

ENDOCARDITE INFECCIOSA POR HACEK: RELATO DE CASO

HACEK infectious endocarditis: case report

Anna Luiza Guagliardi Domingues¹, Laís Sette Rostirola²

^{1,2}Serviço de Clínica Médica. Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus (HUSF). Bragança Paulista - SP.

Resumo

Introdução: A endocardite infecciosa (EI) é uma infecção do endotélio cardíaco que pode ser provocada usualmente por bactérias e fungos. O crescimento superficial destes microrganismos (MOs) pode causar embolia em vários órgãos, como rins, pulmões, pele, cérebro e sistema nervoso central, levando a morte se não tratada adequadamente. A EI provocada por bactérias HACEK (*Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*) afeta principalmente pacientes com doença cardíaca prévia ou válvulas artificiais, e é caracterizada por um curso insidioso, com atraso médio no diagnóstico de um mês (quando provocada por *Haemophilus spp.*) a 3 meses (quando causada por *Aggregatibacter* ou *Cardiobacterium spp.*). **Objetivo:** Relatar um caso de EI provocada por MOs do grupo HACEK. **Método:** Trata-se do relato de um paciente atendido no Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus - HUSF, localizado na cidade de Bragança Paulista - SP. **Relato do Caso:** Este relato descreve o caso de um paciente do sexo masculino, 50 anos, com histórico de febre persistente, sudorese, calafrios, fadiga e perda ponderal. Após avaliação clínica, o paciente foi diagnosticado com EI, com base nos achados clínicos, laboratoriais e de imagem, incluindo anemia microcítica, leucocitose com desvio à esquerda, PCR e VHS elevadas, presença de sopro diastólico, além de evidências de comprometimento valvar cardíaco no ecocardiograma transtorácico. Hemoculturas identificaram a bactéria *A. aphrophilus* como a causa da EI, e o tratamento com ceftriaxona foi iniciado. Devido à disfunção valvar significativa, o paciente foi submetido à cirurgia cardíaca com troca da valva tricúspide por uma prótese mitral, seguido por acompanhamento ambulatorial/cardiológico e avaliação odontológica. **Conclusão:** Os MOs HACEK podem provocar EI em pacientes de diversas faixas etárias, incluindo crianças, e sua capacidade de afetar tanto válvulas nativas quanto protéticas ressalta a importância de uma abordagem clínica ampla e de alto índice de suspeita para o diagnóstico preciso. Além disso, a manutenção da saúde bucal e o controle de cáries são fatores importantes para a prevenção dessas infecções, e o uso de exames de imagem, como tomografias e ecocardiogramas, e a realização de culturas sanguíneas desempenham um papel fundamental na identificação e tratamento adequado dos pacientes com EI provocada por este grupo de bactérias. Portanto, a compreensão desses aspectos é essencial para melhorar o diagnóstico e a gestão clínica dessas infecções, que podem levar a morbidade substancial e mortalidade se não detectadas e tratadas a tempo.

Palavras-chave: Infecção cardíaca, Endocardite, Cardiologia, Clínica Médica.

Abstract

Background: Infectious endocarditis (IE) is an infection of the cardiac endothelium that can usually be caused by bacteria and fungi. The superficial growth of these microorganisms (MOs) can cause embolism in various organs, such as kidneys, lungs, skin, brain and central nervous system, leading to death if not treated properly. IE caused by HACEK bacteria (*Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* and *Kingella kingae*) mainly affects patients with previous heart disease or artificial valves, and is characterized by an insidious course, with an average delay in diagnosis of one month (when caused by *Haemophilus spp.*) to 3 months (when caused by *Aggregatibacter* or *Cardiobacterium spp.*). **Aim:** To report a case of IE caused by MOs from the HACEK group. **Method:** This is the report of a patient treated at the Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus - HUSF, located in the city of Bragança Paulista - SP, Brazil. **Case Report:** This report describes the case of a 50-year-old male patient with a history of persistent fever, sweating, chills, fatigue and weight loss. After clinical evaluation, the patient was diagnosed with IE, based on clinical, laboratory and imaging findings, including microcytic anemia, leukocytosis with left shift, elevated PCR and VHS, presence of diastolic murmur, in addition to

