

Endocardite Infecciosa: Um ano de mudança *Infectious Endocarditis: A year of changing patterns*

Ana Jerónimo*, Madalena Almeida§, Anabela Silva*, Ana Costa**, Alexandre Vasconcelos**, Cristina Rodrigues**, Olímpia Pinto***, Rosário Capucho§§

Resumo

Os autores analisaram retrospectivamente 15 casos de endocardite infecciosa diagnosticados no ano de 2004, o que representou um aumento significativo de casos em relação aos quatro anos anteriores, com os quais foram comparados. O objectivo foi procurar características epidemiológicas e clínicas que pudessem justificar este aumento. Verificaram que em 2004 a média de idades aumentou em cerca de uma década e os factores predisponentes inverteram-se. A patologia valvular assumiu preponderância e registou-se um decréscimo de mais de 50% na toxicod dependência e infecção VIH nos doentes com endocardite. A apresentação clínica subaguda quase duplicou, sendo a febre a única manifestação que se manteve invariável ao longo dos anos. Foram isolados nas hemoculturas agentes diferentes do que era habitual, verificando-se uma redução importante no SAMS. Houve um aumento de complicações embólicas cerebrais e complicações valvulares com necessidade de cirurgia urgente, mas a mortalidade foi significativamente menor. Conclusão: em 2004 registou-se um aumento significativo de endocardites infecciosas acompanhado de uma mudança nos seus padrões epidemiológicos, clínicos e microbiológicos. Não foi identificado um factor causal que justifique todas as alterações encontradas.

Palavras chave: endocardite infecciosa, padrões de mudança, epidemiologia.

Abstract

The authors made a retrospective analysis of 15 case reports of infectious endocarditis diagnosed in 2004, which represented a significant increase in comparison to the four previous years. The objective was to look for epidemiological and clinical characteristics that could justify this increase. In 2004 the mean age increased about a decade and the predisposing factors were inverted. Valvular heart disease has assumed relevance and there was a decrease of about 50% in drug abuse and HIV infection among patients with endocarditis. The sub-acute clinical presentation almost doubled and fever was the only manifestation that remained unchanged during these years. The pathogens isolated in blood cultures were different with an important reduction in MRSA. There was an increase in embolic cerebral complications and valvular complications with urgent need for surgery but significantly less mortality.

Conclusion: in 2004 there was a significant increase in infectious endocarditis with a change in the epidemiological, clinical and microbiological patterns. A causal factor that could explain all these changes was not identified.

Key words: infectious endocarditis, changing patterns, epidemiology.

Introdução

Desde a primeira descrição clínica de “endocardite maligna” por W. Osler, há mais de um século atrás, as características desta doença têm sofrido uma evolução contínua.^{1,2} A maior eficácia dos antibióticos

permitiu uma redução na mortalidade, mas a incidência anual e morbidade mantêm-se elevadas.^{3,4} Apesar da introdução de critérios de diagnóstico mais precisos, como os critérios de Duke,⁵ de tecnologias diagnósticas mais recentes, como o ecocardiograma transesofágico, e dos avanços nas técnicas cirúrgicas, a endocardite infecciosa (EI) continua a ser um desafio diagnóstico e a levantar vários problemas na sua abordagem. Algumas explicações para este facto incluem as mudanças nos padrões epidemiológicos, como o envelhecimento da população, os novos tipos de populações em risco (toxicod dependentes, doentes com infecção pelo VIH), a maior complexidade das co-morbilidades e dos factores predisponentes e, finalmente, alterações da virulência e do tipo de agentes

*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

§Interna do Internato Complementar de Oncologia

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna

***Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

§§Chefe de Serviço de Medicina Interna

Departamento de Medicina Interna do Hospital Pedro Hispano, Matosinhos
Recebido para publicação a 12.09.05

Aceite para publicação a 24.11.05

microbianos.⁶

Esta evolução foi também notada na população hospitalar abrangida pelo nosso hospital no ano de 2004, onde se verificou um aumento significativo de casos diagnosticados de EI. Ao constatarem este facto, os autores propuseram-se analisar estes casos e fazer um estudo comparativo com os quatro anos anteriores. O objectivo desse estudo foi procurar características epidemiológicas e clínicas que permitissem identificar um padrão distinto de comportamento e, ao mesmo tempo, justificar o aumento de diagnóstico de EI na mesma população.

