

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Endocardite por *Serratia marcescens*: relato de um caso clínico e revisão da literatura

A complicated case of Serratia marcescens infective endocarditis

/ R. Queirós¹ / A. I. Barreira¹
/ M. Dinis Mesquita¹ / A. Oliveira e Costa¹
/ J. Vaz Cunha¹ / F. Guimarães¹

¹ Serviço de Medicina Interna, Hospital de Vila Real – Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro

Correspondência:

Rita Queirós
Urbanização “O Professor”, Rua Professor Manuel
Gonçalves Grilo, n.º 87, 5000-402 Vila Real
Tlf.: (+351) 925088590
Email: ritareiqueiros@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
18/07/2019

Artigo aceite para publicação em
16/10/2019

/ Resumo

Introdução: A endocardite infecciosa por *Serratia marcescens* é uma entidade rara e frequentemente fatal que apresenta uma relação histórica com a toxicofilia endovenosa. Nas últimas décadas a maioria dos casos tem-se referido a doentes com morbilidades crónicas que procuram cuidados de saúde. Quando envolve válvulas de localização esquerda, apresenta alta frequência de episódios embólicos, destruição valvular e refratariedade à terapêutica médica isolada. Cirurgia valvular associada à antibioterapia tem sido recomendada como pedra basilar do tratamento.

Caso clínico: Os autores reportam o caso de um utilizador de drogas endovenosas com endocardite infecciosa da válvula mitral por *Serratia marcescens*. Este caso foi complicado por embolização cerebral e esplénica, mas apresentou evolução clínica favorável apenas sob antibioterapia.

Conclusão: É expectável um maior número de casos de endocardite infecciosa por este agente no futuro, com o aumento da população cronicamente doente frequentemente exposta aos serviços de saúde. Ainda não existe recomendação específica sobre a melhor opção antimicrobiana.

Palavras-chave: Endocardite infecciosa; *Serratia marcescens*; Embolização séptica

/ Abstract

Introduction: *Serratia marcescens* infective endocarditis is a rare and often fatal entity which presents a historical relationship with intravenous drug use. In the last decades, most of case-reports are related to patients affected by a sort of chronic morbidities who seek healthcare. When left-sided it presents a high rate of embolic events, valve destruction and refractoriness to isolated medical therapy. Valve surgery associated to antibiotic therapy has been recommended as the cornerstone of management.

Case report: The authors report a case of an intravenous drug addict with mitral valve infectious endocarditis by *Serratia marcescens*. This case was complicated with cerebral and splenic embolization but had favorable clinical evolution under antibiotic therapy alone.

Conclusion: It is expected a higher number of cases of infectious endocarditis by this agent in the future with the increase of chronically ill population frequently exposed to healthcare services. There is currently no specific recommendation of the best antimicrobial option.

Keywords: Infective endocarditis; *Serratia marcescens*; Septic embolization

/ Introdução

A endocardite infecciosa (EI) por *Serratia marcescens* é uma entidade rara e frequentemente fatal¹. Historicamente foi considerada responsável por casos de EI em utilizadores de drogas endovenosas (UDEV), após surtos ocorridos nos anos setenta do século passado na Baía de São Francisco nos Estados Unidos^{2,3}. Desde então a maioria dos casos reportados associa-se a doentes com morbilidades médicas crónicas ou submetidos a cirurgia cardíaca, que regularmente contactam com cuidados de saúde diferenciados^{1,4,5}. Apresenta predominio de envolvimento valvular esquerdo, alta frequência de episódios embólicos, destruição valvular e refratariedade à terapêutica médica isolada^{1,2}. Recomenda-se consideração precoce de cirurgia cardíaca de substituição valvular associada à terapêutica antibiótica como pedra basilar no tratamento⁶. Nos referidos surtos, a taxa de mortalidade em doentes tratados apenas com antibioterapia atingiu os 90% na EI de válvulas esquerdas, em especial devido a insuficiência cardíaca (IC) ou embolia cerebral^{2,3}. Nos casos de EI por *Serratia* relatados nas últimas décadas, a mortalidade desceu significativamente, mas mantém-se acima de um quinto¹.

