é freqüentemente mono ou oligosintomática, e podem advir

dificuldades diagnósticas de doenças conhecidas³⁹. Há, nestes casos, necessidade de período de observação e de exames clínicos repetidos.

Este período de observação com exames clínicos repetidos dos doentes não pode ser substituído por nenhum método auxiliar de diagnóstico. Não é recomendável depositar confiança excessiva em métodos complementares em detrimento do exame clínico cuidadoso e repetido⁴⁰.

Em outros casos, os sinais cutâneos podem ser mais úteis para o diagnóstico do que os sinais cardíacos⁴¹. Petéquias podem desaparecer antes mesmo do início do tratamento. Em viciados em droga, o sopro tricúspide, mesmo discreto, e que aumenta com a respiração, pode ser um sinal de acometimento valvar.

Portadores de infecção pelo vírus HIV podem sofrer EI. A apresentação clínica, duração dos sintomas, manifestações clínicas, etiologia e evolução não diferiram nos viciados em drogas com exame sorológico positivo para infecção pelo vírus HIV, em relação aos doentes com exame negativo⁴². Em estudo em nosso meio, a maioria era de viciados em droga, e sofreram acometimento da câmaras cardíacas direitas¹⁷.

Nas recomendações gerais para protocolos de estudo de novas drogas para o tratamento de EI, foram sugeridos os critérios de Von Reyn⁴³. Critérios “possíveis” e “prováveis” são de casos evidentes³⁵ e aceitos em protocolos de avaliação de tratamento⁴³.

Há pacientes que apresentam congestão pulmonar acentuada por disfunção valvar aguda, e que por um certo tempo permanecem assintomáticos ou oligossintomáticos. O padrão radiográfico é exuberante e representa alerta para esta condição⁴⁴. Dor nas costas, intensa a ponto do paciente não conseguir andar, sem calor local foi observada em 15 (7,14%) de 210 doentes estudados¹¹.

O diagnóstico diferencial inclui número grande de doenças, dependendo da manifestação predominante ou da manifestação inicial, ou do conjunto de manifestações. Entre nós, particularmente em jovens, a doença reumática ativa é diagnóstico diferencial importante, quando não são isolados os agentes etiológicos⁴⁵. Por vezes, considerou-se mais prudente administrar antibióticos quando há essa pendência diagnóstica. Entretanto, a doença reumática pode ser fatal²⁸ e omitir o corticóide pode ser deletério.

Aspectos dos exames complementares

Hemoculturas e outros exames - O exame de laboratório mais importante é a hemocultura. Três hemoculturas venosas devem ser colhidas⁴³, de acordo com a necessidade do paciente; se quadro agudo, mais rapidamente (por exemplo uma cultura a cada 15min), e no caso de quadro subagudo pode-se aguardar e colher no

decorrer de horas, ou dias subsequentes^{46,47}.

A cultura positiva é um dos achados mais relevantes para o diagnóstico. Como é possível bacteriemia sem EI, de acordo com o quadro clínico e com o agente etiológico isolado a probabilidade de EI é maior ou menor^{3, 12, 20, 48}. A cultura positiva não significa EI, por exemplo, como pode ocorrer em bacteriemia por *Staphylococcus aureus*¹². *Streptococcus viridans*, estafilococos e enterococos representam até 87% dos agentes isolados^{3, 20, 37}.

Alguns agentes etiológicos como o *Staphylococcus epidermidis*, e os *Streptococcus viridans*, raramente causam bacteriemia constante na ausência de infecção intravascular. Outras bactérias como as gram-negativas e *Brucella* podem causar bacteriemia e raramente EI⁹.

Portadores de prótese valvar e bacteriemia persistente representam situações de difícil diagnóstico. Estudo de 171 portadores de prótese valvar cardíaca e bacteriemia persistente (3 hemoculturas positivas dentre 3 hemoculturas colhidas ou pelo menos 4 hemoculturas positivas), demonstrou que os agentes etiológicos mais frequentes foram *S. epidermidis* e *S. aureus* nos portadores de EI (n=56) ou que vieram a sofrer EI (n=18), e a porta de entrada mais frequente foi cateter venoso central ou ferida cirúrgica contaminada⁴⁸.

