

Endocardite Infecciosa: Casuística do Departamento de Medicina Interna de um Hospital

Infective Endocarditis: Review of All Cases in an Internal Medicine Department Over a 6 Year Period

Luís Melo, Joana Duarte, David Roque, Inês Ferraz de Oliveira, Alexandra Faustino, Joana Caetano, Susana Oliveira

Resumo

Introdução: Apesar da evolução das características epidemiológicas, a endocardite infecciosa mantém uma mortalidade e morbidade significativas. Tem havido um aumento da incidência em idades avançadas e sem os factores de risco clássicos. Este trabalho procura caracterizar os doentes internados por endocardite infecciosa nos serviços de Medicina Interna de um hospital da região de Lisboa, num período de seis anos.

Material e Métodos: Foram identificados os doentes com diagnóstico de endocardite infecciosa aguda internados nos serviços de Medicina Interna, no período de 01/01/2009 a 31/12/2014, pela codificação de grupos de diagnósticos homogéneos. A recolha dos dados foi feita pelo processo clínico electrónico.

Resultados: Foram identificados 40 casos com o diagnóstico de endocardite infecciosa pelos critérios de Duke modificados em 39 doentes, (32 homens, sete mulheres; idade média 62,3 anos). Em 28 doentes (70,0%) houve atingimento de válvula nativa, em cinco de válvula protésica (12,5%) e dois (5,0%) com atingimento de outros locais. Houve isolamento microbiológico em 31 doentes (77,5%). Vinte e oito (70,0%) doentes apresentaram complicações, sendo a mais frequente a insuficiência valvular (53,5%). Houve necessidade de cirurgia em 16 doentes (40,0%). O tempo médio até ao diagnóstico foi de 8,1 dias. A duração média de internamento foi de 24,37 (\pm 31,68) dias, com uma mortalidade intra-hospitalar de 17,5% (sete doentes).

Conclusão: A população em análise reflecte a evolução epidemiológica da endocardite infecciosa. Verifica-se maior incidência numa população mais idosa, com mais co-morbilidades, e com um quadro clínico mais grave.

Palavras-chave: Comorbilidade; Endocardite Bacteriana/diagnóstico; Endocardite Bacteriana/epidemiologia; Factores de Risco; Insuficiência Cardíaca.

Introdução

A endocardite infecciosa (EI) caracteriza-se pela infecção das estruturas valvulares cardíacas ou do endocárdio mural. Tem uma incidência de três a 9 casos por cada 100 000 pessoas.¹

Serviço de Medicina, Hospital Professor Doutor Fernando da Fonseca, Amadora, Portugal

Abstract

Introduction: Despite an improvement in diagnostic and therapeutic procedures, infective endocarditis still carries a high mortality and morbidity that has been unchanged for the last 30 years. There has been a recent epidemiological shift translated by an increase of prevalence in older patients, without the characteristic risk factors. This audit aims at analysing the characteristics of the patients admitted to the Internal Medicine wards due to infective endocarditis in a six year period.

Methods: We selected all the cases coded as infective endocarditis admitted to the Internal Medicine ward in the period from 01/01/2009 to 31/12/2014. Clinical data was obtained from the electronic medical records.

Results: We identified 40 cases (in 39 patients-32 men and seven women, medium age 62.3 years), which fulfilled the modified Duke's criteria. Twenty-eight (70.0%) patients had native-valve endocarditis, five (12.5%) had prosthetic-valve involvement and two (5.0%) had vegetations elsewhere. Blood cultures were positive in 31 (77.5%) patients. Twenty-eight (70.0%) patients had complications, with valvular regurgitation in 15 (53.5%). Surgical intervention was required in 16 (40.0%) patients. Medium-time to diagnosis was 8.1 days. The average duration of in-hospital stay was 24.37 \pm 31.68 days, with an in-hospital mortality of 17.5% (seven patients).

Conclusion: Our analysis reflects the reported epidemiologic shift with an increased incidence in older patients with a more severe presentation at admission. There was an increased incidence in an older population, which had more co-morbidities and a more serious clinical presentation.