evidence of cardiac valve involvement in the transthoracic echocardiogram. Blood cultures identified the bacteria *A. aphrophilus* as the cause of IE, and treatment with ceftriaxone was initiated. Due to significant valve dysfunction, the patient underwent cardiac surgery with replacement of the tricuspid valve with a mitral prosthesis, followed by outpatient/cardiological monitoring and dental evaluation. Conclusion: HACEK MOs can cause IE in patients of different age groups, including children, and their ability to affect both native and prosthetic valves highlights the importance of a broad clinical approach and a high index of suspicion for accurate diagnosis. Furthermore, maintaining oral health is an important factor in preventing these infections, and the use of imaging tests, such as CT scans and echocardiograms, and blood cultures play a fundamental role in identification and appropriate treatment of patients with IE caused by HACEK. Therefore, understanding these aspects is essential to improve the diagnosis and clinical management of these infections, which can lead to substantial morbidity and mortality if not detected and treated in a timely manner.

Keywords: Heart infection, Endocarditis, Cardiology, Clinical Medicine.

Introdução

A endocardite infecciosa (EI) é uma infecção do endotélio cardíaco que pode ser provocada usualmente por bactérias e fungos (KHALEDI et al., 2022; RAJANI; KLEIN, 2020). O crescimento superficial destes microrganismos (MOs) pode causar embolia em vários órgãos, como rins, pulmões, pele, cérebro e sistema nervoso central, levando à morte se não tratada adequadamente (WERNER et al., 2008). A letalidade da EI varia entre 13 e 25%, e foi observado que 9 a 20% dos pacientes morrem no primeiro ano após a alta (MUÑOZ et al., 2015). Microrganismos do tipo HACEK (*Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter spp.*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*) são bactérias gram-negativas que fazem parte da flora normal da boca e do trato respiratório superior em humanos, porém, estes organismos causam uma ampla gama de infecções, das quais a EI é uma das mais notáveis (KHALEDI et al., 2022).

A EI provocada por bactérias HACEK afeta principalmente pacientes com doença cardíaca prévia ou válvulas artificiais, e é caracterizada por um curso insidioso, com atraso médio no diagnóstico de um mês (quando provocada por *Haemophilus spp.*) a 3 meses (quando causada por *Aggregatibacter* ou *Cardiobacterium spp.*) (REVEST et al., 2016). As características comuns dos MOs HACEK são que eles crescem lentamente e, muitas vezes, colonizam a orofaringe. Quando se adiciona CO₂ em seu meio de cultura o crescimento desse grupo de MO se mostra aumentado (KHALEDI et al., 2022).

A EI é uma doença rara, com incidência anual de três a 10 casos por 100.000 pessoas (YALLOWITZ; DECKER, 2023), e é relatada como sendo duas vezes mais comum em homens do que em mulheres. A EI provocada por MOs do grupo HACEK é ainda mais rara. Por exemplo, em Minnesota, nos Estados Unidos da América (EUA), cerca de 0,14 em cada 100.000 pessoas desenvolvem o problema a cada ano (DAS et al., 1997). Atualmente, a média de idade dos pacientes com EI é superior a 65 anos, o que provavelmente se deve ao aumento da prevalência de fatores predisponentes como válvulas artificiais, doença valvar adquirida, *Diabetes Mellitus* e hemodiálise nesse grupo de pacientes (CORREA DE SA et al., 2010). Apesar das melhorias nos métodos de prevenção e cirurgia dos pacientes, terapia antibiótica aprimorada e avanços generalizados no diagnóstico por imagem, a taxa de mortalidade da EI por HACEK continua elevada (CAHILL et al., 2017).

Os sinais clínicos da EI são altamente variáveis, e podem se apresentar como condições agudas, subagudas ou crônicas, refletindo variáveis como os MOs causadores, condições cardíacas subjacentes e comorbidades pré-existentes (RAJANI; KLEIN, 2020). Até 90% dos pacientes apresentam febre, suores noturnos, fadiga e perda de peso e apetite, com aproximadamente 25% apresentando evidências de fenômenos embólicos já na apresentação (MURDOCH et al., 2009; SELTON-SUTY et al., 2012). Além disso, um diagnóstico de EI deve ser cuidadosamente considerado naqueles pacientes que apresentam fatores de risco predisponentes, como sopros cardíacos e fenômenos vasculíticos e embólicos associados à EI (HABIB et al., 2015; TOYODA et al., 2017).