Material e métodos

Foi efectuada uma análise retrospectiva e comparativa de 41 processos clínicos de doentes com o diagnóstico de alta de endocardite infecciosa, admitidos no Departamento de Medicina do Hospital Pedro Hispano entre 1 de Janeiro de 2000 e 31 de Dezembro de 2004. Os doentes foram identificados através da base de dados hospitalar por Grupo Homogéneo de Diagnóstico (GDH).

Nos cinco anos englobados neste estudo, os casos foram diagnosticados segundo a evolução anual que se apresenta na Fig. 1. Entre 2000 e 2003 foram incluídos 26 casos com uma média anual de 6,5 casos. O ano de 2004 contribuiu com 15 casos (todos nos primeiros 8 meses do ano), correspondendo a 37% do total. Este aumento verificou-se após o ano de 2003 em que se tinha registado igualmente uma alteração demográfica com uma redução significativa da incidência de EI.

Os critérios de diagnóstico foram sobreponíveis ao longo dos anos, reunindo 2 critérios major de Dukes em 67% dos casos.

Para todos os casos identificados foram analisados os seguintes parâmetros:

- Demográficos: idade, sexo, profissão, morada;
- Clínicos: hábitos (toxicod dependência, tabagismo), patologias associadas (patologia valvular prévia, válvula nativa ou prótese valvular, outras co-morbilidades como obesidade, diabetes, hipertensão arterial, cardiopatia isquémica, doença cerebrovascular, infecção VIH, hepatite crónica, procedimentos invasivos prévios (como tratamentos dentários, manipulações gastrointestinais ou urogenitais), apresentação clínica (incluindo sintomas gerais, febre, sopros, manifestações vasculares e auto-imunes, esplenomegalia,

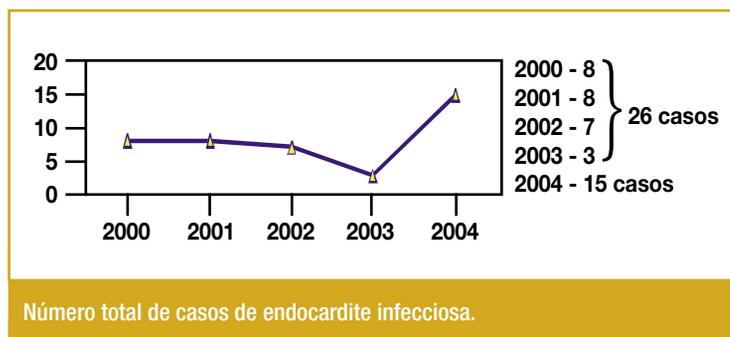


FIG. 1

insuficiência cardíaca congestiva (ICC), confusão mental);

- Laboratoriais e imagiológicos: incluindo anemia, leucocitose/leucopenia, velocidade de sedimentação (VS) e proteína C reactiva (PCR) elevadas, insuficiência renal, proteinúria e hematuria, hipergamaglobulinemia; hemoculturas (considerando-se positivas quando o mesmo agente foi identificado em pelo menos duas amostras) e agentes microbiológicos isolados. Alterações no electrocardiograma (arritmias, isquemia aguda), alterações no ecocardiograma (vegetações, abscessos); alterações radiografia de tórax, ecografia abdominal e tomografia computadorizada compatíveis com enfartes pulmonares, esplênicos, cerebrais;
- Prognósticos: evolução, complicações, necessidade de intervenção cirúrgica urgente e mortalidade intra-hospitalar.

A análise estatística foi efectuada utilizando os testes Qui-quadrado para as variáveis categóricas e o teste de Fisher para as variáveis contínuas. A significância estatística foi definida para um valor de $p < 0,05$.

Resultados

Entre 2000-2003 os casos de EI apresentavam características similares entre si e foram assim assumidos como grupo, com o qual foi efectuada a análise comparativa dos casos de 2004.