Keywords: Comorbidity; Endocarditis, Bacterial/diagnosis; Endocarditis, Bacterial/epidemiology; Heart Failure; Risk Factors.

Apesar dos avanços científicos quer nos métodos diagnósticos (com o desenvolvimento da ecocardiografia) quer nos métodos terapêuticos (com antibioterapia dirigida e cirurgia valvular precoce) a mortalidade não diminuiu significativamente nos últimos 30 anos.^{1,2}

As populações que apresentam maior incidência são as que possuem os factores de risco clássicos como válvulas protési-

Tabela 1: Características gerais da população

Variável	Valor
Sexo	32 Homens / 7 Mulheres
Idade média	62,3 anos (min. 25, máx. 83)
Existência de factores de risco	n = 19 (47,5%)
Alterações ecocardiográficas	n = 35 (87,5%)
Isolamento de agente	n = 31 (77,5%)
Crítérios de Duke	Definitivo = 22 / Provável = 18
Complicações	n = 28 (70,0%)
Necessidade de cirurgia	n = 16 (40,0%)
Óbitos	n = 7 (17,5%)

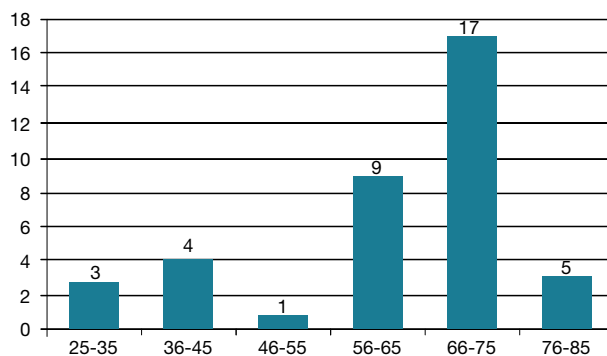
cas, cardiopatias congénitas e história prévia de endocardite. No entanto, têm vindo a ser identificados mais casos em doentes sem história de patologia valvular, o que levou à identificação de novos factores de risco, como a degeneração valvular relacionada com a idade, hemodiálise, uso de drogas endovenosas e outras co-morbilidades, como a imunossupressão e a diabetes *mellitus*. Actualmente, a prevalência da endocardite infecciosa em doentes sem os factores de risco clássicos aproxima-se dos 50%.³ O risco cumulativo destes factores contribui para que a incidência aumente a partir dos 65 anos.^{4,6}

Novas perspectivas têm surgido na abordagem da endocardite infecciosa, na tentativa de reduzir a mortalidade elevada que se verifica ainda nesta patologia. As novas recomendações apontam para uma necessidade de início precoce de antibioterapia, estratificação dos doentes em grupos de risco,² cirurgia valvular precoce⁷⁻⁹ e encaminhamento para centros médico-cirúrgicos especializados.^{10,11}

Este trabalho tem como objectivo caracterizar uma população de doentes com endocardite infecciosa internados nos serviços de Medicina Interna num período de seis anos (Janeiro de 2009 a Dezembro de 2014). Analisámos esta população quanto às suas características demográficas, apresentação clínica, comorbilidades e factores de risco. Analisámos ainda estes doentes quanto ao tipo de atingimento valvular que apresentaram, isolamento microbiológico e complicações.

Material e Métodos

O estudo envolveu a recolha de todos os casos codificados com o diagnóstico de endocardite infecciosa entre Janeiro de 2009 e Dezembro de 2014. Os casos foram obtidos através da recolha de dados dos grupos de diagnósticos homogéneos (GDH), sendo considerados para análise aqueles que cumpriam os critérios de Duke modificados.^{12,13} A recolha dos dados demográficos e

**Figura 1:** Idade dos doentes na amostra (nº de doentes)

clínicos foi feita através da consulta do processo clínico electrónico ou em papel. A análise estatística foi feita com recurso às ferramentas Microsoft Excel 2011 e SPSS versão 22.0.