Há a possibilidade da ocorrência de germes não habituais, de isolamento mais difícil, mas não são a primeira possibilidade do diagnóstico diferencial do provável agente etiológico em caso de hemoculturas negativas^{18,49-52}. Recomenda-se que em caso de suspeita clínica forte, que o laboratório deve guardar as culturas por até duas semanas¹¹, para isolamento de germes de crescimento lento.

Em casuística de 483 episódios, obtivemos o isolamento do agente etiológico em 417 (86,3%), portanto, a hemocultura foi negativa em 66 (13,7%); em outros estudos frequência de hemoculturas negativas foi 11 de 210 (8,5%) 11, 9 de 120 (7,5%) 18, em 5 de 438 (1,1%) doentes^{3,20}.

Entre as causas de hemocultura negativa foram citados o diagnóstico antes da informação do microorganismo, baixa concentração de bactérias, uso prévio de antimicrobiano, microorganismos de crescimento lento, *Rickettsia* ou *Chlamydia*, fungos, diagnóstico equivocado e técnica bacteriológica inadequada³³.

Atualmente, a maioria dos diagnósticos de EI com hemoculturas negativas e feita com auxílio do ecocardiograma 18. Os autores comentam o risco de “excesso” de diagnósticos 35, e a inclusão do ecocardiograma poderá aumentar a frequência de diagnósticos falso positivos¹⁸. Outros exames de laboratório são geralmente utilizados, como o hemograma, creatinina, glicemia, velocidade de eritrossedimentação, mucoproteínas, eletroforese de proteínas, entre outros. Exames que auxiliam na avaliação funcional do paciente, quantificam o grau de anemia, insuficiência renal etc, mas têm sensibilidade e especificidade diagnóstica limitadas. O mesmo se aplica às provas da fase aguda do soro, que apresentam acentua-

do grau de variação⁵⁵.

O eletrocardiograma pode demonstrar complicações cardíacas da EI, como bloqueio atrioventricular (BAV) persistente nos portadores de abscesso de anel aórtico⁵⁴. Entretanto, devemos lembrar que também pode ser manifestação de doença reumática ativa, e aparecer no decurso da atividade reumática⁴⁵.

A radiografia de tórax pode demonstrar congestão pulmonar, que, por vezes, pode ser heterogênea, múltiplas capacidades alveolares pulmonares de embolia pulmonares sépticas de endocardite de valva tricúspide ou aneurisma micótico pulmonar⁵⁵.

Ecocardiograma - O diagnóstico da EI é clínico. Fundamenta-se no quadro clínico, na bacteriemia persistente, condição predisponente e lesão endocárdica³⁵. O ecocardiograma permite detectar ecos anômalos, mas não prova o diagnóstico de EI: ele é considerado complementar ao quadro clínico e às hemoculturas, mas não os substitui⁵⁶.

Como a probabilidade de um exame revelar uma alteração (por exemplo, vegetação) depende da probabilidade pré-teste da vegetação estar presente⁵⁷, a contribuição do ecocardiograma depende da probabilidade da EI estar presente^{34, 58}. Quando a suspeita clínica não é forte, não acrescenta. Por exemplo, uma massa ecogênica intracárdica é classificada de trombo em doentes sem infecção, e de vegetação na presença de febre prolongada⁵⁶. Em exames de peças de necropsia, há por vezes dúvida no diagnóstico diferencial de lesão vegetante, sendo necessário o exame histológico. Para alguns autores, ênfase excessiva no ecocardiograma pode ser diminuição da atenção para dados do exame físico³⁵. Novas tecnologias não devem prevalecer sobre dados do exame clínico do doente³⁵.

