

ENDOCARDITE POR CÂNDIDA PARAPSILOSIS APÓS CORRECÇÃO TOTAL DE TETRALOGIA DE FALLOT. Tratamento Médico-Cirúrgico

ANTÓNIO MACEDO, ALBERTO AGUALUSA, SASHICANTA KAKU, MANUELA LIMA, JÚLIA CABRITA, RUI BENTO, FERNANDA SAMPAYO

Serviço de Cardiologia Pediátrica, Serviço de Cirurgia Cardiotorácica, Hospital de Santa Marta; Laboratório de Micologia, Serviço de Dermatologia, Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

São apresentados três casos de endocardite por *Cândida Parapsilosis* que surgiram em crianças com idade entre os sete e os nove anos, após terem sido submetidas a correção total de Tetralogia de Fallot. As três crianças foram reoperadas, tendo recebido previamente uma delas terapêutica médica com anfotericina B e duas exclusivamente com Ketoconazol oral. Após negatização das hemoculturas foi efectuada remoção cirúrgica das vegetações com substituição do *patch* septal de *dacron*. A terapêutica com Ketoconazol prosseguiu durante 24 meses, com *follow-up* de 30 a 42 meses, não se tendo verificado nem reinfeção nem efeitos secundários da terapêutica. A ecocardiografia bidimensional revelou-se um método eficaz no diagnóstico e seguimento a longo prazo. A terapêutica médico-cirúrgica combinada, com *timing* cirúrgico baseado em dados clínicos e laboratoriais foi fundamental para os bons resultados, estando as crianças actualmente curadas.

SUMMARY

Cândida Parapsilosis endocarditis after surgical treatment for Tetralogy of Fallot

Three children with *Cândida Parapsilosis* endocarditis after total surgical correction for Tetralogy of Fallot, are reported. Blood cultures became negative in one child with amphotericin-B and in the other two with Ketoconazole, before reoperation for septal patch replacement. Oral therapy with Ketoconazole continued for a total of 24 months, and during a mean follow-up of 36 months no side effects or reinfection occurred. Medical and surgical conjoined therapy, with surgical timing decided on clinical and laboratorial grounds, were important for good results and cure.

INTRODUÇÃO

A endocardite por *Cândida* é uma entidade de desenvolvimento lento, com quadros clínicos atípicos e mortalidade elevada¹.

O diagnóstico precoce é crucial para o êxito terapêutico, e a prevenção dos casos pós-cirúrgicos começa evitando factores de risco como a assepsia e esterilização inadequadas, o uso de catéteres a não ser o minimamente necessário, antibióticos de largo espectro, corticosteróides, alimentação parentérica total e soros concentrados em glucose².

A terapêutica médica isolada não tem sido suficiente para a cura quando existe material protésico colonizado, e quando a infecção é arrastada, sendo necessária a sua remoção e substituição cirúrgica³.

O objectivo do presente trabalho é apresentar a nossa experiência no tratamento de três crianças com endocardite por *Cândida Parapsilosis* surgida após cirurgia cardíaca, e a propósito, fundamentar uma abordagem terapêutica com um antifúngico oral (Ketoconazol), apresentando o protocolo de tratamento médico-cirúrgico seguido.

MATERIAL E MÉTODOS

Fez-se a revisão de três casos de crianças internadas no Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital de Santa Marta, com o diagnóstico definitivo de endocardite por *Cândida Parapsilosis*, surgida após correção cirúrgica total de Tetralogia de Fallot, efectuada entre Abril e Maio de 1984.

São mencionados aspectos da evolução clínica, laboratorial e ecocardiográfica assim como o protocolo da terapêutica médico-cirúrgica instituída.

Durante o *follow-up* foi feita, em especial, vigilância clínica e laboratorial, com hemoculturas e ecocardiogramas regulares, para pesquisa de eventual reinfeção. Foram vigiados também clínica e laboratorialmente os efeitos secundários da terapêutica anti-fúngica oral administrada a longo prazo. Suspensa esta terapêutica foi mantido um período de vigilância clínica, laboratorial e ecocardiográfica, após o qual as três crianças foram dadas como curadas.

