

ENDOCARDITE INFECCIOSA

R. PROENÇA, A. SERRANO, T. MARTINS, J. MACHADO, F. MALTEZ, F. COUTINHO, A. MORGADO
Serviços de Medicina e Doenças Infecciosas. Hospital de Curry Cabral. Lisboa.

RESUMO

Os autores apresentam duas séries de casos de Endocardite Infecciosa (E.I.) internados no mesmo Serviço do Hospital de Curry Cabral, mas com intervalo de 10 anos. A primeira série (20 doentes) incluía os doentes observados de 1970 a 1976. A segunda série incluía 65 doentes observados desde 1988 até 1998. Na primeira série destacava-se a apresentação da endocardite na forma clássica atingindo as válvulas esquerdas, tendo a maioria dos doentes lesão valvular preexistente. Quase metade apresentava formas típicas de endocardite subaguda provocada por *Streptococcus viridans*. Na segunda série a maioria dos doentes tinha hábitos de toxicod dependência, não apresentava lesão valvular pre-existente. A apresentação era aguda, as válvulas direitas eram atingidas frequentemente e os *Staphylococcus* constituíam os agentes bacterianos prevalentes. A idade dos doentes das duas séries era estatisticamente diferente ($p < 0.05$). Realça-se na última série o valor diagnóstico da ecocardiografia, quer transtorácica (ETT), quer transesofágica (ETE). Na última série dão-se detalhes da evolução comparativa dos toxicod dependentes, conforme estavam infectados ou não pelo VIH. Dão-se também detalhes da evolução dos doentes seropositivos para o VIH consoante a contagem de linfócitos CD4 no sangue periférico. Confirma-se na última série o relativo bom prognóstico das E.I. Infecciosas tratadas em toxicod dependentes, mesmo com infecção por vírus VIH.

SUMMARY

Infectious Endocarditis

Two different series of patients with Infectious Endocarditis (IE), hospitalized in the same ward of Curry Cabral Hospital in Lisbon, are presented and compared. The two series were separated by a ten-year period – the first included patients observed from 1970 to 1976 and the second from 1988 to 1998. In the first series (20 patients), IE occurred mainly in patients with previous cardiac valvular lesion, the course was subacute and *Streptococcus viridans* was the predominant agent. In the last series (65 patients), most of the patients were young and had no previous valvular lesions. Right side endocarditis predominated and the course was acute. Most of patients were drug addicts and had HIV infection. *Staphylococcus aureus* was the predominant agent. The ages of the two series were significantly different ($p < 0.005$). The diagnostic value of transthoracic and transesophageal echocardiography is stressed. The details of the evolution of patients with HIV infection are presented according to the values of CD4+ lymphocyte counts. The relatively good prognosis of IE in drug addicts with antibiotic treatment, even with HIV infection, is emphasized.

"It is of use from time to time, to take stock, so to speak, of our knowledge of a particular disease, to see exactly where we stand in regard to it, and to inquire to what conclusion the accumulated facts seems to point, and to ascertain in what direction we may look for fruitful investigations in future".

William Osler (1895)

Há cerca de vinte anos um de nós (RP) ao apresentar uma casuística de Endocardite Infecciosa (E.I), referiu-se ao grande fascínio que esta doença representava para clínicos, microbiologistas e patologistas de várias épocas e que as modificações dos aspectos etiológicos, patogénicos, clínicos e terapêuticos na altura eram tão flagrantes e tão relevantes em relação às descrições clássicas que se podia falar numa verdadeira patomorfose da doença¹.

Na época pareceu oportuno citar uma frase tirada duma lição de William Osler e que se referia à necessidade de tempos a tempos de fazer o ponto da situação das endocardites infecciosas². Esta frase mantém-se actual, pelo que a conservamos no início deste artigo.

Recorde-se que a primeira descrição duma endocardite data de 1723 e foi feita por Lazare Rivière. Morgagni associou o seu quadro clínico ao quadro anatomopatológico de destruição valvular e Lancisi descreveu as vegetações valvulares, que comparou a condilomas e a carunculas, e ainda as roturas e destruições valvulares consequentes³. O termo Endocardite foi utilizado primeiramente por Bouillaud no seu clássico *Traité Clinique des Maladies du Coeur*⁴. Virchow em 1847 relacionou as alterações das válvulas com infecções bacterianas hematogéneas (citado em 3).