Resultados

Através da codificação GDH obtivemos um total de 43 casos codificados como endocardite infecciosa. Após análise dos processos clínicos foram excluídos três (6,9%) casos, dois (4,6%) por não cumprirem os critérios de Duke modificados e um por falta de dados. Obtivemos um total de 40 casos para análise, correspondentes a 39 doentes (um doente teve 2 episódios de endocardite no período em análise).

A idade média desta população foi de 62,3 anos (desvio-padrão 14,8), com um mínimo de 25 e um máximo de 83 anos. A incidência aumentou significativamente a partir dos 65 anos, com 57,5% (n = 23) dos casos a ocorrerem acima desta faixa etária (Fig. 1).

Houve uma percentagem significativamente superior de homens num total de 32 (82,1%) (Tabela 1).

Quanto aos factores de risco (Fig. 2), verificamos que em 52,5% (n = 21) dos doentes não foi identificado qualquer factor predisponente para endocardite infecciosa.

Dos factores de risco identificados verificamos que predominaram os de risco clássicos com 12,5% (n = 5) dos doentes com válvula protésica, 10,0% (n = 4) com cardiopatia congénita e 7,5% (n = 3) com endocardite prévia. Sete doentes apresentavam um factor de risco "não-clássico": 6 (15,0% do total) estavam imunossuprimidos e um doente (2,5%) tinha história de utilização de drogas endovenosas.

Relativamente aos sintomas de apresentação (Fig. 3), o mais comum foi febre em 80,0% (n = 32) dos doentes, seguido pelo aparecimento de sopro cardíaco de novo em 37,5% (n = 15). Doze doentes (30,0%) apresentaram-se com insuficiência cardíaca, 17,5% (n = 7) apresentavam sintomas constitucionais, 7,5% (n = 3) desenvolveram síncope e um doente (2,5%) apresentou-se com alteração do estado de consciência e sinais focais.

A duração da sintomatologia até ao internamento foi muito variável, apresentando uma mediana de 11 dias (\pm 31,68 dias).

Pelos critérios de Duke modificados verificamos que 55,0% (n = 22) dos casos foram classificados como diagnóstico definitivo, enquanto 45,0% (n = 18) cumpriam critérios de diagnóstico

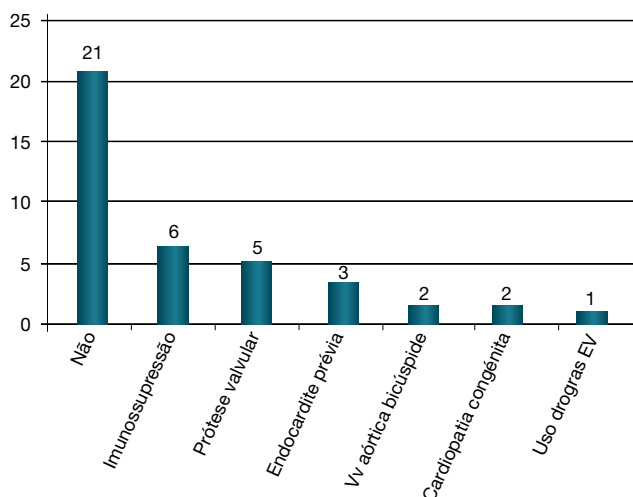


Figura 2: Factores de risco (nº de doentes)

provável. Analisando os doentes quanto ao tipo de local atingido (Fig. 4), 70,0% (n = 28) dos doentes tinham atingimento de válvula nativa, 12,5% (n = 5) tinham envolvimento de válvula protésica, sendo em três casos (60,0%) válvula biológica e em dois casos (40,0%) mecânica. Analisando quanto à válvula envolvida, 10 doentes (25,0%) tiveram atingimento de duas válvulas, com envolvimento em todos estes casos da valvular aórtica e mitral; 12 doentes (30,0%) apresentaram envolvimento apenas da válvula aórtica e seis doentes (15,0%) apenas envolvimento da válvula mitral. Três doentes (7,5%) tiveram envolvimento da válvula pulmonar e dois doentes (5%) registaram envolvimento da válvula tricúspide. Dois doentes (5,0%) tinham atingimento de outros locais, identificando-se em um caso (2,5%) vegetações na parede livre do ventrículo esquerdo e noutro a presença de vegetações no electrocatéter do *pacemaker*.