Características demográficas

Em 2004 a idade média dos 15 doentes foi de 58 anos, 60% (n=9) do sexo masculino e 40% (n=6) do sexo feminino. Entre 2000-2003 a idade média dos doentes foi cerca de uma década inferior (47 anos) e a percentagem de mulheres cerca de metade (19%, n=6). Em todos os anos os doentes apresentavam profissões

QUADRO I**Principais factores de risco para EI**

	2004 n=15	2000-2003 n=26
Doença cardíaca valvular	40%	23%
Alterações degenerativas	6%	15%
Alterações reumáticas	13%	8%
Prolapso da mitral	20%	0%
Prótese valvular	13%	15%
Prótese Biológica	13%	4%
Prótese Mecânica	0%	12%
Toxicodependência	20%	35%
Infecção VIH	13%	39%

QUADRO II**Manifestações clínicas e analíticas**

	2004 n=15	2000-2003 n=26
Astenia	40%	58%
Anorexia	27%	46%
Emagrecimento	13%	38%
Mialgias	6%	15%
ICC	13%	19%
Confusão mental	20%	12%
Febre	80%	81%
Sopro cardíaco	40%	58%
Petéquias	6%	15%
Esplenomegalia	0%	23%
Nódulos Osler	6%	0%
Lesões de Janeway	6%	15%
H. subungueais	6%	0%
Anemia	53%	65%
Leucocitose	27%	31%
PCR elevada	73%	62%
VS elevada	27%	53%
Hematúria microscópica	20%	12%

diversas, habitando na região urbana abrangida pela área geográfica do hospital (com excepção de um doente de nacionalidade francesa) não se encontrando nenhum padrão profissional ou geográfico mais específico em nenhum dos anos em análise.

O espectro de factores de risco sofreu variações significativas em 2004, como se apresenta no *Quadro I*.

No ano de 2004 verificou-se uma inversão dos principais factores de risco associados a EI, tendo a patologia valvular cardíaca assumido preponderância (40% vs 23%, $p<0.05$) e a toxicodependência e infecção VIH registado um decréscimo, esta última em mais de 50% ($p<0,05$). Das principais patologias associadas, a HTA foi menos prevalente em 2004 que nos anos anteriores (23% vs 52% respectivamente), ao contrário da dislipidemia (31% vs 12% respectivamente). Na totalidade dos doentes, apenas em um caso foi referido procedimento dentário prévio e sem profilaxia, sendo que manipulações urogenitais ou gastrointestinais prévias não foram referidas por nenhum doente.

Manifestações clínicas

A percentagem de doentes com uma apresentação subaguda da EI quase duplicou em 2004 em comparação com os quatro anos anteriores (27% vs 15% respectivamente, $p<0,05$). Ainda assim, os sintomas gerais e a presença/modificação de sopro cardíaco foram menos prevalentes no último ano, com uma diferença estatisticamente significativa. A febre foi a única manifestação clínica que se manteve constante ao longo dos anos, estando presente em 80% dos doentes. No *Quadro II* estão descritas as alterações clínicas e laboratoriais mais comuns nos dois grupos.

As manifestações vasculares (nódulos de Osler, lesões de Janeway e hemorragias subungueais) foram raras e em apenas um dos doentes estavam presentes em simultâneo. A anemia e a elevação da PCR foram as alterações analíticas mais comuns, presentes em mais de 50% dos doentes, ao contrário da leucocitose e da elevação da VS com percentagens muito inferiores.

A ecocardiografia mostrou vegetações em 73% dos doentes em 2004 vs 58% em 2000-2003, com significado de critério major. Na maioria dos casos foi utilizado o ecocardiograma transtorácico, sendo que o ecocardiograma transesofágico foi realizado em apenas quatro doentes (no ano de 2004).