/ Caso clínico

Homem de 45 anos com história de toxicod dependência endovenosa de heroína e cocaína, atualmente em programa de substituição com metadona e com suspeita de manter consumos ativos, recorreu ao Serviço de Urgência por febre intermitente com três semanas de evolução, associada a astenia e mialgias, sem sintomas focalizados. Dos antecedentes, destaque para infeção por

vírus da hepatite B resolvida após seroconversão espontânea e infeção crónica por vírus da hepatite C tratada com peginterferão alfa e ribavirina com erradicação virológica. Apresentava IC de etiologia valvular com classe funcional I da *New York Heart Association* (NYHA) com fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada e insuficiência da válvula mitral (IVM) de grau ligeiro após dois episódios remotos de EI (o primeiro aos 23 anos, por *Staphylococcus aureus*, e o segundo aos 26 anos, por *Streptococcus mitis*).

À admissão encontrava-se febril (temperatura 41°C), com mau estado geral, pálido e hipotenso; a auscultação cardíaca evidenciava um sopro holossistólico grau III/VI de maior intensidade no foco mitral com irradiação axilar (assumido no contexto dos episódios prévios de EI), sem outras alterações relevantes ao exame objetivo. Analiticamente apresentava anemia normocítica normocrómica, leucocitose com neutrofilia, elevação das enzimas de colestase hepática e da proteína C reativa (Quadro I); exame sumário de urina sem leucocitúria. Realizou telerradiografia de tórax, sem alterações pleuro-parenquimatosas (inclusive imagens sugestivas de consolidação ou derrame pleural) ou da silhueta cardíaca. A ecografia abdominal revelou hepatomegalia homogénea e esplenomegalia heterogénea. Após colheita de hemoculturas (HC), urocultura e marcadores serológicos microbianos (Quadro I), iniciou empiricamente ceftriaxona 2g 24/24h e foi admitido no serviço de Medicina Interna para investigação de febre de foco indeterminado.

Ao segundo dia de internamento, apresentou agitação psicomotora, inicialmente interpretada como provável síndrome de privação. No dia seguinte observou-se deterioração do estado de

QUADRO I – RESULTADOS ANALÍTICOS

HEMOGRAMA		VALORES DE REFERÊNCIA
Hemoglobina (g/dL)	9,22	13 – 18
Leucócitos/uL	11800 (84,6% neutrófilos)	4000 – 11000
Plaquetas/uL	252000	150000 – 400000
BIOQUÍMICA		
Glicose (mg/dL)	87	74 – 106
Ureia (mg/dL)	38	<50
Creatinina (mg/dL)	0,8	0,7 – 1,3
Sódio (mEq/L)	131	135 – 147
Potássio (mEq/L)	4,8	3,7 – 5,1
AST (U/L)	44	<40
ALT (U/L)	36	<41
G-GT (U/L)	420	10-49
Fosfatase alcalina (U/L)	394	40-130
Desidrogenase láctica (U/L)	364	135 – 225
Bilirrubina total (mg/dL)	0,6	<1,2
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,2	<0,3
Proteína C reativa (mg/dL)	21,7	<0,5
Pró-BNP (pg/mL)	401,3	<120
EXAME SUMÁRIO DE URINA		
Nitritos	Negativos	
Leucócitos/campo	5 – 10	2 – 3
Eritrócitos/campo	0 – 2	0 – 2
SEROLOGIAS		
Antigénio HBs	Não reativo	
Anticorpo Anti HBc	Reativo	
Anticorpo Anti HCV	Reativo	
ARN VHC	Não detetável	
Anticorpo VIH1 e 2	Não reativo	
Sífilis	Não reativo	
Atc. <i>Citomegalovirus</i>	IgG reativo, IgM não reativo	
Atc. <i>Virus Epstein-Barr</i>	IgG reativo, IgM não reativo	
Atc. <i>Rickettsia conorii</i>	IgG reativo, IgM não reativo	
Reação de <i>Widal</i>	Negativa	
Reação de <i>Wright</i>	Negativa	
Toxoplasmose	IgG reativo, IgM não reativo	
Leishmania	IgG e IgM não reativo	
Leptospira	IgG e IgM não reativo	
HEMOCULTURAS (admissão)	<i>Serratia marcescens</i> (4 frascos positivos)	
UROCULTURA (admissão)	<i>Serratia marcescens</i>	
HEMOCULTURAS (D4 internamento)	<i>Serratia marcescens</i> (4 frascos positivos)	
HEMOCULTURAS (D21 internamento)	Negativas	