RESULTADOS

A três crianças do sexo feminino, com idades compreendidas entre os sete e os nove anos, foi feita correção cirúrgica intra-cardíaca. O tipo de correção foi semelhante nos três casos, e constituiu no encerramento da comunicação interventricular com um *patch* de *dracon* e interposição de um *patch* de pericárdio na câmara de saída do ventrículo direito. Nos três casos verificou-se ter ficado uma comunicação interventricular pequena, na região sub-aórtida, por debaixo do folheto septal da válvula tricúspide, comportando-se como sendo hemodinamicamente pouco significativa.

Em média, quatro meses após a correção cirúrgica, instala-se nas três crianças um quadro clínico de anorexia, febre e hepatoesplenomegália. A febre era irregular e pouco elevada, com temperaturas entre 37,5 e 38°C, tendo sido feita várias vezes terapêutica com antibióticos por via oral. A

hepatoesplenomegália era variável, parecendo em relação com o tratamento anticongestivo com digitálico e diurético. O estado geral não estava muito afectado, predominando a anorexia, com paragem de aumento ponderal.

Em internamento foi posta em primeiro lugar a hipótese de endocardite, fundamentada sobretudo na clínica, velocidade de sedimentação aumentada e micro-hematúria, constantes nas três crianças.

O diagnóstico definitivo foi confirmado por hemoculturas seriadas, tendo-se isolado nos três casos muitas colónias de *Cândida Parapsilosis*, com resultados significativos de patogenicidade.

Nenhuma das crianças apresentou queixas oculares e a fundoscopia não revelou alterações.

O ecocardiograma bidimensional foi um método útil na detecção de vegetações. Nos três casos foram encontradas vegetações de grandes dimensões com forma e movimentos peculiares, como que flutuando ao longo da corrente sanguínea, aderentes ao *paich* de encerramento da comunicação interventricular, do lado do ventrículo direito, entre o septo e o folheto septal da válvula tricúspide. Numa das crianças uma das vegetações alongava-se pelo tracto de saída do ventrículo direito.

Em duas crianças estes aspectos ecocardiográficos permitiram o início imediato de terapêutica antifúngica por um diagnóstico mais precoce, mesmo antes do resultado das hemoculturas. Na evolução clínica, o ecocardiograma bidimensional mostrou-se também útil na constatação da eficácia da terapêutica, com diminuição do tamanho das vegetações e mesmo desaparecimento de algumas.

A terapêutica médica antifúngica inicial foi feita no primeiro caso com anfotericina B por via IV, associada à fluorocitosina por via oral, durante cerca de quatro semanas; nos outros dois casos usou-se exclusivamente terapêutica com Ketoconazol na dose de 10 a 12 mg/kg/dia, em duas tomas orais. No primeiro caso, concomitantemente com o início da terapêutica com anfotericina B e fluorocitosina a febre tornou-se mais alta e elevaram-se também os valores da ureia e da creatinina no plasma. Nos outros dois casos a febre diminuiu progressivamente e não houve alteração da função renal.

A intervenção cirúrgica para remoção do material infectado foi efectuada cerca de 2 meses após o início da terapêutica no primeiro e terceiro caso, com as hemoculturas já negativas e as vegetações substancialmente reduzidas em ecocardiografia.

No segundo caso, com a terapêutica médica, as hemoculturas tornaram-se também negativas e tendo desaparecido as vegetações em eco, optou-se por uma cura exclusivamente médica da endocardite. No entanto, a operação foi decidida um ano após o início da terapêutica com Ketoconazol por persistirem anorexia, não aumento de peso, esplenomegália e velocidade de sedimentação ligeiramente aumentada.

A decisão do momento da intervenção cirúrgica foi tomada tendo em conta a localização das vegetações, em todos os casos nas cavidades direitas, a constatação de uma progressiva diminuição do tamanho das vegetações com a terapêutica, a ausência de complicações graves excepto o facto de numa das crianças terem existido dois episódios sugestivos de embolia pulmonar pequena, e por fim, a evolução clínica favorável sob terapêutica médica.

O protocolo operatório foi semelhante nos três casos e consistiu na remoção do material colonizado, substituição do *paich* de *dracon* da comunicação interventricular, lavagem intracardiaca com soluto de miconazol e administração de miconazol em dose terapêutica no circuito de circulação extra-corporal.