O exame da válvula cardíaca é o padrão-ouro para o diagnóstico de EI (DURACK; LUKES; BRIGHT, 1994; VON REYN et al., 1981; WERNER et al., 2008). Em caso de alterações, após esse exame podem ser identificados os patógenos na biópsia das válvulas do paciente usando culturas que incluam coloração de Gram (MORRIS et al., 2003). Além disso, os métodos de detecção histoquímica ou

métodos de genética molecular, como PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) podem ser utilizados (KHALEDI et al., 2022; LEPIDI et al., 2006).

Quanto ao diagnóstico específico de MOs do grupo HACEK, essas bactérias são conhecidas como organismos negativos para cultura de sangue, mas se os MOs forem expostos a CO₂ ou meio de cultura de sangue enriquecido, eles são mais facilmente identificados (DAS et al., 1997; PATUREL et al., 2004; SHARARA et al., 2016). Os melhores resultados no crescimento desses MOs são por subcultura em 5% de sangue de ovelha e ágar a 37° C sob 5-10% de CO₂ (BROUQUI; RAULT, 2001; WERNER et al., 2003).

No tratamento da EI provocada por MOs do grupo HACEK é recomendável que bactérias resistentes à ampicilina sejam consideradas, devido à dificuldade em detectar a suscetibilidade e o potencial de resistência entre os MOs HACEK. Portanto, cefalosporinas de amplo espectro ou fluoroquinolonas são consideradas a primeira linha de tratamento para este tipo de EI (BADDOUR et al., 2015; HABIB et al., 2015). Além disso, a gentamicina não é mais recomendada devido aos seus riscos nefrotóxicos (KHALEDI et al., 2022; RAJANI; KLEIN, 2020). Sendo assim, o tratamento farmacológico padrão para este tipo de infecção é a monoterapia intravenosa com ceftriaxona 2 g por dia (KHALEDI et al., 2022).

Quanto ao tratamento cirúrgico, um de seus benefícios é a ressecção do tecido valvar, que pode ser utilizado para documentação microbiológica (BARON; SCOTT; TOMPKINS, 2005). No entanto, a intervenção cirúrgica é necessária em caso de insuficiência cardíaca, proliferação paravalvar, persistência da infecção apesar do tratamento antimicrobiano adequado e/ou prevenção de embolia (HABIB et al., 2015; NISHIMURA et al., 2014). Após o tratamento cirúrgico, se as culturas de tecidos forem negativas, o tratamento antibiótico deve ser continuado até que se complete o período pré-operatório, começando com a primeira hemocultura negativa após o diagnóstico da EI provocada por MOs HACEK. No caso de culturas de tecidos positivas, um curso completo de antibióticos deve ser iniciado a partir do momento da cirurgia de acordo com as características de sensibilidade dos MOs identificados (BADDOUR et al., 2015; NISHIMURA et al., 2014).

Dentro do contexto apresentado, e devido a sua letalidade e raridade, este trabalho tem como objetivo participar da formação continuada em Clínica Médica, discorrendo sobre o diagnóstico e tratamento de um caso de EI provocada por MOs do grupo HACEK.

Objetivo

Relatar um caso único de EI provocada por MOs do grupo HACEK atendido em nosso Serviço.

Método

Trata-se do relato do caso de um paciente atendido no Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus - HUSF, localizado na cidade de Bragança Paulista - SP. O paciente autorizou a utilização de suas informações clínicas por meio da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e os pesquisadores se comprometeram a não divulgar nenhuma informação que permita sua identificação. Nenhum novo procedimento foi realizado, e todas as informações relativas ao caso foram coletadas do prontuário do paciente, já arquivado no Serviço. Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HUSF, e aprovado segundo parecer consubstanciado 6.338.143 de 02 de outubro de 2023 por atender as determinações descritas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que define os aspectos éticos e legais das pesquisas que envolvem seres humanos.

Relato do Caso

Tratou-se de um paciente do sexo masculino, 50 anos de idade, que foi admitido no pronto-atendimento com histórico de episódios diários de febre aferidos (temperatura acima de 38° C), há dois meses, acompanhados de sudorese e calafrios. Junto a esses sintomas relatava ainda fadiga e perda ponderal de aproximadamente seis quilos. O paciente negava comorbidades, medicamentos de uso contínuo, tabagismo, etilismo ou uso de outras substâncias de abuso. Além disso, apresentava internação prévia há oito anos devido à endocardite bacteriana com vegetação valvar em sua válvula tricúspide, provocada por *Escherichia coli* e tratada com ciprofloxacino (o esquema terapêutico foi guiado com base na cultura bacteriana realizada à época).