consciência com prostração e aparecimento de sinais meníngeos. Realizou tomografia computadorizada (TC) craniocéfálica que mostrou múltiplas hipodensidades corticossubcorticais parietotemporais bilaterais sugestivas de lesões isquêmicas recentes (Fig. 1) e depois punção lombar, exibindo o líquido leucorraquia e proteinorraquia aumentadas (Quadro II). Posteriormente, a ressonância magnética cerebral confirmou múltiplos enfartes embólicos sem território arterial definido e com

componente hemorrágico associado (Fig. 2). Efetuou ecocardiograma, que identificou na válvula mitral duas vegetações na face auricular do folheto posterior, a maior com 11 mm de dimensão, e uma perfuração da comissura anterolateral. A TC abdominal mostrou áreas hipocaptantes periféricas sugestivas de enfartes esplênicos (Fig. 3). Isolou-se *Serratia marcescens* nas HC. Ante o diagnóstico de EI com embolização cerebral e esplênica,



Figura 1 – TC Craniocéfálica: Hipodensidades corticossubcorticais parietotemporais

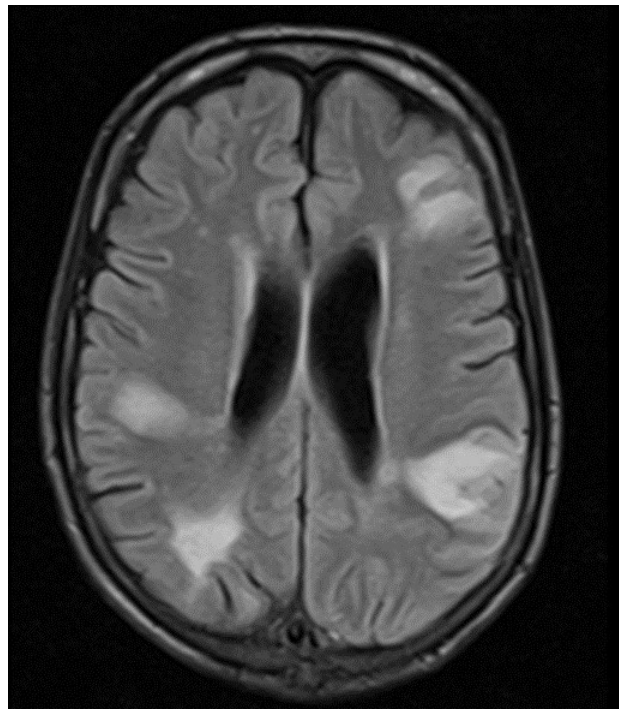


Figura 2 – RMN Cerebral: Múltiplas lesões corticossubcorticais em localização frontal à esquerda, temporal e parietal bilateralmente e occipital direita, emitindo hipersinal em T2

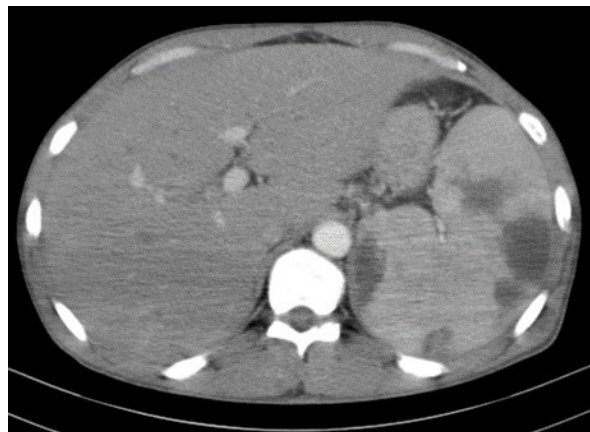


Figura 3 – TC Abdominal: No baço identificam-se áreas hipocaptantes periféricas sugestivas de múltiplos enfartes esplênicos