As válvulas mais frequentemente envolvidas foram a mitral e a aórtica, com uma variação significativa nos

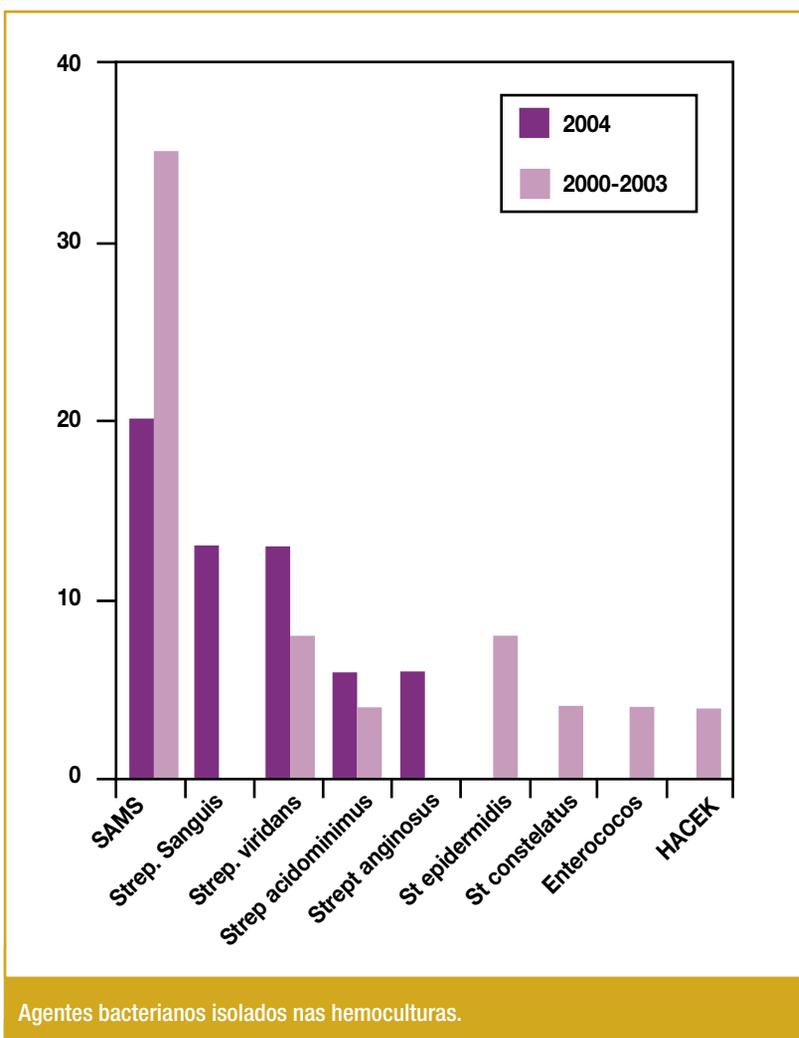
2 grupos de doentes. Em 2004 a válvula mitral estava afectada em quase metade dos doentes (47%) e a válvula aórtica numa percentagem menor (20%), ao contrário de 2000-2003 em que esta preponderância se inverteu (v. aórtica 39%, v. mitral 27%). O envolvimento de ambas estas válvulas em simultâneo esteve presente numa percentagem semelhante (7% dos casos). Da mesma forma, a válvula tricúspide foi afectada também numa percentagem semelhante nos dois grupos (12%), apesar de, em 2000-2003, a prevalência de doentes toxicodependentes e com infecção VIH ser significativamente maior, como se verificou atrás.

As hemoculturas foram positivas, constituindo critério major em 60% dos casos de 2004 e em 65% dos casos de 2000-2003. Os agentes identificados ao longo destes anos foram diferentes, como demonstra a Fig. 2.

Em 2004 verificou-se uma redução importante do *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (SAMS) relativamente aos anos anteriores (20% vs 35% respectivamente,) assumindo preponderância outro tipo de agentes, menos usuais até então, como *Streptococcus acidominimus*, *Streptococcus viridans* ou mesmo agentes que nunca haviam sido especificamente identificados nos quatro anos anteriores, como o *Streptococcus sanguis* ou o *Streptococcus anginosus*. Por outro lado, o *Enterococcus* e o *Staphylococcus epidermidis*, comuns nos anos anteriores, não foram identificados em nenhum dos casos de EI em 2004. Ao longo dos cinco anos foi identificado apenas um caso de EI por agentes do grupo HACEK e nenhum caso de EI por fungos.