Ao exame físico encontrava-se em estado geral regular, emagrecido, descorado, com presença de linfonodos palpáveis em cadeia cervical anterior esquerda e dolorosos à palpação. Além disso, sua arcada dentária estava em situação precária. Ao exame cardiovascular foram auscultadas bulhas rítmicas, normofonéticas, em dois tempos, com presença de sopro diastólico com foco mitral. Sua ausculta pulmonar não demonstrou alterações e seu baço era palpável a dois centímetros do rebordo costal. Exames laboratoriais admissionais demonstraram anemia microcítica e hipocrômica com anisocitose, leucocitose com desvio à esquerda e plaquetose, além de proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS) significativamente elevadas. As sorologias para hepatites B e C, sífilis e vírus da imunodeficiência humana (HIV) foram negativas. Além disso, o paciente apresentava fator antinuclear (FAN) não reagente e fator reumatoide (FR) reagente, seus complementos C3 e C4 foram consumidos e a presença de hemoculturas negativas em duas amostras em três pares.

Foi realizado um ecocardiograma transtorácico que demonstrou a presença de espessamento das cúspides da valva tricúspide, com prolapso da cúspide posterior e sinais de ruptura da cordoalha, além de massa hiperecogênica aderida à face atrial da cúspide septal e posterior medindo 8 mm por 9 mm. Também foi constatada falha de coaptação com insuficiência tricúspide importante, hipertensão pulmonar moderada e disfunção discreta do ventrículo direito. Uma tomografia do tórax demonstrou presença de cistos pulmonares esparsos em ambos os pulmões, e uma tomografia de abdome relatou a presença de hepatoesplenomegalia.

Após os resultados dos exames foi aventada a hipótese diagnóstica de EI, e foram realizadas novas coletas de hemoculturas de três pares. A bactéria causadora do problema, *Aggregatibacter aphrophilus*, foi identificada por um antibiograma automatizado em duas amostras. Nesse momento foi confirmada a hipótese diagnóstica de EI por um microrganismo do grupo HACEK, e iniciada a antibioticoterapia com ceftriaxona, 2 g ao dia por quatro semanas.

Por fim, devido às alterações funcionais na valva acometida, o paciente foi indicado para cirurgia cardíaca, sendo realizada a troca da valva tricúspide por uma prótese de modelo mitral. Após o procedimento, o paciente recebeu alta hospitalar com seguimento ambulatorial e acompanhamento cardiológico, além de encaminhamento para avaliação odontológica.

Discussão

Os MOs do grupo HACEK constituem uma classe de bactérias gram-negativas comensais da cavidade oral e do trato gastrointestinal que são conhecidas por causarem EI (BERGE et al., 2021). Segundo um grande estudo internacional, as bactérias HACEK causaram 1,3% dos casos de EI (CHAMBERS et al., 2013), sendo as cefalosporinas (como a ceftriaxona) as principais opções de tratamento para o problema segundo as diretrizes internacionais (BADDOUR et al., 2015; HABIB et al., 2015). Porém, devido à crescente resistência, entidades suecas atualmente recomendam o uso de ampicilina como primeira escolha e cefotaxima quando a resistência é demonstrada (BERGE et al., 2021).

Este relato descreveu o caso de um homem de 50 anos de idade, com histórico de febre persistente, sudorese, calafrios, fadiga e perda ponderal. Após avaliação clínica, o paciente foi diagnosticado com EI, com base nos achados clínicos, laboratoriais e de imagem, incluindo anemia microcítica, leucocitose com desvio à esquerda, PCR e VHS elevadas, presença de sopro diastólico, além de evidências de comprometimento valvar cardíaco no ecocardiograma transtorácico. Hemoculturas identificaram a bactéria *A. aphrophilus* como a causa da EI, e o tratamento com ceftriaxona foi iniciado. Devido à disfunção valvar significativa, o paciente foi submetido à cirurgia cardíaca com troca da valva tricúspide por uma prótese mitral, seguido por acompanhamento ambulatorial e cardiológico, além de avaliação odontológica.