A inclusão do ecocardiograma como auxílio diagnóstico da EI foi sugerida anteriormente⁵⁹. Entretanto, comitês que examinaram os critérios diagnósticos posteriormente, conceituaram o diagnóstico da EI com base em dados clínicos e hemoculturas, e não incluíram o ecocardiograma⁴³. Recomendaram-no para avaliação hemodinâmica, detectar vegetações valvares e abscessos miocárdicos⁴³, e argumentou-se que os achados ecocardiográficos dependem do método, equipamento e examinador e, por isso, não devem ser usados como critério diagnóstico⁴³.

Mais recentemente, o interesse na contribuição do ecocardiograma para o diagnóstico ressurgiu e foi sugerida a inclusão de critérios ecocardiográficos para o diagnóstico^{10,60}. Foram incluídos entre critérios maiores a vegetação, seja sobre estrutura natural, seja sobre prótese valvar (base morfológica da doença), abscesso ou deiscência de prótese (complicações), e entre critérios menores “achado consistente com endocardite diferente dos citados anteriormente”.

Nesses critérios são aglutinados dados de diferen-

te consistência clínica: massas intracárdicas identificadas sobre estrutura natural - vegetação; e sobre estruturas protéticas, nas quais a identificação é menos exata. No mesmo valor diagnóstico são incluídos complicações graves como abscessos ou deiscência de prótese. Informações de “consistente com, sugestivo de” são difíceis de interpretar, têm alto grau de imprecisão³⁵ e variação interobservador e intra-observador. Além disso, os critérios não foram validados para diferentes grupos de doentes, como os idosos com alterações valvares degenerativas.

A presença de “massas” valvares não é necessariamente igual a vegetação, endocardite ativa, embolia, ou necessidade de tratamento cirúrgico⁶¹. Há achados anormais nas valvas cardíacas (cicatriz, calcificação, degeneração mixomatosa) que podem ser interpretados como vegetação³⁴.

Tivemos oportunidade de examinar portadores de síndrome febril e espessamento valvar no ecocardiograma que na evolução revelaram-se tireoidite subaguda, doença de Still, hipertireoidismo, vasculite do tipo da doença do soro, achados degenerativos como calcificação. Em outra ocasião, a rotura de corda mitral em portador de prolapso valvar mitral foi cogitada inicialmente como evidência de EI; hemoculturas negativas posteriormente comprovaram que não se tratava de EI.

Concordamos com a ponderação recente de Von Reyn³⁵: não há razão para revisar ou modificar o paradigma básico de diagnóstico da EI - as quatro características básicas devem ser mantidas: doença predisponente, bacteriemia persistente, manifestações vasculares e lesão endocárdica (e aqui seriam incluídos os dados ecocardiográficos)³⁵. A nona edição da Nomenclatura e Critérios Diagnósticos de Doenças do Coração e dos Grandes Vasos, de *New York Heart Association*⁶² incluiu o ecocardiograma neste contexto.

Ecocardiograma transtorácico (ETT) - Deve ser feito em todos os doentes com suspeita ou com diagnóstico de EI³⁴ e, em nossa casuística, permitiu identificar vegetações em 225 de 257 (88,5%) portadores de EI em valva natural, portanto, na maioria dos casos. A frequência do achado de vegetações foi menor nos portadores de EI em prótese valvar: vegetações foram identificadas em 48 de 89 (53,9%) doentes.

Um contingente atual de doentes sob risco é representado pelos viciados em drogas injetáveis por via endovenosa. Em doentes sem bacteriemia ou radiografia de tórax com múltiplos infiltrados de embolias múltiplas, o ETT não acrescentou informação para o diagnóstico da EI. Foi sugerido para o viciado em droga endovenosa, com suspeita de EI, submeter-se a ETT quando há múltiplos infiltrados pulmonares na radiografia do tórax ou bacteriemia⁶³.