O ecocardiograma transtorácico (ETT) foi realizado em 39 (97,5%) dos 40 casos (Fig. 5). Em apenas um caso não foi realizado ETT num doente que faleceu no 1º dia de internamento, tendo o diagnóstico de endocardite sido feito através da autópsia. Classificámos as alterações ecocardiográficas descritas como positivas, negativas e duvidosas. Dos 39 casos em que foi realizado ETT, este foi positivo em 64,1% dos doentes (n = 25), duvidoso em 10,3% (n = 4) e negativo em 25,6% (n = 10) dos casos. Dos 14 doentes classificados como não-positivos por ETT, 78,6% (n = 11) realizaram ecocardiograma transesofágico (ETE), tendo este sido positivo em sete doentes (63,6%). Um dos três doentes que não realizaram ETE após ETT negativo apresentou uma deterioração irreversível do quadro clínico razão porque não realizou o exame. Verificámos ainda que os quatro casos classificados como duvidosos por ETT foram submetidos a ETE, tendo sido identificados achados positivos para endocardite em três casos.

Relativamente ao diagnóstico microbiológico, houve isolamento de um agente microbiológico em 77,5% (n = 31) dos casos. O agente mais frequentemente isolado foi o *Streptococcus viridans* em 27,5% (n = 11) dos casos, seguido pelo *Staphylococcus aureus* metililino-sensível (MSSA) em 15% (n = 6) e pelo

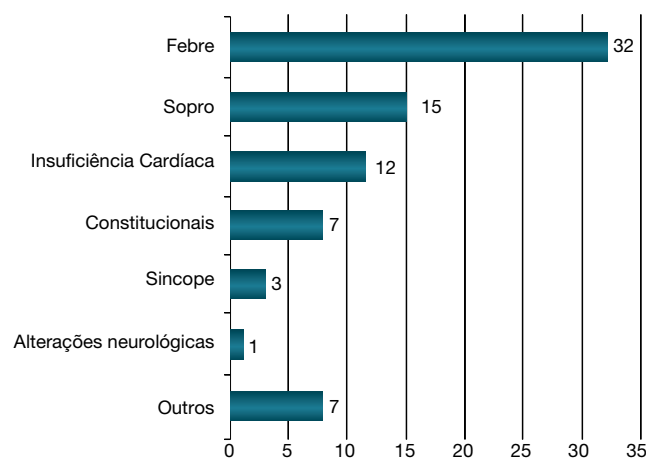


Figura 3: Manifestações clínicas (nº de doentes)

Streptococcus galloyticus em 10,0% (n = 4). Outros microorganismos isolados foram *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus aureus* metililino-resistente (MRSA), em 3, três e 1 doentes, respectivamente.

A duração média até ao diagnóstico foi de 8,1 dias. Foi considerado como diagnóstico quando o doente cumpriu critérios de EI (possível ou definitivo) e foi iniciada antibioterapia. O tempo até ao diagnóstico era conhecido em 37 (92,5%) dos 40 casos.

Foram documentadas complicações em 70,0% (n = 28) dos doentes. A complicação mais frequente foi a insuficiência cardíaca aguda por insuficiência valvular em 53,5% (n = 15), seguida de acidente vascular cerebral (AVC) embólico e espondilodiscite em 14,2% (n = 4) cada. Em três doentes houve embolização esplénica, e em 14,2% (n = 4) foram documentadas outras complicações (1 caso de embolização pulmonar, um caso com abscesso para-valvular, um caso de glomerulonefrite e um caso de paragem cardio-respiratória).