O pós-operatório da criança que fora inicialmente tratada com associação de anfotericina e fluorocitosina decorreu com

insuficiência renal aguda, tendo sido feita diálise peritoneal. Nas outras duas crianças não houve complicações pós-operatórias.

Após a cirurgia as três crianças foram medicadas com Ketoconazol oral na dose de 10 a 12 mg/Kg/dia, tendo sido feito teste de sensibilidade in vitro da *Cândida* isolada.

Uma criança tomou Ketoconazol durante dois anos após a cirurgia, outra dois meses antes e vinte e dois meses após a operação e outra doze meses antes e depois da operação, tomando pois cada criança o medicamento num total de dois anos. Após este período suspendeu-se a medicação antifúngica e o *follow-up* continuou em média mais doze meses. No total, e após a cirurgia, o *follow-up* variou de 30 a 42 meses (média 36 meses). Durante todo este período as crianças estiveram assintomáticas e apiréticas, e a hepatoesplenomegália foi diminuindo lentamente. Foram realizadas hemoculturas e ecocardiogramas seriados, que não voltaram a revelar sinais de infecção ou crescimento de vegetações.

O estudo do esfregaço de sangue periférico, da função hepática, do metabolismo do cálcio e as radiografias das mãos não mostraram alterações.

Uma criança apresentou queixas de prurido transitório no início da terapêutica com Ketoconazol.

COMENTÁRIOS

A endocardite por fungos é uma entidade rara^{2,4}. Cerca de 50% dos doentes com invasão sistémica por *Cândida* têm envolvimento cardíaco, sendo factores condicionantes da doença a grandeza da invasão, o curso pós-operatório, o diagnóstico precoce e a terapêutica, assim como o carácter invasivo do tipo de fungo e a imunidade do hospedeiro^{2,5,6-11}.

Os três casos de endocardite por *Cândida Parapsilosis* apresentados são provavelmente exemplo de infecção intra-hospitalar. A favor disso temos o facto da cirurgia ter sido executada nos três casos num período muito próximo, e o facto do agente ser o mesmo, um fungo não comensal humano, embora a *Cândida Parapsilosis* tenha sido já isolada em unhas de drogados e em doentes hospitalizados sem sinais clínicos da infecção^{7,12}. No entanto, as culturas que fizemos de material cirúrgico do mesmo tipo que tinha sido usado nas três crianças, assim como os meios colocados no sistema de ventilação e na própria sala operatória, foram negativos.

Factores imunitários foram excluídos nas três crianças. Na nossa experiência, a síndrome de DiGeorge é o deficit imunitário mais frequente, especialmente associado a anomalias cardíacas cono-truncais, como é a Tetralogia de Fallot^{13,14}. Mas a própria cirurgia cardíaca é também tida como um factor modificador do sistema imunitário³.

O diagnóstico precoce da endocardite por fungos no pós-operatório nem sempre é fácil, sendo para isso fundamental a noção de candidemia transitória ou invasiva. A primeira é geralmente auto-limitada, excepto no recém-nascido ou prematuro, em que pode tornar-se potencialmente grave, raramente resolvendo sem terapêutica¹⁵⁻¹⁹.

A febre, a contagem de neutrófilos e as hemoculturas, podendo ser dados falíveis mesmo em doentes com invasão sistémica, foram no entanto diagnósticos nestes casos, que no entanto não apresentaram endoftalmite, dado clínico que a existir significa disseminação e invasão, pelo que o exame dos fundos oculares deve ser feito sempre que haja candidemia^{3,20,21}. A serologia pode ser um dado falível, e mesmo em doentes de risco, mas sem evidência clínica de invasão, os testes serológicos positivos ou limiares deverão ser comprovados por outros meios de diagnóstico^{2,8,12,22}. O esfregaço de sangue periférico, ainda que raramente, pode ser um precioso auxiliar de diagnóstico, ao serem demonstradas inclusões fúngicas nos leucócitos^{23,24}.