Em estudo mais recente, de 121 viciados em drogas injetáveis por via endovenosa e com febre, a EI foi diagnosticada em 16 dentre os 51 doentes hemoculturas

positivas; em 21 foi feito diagnóstico de outra localização e em 14 nenhuma localização pôde ser encontrada. Portanto, 16 de 121(13%) doentes apresentavam EI. O diagnóstico determina a duração da antibioticoterapia)¹².

As características da vegetação no ETT não permitiram definir risco de embolia^{64, 65}. Em nossa observação, a frequência de vegetações detectadas no ETT não diferiu nos pacientes que sofreram embolia, em relação aos que não sofreram embolia⁶⁶. Embolias arteriais sistêmicas são freqüentes em estudos de necropsia⁶⁷. Curiosamente, a observação clínica demonstra que o risco de embolia diminui no decorrer do tratamento⁶⁶. É possível que ocorram embolias durante o tratamento sem repercussão clínica relevante, e sem significar falha do tratamento.

Ecocardiograma transesofágico (ETE) - Aprimorou a capacidade de exame das estruturas cardíacas, mas é invasivo. Assim, compartilhamos a opinião de autores que não o recomendam de rotina nos doentes com suspeita, ou portadores de EI^{34,68}, diferentemente de outros que o recomendam rotineiramente⁶⁹.

A melhor definição obtida com o ETE suscitou a possibilidade de ser usado no sentido de afastar EI. O ETE não deve ser usado para excluir o diagnóstico de EI^{34,70}. O mesmo vale para hemocultura e exame clínico. Por outro lado, há estudos que consideram que em pacientes com EI em valva natural, o ETE negativo virtualmente exclui EI. No caso de prótese diminui a probabilidade, mas não exclui⁷¹. Nem sempre o ETE é superior: ele não supera o ETT para detectar vegetação em valva tricúspide⁶⁸.

Uma colaboração especialmente importante é a bacteriemia persistente em portadores de marcapasso car-

díaco, muitos dos quais de idade avançada, inclui o diagnóstico diferencial de EI. O ETE, estudado em 10 doentes, permitiu a identificação de imagens anômalas em 5 casos nos quais não havia sido detectado no ETT⁷² e, nestas condições, a indicação do ETE deve ser feita.

A identificação de abscesso de anel valvar é contribuição relevante e muito importante, e sua suspeita clínica, na ausência de identificação pelo ETT, deve ser critério de identificação do ETE. São considerados fatores de risco para abscesso valvar a infecção em prótese, a febre persistente, a endocardite da valva aórtica, principalmente por *Staphylococcus aureus* e o BAV³⁴.

Auspiciosamente, por vezes a possibilidade do acompanhamento de algumas estruturas no ecocardiograma pode favorecer o tratamento clínico, exatamente pela possibilidade de seguimento⁷³.

Para finalizar, foi notável o progresso recente obtido no manuseio de portadores de EI. Do ponto de vista diagnóstico, o melhor conhecimento epidemiológico e das bases morfológicas, do quadro clínico, o aprimoramento dos métodos laboratoriais de cultura de microorganismos e dos métodos de imageamento cardíaco, especificamente o ecocardiograma adicionaram conhecimentos relevantes sobre a doença. Os métodos de prática mais recentes não substituíram os conhecimentos anteriores, mas a eles se somaram, potencializaram sua aplicação, suscitaram novas indagações e novas propostas para o tratamento dos doentes.

1. Griffin MR, Wilson WR, Edwards WD, O'Fallon WM, Kurland LT - Infective endocarditis. Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1981. JAMA 1985; 254: 1199-202.
2. Skehan JD, Murray M, Mills PG - Infective endocarditis: incidence and