Em 17 doentes (42,5%) houve necessidade de intervenção cirúrgica, sendo a principal indicação a insuficiência valvular aguda (n = 16). Em 15 doentes (93,8%) foi feita substituição valvular, em um foi feita remoção das vegetações e noutro houve necessidade de substituição do *pacemaker* definitivo por documentação de vegetações no electrocatéter. Quanto ao tipo de válvula colocada após a cirurgia verificamos que em 6 doentes (40,0%) se optou por colocação de válvula mecânica; em cinco (33,3%) por colocação de válvula biológica, sendo que em quatro (26,7%) doentes não foi possível apurar o tipo de válvula colocada.

A mortalidade global foi de 17,5% (n = 7), não se tendo verificado associação com o tipo de válvula envolvida ou microorganismo isolado.

Discussão

As características gerais da população analisada correspondem ao descrito na literatura internacional para os doentes com endocardite infecciosa. Verificámos um número significativo de doentes com mais de 65 anos de idade, o que coincide com

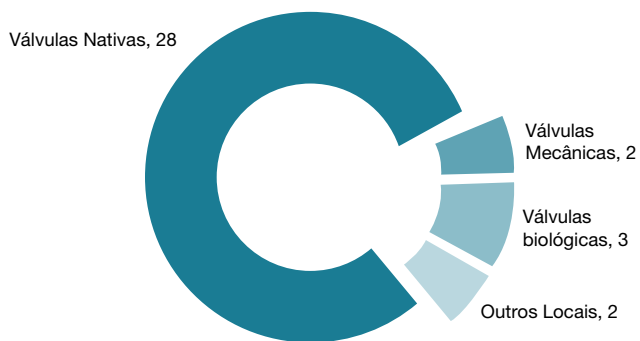


Figura 4: Estrutura endocárdica afectada (nº de doentes)

a evolução demográfica descrita nos últimos anos pelo risco cumulativo que as suas co-morbilidades conferem.^{4,5} Nesta população ainda predominam os factores de risco “clássicos”, no entanto, identifica-se um subgrupo de doentes com novos factores de risco, em particular devido a imunossupressão, o que nos deve levar a ponderar mais precocemente o diagnóstico de endocardite infecciosa nestes doentes. É de salientar ainda que na maioria dos casos não foi identificado qualquer factor de risco predisponente, pelo que a sua ausência não deve levar a uma exclusão do diagnóstico. Não se verificou relação entre o tipo de factores de risco e os microorganismos isolados.

A análise da apresentação clínica nesta população reflete também o descrito na literatura, com a febre como sinal cardinal da doença.^{1,14-16} Permite-nos também verificar que apesar de ser o sinal classicamente atribuído à endocardite infecciosa, só foi documentada a presença de sopro cardíaco de novo numa minoria de casos. É também importante destacar que houve uma percentagem significativa de casos (30%) que se apresentaram inicialmente com um quadro de insuficiência cardíaca. Conforme tem vindo a ser descrito, este grupo de doentes apresenta um maior risco de complicações, maior mortalidade e necessidade cirúrgica mais frequente, havendo cada vez mais evidência que estes doentes devem ser monitorizados de forma invasiva, transferidos para centros especializados e submetidos a cirurgia valvular precoce.^{17,18} A duração dos sintomas foi muito variada nesta população, sendo que as formas de apresentação mais agudas predominaram nos doentes com compromisso da função do aparelho valvular. Verifica-se que houve alguns doentes com duração muito prolongada do quadro clínico. Ao contrário do que seria expectável, estes doentes apresentavam isolamento microbiológico, correspondendo em todos os casos a estreptococos do grupo A, que caracteristicamente não aparecem associados a quadros de endocardite subaguda. Nestes doentes atribuímos a duração prolongada à apresentação clínica inespecífica com sintomas constitucionais, o que poderá ter levado a atrasos no diagnóstico.