O ecocardiograma, como método de diagnóstico, pode dar informações quanto à existência, localização, forma e tamanho das vegetações, podendo o seu aspecto sugerir infecção por fungos, o que sucedeu em duas crianças, que iniciaram a terapêutica antifúngica antes do resultado definitivo das hemoculturas²⁵⁻²⁷. A mortalidade por endocardite a fungos é alta, sendo cerca de 80% se a terapêutica for exclusivamente médica ou cirúrgica, e 20% se for feita a combinação das duas, dependendo também da idade e estado geral do doente, sendo maior na criança prematura ou de baixo peso; outros factores como o diagnóstico precoce, a existência de embolias sistêmicas e a associação da terapêutica médica com a cirúrgica, são também condicionantes do prognóstico^{1,14,28}.

A localização das vegetações é também um factor importante a ter em conta neste contexto. A existência nas três crianças duma comunicação interventricular residual, ainda que pequena, e por isso com grande diferença da pressão entre os dois ventrículos, pode ter levado a lesões de jacto do endocárdio do ventrículo direito e instalação nesse local de fungos circulantes, assim como no próprio material cirúrgico, tido como bom meio de aderência de patogénios^{2,29}.

A endocardite do lado direito do coração, em situações de conexões cardíacas normais, difere, quer no prognóstico, quer nas indicações cirúrgicas da endocardite do lado esquerdo, que cursa geralmente em próteses e comissurotomias valvulares^{10,30}. Assim sendo, a abordagem inicial da endocardite do lado direito pode contemplar sobretudo uma terapêutica médica inicial, de modo a estabilizar o processo infeccioso, equilibrar o doente e minimizar assim os riscos da cirurgia. Os principais riscos da espera em terapêutica médica serão a embolia pulmonar e a obstrução ao retorno venoso sistémico^{25,31}. A clínica cursa em geral com insuficiência cardíaca não grave e não se verificam fenómenos sistémicos, a não ser que existam *shunts* direitos-esquerdos³². Além disso, a baixa pressão no ventrículo direito favorece a formação de vegetações, volumosas, friáveis, e que podendo invadir o tecido valvular, geralmente não causam destruição, aspecto diferente da endocardite por fungos à esquerda, em que é frequente haver destruição valvular ou perivalvular^{28,33,34}. A invasão do miocárdio é de mau prognóstico e deve ser suspeitada quando surjam alterações do ritmo ou da condução no electrocardiograma³⁵.

Os casos apresentados confirmam estes dados. Apesar da clínica arrastada esta cursou com insuficiência cardíaca bem tolerada. As vegetações no ventrículo direito eram volumosas, mas não houve destruição da válvula tricúspide, e só numa das crianças a clínica sugeriu dois episódios de embolia pulmonar ligeira. Esta relativa estabilidade do quadro clínico fez com que, uma vez posto o diagnóstico de endocardite por fungos, fosse iniciada uma terapêutica médica específica até à negatização das hemoculturas e redução ou desaparecimento das vegetações no ecocardiograma. A primeira das crianças a surgir doente, iniciou um esquema terapêutico com associação de anfotericina B e 5-fluorocitosina, tendo surgido concomitantemente sinais de nefrotoxicidade, não se tendo justificado outra atitude senão o ajuste de dose. No entanto, após a cirurgia para a remoção do material infectado teve insuficiência renal aguda, necessitando de diálise peritoneal o que leva a crer que o parênquima renal estaria menos apto a suportar o *stress* da circulação extra corporal e clampagem da aorta.

No grupo dos imidazóis, o miconazol tem sido pouco usado na criança³⁶. Usámo-lo para lavagens intra cardíacas durante a remoção cirúrgica do material infectado e, em dose terapêutica, no circuito de circulação extra-corporal. Outros autores descrevem lavagens intra-cárdicas com soluções mais tóxicas ou corrosivas, como a anfotericina B ou o iodo concentrado^{1,37}.

O Ketoconazol, outro agente antifúngico do grupo dos imidazóis, apresentou-se nos três casos actuais como um agente eficaz, negatizando as hemoculturas nas duas crianças em que foi feito de início, reduzindo ou fazendo desaparecer as imagens ecocardiográficas das vegetações, permitindo a estabilização do processo e a realização da cirurgia no momento adequado. Outras publicações referem também o uso do Ketoconazol em infecções sistémicas, mesmo no recém-nascido^{36,38-40}.