Wassef et al. (2013), relataram o caso de uma paciente de 61 anos, com histórico de diabetes, que foi submetida a uma substituição valvular aórtica por bioprótese três anos antes de sua admissão no serviço dos autores. Ele queixou-se de letargia, suores noturnos, diminuição do apetite e glicemia irregular, sem perda de peso. Além disso, apresentava hemorragia em estilhaços e sopro sistólico de ejeção na região aórtica. Exames torácicos e abdominais não revelaram nenhuma anormalidade e a VHS e PCR da paciente estavam elevadas. Foram realizados vários conjuntos de hemoculturas e iniciou-se antibioticoterapia empírica com vancomicina, rifampicina e gentamicina. Uma ecocardiografia transtorácica mostrou vegetação na base do folheto mitral anterior, confirmada por

ecocardiografia transefágica. A hemocultura foi positiva para *Haemophilus aphrophilus*, e a paciente iniciou terapia com ceftriaxona por seis semanas (em vez de vancomicina e rifampicina) e continuou com o uso da gentamicina por duas semanas. Uma ecocardiografia de acompanhamento não mostrou evidência de vegetações após o tratamento e a paciente se recuperou completamente, recebendo alta.

Fortini e Mcneil (2021) relataram o caso de uma criança do sexo masculino, previamente saudável, de 13 meses de idade, que apresentou-se a um pronto-socorro com desconforto respiratório após uma semana de congestão e febre intermitente. Um exame de radiografia de tórax revelou uma consolidação no lobo inferior direito. O paciente recebeu ceftriaxona e azitromicina antes de ser transferido para um novo centro clínico. Enquanto estava neste novo hospital, ele desenvolveu desconforto respiratório progressivo, exigindo intubação e transferência para a unidade de terapia intensiva no primeiro dia de internação. Neste momento, foi identificado um novo sopro holossistólico apical de 2/6. A avaliação laboratorial revelou leucocitose, elevação de troponina I e peptídeo natriurético cerebral. Um ecocardiograma transtorácico revelou prolapso da cúspide posterior da válvula mitral com uma densidade anormal. A terapia antimicrobiana foi ajustada, e exames de imagem revelaram infartos cerebrais e renais. Culturas sanguíneas foram negativas, e a criança não tinha histórico médico relevante, exceto por tubos de miringotomia bilaterais colocados cerca de um mês antes. Uma cirurgia de valvuloplastia mitral foi realizada, revelando uma grande vegetação na válvula mitral e ruptura do músculo papilar posteromedial. Análises de sangue identificaram a bactéria *K. kingae* por meio de sequenciamento genômico e o paciente completou um curso de 42 dias de ceftriaxona intravenosa com melhora clínica geral, mas apresentou estenose e regurgitação mitral residual. Segundo os autores, os MOs HACEK são causas raras de EI em crianças, mas podem estar associados a morbidade substancial. Além disso, deve haver um alto índice de suspeita de bactérias do grupo em crianças com EI e cultura negativa, com o atraso no diagnóstico lendo a resultados negativos.

Por fim, Kuonh et al. (2022), apresentaram três casos de EI, envolvendo valvas nativas e protéticas, causadas por organismos do grupo HACEK. Em dois pacientes, a bactéria *C. hominis* foi o organismo responsável e, no terceiro, *A. aphrophilus* foi implicado. Uma fonte dentária de infecção foi identificada em dois pacientes e, nos três pacientes, a apresentação de endocardite foi subaguda. Para os autores, esta série de casos destaca a natureza indolente da infecção pelos organismos HACEK. Além disso, também demonstra o papel crucial da imagem multimodal, especialmente a ecocardiografia transefágica, no diagnóstico de EI de válvulas nativas e protéticas.

É importante notar que a EI provocada pelo grupo HACEK, apesar de afetar em sua maioria pacientes com idade mais avançada, pode ser diagnosticada em crianças. Além disso, deve-se também considerar que a condição pode ocorrer tanto em válvulas nativas quanto protéticas, com as últimas sendo um fator de risco considerável para a infecção. Outro fator importante para este tipo de infecção é a presença de cáries e saúde bucal debilitada. Por fim, exames de imagem, como tomografias e ecocardiogramas, além de hemoculturas, são essenciais para o diagnóstico completo e melhor escolha de tratamento dos pacientes.

Conclusão

Os MOs HACEK podem provocar EI em pacientes de diversas faixas etárias, incluindo crianças, e sua capacidade de afetar tanto válvulas nativas quanto protéticas ressalta a importância de uma abordagem clínica ampla para um diagnóstico preciso. Além disso, a manutenção da saúde bucal e o controle de cáries são fatores importantes para a prevenção dessas infecções, e o uso de exames de imagem, como tomografias e ecocardiogramas, além da realização de culturas microbiológicas em amostras de sangue desempenham um papel fundamental na identificação e tratamento adequado dos pacientes com EI provocada por este grupo de bactérias. Portanto, a compreensão desses aspectos é essencial para melhorar o diagnóstico e a gestão clínica dessas infecções, que podem levar à morbidade substancial e elevada mortalidade se não detectadas e tratadas em tempo hábil.