O tratamento da endocardite não sofreu alterações significativas ao longo destes cinco anos. A duração média de tratamento de um mês manteve-se inalterável, bem como os antibióticos mais usados (Penicilina, Gentamicina, Flucloxacilina e Vancomicina). O tratamento empírico iniciado estava de acordo com os resultados microbiológicos e antibiogramas na maioria dos casos em ambos os grupos de doentes.

Apesar do sucesso no controlo da infecção, em 2004 registou-se uma maior gravidade na evolução



Agentes bacterianos isolados nas hemoculturas.

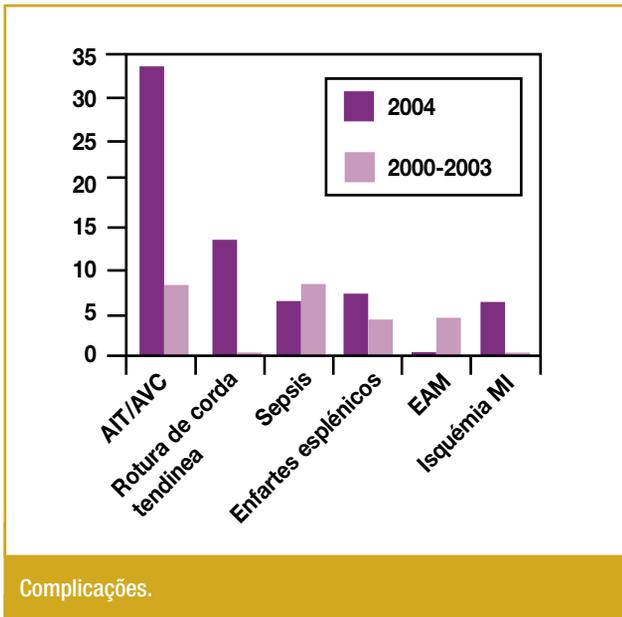
FIG. 2

dos casos de EI, sendo que a taxa e o tipo de complicações sofreu uma variação muito significativa neste ano (Fig. 3).

Em 2004 os doentes com embolias cerebrais apresentaram 33%, quando esta complicação esteve presente em apenas 8% dos casos nos anos 2000-2003. Também mais prevalentes no último ano as complicações valvulares, nomeadamente a rotura de cordas tendíneas. Quase metade dos doentes em 2004 teve necessidade de cirurgia valvular de urgência (Fig. 4).

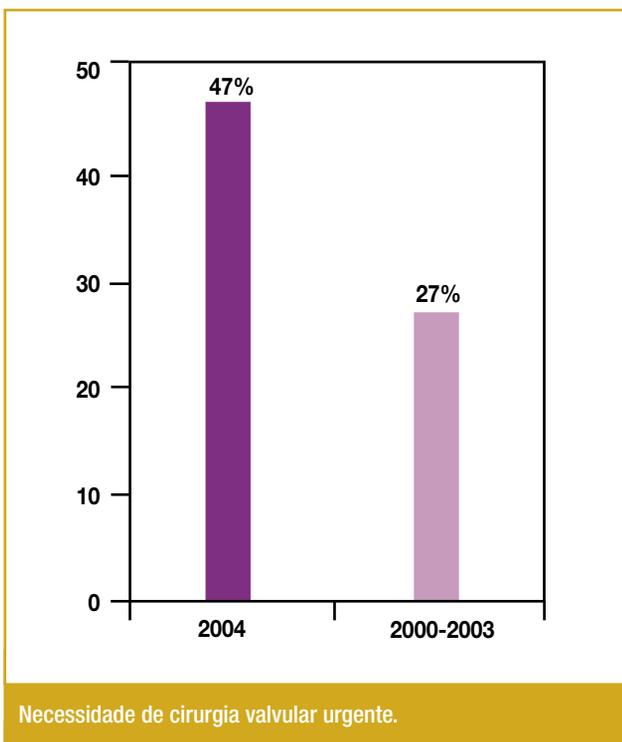
Dos 7 doentes submetidos a intervenção cirúrgica em 2004, apenas 3 tinham patologia valvular prévia que condicionasse desde logo uma evolução mais desfavorável (um doente com prótese valvular e outro com patologia da válvula nativa).