QUADRO II – ANÁLISE DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO		
Leucócitos/uL	210	0 – 5
Mononucleares	60%	
Polimorfonucleares	40%	
Glicose (mg/dL)	52	40 – 76
Proteínas (g/L)	0,79	<0,45
Exame bacteriológico	Negativo	
Exame micológico	Negativo	
Exame micobacteriológico	Negativo	
Pesquisa direta de B.A.A.R	Negativo	
ADN <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Negativo	

iniciou ceftazidima e gentamicina, segundo antibiograma, que cumpriu durante quatro semanas com recuperação. O ecocardiograma de controlo à terceira semana de antibioterapia dirigida demonstrou resolução das vegetações, manutenção da perfuração previamente descrita e agravamento da IVM com jato de regurgitação de grau moderado. A infeção foi resolvida apenas com antibioterapia. Manteve-se estável e assintomático sem necessidade de fármacos cardiotrópicos e sem sinais de IC, pelo que não necessitou de cirurgia valvular durante o internamento.

Um mês depois foi reavaliado em ambulatório, tendo-se constatado estabilidade clínica com apirexia sustentada e ausência de recidiva de sintomas. Repetiu HC, que foram negativas, e ecocardiograma, que documentou ausência de imagens sugestivas de vegetações ou sinais de agravamento da IVM.

Atualmente, cerca de 24 meses após o evento agudo, o doente mantém-se assintomático com IC em classe funcional I da NYHA, sob estratégia de vigilância clínica e ecocardiográfica, não se tendo verificado até ao momento necessidade de intervenção cirúrgica valvular.

/ Discussão/Conclusão

A *Serratia marcescens* é um bacilo Gram-negativo pertencente à família das *Enterobacteriaceae*⁵. Apesar de difundida no meio ambiente, não é um agente microbiano comum da flora fecal⁵. No Homem a maior parte das infeções por *Serratia* têm fonte exógena⁵. Infeções dos tratos urinário e respiratório e de feridas são as mais comuns, mas pode ser afetado qualquer local anatómico¹. Espécies de *Serratia* causam ocasionalmente infeções nosocomiais devido à contaminação de fluidos, formulações terapêuticas, desinfetantes, dispositivos médicos de uso endovenoso, respiratório ou urinário e superfícies em instalações

hospitalares^{5,7}. Ocasionalmente ocorrem surtos intra e inter-hospitalares, sendo as mãos dos profissionais o principal meio de transmissão^{5,7}.

Doentes com exposição frequente a cuidados diferenciados de saúde, por morbilidades crónicas, debilitantes ou estados de imunossupressão, e/ou necessidade de admissões e procedimentos invasivos diagnósticos e terapêuticos, estão em maior risco.

Embora a disseminação hematogénea por *Serratia* não seja infrequente, é muito rara a ocorrência de EI¹, provavelmente devido à baixa aderência das enterobactérias às superfícies valvulares. Os UDEV têm risco especial, bem como os doentes submetidos a cirurgia valvular ou a colocação de dispositivos endovasculares como *pacemakers* ou desfibriladores ou mesmo cateteres venosos centrais^{4,5}.