Na criança em que se tentou uma cura exclusivamente médica com Ketoconazol, embora as vegetações tivessem desaparecido e as hemoculturas negatizadas, a cultura do material intra-cárdico revelou o crescimento de colónias de *Cândida Parapsilosis*, o que aponta, quer a favor do carácter invasivo deste agente, quer a favor do maior sucesso da associação da terapêutica médica com a cirúrgica, desde que exista material protésico intra-cárdico^{41,42}.

Outro aspecto da terapêutica com Ketoconazol é o de permitir um prolongamento por via oral, obtendo-se assim uma maior segurança de cura, aspecto a ter em conta na criança, sobretudo se for de baixo peso^{19,40}.

O tempo de terapêutica com o Ketoconazol necessário para a cura não se conhece bem, variando na literatura, entre 7 dias a 18 ou 20 meses^{19,43,44}.

Os efeitos secundários são na maioria transitórios, podendo surgir hepatotoxicidade em 1/110000 doentes, regredindo em geral, estando no entanto descrita hepatite fulminante, provavelmente ideossincrática^{34,45,46}.

Nos nossos casos não encontramos hepatotoxicidade, ainda que a terapêutica se tenha prolongado por vinte e quatro meses.

É possível reduzir a incidência de endocardite por fungos após cirurgia cardíaca². A prevenção começa na ponderação de todos os factores de risco. O afastamento de alguns desses factores, com o retirar os catetere IV, ou o tubo endotraqueal infectado, pode por si só controlar uma candidemia^{3,22,47}. O uso de nistatina oral antes da cirurgia, de assepsia e cuidados especiais no manuseamento e aspiração endo-traqueal, nos doentes susceptíveis, introdução de cateteres com pomada antifúngica no local da picada, podem diminuir a incidência deste tipo de infecção^{22,48}.

Embora esteja descrito o papel profilático do Ketoconazol em doentes graves, evitando sepsis a fungos após a cirurgia⁴⁹, não temos tido este tipo de atitude. Achamos no entanto prudente executarem-se também hemoculturas para fungos nas crianças operadas sob circulação extra-corporal, quando haja introdução de material protésico intra-cárdico.

A vigilância clínica destas crianças deverá continuar. Estão descritos casos de recidiva surgidos 5 a 7 anos após cirurgia cardíaca, mesmo em doentes não drogados e sem imunodeficiência adquirida. No entanto, o curso clínico durante estes anos e o facto de se ter usado uma terapêutica médico-cirúrgica^{44,47} permitem antever uma curta definitiva nos casos apresentados.

BIBLIOGRAFIA

1. TURNIER E., KAY J.H., BERNSTEIN S., MENDEZ M., ZUBIATE P.: Surgical treatment of *Candida* endocarditis. *Chest* 1975; 67: 262-8.
2. SEELIG M.S., SPETH C.P., KOZINN P.J., TASCHDJIAN C.L., TONY E.F., GOLDBERG F.: Patterns of *Candida* endocarditis following cardiac surgery. Importance of early diagnosis and therapy (an analysis of 91 cases). *Prog Cardiovasc D* 1974; 42: 125-60.
3. SEELIG M.S., SPETH C.P., KOZINN P.J., TONY E.F., TASCHDJIAN C.L.: *Candida* endocarditis after cardiac surgery. Clues to earlier detection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 65: 583-601.
4. FRIEDMAN N.B., DONALDSON L.: Mycosis with mycotic endocarditis. *Arch Pathol* 1939; 27: 394.