Referências

- mortality in the North East Thames region. Br Heart J 1989; 59: 62-8.
3. Van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF - Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. I. Patient characteristics. Arch Intern Med 1992;152: 1863-8.
4. Nissen H, Nielsen PF, Frederiksen M, Helleberg C, Nielsen JS - Native valve infective endocarditis in the general population: a 10-year survey of the clinical picture during the 1980s. Eur Heart J 1992;13: 872-7.
5. Delahaye F, Goulet V, Lacassin F et al - Epidemiologie de l'endocardite infectieuse en France en 1991. Arch Mal Coeur 1993; 86: 1801-6.
6. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ et al - Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis or ventricular septal defect. Circulation 1993; 87(suppl I): 1121-6.
7. Calderwood SB, Swinski LA, Karchmer AW, Waternaux CM, Buckley MG - Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. Circulation 1985; 72: 31-7.
8. Grover FL, Cohen DJ, Oprian C et al - Determinants of occurrence of and survival from prosthetic valve endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;108: 207-14.
9. Bush LM, Johnson CC - Clinical Syndrome and Diagnosis. In: Kaye D, ed - Infective Endocarditis. 2nd ed. New York: Raven Press 1992: 99-115.
10. Durack DT, Lukes AS, Bright DK, and the Duke Endocarditis Service - New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Am J Med 1994; 96: 200-9.
11. Watanakunakorn C, Burkert T - Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980-1990. A review of 210 episodes. Medicine 1993; 72: 90-102.
12. Weisse AB, Heller DR, Schimenti RJ, Montgomery RL, Rajendra K - The febrile parenteral drug user: a prospective study in 121 patients. Am J Med 1993; 94: 274-80.
13. Venezia FR, Westenfelder GO, Cook FV, Emmerman J, Phair JP - Infective endocarditis in a community hospital. Arch Intern Med 1982; 142: 789-92.
14. Lowes JA, Williams G, Tabaqchali S et al - 10 years of infective endocarditis at St. Bartholomew's Hospital: analysis of clinical features and treatment in relation to prognosis and mortality. Lancet 1980;1:133-6.
15. Witchitz S, Reidiboy M, Bouvet E, Wolff M, Vachon F - Evolution des facteurs pronostiques de l'endocardite infectieuse sur une période de 16 ans. À propos de 471 observations. Arch Mal Coeur 1992; 85: 959-65.
16. Chen SCA, Dwyer DE, Sorrel TC - A comparison of Hospital and community acquired infective endocarditis. Am J Cardiol 1992; 70: 1449-52.
17. Marinho SF, Paula Neto JB, Andrade MOSR et al - Endocardite infecciosa em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida. Rev Bras Med 1993; 50:937-42.
18. Ali AS, Trivedi V, Lesch M - Culture negative endocarditis - a historical review and 1990s update. Progr Cardiovasc Dis 1994; 37: 149-60.
19. Steckelberg JM, Melton JL III, Ilstrup DM, Rouse MS, Wilson WR - Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis. Am J Med 1990; 88: 582-8.
20. Van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF - Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. II. Antecedent procedures and use of prophylaxis. Arch Intern Med 1992;152: 1869-73.
21. Freedman LR, Valone Jr J - Experimental infective endocarditis. Progr Cardiovasc Dis 1979; 22: 169-80.
22. Phair JP, Clarke J - Immunology of infective endocarditis. Progr Cardiovasc Dis 1979; 22: 137-44.