A EI por *Serratia marcescens* foi descrita pela primeira vez em 1951 e, até à atualidade, continua a ser muito rara¹. De facto, após os já referidos surtos associados aos UDEV em São Francisco, entre 1980 e 2016 só foram reportados cerca de vinte casos de EI por *Serratia* na literatura médica de língua inglesa, sendo apenas três dependentes de drogas endovenosas¹ (Quadro III). No estudo prospetivo *International Collaboration on Endocarditis* com 2761 casos de endocardite integrados ao longo de seis anos, só 49 (1,8%) foram devidos a bacilos Gram-negativo não-HACEK (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* ou *Kingella* spp.), e destes apenas quatro (0,14% do total) se deveram a *Serratia marcescens*⁴. Neste estudo, entre os doentes com EI por bacilos Gram-negativo não-HACEK, identificou-se o contacto com os cuidados de saúde como importante fator de risco para EI por estes microrganismos (57%); apenas 4% eram UDEV⁴.

Devido ao limitado número de casos descritos de EI causada por bacilos Gram-negativo não-HACEK ainda não existe

QUADRO III – CASOS DE ENDOCARDITE INFECIOSA POR SERRATIA SPP. PUBLICADOS NA LITERATURA MÉDICA INGLESA DESDE 1980

ANO	LOCALIZAÇÃO	IDADE (ANOS)	FATORES DE RISCO	MICRO-ORGANISMO	VÁLVULA	ANTIBIOTERAPIA	DURAÇÃO (SEMANAS)	CIRURGIA	RESULTADO
1981	EUA	7 anos	Queimaduras extensas de terceiro grau, cateter venoso central	<i>S. marcescens</i>	VT	Cefotaxima	6	Não	Sobreviveu
1982	EUA	56 anos	Diabetes <i>mellitus</i> , DRCT, cirurgia abdominal	<i>S. marcescens</i>	VT, VP, VM, VA	Ampicilina + Tobramicina	NE	Não	Faleceu
1983	África do Sul	14 anos	Cirurgia valvular mitral por insuficiência mitral reumática	<i>S. marcescens</i>	VM	Ceftazidima	6	Sim ¹	Sobreviveu
1991	Espanha	29 anos 56 anos	Utilizador de drogas endovenosas Mediastinite pós-esternotomia	<i>S. marcescens</i> <i>S. liquefaciens</i>	VM, VA, VT? VA (prótese)	Ciprofloxacina Ciprofloxacina	4 4	Não Não	Sobreviveu Sobreviveu
1994	Reino Unido	50 anos	Linfoma não <i>Hodgkin</i> , cateter venoso central	<i>S. marcescens</i>	VM, VA	Azlocilina + Gentamicina	6	Não	Sobreviveu
1997	França	NE	NE	<i>Serratia</i> spp.	VA	NE	NE	Sim ²	NE
1998	EUA	27 semanas	Prematuridade	<i>S. marcescens</i>	Ventriculo direito	Cefotaxima + Gentamicina	NE	Não	Faleceu
2000	EUA	55 anos	Síndrome do intestino curto, cateter venoso central com tromboflebite supurativa	<i>S. liquefaciens</i>	Aurícula direita	Ceftriaxone	NE	Não	Sobreviveu
2007	Tailândia	41 anos	Utilizador de drogas endovenosas, cirrose	<i>S. liquefaciens</i>	VA	Impipenem – Cilastatina	NE	Não	Faleceu
2007	Multinacional	NE (n=4)	NE	<i>Serratia</i> spp.	NE	B-lactâmico + Fluoroquinolona (2/4), B-lactâmico + aminoglicosídeo (2/4)	NE	Sim, detalhes NE	Sobreviveu
2007	China	11 anos	Corpo estranho intracardiaco	<i>S. marcescens</i>	Aurícula direita e esquerda	Cefminox + Etimicina	NE	Sim ³	Sobreviveu
2007	EUA	43 anos	Esplenectomia	<i>S. marcescens</i>	VM	Cefepime + Gentamicina	6 + 2	Não	Sobreviveu
2009	EUA	67 anos	Pacemaker	<i>S. marcescens</i>	Fio do electrocateter	Meropenem + Gentamicina depois Ciprofloxacina	NE + 2	Sim ⁴	Sobreviveu
2012	Japão	85 anos	Diabetes <i>Mellitus</i>	<i>S. marcescens</i>	VM	Ceftazidima + Gentamicina	NE	Não	Faleceu
2013	Reino Unido	65 anos	Pós-operatório de procedimento de Bentall	<i>S. marcescens</i>	VA (prótese)	Meropenem + Ciprofloxacina + Gentamicina	NE	NE	Sobreviveu
2016	EUA	46 anos	Utilizador de drogas endovenosas	<i>S. marcescens</i>	VM	Meropenem	NE	Não	Faleceu