Ao analisar o diagnóstico ecocardiográfico verificamos que a maioria dos casos foi submetido a ETT, havendo apenas um caso em que este não foi realizado por ter ocorrido uma complicação fatal. Esta percentagem reflete uma boa aplicação das *guidelines* internacionais para o diagnóstico de EI. A percentagem de

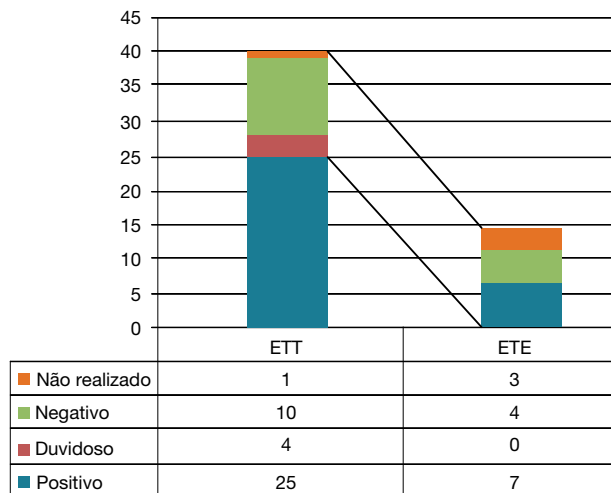


Figura 5: Alterações ecocardiograficas (nº de doentes)

casos positivos identificados por ETT está concordante com a literatura¹⁸ e confirmou ser um exame adequado para despiste inicial em doentes de baixo risco, onde um exame normal permite-nos excluir o diagnóstico com algum grau de segurança. Optamos por classificar as alterações ecocardiográficas em três categorias (positivo, duvidoso e negativo), de forma a separar os casos que continham alterações que não eram consideradas como comprovativas da presença de uma vegetação. Esta classificação permitiu-nos verificar quais as alterações ecocardiográficas que se documentavam quando estes doentes eram submetidos a ETE, verificando-se em três dos 4 casos classificados como duvidosos por ETT achados no ETE que confirmavam o diagnóstico. Estes dados estão de acordo com a sugestão generalizada de que não se deve esperar pela confirmação por ETE para iniciar antibioterapia nos casos classificados como duvidosos no ETT. Dentro dos doentes classificados como duvidosos ou negativos (n = 14), 78% foram submetidos a ETE, sendo que o ETE foi positivo em 63,6% dos casos. A realização de ETE, pela sua maior sensibilidade e especificidade, está recomendada nos casos de elevada suspeita de EI com ETT negativo, má janela ecocardiográfica, presença de válvulas protésicas e dispositivos intracardíacos e quando existem achados positivos no ETT.^{1,2} Verificamos, no entanto, que em três doentes com ETT negativo não foi realizado ETE, sendo justificado em 1 caso por uma deterioração irreversível do quadro clínico. Nos restantes casos não foi possível apurar a razão para não realizar ETE.

Os isolamentos microbiológicos coincidiram com o que seria expectável,^{15,16} com a predominância dos estreptococos do grupo B e dos estafilococos. Importa salientar que houve uma percentagem significativa de doentes sem isolamento microbiológico (22,5%). Apesar de esta percentagem estar no limite superior do intervalo descrito na maioria dos estudos,^{15,16} ainda traduz uma taxa elevada de casos sem isolamento microbiológico. Sendo este um estudo retrospectivo não foi possível avaliar o método da colheita das hemoculturas, nem o momento de instituição de antibioterapia em relação à colheita, o que limita a interpretação dos dados. Por ausência de dados suficientes

no processo clínico também não foi possível avaliar o tipo de antibioterapia e a duração da mesma numa percentagem significativa dos casos. Estes dados são fundamentais para uma análise correcta sobre a actuação dos clínicos nesta patologia e devem ser alvo de um estudo prospectivo, em que seja analisada a adequação do método de colheita de material microbiológico (hemoculturas) e a adequação da antibioterapia dirigida, bem como a sua duração total.

O tempo médio até ao diagnóstico foi analisado nesta população, no entanto este parâmetro é de difícil comparação pois não está descrito na maior parte dos estudos realizados. Acresce ainda a este facto a grande variabilidade que existe, ao longo dos seis anos, no que se refere ao tempo de permanência no Serviço de Urgência, provocando enviesamento dos dados. Devemos assim utilizar este valor apenas como ponto de referência para estudo futuros na população do hospital, não tendo validade para comparações fora da realidade do nosso hospital.