Apesar desta evolução, a mortalidade foi signi-



Complicações.

FIG. 3



Necessidade de cirurgia valvular urgente.

FIG. 4

ficativamente menor em 2004, registando-se 6% de óbitos (correspondente a um caso por AVC hemorrágico) comparativamente com 19% (5 casos) em 2000-2003. Destes últimos, 60% eram doentes com infecção VIH.

A infecção VIH foi o principal factor de mau prognóstico, determinando uma mortalidade global de 27%, em comparação com 4% de mortalidade nos doentes sem infecção VIH.

Discussão

A endocardite infecciosa tem como lesão característica a presença de vegetações cardíacas, mas o seu envolvimento multissistémico resultado de embolização séptica e fenómenos imunológicos exige uma abordagem mais complexa onde o internista tem um papel de particular importância. De facto, a doença assume diversas apresentações, muitas vezes inespecíficas, e a evolução ao longo dos tempos tem acentuado ainda mais as suas características heterogéneas e tantas vezes enganadoras. Por isso mesmo, os critérios de diagnóstico reúnem diferentes aspectos e também eles exigem uma revisão periódica para melhor se adaptarem à evolução da doença e permitirem uma maior acuidade.⁷ Estarmos atentos à forma como a doença se assume e evolui nas populações é crucial para adequar em cada momento a melhor abordagem diagnóstica e terapêutica, permitindo aumentar a eficácia do tratamento e minimizar as complicações. Isso mesmo se pretendeu avaliar com este estudo.

A análise retrospectiva dos casos de EI diagnosticados no nosso departamento nestes últimos cinco anos, mostrou uma alteração nos padrões epidemiológicos, clínicos e microbiológicos desta doença.

Em termos epidemiológicos encontramos na nossa população de 2004 uma idade média cerca de uma década superior e a patologia valvular prévia como principal factor predisponente. Estas características traduziram uma mudança em relação aos anos anteriores, mas, na generalidade, não deixam de ser concordantes com a evolução descrita na literatura. As características epidemiológicas da EI nos países desenvolvidos estão a mudar em resultado de vários factores. O aumento da longevidade deu origem a uma população afectada mais idosa e debilitada, com aumento das doenças valvulares degenerativas, das próteses valvulares e da exposição nosocomial.^{8,9} No entanto, se tivermos atenção a alguns aspectos em particular, verificamos que algumas das tendências habitualmente descritas não se verificaram na nossa população. A febre reumática era, há uns anos atrás, a patologia valvular mais vezes associado a EI, mas foi substituída pela patologia valvular degenerativa nos mais idosos, ou prolapso da válvula mitral nos

mais jovens, alterações actualmente descritas em 30-50% dos doentes que desenvolvem EI.¹⁰ Por outro lado, os grupos etários mais jovens inserem-se agora nos grupos de risco, em associação ao uso de drogas endovenosas.¹¹ Na população do nosso estudo, estes aspectos registaram uma evolução inversa. A EI associada a patologia valvular prévia foi, de facto, preponderante em 2004, mas a febre assumiu maior relevo que as alterações valvulares degenerativas. Relativamente aos mais jovens, observou-se uma redução da toxicodependência e infecção VIH nos doentes com EI, contrária ao que seria de esperar. Consistente com esta redução, verificou-se no, último ano, uma diminuição significativa no isolamento de SAMS em hemoculturas, mas, curiosamente, não houve alteração no envolvimento da válvula tricúspide. Se estas mudanças forem consistentes nos próximos anos, devemos estar atentos à especificidade desta população em termos de factores de risco e à sua ponderação nas suspeitas diagnósticas.