Referências

BADDOUR, L. M. 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*, v. 132, n. 15, p. 1435-1486, 13 out. 2015.

BARON, E. J.; SCOTT, J. D.; TOMPKINS, L. S. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 41, n. 11, p. 1677-1680, 1 dez. 2005.

BERGE, A. et al. Epidemiology, bacteriology, and clinical characteristics of HACEK bacteremia and endocarditis: a population-based retrospective study. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 40, n. 3, p. 525-534, 2021.

BROUQUI, P.; RAOULT, D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 14, n. 1, p. 177-207, jan. 2001.

CAHILL, T. J. et al. Challenges in Infective Endocarditis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 69, n. 3, p. 325-344, 24 jan. 2017.

CHAMBERS, S. T. et al. HACEK infective endocarditis: characteristics and outcomes from a large, multi-national cohort. **PLoS One**, v. 8, n. 5, p. e63181, 2013.

CORREA DE SA, D. D. et al. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 85, n. 5, p. 422-426, maio 2010.

DAS, M. et al. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. **Annual Review of Medicine**, v. 48, p. 25-33, 1997.

DURACK, D. T.; LUKES, A. S.; BRIGHT, D. K. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. **The American Journal of Medicine**, v. 96, n. 3, p. 200-209, mar. 1994.

FORTINI, M. B.; MCNEIL, J. C. HACEK Infective Endocarditis at a Tertiary Children's Hospital. **The Journal of Pediatrics**, v. 235, p. 284-287, ago. 2021.

HABIB, G. 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). **European Heart Journal**, v. 36, n. 44, p. 3075-3128, 21 nov. 2015.

KHALEDI, M. et al. Infective endocarditis by HACEK: a review. **Journal of Cardiothoracic Surgery**, v. 17, p. 185, 19 ago. 2022.

KUOHN, L. R. et al. Bacterial endocarditis with AACEK (HACEK) organisms. **Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)**, v. 39, n. 10, p. 1348-1358, out. 2022.

LEPIDI, H. et al. Autoimmunohistochemistry: a new method for the histologic diagnosis of infective endocarditis. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 193, n. 12, p. 1711-1717, 15 jun. 2006.

MORRIS, A. J. et al. Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 36, n. 6, p. 697-704, 15 mar. 2003.

MUÑOZ, P. et al. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. **Medicine**, v. 94, n. 43, p. e1816, out. 2015.

MURDOCH, D. R. et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. **Archives of Internal Medicine**, v. 169, n. 5, p. 463-473, 9 mar. 2009.

NISHIMURA, R. A. et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 63, n. 22, p. 2438-2488, 10 jun. 2014.

PATUREL, L. et al. Actinobacillus actinomycetemcomitans endocarditis. **Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 10, n. 2, p. 98-118, fev. 2004.

RAJANI, R.; KLEIN, J. L. Infective endocarditis: A contemporary update. **Clinical Medicine**, v. 20, n. 1, p. 31-35, jan. 2020.

REVEST, M. et al. HACEK endocarditis: state-of-the-art. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 14, n. 5, p. 523-530, 2016.

SELTON-SUTY, C. et al. Preeminence of Staphylococcus aureus in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 54, n. 9, p. 1230-1239, maio 2012.

SHARARA, S. L. et al. HACEK endocarditis: a review. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 14, n. 6, p. 539-545, jun. 2016.

TOYODA, N. et al. Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. **JAMA**, v. 317, n. 16, p. 1652-1660, 25 abr. 2017.

VON REYN, C. F. et al. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. **Annals of Internal Medicine**, v. 94, n. 4 pt 1, p. 505-518, abr. 1981.

WASSEF, N. et al. HACEK-induced endocarditis. **BMJ case reports**, v. 2013, p. bcr2012007359, 15 maio 2013.

WERNER, M. et al. A clinical study of culture-negative endocarditis. **Medicine**, v. 82, n. 4, p. 263-273, jul. 2003.

WERNER, M. et al. A 10-year survey of blood culture negative endocarditis in Sweden: aminoglycoside therapy is important for survival. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 40, n. 4, p. 279-285, 2008.

YELLOWITZ, A. W.; DECKER, L. C. Infectious Endocarditis. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.