23. Mills JL - Data torturing. *N Engl J Med* 1993; 329: 1196-9.
24. Kassirer JP - Diagnostic reasoning. *Ann Intern Med* 1989; 110: 893-900.
25. Lutas EM, Roberts RB, Devereux RB, Prieto LM - Relation between the presence of echocardiographic vegetations and the complication rate in infective endocarditis. *Am Heart J* 1986; 112: 107-13.
26. Kinney EL, Wright II RJ - Aortic valve vegetations: examples of overestimation and underestimation of disease by two dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1987; 113: 1248-50.
27. Tice FD, Heinle SK, Lukes AS, Nicely LM, Durack DT, Kisslo J and the Duke Endocarditis Service - Are serial echocardiograms useful in patients with infective endocarditis? *Circulation* 1993; 88(Part 2):I-206.
28. Velloso LGC, Mansur AJ, Grinberg M, Assis RVC - Doença reumática ativa fatal. Estudo de 13 casos de necropsia. *Arq Bras Cardiol* 1991; 56: 269-73.
29. Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, Siegel RJ - Non bacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J* 1987; 113: 773-84.
30. Lopes LA, Fishbein MC, Siegel RS - Echocardiographic features of non bacterial thrombotic endocarditis. *Am J Cardiol* 1987; 59: 478-80.
31. Blanchard DG, Ross RS, Dittrich HC - Non bacterial thrombotic endocarditis. Assessment by transesophageal echocardiography. *Chest* 1992; 102: 954-56.
32. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers - Fever of unknown origin in the 1980s. An update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med* 1992; 152: 51-5.
33. Gray IR - Rational approaches to the treatment of culture- negative infective endocarditis. *Drugs* 1991; 41: 729-36.
34. Chambers HF - Transesophageal echocardiography in endocarditis. *Chest* 1994; 105: 333-34.
35. Von Reyn CF, Arbeit RD - Case definitions for infective endocarditis. *Am J Med* 1994; 96: 220-2.
36. Ortiz J, Grinberg M, Mansur A et al - Confirmação anatomopatológica do valor da ecocardiografia no diagnóstico da endocardite infecciosa. *Arq Bras Cardiol* 1983; 41: 379-84.
37. Mansur AJ, Grinberg M, Gallucci SDD, Bellotti G, Jatene A, Pileggi F - Endocardite infecciosa: análise de 300 episódios. *Arq Bras Cardiol* 1990; 54: 13-21.
38. Megran DW - Enterococcal endocarditis. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 63-71.
39. Kirch W, Schafil C - Reflection on misdiagnosis. *J Intern Med* 1994; 235: 399-404.
40. Goowin JF - The challenge and the reproach of infective endocarditis. *Br Heart J* 1985; 54: 115-18.
41. Proudfil WL - Skin signs of infective endocarditis *Am Heart J* 1983; 106: 1451-3.
42. Nahass RG, Weinstein MP, Bartels J, Gocke DJ - Infective endocarditis in intravenous drug users: a comparison of human immunodeficiency virus type I negative and - positive patients. *J Infect Dis* 1990; 162: 967-70.
43. Wilson WR, Gilbert DN, Bisno AL et al - Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1992; 15(suppl 1): S89-S95.
44. Mansur AJ, Grinberg M, Lopes EA, Macruz R, Pileggi F - Acquired ventricular septal defect and tricuspid valve disruption as a complication of infective endocarditis of the aortic valve. *J Cardiovasc Surg* 1983; 24: 669-71.
45. Guidelines for the Diagnosis of Rheumatic Fever: Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the Council on the Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *JAMA* 1992; 268: 2069-73.
46. Washington JA II, Ilstrup DM - Blood cultures: issues and controversies. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 792-802.
47. Mendes CMF, Décourt LV, Grinberg M - Hemocultura em portadores de endocardite infecciosa. Normas atuais e nossa experiência. *Arq Bras Cardiol* 1989; 53: 75-79.
48. Famg G, Keys TF, Gentry LO et al - Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteremia. A prospective, multicenter study. *Ann Intern Med* 1993; 119: 560-67.
49. Drancourt M, Mainardi JL, Brouqui P et al - Bartonella (Rochalimae) quintana endocarditis in three homeless man. *N Engl J Med* 1995; 332: 419-23.