Associado a todas estas alterações, também as manifestações clínicas da EI evoluíram ao longo do tempo, surgindo actualmente variedades da doença que eram raras na era inicial dos antibióticos. As apresentações clínicas são mais subtis e estigmas clássicos deixaram de ser um dado adquirido, até mesmo a febre, que pode estar ausente em populações idosas; já nos usuários de drogas endovenosas, a EI de válvulas do coração direito geralmente não origina fenómenos vasculares mas dá origem a embolos pulmonares.¹² Na nossa amostra, a febre manteve-se um dado de prevalência elevada e constante ao longo dos anos, mas as manifestações imunológicas e vasculares foram raras. Assim, se a EI continua a ser uma das patologias a ter sempre em conta no diagnóstico diferencial da síndrome febril, sobretudo quando ela é prolongada, já os estigmas clássicos não podem servir de forma tão segura como base de orientação diagnóstica no doente que recorre ao serviço de urgência com um quadro clínico suspeito.

Os exames microbiológicos são um auxiliar de diagnóstico importante, constituindo um critério maior de Dukes. Em pouco anos, têm surgido alterações sem paralelo na susceptibilidade antibiótica dos 3 agentes mais comuns de EI: estreptococos, estafilococos e enterococos,¹³ pelo que o isolamento do agente infeccioso é crucial para evitar o uso indiscriminado de antibióticos que podem levar ao surgimento de resistências. Neste estudo, a percentagem de hemo-

culturas positivas ao longo dos anos foi apenas de 60-65% o que representa uma sensibilidade baixa deste exame, comparado com o descrito na literatura.^{14,15} Alguns factores podem ser melhorados para aumentar a eficácia destes exames, e o papel dos clínicos é determinante nesse sentido, insistindo nos rastreios sépticos precoces, nas colheitas de forma adequada ou no aumento da informação clínica e diálogo com o laboratório. Com o aparecimento de agentes menos comuns, como se verificou em 2004, maiores as dificuldades na valorização dos resultados e na escolha das terapêuticas antimicrobianas, pelo que este diálogo interdisciplinar é ainda de maior valor.

A ecocardiografia transtorácica é um meio auxiliar rápido, não invasivo e com elevada especificidade, para a detecção de vegetações cardíacas. Na nossa amostra, a positividade deste exame foi consistente com outras séries, detectando vegetações em até 73% dos doentes,^{16,17} o que confirma a rentabilidade deste exame na avaliação inicial dos doentes com suspeita de EI.

Com a eficácia dos tratamentos, a mortalidade na fase activa da infecção diminuiu, mas a morbidade a longo prazo causada pelas sequelas tardias (insuficiência cardíaca e valvular, predisposição a endocardites recorrentes) tornou-se mais evidente.^{18,19} As complicações cardíacas são a principal causa de morbidade, mas, na nossa série, as complicações embólicas cerebrais foram as mais prevalentes em 2004, determinando o único óbito verificado neste ano. Logo de seguida, as complicações valvulares, que registaram um aumento relativamente aos anos anteriores, com um maior número de intervenções cirúrgicas. Esta evolução desfavorável alerta-nos para a necessidade de uma vigilância mais apertada dos doentes, não só no que respeita às complicações cardiovasculares, mas também do foro neurológico, por forma a seleccionar os que beneficiarão de uma cirurgia precoce. A infecção VIH foi um factor determinante para uma evolução desfavorável, condicionando uma mortalidade muito superior e, neste subgrupo de doentes, a vigilância assume particular relevo.

Uma mudança no perfil da endocardite tem sido verificada em várias séries,^{20,21} embora as variações registadas (factores predisponentes, agentes microbianos, etc) sejam diferentes entre as várias populações dos estudos. Muitas destas análises envolvem um tempo alargado, muitas vezes décadas.²²⁻²⁴ Pelo contrário, na nossa amostra a mudança nos padrões

da doença foi súbita de um ano para o outro e se essa observação pode ser relevante, já uma justificação para os padrões de mudança encontrados será difícil de valorizar. Desde logo, o aumento significativo de casos poderia representar apenas uma melhor capacidade ou sensibilidade para o diagnóstico desta patologia, mas este tipo de evolução não se processa no período de um ano nem se registaram no hospital mudanças relevantes em termos de recursos humanos ou técnicas diagnósticas e laboratoriais. Por outro lado, o envelhecimento da população pode justificar o aumento da média de idades em 2004, a preponderância de patologia valvular ou mesmo a maior taxa de complicações, mas não justifica que esta mudança se dê de um ano para o outro. No entanto, as mudanças encontradas no último ano em análises foram consistentes em diferentes níveis e isto pode traduzir uma evolução real das características da endocardite na nossa população. Assim, a análise dos casos de EI nos próximos anos será essencial para confirmar se 2004 foi um ano isolado ou se representou um verdadeiro ano de mudança nos padrões desta doença.