Verificou-se ainda nesta população uma percentagem muito elevada de complicações, predominando as complicações que ocorreram em consequência da disfunção valvular, como seria de esperar se tivermos em conta a percentagem significativa de doentes que se apresentou com insuficiência cardíaca. Em todos estes doentes verificou-se a necessidade de encaminhamento para um centro de cirurgia cardio-torácica para substituição valvular. Conforme tem vindo a ser constatado,^{8,9,14} estes doentes constituem um subgrupo de alto risco, havendo evidência de que beneficiam de transferência precoce para unidades com capacidade de monitorização invasiva e substituição valvular precoce.⁹ A presença deste grupo de doentes na nossa população deve levar-nos a ponderar o estabelecimento de protocolos de identificação e encaminhamento precoce para centros especializados de cirurgia cardíaca, e transferência para unidades de cuidados intensivos para monitorização de complicações, com o objectivo de redução da mortalidade global.

A mortalidade intra-hospitalar, aproxima-se do valor superior que é apresentado na maior parte das revisões (variando até cerca dos 30% em alguma séries).^{3,15} A população neste estudo não foi analisada quanto às suas co-morbilidades, sendo que podem ser um factor de confundimento, contribuindo para uma mortalidade mais elevada.

Conclusão

Esta análise retrospectiva permitiu-nos estabelecer as características gerais dos doentes com EI acompanhados nos serviços de Medicina Interna e analisar a aplicação dos critérios de diagnóstico, bem como as complicações e o encaminhamento destes doentes. No entanto, por ser uma análise retrospectiva, existem alguns parâmetros importantes que não puderam ser adequadamente analisados, como a metodologia de colheita das hemoculturas e a antibioterapia utilizada. Estas limitações impõem a realização de um estudo prospectivo da EI de forma a poder incluir uma análise destes parâmetros, bem como poder consolidar os dados do diagnóstico ecocardiográfico e acompanhar a evolução dos doentes considerados de alto risco, pro-

curando assim fundamentar o estabelecimento de protocolos de actuação intra- e inter-hospitalares, que nos permitam reduzir a mortalidade na nossa população. ■

Protecção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais.

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Correspondência: Luís Melo - luis.m.e.melo@gmail.com
Serviço de Medicina IV, Hospital Professor Doutor Fernando da Fonseca, Amadora, Portugal
IC 19, 2720-276 Amadora

Recebido: 19/10/2016

Aceite: 23/11/2016

REFERÊNCIAS

- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2009; 30: 2369-413.
- Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raouf D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012; 379: 965-75.
- Hoen B, Duval X. Infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1425-33.
- Hoen B, Alla F, Seltou-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briançon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002; 288: 75-81.
- Cabell C, Jollis J, Peterson G, Corey G, Anderson DJ, Sexton DJ, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 90-4.
- Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J*. 2010; 31: 1890-7.
- Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, Lasca O, Naber C, Fowler VG Jr, et al. Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. *Circulation*. 2010; 121: 1005-13.
- Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2466-73.
- Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Riberi A, et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J*. 2011; 32: 2027-33.
- Crawford MH, Durack DT. Clinical presentation of infective endocarditis. *Cardiol Clin*. 2003; 21: 159-66.
- Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouret F, Collart F, et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 1290-8.
- Bayer A, Bolger A, Taubert K, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer A, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation*. 1998; 98: 2936-48.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 633-8.
- Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg J. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest*. 2007; 132: 1025-35.
- Sandre R, Shafan S. Infective endocarditis: review of 135 cases over 9 years. *Clin Infect Dis*. 1996; 22: 276-86.
- Chu J, Wilkins G, Williams M. Review of 65 cases of infective endocarditis in Dunedin Public Hospital. *NZ Med J*. 2004; 20: 117.
- Thuny F, Habib G. When should we operate on patients with acute infective endocarditis? *Heart*. 2010; 96: 892-97.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 463-73.