5. PARKER J.C., MCCLOSKEY J.J., KNAUER K.A.: Pathobiologic features of human candidiasis. *Am J Clin Pathol* 1976; 65: 991-1000.
6. RAY T.L.: Fungal infections in the immunocompromised host. *Med Clin N Amer* 1980; 64: 955-68.
7. SOLOMON S.L., KHABBAZ F., PARKER R.H., et al: An outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in patients receiving parenteral nutrition. *J Infect Dis* 1984; 149: 98-102.
8. MEUNIER-CARPENTIER F., KIEHN T.E., ARMSTRONG D.: Fungemia in the immunocompromised host. *Am J Med* 1981; 71: 363-70.
9. ACAR J., CABROL C., JALLUT H., FOTTIER J., DURON F., BASTIN R.: Endocardite a *Candida* sur protese mitrale (a propos d'un cas guéri par reintervention). *Arch Mal Coeur* 1973; 66: 1211-6.
10. ISMAIL M.B., HANNACHI N., ABID F., KAABAR Z., ROUGE J.F.: Prosthetic valve endocarditis. A survey. *Br Heart J* 1987; 58: 72-7.
11. PLOUFFE J.F., BROWN D.G., SILVA J., ECK T., STRICOF R.L., FEKETI F.R.: Nosocomial outbreak of *Candida parapsilosis* fungemia related intravenous infusions. *Arch Intern Med* 1977; 137: 1686-9.
12. BRANDSTETTER R.D., BRAUNSE B.D.: *Candida parapsilosis* endocarditis. Recovery of the causative organism from an addict's own syringes. *Jama* 1980; 243: 1073.
13. FERREIRA M., MACEDO A., AGUALUSA A., SAMPAYO F.: Síndrome de DiGeorge em recém-nascidos com cardiopatia congênita. *Bol Clin HCL* 1988; 45: 89-94.
14. RADFORD J.D., THONG Y.H.: The association between immunodeficiency and congenital heart disease. *Ped Cardiol* 1988; 9: 103-8.
15. Serodiagnosis of *Candida* infections (Editor). *Lancet* 1986; 13:1373.
16. RUBEINSTEIN E., NORIEGA E.R., SIMBERKOFF M.S., HOLZMAN R., RAHAL J.J.: Fungal endocarditis: analysis of 24 cases and review of the literature. *Medicine* 1975; 54: 331-44.
17. JONHSON D.E., TOMPHSON T.R., GREEN T.P., FERRIERI P.: Systemic candidiasis in very low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1984; 73: 138-43.
18. BAILEY J.E., KLIEGMAN R.M., FANAROFF A.A.: Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants. Clinical manifestations and epidemiology. *Pediatrics* 1984; 73: 144-52.
19. MEDOF G., KOBAYASHI G.S.: Strategies in the treatment of systemic fungal infections. *N Eng J Med* 1980; 302: 145-55.
20. EDWARDS J.E., FOOS R.Y., MONTGOMERIE J.Z., GUSE L.B.: Ocular manifestation of *Candida* septicemia: review of seventy-six cases of hematogenous *Candida* endophthalmitis. *Medicine* 1974; 53: 47-75.
21. KLEIN J.J., WATANAKUNAKORN C.: Hospital-Acquired fungemia. Its natural course and clinical significance. *Am J Med* 1979; 67: 51-8.
22. SMITH J.M.B., MASON A.B., MEECH R.J.: Serological procedures in the diagnosis and monitoring of invasive candidosis. *N Z Med J* 1984; 97: 155.
23. MONIHAN J.M., JEWELL T.W., WEIR G.T.: *Candida parapsilosis* diagnosed by peripheral blood smear. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 1180-1.
24. CATTERMOLE H.E.J., RIVERS R.P.A.: Neonatal *Candida* septicaemia diagnosis on buffy smear. *Arch Dis Child* 1987; 62: 302-4.
25. CHIA B.L., EE B.K., CHOO M.H., TAN N.C.: Two-dimensional echocardiographic features of pulmonary artery vegetation. *Am Heart J* 1987; 113: 833-4.
26. GOMES J.A.C., CALDERON J., LAJAN F., SAKURAI H., FRIEMAN H.S.: Echocardiographic detection of fungal vegetations in *Candida parapsilosis* endocarditis. *Am J Med* 1976; 61: 273-6.
27. SARMA R., PRAKASH R., KAUSHIK V.S., OPARAH S.S., MANDAL A.: Reability of two-dimensional echocardiography in diagnosing fungal endocarditis. *Clin Cardiol* 1983; 6: 37-40.