Conclusão

A endocardite infecciosa continua a ser uma patologia complexa com diferenças nos seus padrões epidemiológicos, clínicos e microbiológicos. Este trabalho permitiu-nos ter a percepção de que existem modificações nestes padrões ao longo do tempo e que o diagnóstico desta entidade está ligado não só a um elevado grau de suspeita clínica, mas também a um conhecimento das características específicas da população, com os seus factores predisponentes (alguns que conseguimos identificar com valor prognóstico), inserida e sujeita à flora microbiana predominante no meio avaliado. ■

Bibliografia

- Osler W. The gulstonian lectures on malignant endocarditis. *BMJ* 1885; 467.
- Hoen B, Alla F et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288 (1):75-81.
- Nissen H, Nielsen OF, Frederiksen M, et al. Native valve infective endocarditis in the general population: a 10 year survey of the clinical picture during the 1980s. *Eur Heart J* 1992; 13:872-877.
- R O-M Netzer, E Zollinger, C Seiller, A Cerny. Infective endocarditis: clinical spectrum, presentation and outcome. An analysis of 212 cases 1980-1995 *Heart* 2000; 84:25-30.
- Durak DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Duke endocarditis service. Am J Med* 1994; 96:200-209.
- SM Wallace, BI Walton et al. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002; 88:53-60.
- Larry M, W Walter et al. Infective Endocarditis. *AHA Scientific Statement; Circulation* 2005; 111:e394-433.
- Srom BL, Abrutyn E, Berlin JA et al. Risk factors for infective endocarditis: oral hygiene and non dental exposures. *Circulation* 2000; 102: 2842-2848.
- Calderwood SB, Swinski LA, et al. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1985; 72:31-37.
- Brusch J. Infective endocarditis; *eMedicine* 2005 – www.emedicine.com
- McCartney AC. Changing trends in infective endocarditis. *J Clin Pathol* 1992; 45:945-948.
- Zbinden R, Christian S. Infective Endocarditis: determinants of long-term outcome. *Cardiovascular reviews and reports* 2003; www.medscape.com.
- Wilson WR, Karchmer AW et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *AHA. JAMA* 1995; 274:1706-1713.
- Bayer a, Ward J, Ginzton L Shapiro S. Evaluation of new clinical criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Am J Med* 1994; 96:211-219.
- Tunkel A, Kaye D. Endocarditis with negative blood cultures. *NEJM* 1992; 326 (18): 1215-1217.
- Heidenreich PA, Masoudi FA, Maimi B, et al. Echocardiography in patients with suspected endocarditis: a cost-effective analysis. *Am J Med* 1999; 107:198-208.
- Erbel R, Rohman S, Drexler M et al. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transesophageal approach. A prospective study. *Eur Heart J* 1988; 9:43-53.
- Castillo JC, Anguita MP, Ramirez A et al. Long term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: a 10 year study. *Heart* 2000; 83:525-530.
- Tornos P, Almirante B, Olona M et al. Clinical outcome and long term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: A 20 year experience. *Clin Infect Dis* 1997; 24:381-386.
- Loupa C, Mavroidi N et al. Infective endocarditis: a changing profile. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (6):556-561.
- Sander RM, Shafran SD. Infective endocarditis: review of 135 cases over 9 years. *Clin Infect Dis* 1996; 22:276-286.
- Schon HR et al. Changes in infectious endocarditis: analysis of a disease picture in the last decade. *Z Cariol* 1994; 83:31-37.
- Watanakunakorn C, Burkert T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980-1990. A review of 210 episodes. *Medicine* 1993;72:90-102.
- Witchitz S, Reidiboy M, et al. Outcome of prognostic factors of infectious endocarditis over a 16 year period. A propos of 471 cases. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1992; 85 (7):959-965.