50. Tompkins LS, Roesser B, Redd S, Markowitz L, Cohen M - Legionella prosthetic valve endocarditis. *N Engl J Med* 1988; 318: 530-35.
51. Jorge SC, Gondim FAA, Armoni AS, Zamoarano MM, Garcia DO, Sousa JEMR - Endocardite por *Mycobacterium chelonae* em prótese valvular. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63: 121-5.
52. Shapiro DS, Kenney SC, Johnson M, David CH, Knight ST, Wyrich PB - *Chlamydia psittaci* endocarditis diagnosed by blood cultures. *N Engl J Med* 1992; 326: 1192-5.
53. Mansur AJ - Endocardite Infecciosa. In: Barretto ACP, Sousa AGMR - Atualização e Reciclagem. ed. SOCESP Cardiologia. São Paulo: Atheneu 1994: 455-65.
54. Dinubile MJ, Calderwood SB, Steinhaus DM, Karchmer AW - Cardiac conduction abnormalities complicating native valve active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1213-17.
55. Mansur AJ, Grinberg M, Leão PP, Chung CV, Stolf NAG, Pileggi F - Extracranial mycotic aneurysms in infective endocarditis. *Clin Cardiol* 1986; 9: 6572.
56. Mügge A - Echocardiographic detection of cardiac valve vegetations and prognostic implications. *Infect Dis Clin N Am* 1993; 7: 877-98.
57. Diamond GA, Forrester JS - Clinical trials and statistical verdicts: probable grounds for appeal. *Ann Intern Med* 1983; 98: 385-94.
58. Stratton JR, Werner JA, Pearlman A, Janko CL, Kliman S, Jackson MC - Bacteremia and the heart. Serial echocardiographic findings in 80 patients with documented of suspected bacteremia. *Am J Med* 1982; 73: 851-8.
59. Grinberg M, Ortiz J, Mansur AJ et al - Valor do binômio hemocultura/ecocardiograma no diagnóstico da endocardite infecciosa. *Rev Lat Cardiol* 1982; 3: 469-72.
60. Bayer AS, Ward JJ, Ginzton LE, Shapiro SM - Evaluation of new clinical criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Am J Med* 1994; 96: 211-19.
61. Reid CL, Rabimtoola SH - Infective endocarditis: role of echocardiography, cardiac catheterizations and surgical intervention. *Mod Conc Cardiovasc Dis* 1986; 55: 16-19.
62. The Committee of the New York Heart Association - Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9ª ed. Boston: Little Brown 1994:19.
63. Dubois RW, Ginzton LE - Role of echocardiography in suspected infective endocarditis in intravenous drug abusers. *Am J Cardiol* 1986; 58: 649-50.
64. Asséf JE, Pontes Jr SC, Gimenez VML et al - Endocardite infecciosa. Estudo doppler-ecocardiográfico prospectivo. *Arq Bras Cardiol* 1990; 55: 19-25.
65. Heinle S, Wildemman N, Harrison JK, Waugh R, Bashore T, Nicely LM, Durack DT and the Duke Endocarditis Service - Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1994; 74: 799-801.
66. Mansur AJ, Grinberg M, Tarasoutchi F, Luz P - Emboli in infective endocarditis: frequency, recurrences and time-related decrease after beginning of antibiotic therapy. *Circulation* 1994; 90: I121.
67. Grinberg M, Yamano JS, Lopes EA et al - Aspectos anatomopatológicos da endocardite infecciosa: análise de 80 casos submetidos à necropsia. *Arq Bras Cardiol* 1980; 35: 403-11.
68. Grayburn PA - Clinical applications of transesophageal echocardiography. *Am J Med Sci* 1994; 307: 151-61.
69. Khanderia BK - Suspected bacterial endocarditis: to TEE or not to TEE. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 222-4.
70. Sochowski RA, Cham KL - Implication of negative results on a monoplane transesophageal echocardiographic study in patients with suspected infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 216-21.
71. Lowry RW, Zoghbi WA, Baker WB, Wray RA, Quiñones MA - Clinical impact of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1994; 73: 1089-91.
72. Vilacosta I, Sarriá C, San Roman JA et al - Usefulness of transesophageal echocardiography for diagnosis of infected transvenous permanent pacemakers. *Circulation* 1994; 89: 2684-7.
73. Bruss J, Jacobs LE, Kotler MN, Ioli AW - Utility of transesophageal echocardiography in the conservative management of prosthetic valve endocarditis. *Chest* 1992; 102: 1886-8.