Adaptado de: Phadke VK, Jacob JT. Marvelous but Morbid: Infective endocarditis due to *Serratia marcescens*. *Infect Dis Clin Pract* (Baltim Md) 2016; 24(3): 143-150.

Abreviaturas: DRCT = doença renal crónica terminal, VA = válvula aórtica, VM = válvula mitral, VP = válvula pulmonar, VT = válvula tricúspide, NE = não especificado

¹ Cirurgia de substituição da válvula mitral, ² Cirurgia de substituição da válvula aórtica, ³ Extração do corpo estranho, ⁴ Remoção do *pacemaker*

recomendação específica sobre a melhor opção antimicrobiana^{1,6}. A escolha depende das susceptibilidades aos antibióticos do organismo causador. As diretrizes internacionais recomendam antibioterapia combinada com beta-lactâmico e um aminoglicosídeo ou fluoroquinolona durante seis semanas^{6,8}. Particularmente nos casos com atingimento valvular esquerdo, é recomendada a consideração de cirurgia precoce⁶. No referido estudo prospetivo os quatro doentes com EI por *Serratia* foram submetidos a cirurgia; todos sobreviveram à hospitalização index⁴. De salientar que, dos vinte casos revistos em 2016 (com mortalidade global de um quarto), pelo menos quatro doentes com afeção valvular esquerda sobreviveram sem cirurgia, um dos quais era utilizador de drogas endovenosas¹.

Como referido, as recomendações europeias e americanas já citadas preconizam a duração de seis semanas da terapêutica antibiótica para a EI por bacilos Gram-negativo não-HACEK. Esta recomendação baseia-se no estudo cooperativo internacional de EI publicado por Morpeth *et al.*⁴, onde se verificou uma duração média planeada de 42 dias desde a primeira toma até à alta hospitalar (intervalo interquartil de 38 a 42 dias). Em relação à EI por *Serratia*, a escassa experiência, sintetizada na revisão apresentada por Phadke e Jacob, mostra casos de sobrevivência com quatro e com seis semanas de tratamento antibiótico¹ (Quadro III). No caso particular agora apresentado, considerando a eficácia da combinação dos antibióticos utilizados, a evolução clínica favorável do paciente e as suas preferências, assumiu-se o tratamento de quatro semanas. A evolução subsequente parece confirmar que a terapêutica foi suficiente e adequada para a resolução clínica e ecocardiográfica, com o desaparecimento das vegetações.

A EI dos UDEV tem alguns aspetos característicos⁹. Salientam-se os fatores de risco relacionados com a contaminação da corrente sanguínea com agentes comensais da pele, flora oral e/ou organismos contaminantes da droga ou dos materiais usados para injeção. Além disso, algumas drogas ilícitas podem induzir dano endotelial valvular predispondo à infeção subsequente⁹.

A EI atinge o lado direito e esquerdo do coração em idêntica proporção, mas o envolvimento de válvulas esquerdas é associado a pior prognóstico^{9,10}. A toxicofilia com recurso à via endovenosa é

um fator de risco independente para EI recorrente (recaída ou reinfeção)^{9,11}. No que diz respeito à cirurgia por EI de válvula direita em UDEV, devido ao elevado risco de recidiva, é preferível a reparação em vez da substituição valvular⁶.