Osler em 1885 numa muito citada conferência (Gouldstonian lecture) apresentou a sua experiência pessoal acerca de 23 casos e ainda outros casos extraídos de séries publicadas sobre o assunto, fazendo, na altura, uma revisão completa sobre o tema².

O tipo de endocardites observadas em qualquer hospital depende fundamentalmente do tipo de pacientes que recebe, e ainda da existência de serviços de cardiologia ou de cirurgia cardíaca de referência.

As Endocardites Infecciosas tinham há cerca de vinte anos uma incidência progressivamente mais elevada em doentes idosos, com valvulopatias degenerativas, ao contrário do que sucedia nas primeiras descrições de Bouillaud, em que as infecções predominavam em jovens com valvulopatias reumáticas. A apresentação e o quadro clínico das duas formas eram pois diferentes.

Nos últimos anos o grande aumento de doentes toxicodependentes, muitos com infecção pelo vírus de imunodeficiência humana (VIH), particularmente em Serviços como o de Medicina – Doenças Infecciosas do Hospital de Curry Cabral trouxe um grande contingente e doentes com toxicodependência e infecção por VIH com formas de endocardite diferentes na etiologia, patogenia, na evolução e manifestações clínicas daqueles que eram classicamente descritos e que estávamos habituados a observar.

Neste artigo tentamos fazer uma comparação duma série de endocardites (número total - 20 doentes) observados nos anos de 1970 a 1976, com uma mais recente série de 65 doentes dos anos de 1988 a 1998, internados no mesmo serviço, a maioria dos quais com toxicodependência e infecção por VIH.

DOENTES E MÉTODOS

Foram incluídos na primeira série doentes internados e nos quais a endocardite infecciosa foi diagnosticada pelos critérios de diagnóstico habituais nos anos 70 então utilizados – auscultatórios, clínicos, laboratoriais, microbiológicos e anatomopatológicos, quando disponíveis.

Na série mais recente utilizaram-se os critérios de Duke⁵ aprovados pela Infectious Diseases Society of America⁶. Só doentes com endocardite confirmada e definitiva foram incluídos. Dum total de 106 processos de endocardites classificadas como possíveis, seleccionaram-se apenas 65 doentes que satisfaziam os critérios de diagnóstico definitivo, tendo-se rejeitado os restantes processos que apresentavam critérios de endocardite possível.

Todos os doentes foram submetidos a exames ecocardiográficos transtorácicos (ETT); dez doentes, observados no últimos anos, foram também submetidos a ecocardiogramas por técnica transesofágica (ETE).

RESULTADOS

No quadro I – dão-se as circunstâncias predisponentes dos doentes incluídos nas duas séries. Verifica-se que nos anos 70 a grande maioria dos doentes tinha valvulopatia preexistente (65%) e que nenhum apresentava antecedentes de toxicodependência.

Quadro I - Circunstâncias Predisponentes

ANOS	1970-1976	1988-1998
Nº	20 (100%)	65(100%)
Valvulopatia Preexistente	13 (65,0%)	8 (12,7%)
Válvula Prostética		1 (1,5%)
Toxicodependência		47 (72,0%)
Infecção por VIH		42 (66,4%)

Na série mais recente, o número de doentes com toxicodependência era muito elevado (72,0%) e parte deles (66,4%) sofria também de infecção pelo VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana). Apenas uma minoria na última série tinha valvulopatia preexistente (12,7%).

A evolução dos doentes era classicamente dividida em formas agudas e formas subagudas. A evolução foi significativamente diferente nas duas séries. Nos anos 70, sete doentes (35% do total) apresentavam um quadro de doença aguda, já na série dos últimos dez anos a grande maioria dos doentes (47 ou seja 72,3 por cento) tinha um quadro de início súbito, e com suspeita inicial de sépsis,

e as formas da evolução mais lenta, as clássicas endocardites subagudas, foram uma minoria, pois só surgiram dois casos nessas condições ao contrário da primeira série em que sete casos (35,0%) tiveram a clínica e evolução subaguda .

No quadro II dão-se detalhes da evolução dos doentes das duas séries. Na última série regista-se o destino dos doentes, consoante a serologia para o VIH encontrada era positiva ou negativa (VIH+ ou VIH-).