28. PRUETT T.L., ROTSTEIN O.D., ANDERSON R.W., SIMMONDS R.L.: Tricuspid valve *Candida* endocarditis. Successful treatment with valve sparing debridment and anti-fungal chemotherapy in a multiorgan transplant recipient. *Am J Med* 1986; 80: 116-8.
29. RETROSEN D., CALDERONE R.A., EDWARDS J.E.: Adherence of *Candida* species to host tissues and plastic surfaces. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 73-85.
30. DINUBILE M.J.: Surgery in active endocarditis. *An Int Med* 1982; 96: 650-9.
31. HEYDARIN M., WETHAMMER J.W., KELLY P.J.: Echocardiographic diagnosis of *Candida* mass of the right atrium in a premature infant. *Am Heart J* 1987; 113: 402-4.
32. UTLEY J.R., MILLS J., HUTCHINSON J.C., EDMONDS L.H., SANDERSON R.G., ROE B.B.: Valve replacement for bacterial and fungal endocarditis. A comparative study. *Circulation* 1973; 47,48 III: 42-7.
33. MARRIE T.J., COOPAR J.H., COSTERTON J.W.: Ultrastructure of *Candida parapsilosis* endocarditis. *Infect Immun* 1984; 45: 390-8.
34. PEREIRA A., BRANCO L., SILVA N., et al.; Perspectivas médico-cirúrgicas na abordagem terapêutica das endocardites a fungos em doentes com próteses valvulares. *Rev Port Card* 1987; 6: 291-4.
35. FRANKLIN W.G., SIMON A.B., SODEMAN T.M.: *Candida* myocarditis without valvulitis. *Am J Card* 1976; 38: 924-8.
36. KOLDIN M.H., MEDOFF G.: Antifungal chemotherapy. *Ped Clin N Am* 1983; 30: 49-61.
37. STULZ P., HASSE J., MIHATSCH J., GRADEL E.: *Candida* endocarditis after heart valve replacement. Successful management with reoperation and local disinfection. *J Cardiovasc Surg* 1980; 21: 255-60.
38. DIXON D., SHADOMY S., SHADOMY H.J., ESPINEL-INGROFF A., KERKERING T.M.: Comparison of the in vitro antifungal activities of miconazol and a new imidazol R 41,400. *J Inf Dis* 1978; 138: 245-8.
39. DUPONT B., DROUHET E.: Cutaneous ocular and osteoarticular Candidiasis in heroin addicts: new clinical and therapeutic aspects in 38 patients. *J Infect Dis* 1985; 152: 577-91.
40. HENSEY O.J., COOKE R.W.I.: Systemic Candidiasis. *Arch Dis Child* 1982; 57: 962.
41. SAMELSON L.E., LERNER S.A., RESNEKOV L., ANAGNOSTOPOULOS C.: Relapse of *Candida parapsilosis* endocarditis after long term supression with flucytosin: retreatment with valve replacement and Ketoconazole. *An Int Med* 1980; 93: 938-9.
42. CLEARLY T.G., KHOL S.: Anti-infective therapy of infectious endocarditis. *Ped Clin N Am* 1983; 30: 349-64.
43. BARDARE M., TORTORANO A.M., PIETROGRANDE M.C., VIVIANI M.A.: Pharmacokinetics of Ketoconazole and treatment evaluation in *Candida* infections. *Arch Dis Child* 1984; 59: 1068-71.
44. GOENEN M., REYNAERT M., JAUMIN P., CHALANT C.H., TREMOUROUX J.: A case of *Candida albicans* endocarditis 3 years after an aortic valve replacement. *J Cardiovasc Surg* 1977; 18: 391-6.
45. SYMOENS J., CAUWENBERG G.: Ketoconazole a new step in the management of fungal disease. *Prog Drug Res* 1983; 27: 63-84.
46. DUARTE P.A., CHOW C.C., SIMMONDS F., RUSKIND J.: Fatal hepatitis associated with Ketoconazole therapy. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1069-70.
47. MARTIN E., PANCOAST S.J., NEU H.C.: *Candida parapsilosis* endocarditis; medical and surgical care. *An Int Med* 1979; 91: 870-1.
48. PEREIRA F.: Infecções a fungos em doentes hemato-oncológicos. *Criança* 1988; 5: 3-9.
49. SLOTMAN G.J., BURCHARD K.W.: Ketoconazole prevents *Candida* sepsis in critically ill surgical patients. *Arch Surg* 1987; 122: 147-51.

Pedido de Separatas:
 António Jacinto Macedo
 Serviço de Cardiologia Pediátrica
 Hospital de Santa Marta
 R. Santa Marta
 1100 Lisboa