Em 13 a 44% dos doentes com EI ocorre embolização séptica, na maioria dos casos antes da apresentação clínica, mas podendo ocorrer após o início da antibioterapia¹². O cérebro é o órgão mais afetado (até 65% dos êmbolos sistémicos), sobretudo a artéria cerebral média¹³. Dos fatores de risco para embolização sistémica destacam-se: presença de vegetações nas válvulas esquerdas, principalmente na mitral; vegetações móveis superiores a 10 mm; infeção por fungos, *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus bovis*; fibrilhação auricular ou ocorrência de embolização prévia ao início da antibioterapia¹². O risco de embolização diminui após o início da antibioterapia, sendo raros eventos embólicos clinicamente importantes após duas semanas^{12,14}. O papel da cirurgia cardíaca precoce na prevenção da embolização sistémica é controverso, sendo recomendada em contextos selecionados: embolismo sistémico recorrente, vegetações grandes ou persistentes apesar da antibioterapia adequada, vegetações móveis superiores a 10 mm na válvula mitral ou aórtica quando acompanhadas de uma ou mais indicações relativas para cirurgia como a presença de regurgitação valvular severa ou evento embólico prévio^{6,15}. No nosso doente a perfuração valvular não resolveu, mas não ocorreu descompensação cardíaca, e os fenómenos embólicos foram frustes.

Os autores descrevem este caso pela raridade e pela melhoria clínica apenas com antibioterapia; simultaneamente alertam para a necessidade de pensar na *Serratia* perante EI associada ao uso de drogas endovenosas, nesta época de um diferente paradigma^{1,4}. Com o aumento da população cronicamente doente, debilitada e com exposição frequente a cuidados diferenciados de saúde, é previsível o aumento do número de casos no futuro. Dada a propensão de *Serratia marcescens* para causar doença invasiva frequentemente associada a morbilidade e mortalidade significativas, as infeções hospitalares por este microrganismo justificam o maior empenho na vigilância epidemiológica e implementação das práticas de controlo de infeção¹.

/ Bibliografia

1. Phadke VK, Jacob JT. Marvelous but Morbid: Infective endocarditis due to *Serratia marcescens*. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)* 2016; 24(3): 143-150.
2. Mills J, Drew D. *Serratia marcescens* Endocarditis: A Regional Illness Associated with Intravenous Drug Abuse. *Ann Intern Med* 1976; 84(1):29-35.
3. Cooper R, Mills J. *Serratia* Endocarditis: a follow up report. *Arch Intern Med* 1980; 140: 199-202.
4. Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, *et al.* Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med* 2007; 147(12): 829-35.
5. Donnemberg MS. Enterobacteriaceae. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases* 7th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier; 2010: 2815-2833.
6. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, *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* 2015; 132:1435-1486.
7. Yu VL. *Serratia marcescens*: Historical perspective and clinical review. *N Engl J Med* 1979; 16: 887-893.
8. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Zotti F, *et al.* 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; 36:3075-3123.

9. Sexton DJ, Chu VH. "Infective endocarditis in injection drug users". UpToDate. 2018. [consultado 2018 Mai 21] Disponível em: < <http://www.uptodate.com/online>>.

10. Mathew J, Addai T, Anand A, Morrobel A, Maheshwari P, Freels S. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous drug

users. *Arch Intern Med* 1995; 155:1641-48.

11. Alagna L, Park LP, Nicholson BP, Keiger AJ, Strahilevitz J, Morris A, et al. Repeat endocarditis: Analysis of risk factors based on International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(6): 566-75.

12. Spelman D. "Complications and outcome of infective endocarditis". UpToDate. 2018. [consultado 2018 Mai 21] Disponível em: < <http://www.uptodate.com/online>>.

13. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurological manifestations of infective endocarditis: a

17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2781-87.

14. Fabri J Jr, Issa VS, Pomerantzeff PM, Grinberg M, Barretto AC, Mansur AJ. Time-related distribution, risk factors and prognostic influence of embolism in patients with left-sided infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2006; 110: 334-39.

15. Wang A. "Surgery for left-sided native valve infective endocarditis". UpToDate. 2018. [consultado 2018 Mai 21] Disponível em: < <http://www.uptodate.com/online>>.