Quadro II – Evolução

ANOS -	1978		1998		
TOTAL	20 (100%)	VIH - (23)	VIH+ (42)	TOTAL (65)	
Cura/melhoria	9 (35%)	19 (82,6%)	30 (71,4%)	49 (75,4%)	
Cirurgia		1 (4,4%)	1 (2,4%)	2 (3,1%)	
Falecido	9 (35%)	3 (13,0%)	11(26,2%)	14 (21,5%)	
Desconhecida	2 (10,0%)				

A idade média nas duas séries é substancialmente diferente, e assim na primeira era de 44,0 ± 17 anos e já na segunda de 31,4 ± anos (diferença pelo teste t de p < 0,05).

No quadro III dão-se detalhes da última série em relação a hábitos de toxicoddependência e infecção por VIH.

Quadro III - Doentes com Toxicoddependência e Infecção porVIH (1988-1998)

Toxicoddependentes	47 (72,3%)	VIH+ 40 (85,1%)	VIH- 7(14,9%)
Não toxicoddependentes	18 (27,7%)	VIH+ 16 (88,9%)	VIH- 2 (11,1%)
Total	65 (100%)	65 (100%)	

Se decomposermos a segunda série em doentes com infecção por VIH e doentes sem infecção por VIH, as idades médias dos dois grupos são respectivamente de 27,6 ±5,9 anos e de 41,4 ± 19,1 anos, ou seja apresentam uma diferença estatisticamente significativa, tendo os doentes VIH+ uma média de idades bastante mais baixa (teste t p< 0.025).

As localizações valvulares das lesões infecciosas nas duas séries são totalmente diferentes, e assim na primeira série apenas num único caso ocorria atingimento das válvulas direitas. Já na série mais recente, 32 doentes (49,2% do total) tinham atingimento exclusivamente da válvula tricúspida nos exames ecográficos; seis (9,2%) tinham lesões nas válvulas direitas e esquerdas e outros 27 (41,5%) apresentavam lesões nas válvulas mitral e aórtica.

Os exames ecocardiográficos transtorácicos (ETT) foram efectuados como rotina e os últimos doentes da série (dez) foram submetidos a ecocardiografia transe-

ofágica (ETE) (figuras 1, 2 e 2a). Os exames efectuados pelas duas técnicas foram sempre concordantes.



Figura 1 - Ecocardiograma transtorácico, 2D. Incidência paraesternal. Está indicada uma volumosa vegetação tricúspida em fase sistólica.

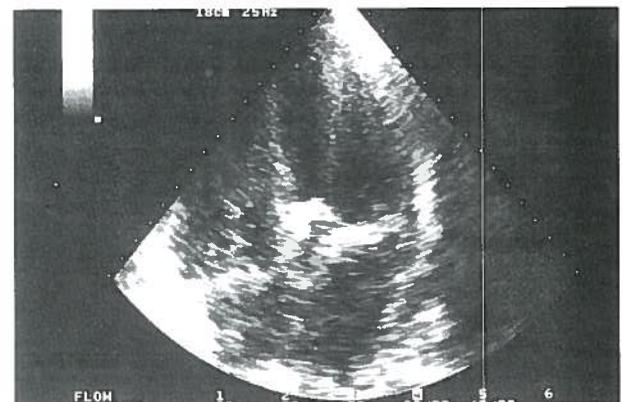


Figura 2a) - Ecocardiograma bidimensional com incidência de 4 câmaras. Regista-se uma enorme vegetação na válvula tricúspida fazendo procidência para o ventrículo direito (sístole).



Figura 2b) - Mesmo doente da figura 2a) – exame com Doppler codificado a cor mostrando um jacto de mosaico típico de regurgitação tricúspida grave.

Nos dados de ecografia da segunda série, particularmente a presença de vegetações é referida no quadro seguinte – IV, com separação dos doentes com serologia positiva ou negativa para o VIH.

Quadro IV – Atingimento Valvular Ecográfico

2ª Série (1988 – 1998) – Total 65 doentes				
Válvulas atingidas	VIH- Nº	VIH+ Nº	Total VIH+ e VIH- Nº	
Esquerdas	Mitral	9	7	16 (24,6%)
	Aórtica	6	4	10 (15,3%)
	Ambas	0	1	1 (1,5%)
Direita Tricúspida	7	27	34 (52,3%)	
V. Esquerda mais tricúspida	1	3	4 (6,2%)	

Os microorganismos isolados nas hemoculturas são apontados no quadro V. Na primeira série as hemoculturas foram positivas em 12 doentes (60% do total), predominando nesta o agente clássico da endocardite subaguda, ou seja o *Streptococcus viridans* (33,3 % dos isolamentos).

Quadro V – Agentes Isolados por Hemocultura

	Série 1976	Série 1998
<i>Str. viridans</i>	4 (20%)	2 (3,0%)
<i>Enterococcus</i>	2 (10%)	1 (1,5%)
<i>Staph. aureus</i>	2 (10%)	35 (53,8%)
<i>Staph. epidermidis</i>	1 (5%)	10 (15,4%)
Gram negativos	3 (15%)	
Hemoculturas negativas	5 (25%)	15 (23,0%)
Sem hemoculturas	2 (10%)	
Serologia positiva Febre Q		1 (5%)
Brucela	1 (1,5%)	1 (1,5%)

Na série do último decénio predominou largamente o *Staphylococcus aureus* (53,3% de todos os doentes); o *Staphylococcus epidermidis* ocorreu em 15,4% dos doentes e o *Streptococcus viridans* em apenas dois doentes (3,0%).

No quadro VI apontam-se os resultados da evolução em 37 toxicodependentes com infecção com VIH, e dão-se as médias da contagem do número de linfócitos T de tipo CD4 positivos por mmc nos doentes em que houve possibilidade de obter este parâmetro (37 casos). A cura ou melhoria ocorreu em 30 doentes (81,1%), um dos quais foi submetido a cirurgia. Faleceram sete doentes (19,1%).

Quadro VI – Evolução

VIH e Toxicodependência. Total de doentes – 37		
	N	CD4/mmc
Cura/Melhoria	30 (81,1%)	286,4 ± 244,9
Falecidos	7 (19,9%)	106,5 ± 112,1
		p < 0,005

O número médio das contagens linfócitos T CD4+ por mmc nos pacientes que evoluíram para a cura foi de 286,4 ± 244,9. Nos sete doentes que faleceram a média

foi de 106,5 ± 112,1 (significativamente diferente pelo teste t- p < 0,005).

No quadro VII dão-se detalhes da evolução em função do número de linfócitos CD4 por mmc, consoante apresentavam mais de 500 por mmc entre 200 e 500 por mmc, e menos de 200 por mmc.

Quadro VII – Evolução e Total de Linfócitos CD4

LINFOCITOS CD4) (por mmc)	DOENTES	FALECIDOS
> 500	8	0 (0%)
200 - 500	8	2 (25 %)
< 200	14	5 (35,7%)
TOTAL	30	7 (23,3%)

DISCUSSÃO

As duas séries de endocardites casuísticas que apresentamos demonstram cabalmente que com um intervalo de cerca de 20 anos a casuística de endocardites do Serviço 1 do Hospital de Curry Cabral mudou completamente. De facto, a primeira série de doentes incluía na maioria dos casos doentes com valvulopatias preexistentes e o quadro clínico em regra tinha apresentação clássica, muito embora houvesse uma extrema variabilidade de etiologias, algumas delas raras, facto que é explicado porque o Serviço constitui referência para envio de doentes com patologia infecciosa.

A segunda série, em muito maior número, demonstrou uma frequência enorme de doentes toxicodependentes, a grande maioria com infecção por VIH, ocorrendo a doença em grupos etários mais novos. A maioria destes pacientes sofria de toxicodependência (72,3%) e estava infectada pelo VIH (64,7%).

Como seria de esperar os exames ecocardiográficos da última série tiveram valor excepcional, particularmente para diagnóstico precoce da endocardite (antes mesmo dos exames bacteriológicos serem conhecidos), ao demonstrarem atingimento valvular e imagens de vegetações compatíveis com o diagnóstico.

O chamado *protagonismo* da ecocardiografia para proporcionar a detecção e tratamento das complicações das endocardites é hoje um dado adquirido particularmente em Serviços como o nosso em que esse exame é efectuado de rotina e sem demoras em qualquer caso de síndrome febril arrastado. De facto a sensibilidade do ecocardiograma para detectar vegetações e outras anormalias associadas a endocardite com infecção activa é hoje superior a 95% desde que se utilizam técnicas trasesofágicas para confirmação^{6,9,10}.

O grande número de endocardites tricúspidas encontradas na segunda série, particularmente em doentes com toxicodependência e VIH (38 doentes – 58,5%), que

apresentaram envolvimento isolado, ou associado desta válvula, não é surpreendente. Na época da primeira série de doentes a incidência do atingimento das válvulas do coração direito estimava-se apenas em 10% do total de endocardites diagnosticadas¹⁶ (na nossa primeira série apenas um doente – 5% do total tinha esse atingimento). Noutras séries dessa altura, que já incluíam muitos toxicodependentes, a incidência era referida como mais elevada – 25 %^{7,8}.

Voltando ao valor de ETE, este exame é extremamente útil em duas situações nos doentes com toxicodependência. A primeira é quando as hemoculturas são negativas após vários dias, como acontece por exemplo, quando a endocardite é provocada por microorganismos de crescimento fastidioso, por fungos ou por antibioterapia prévia mal orientada. Um ecocardiograma ao identificar uma vegetação numa válvula ou abscesso do anel ou uma ruptura valvular ajuda a fazer um diagnóstico e a terapêutica empírica subjacente permite um tratamento precoce, melhorando o prognóstico. Outra situação em que a ETE é importante, é para revelar a presença de lesões valvulares quando as hemoculturas são persistentemente positivas e não há sinais radiológicos, laboratoriais ou clínicos que suportem o diagnóstico de endocardite. Acresce ainda que apenas 5% dos doentes com endocardite tricúspida isolada apresenta sopro, sopro auscultatório este que é muitas vezes difícil de detectar^{9,10,11}.

A ETE é activamente sensível e específica para o diagnóstico de vegetações valvulares. Quando o estudo por ETE é negativo, após duas semanas de doença, a probabilidade de endocardite é baixa, pois é nessa altura que as vegetações costumam atingir 3 mm, sendo detectáveis facilmente^{9,10}.

Na nossa última série de doentes, o protagonismo da ecocardiografia é demonstrado pela sua utilização como primeira linha para o diagnóstico da endocardite e para avaliar a sua evolução e eventual oportunidade para a cirurgia.

Saliente-se que a razão para que todos os nossos pacientes da segunda série apresentassem alterações ecocardiográficas características de endocardite, deriva da utilização sistemática de critério de diagnóstico ecocardiográfico na selecção dos casos, pois num total de 106 processos de endocardite, apenas se seleccionaram 65 que satisfaziam os critérios de diagnóstico definitivo de DUKE^{5,6}.

Como já seria de esperar as duas séries apresentavam grandes diferenças na etiologia e microbiologia do agente causal. Na primeira série registava-se ainda com

frequência as formas de evolução subaguda do tipo das causadas por *S. viridans*. Já na série dos últimos dez anos predominava largamente o *Staphylococcus aureus*, que surgia como agente causal em 53,2% dos casos. O *Streptococcus epidermidis* foi responsável por 15,4% dos casos; apenas em dois casos (3%) ocorreu o *Str. viridans*.

Na literatura sobre endocardites em toxicodependentes, o *Staphylococcus aureus* é o agente predominante e afecta em regra válvulas normais, mostrando predilecção pela válvula tricúspida. Esta etiologia é descrita em primeiro lugar numa grande casuística multicêntrica de 71 hospitais espanhóis, que englobou mais de um milhão de casos em toxicodependentes. Neste trabalho, o *Staph. aureus* foi causador de 75,5% dos casos e o *Staph. epidermidis* apenas foi responsável por 3%. O envolvimento do coração direito era de 79% dos casos e misto em 5%^{12,13}. Parece pois que os problemas infecciosos consequentes da toxicodependência são idênticos no nosso meio e no país vizinho, pois as percentagens são semelhantes às que encontramos na série mais recente.

A predominância do *Staph. aureus*, bactéria altamente agressiva, explica que a maioria dos doentes da nossa série dos últimos dez anos tenha tido um quadro clínico classificado como agudo, predominando os sinais de sépsis.

Em relação ao aspecto particular das endocardites em toxicodependentes com VIH, os resultados que apresentamos estão de acordo com os dados da literatura, em que ocorrem particularmente no jovem, sem valvulopatia prévia, a evolução é aguda. o atingimento preferencial é do coração direito e predomina o *Staphylococcus*, quer *aureus*, quer *epidermidis*^{8,12-14}.

Verificamos que os resultados do tratamento das endocardites direitas com antibióticos, mesmo em casos com infecção concomitante com VIH, é razoável.

O prognóstico nestes casos depende também do valor das contagens de linfócitos CD4, pois a redução do número de células piora o prognóstico. Esta constatação está de acordo com os dados colhidos na literatura^{14,15}.

Todos os nossos doentes apontavam febre – e tal deve manter presente a frase de C. Friedberg, que em 1968, afirmava: *O diagnóstico de endocardite... deve ser presumido como o mais provável sempre que um doente com sopro orgânico tem febre sem causa aparente e por mais de uma semana...*¹⁷.

Na época em vivemos, com o aumento do número de toxicodependentes, esta citação pode ser acrescentada com a frase tirada de Braunwald – *ou num doente toxi-*

codependente por via ev – mesmo na ausência de sopro, se houve febre inexplicável. De facto a percentagem de doentes com endocardites da válvula tricúspida, com sopros orgânicos é tão reduzida que há que atender a essa possibilidade¹⁸.

A comparação das duas séries de doentes observados permite concluir que hoje a endocardite infecciosa é uma doença frequente em toxicodependentes, com ou sem infecção por VIH, e que o grau de suspeição de diagnóstico nestes doentes deve ser elevado.

A maioria dos casos é tratável só com a terapêutica médica, mas a cirurgia deve ser encarada como indispensável, se a terapêutica antibiótica for mal sucedida ou se houver falência cardíaca progressiva.

Na publicação da primeira série, nos anos 70, concluía-se que uma prevenção adequada poderia reduzir a incidência de endocardite. Na década actual – anos 90 – será de acrescentar - a prevenção adequada de toxicodependentes deve constituir uma prioridade importante a nível estadual, social, familiar e educacional.

Infelizmente o currículo médico e o treino clínico permanecem inadequados para preparar os médicos para identificar e tratar a toxicodependência. Infelizmente, pois temos que nos preparar para a progressão da toxicodependência e das suas consequências – infecção pelo VIH, endocardites e outras situações mórbidas derivadas do abuso da droga.

A modificação dos quadro de endocardite infecciosa foi tão grande desde a década de 70 que hoje se pode falar numa verdadeira patomorfose desta doença, tão cara para William Osler, autor que citamos no início do trabalho.

BIBLIOGRAFIA

1. PROENÇA R: Endocardite bacteriana – Revisão de casos clínicos. *O Médico* 1977, nº1367, pág.71.
2. OSLER W: Malignant endocarditis. *Gulstonian lecture; Lancet* 1885; 1: 459.
3. WEINSTEIN L, BRUSCH JL: Cap.1. Natural history of infective endocarditis in *Infective Endocarditis*. Oxford University Press, 1996.
4. BOUILLAUD J: *Traité clinique des maladies du coeur*. Paris Bailliere, 1824, p.169.
5. DURACK D, LUKES AS, BRIGHT DK: New criteria for diagnosis of infective endocarditis. *Am J Med* 1994; 96: 200-9.
6. Infectious Society of America – MKSAP in the subspecialty of Infectious Diseases. *American College of Physicians*, pag. 175, 1994.
7. DRESSLER FA, ROBERT WC: Infective endocarditis in opiate addicts – analysis of 80 cases studied at autopsy. *Am J Cardiol* 1989; 63:1240-4.
8. ROBALO M, TEIXEIRA H, GODINHO A, SOUSA A et al: Endocardites direitas. Uma nova realidade. *Rev Port Cardiologia* 1996; 15: 111-88.
9. HEILE S, WILDERMAN N, DURACK et al: Value of Transthoracic Echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis. *Amer J Card* 1994, 74:799.
10. SAN ROMAN JA, VILACOSTA I, ZAMORANO JL, ALMERIA C et al: Transesophageal echocardiography in right side endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21: 1226.
11. HARRIS SL: *Definition and demographic characteristics*. Kaye. D et al. *Infective Endocarditis*, New York, Raven Press, 1992.
12. MIRO J, CRUCETA A et al: Spanish group for the study of infectious endocarditis in drug addicts. Abstract in *Proceedings of the 11th Conference on AIDS*, Vancouver, 1996, p.92.
13. BLANCO G, GUERREIRO F: A comparative studies of *Staphylococcus aureus* endocarditis in HIV positive and negative patients. *Ibidem*, abstract 1212, p. 295.
14. MONOFF S, HOOVER DR, GRUSKIN LL et al: Does CD4 counts influence clinical findings and risk factors for infective endocarditis among HIV infected infection drugs users. *Ibidem*, abstract 2180. p. 295.
15. HAVERKOS H, SANGE W: Serious Infectious other than human immunodeficiency virus among intravenous drug abuser. *J Infectious Diseases* 1990; 161: 894
16. DRUYER NP, FIELDS BN: Heroin associated infective endocarditis. A report of 28 cases. *Ann Int Med* 1973; 78: 699.
17. FRIEDBERG CK: *Heart diseases*, 3ªed., Saunders, Philadelphia, 1967
18. BRAUNWALD: *Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Saunders, Philadelphia – 3ªed, 1988