

ÍNDICES DE VALOR PROGNÓSTICO NA ENDOCARDITE INFECCIOSA. AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DE 37 CASOS

JOSÉ NAZARÉ, GERMANO DO CARMO E JOSÉ CARMONA

Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria. Lisboa

RESUMO

Estudaram-se retrospectivamente 37 doentes consecutivos com Endocardite Infecciosa (EI), com o objectivo de procurar índices de valor prognóstico. Foram divididos em dois grupos (G I e G II) consoante a resposta à terapêutica médica. O motivo de internamento foi em todos síndrome febril. Havia história de antibioterapia prévia num número significativo de doentes de ambos os grupos. A infecção persistente apesar de terapêutica apropriada e a insuficiência cardíaca intercorrente foram os índices de mau prognóstico. A existência de lesões cardíacas prévias, o embolismo sistémico de repetição, a ocorrência de anemia e as alterações do sedimento urinário não permitiram diferenciar os dois grupos. O isolamento de *Staphylococcus aureus* e a localização da infecção à válvula aórtica, condicionaram um grande número de casos com evolução clínica desfavorável.

SUMMARY

Indicators of Prognostic Value in Infective Endocarditis — Retrospective Evaluation of 37 Cases

Thirty seven patients with Infective Endocarditis were studied, with the purpose of finding indicators of prognostic value. They were divided into two groups (G I and G II) according to response to medical therapy. In all of them the cause of admission was fever of unknown origin and there had been previous antibiotic therapy in a significant number of patients of both groups. Persistent infection in spite of appropriate therapy, and concomitant heart failure, were indicators of adverse prognosis. The existence of previous cardiac lesions, repeated systemic embolism, the occurrence of anemia and changes in urinary sediment, did not permit to differentiate both groups. The presence of *Staphylococcus aureus*, and involvement of the aortic valve, contributed to an unfavourable clinical evolution in a great number of cases.

INTRODUÇÃO

A endocardite infecciosa (EI) tem sido uma entidade em constante evolução nos últimos 25 anos, verificando-se neste período, um avanço significativo no diagnóstico e terapêutica desta doença¹⁻¹². Foi descrita inicialmente por Morgagni em meados do século XVIII. Em 1800 Rokitansky isolou microorganismos de vegetações, demonstrando ser de etiologia infecciosa, e, em finais do século XIX William Osler designou-a de "endocardite maligna" por ser de mau prognóstico². Com a descoberta das Sulfonamidas em 1937, e, particularmente da Penicilina em 1944, modificou-se bastante esse panorama, dado que passou a ser possível tratar eficazmente muitos dos casos².

De igual modo a capacidade de diagnóstico da EI melhorou significativamente nos últimos anos, quer por melhor apoio laboratorial^{1, 13}, quer pela ajuda da ecocardiografia (modo-M e bidimensional)¹⁴⁻²³. Contudo, apesar dos avanços no diagnóstico e na terapêutica (médica e cirúrgica)²⁴⁻²⁷, que permitiram diminuir significativamente a morbilidade e a mortalidade, continua a ser uma doença de prognóstico reservado^{1, 3, 5, 11, 21, 28-37}.

O objectivo deste estudo retrospectivo foi o de procurar índices que nos permitam tratar com mais eficácia estes doentes.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudaram-se retrospectivamente 37 doentes consecutivos com EI, de idade entre 11 e 73 anos (média 43,6), 30 do sexo masculino e 7 do sexo feminino, internados no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria entre Maio de 1970 e Outubro de 1985.

Consideraram-se casos indiscutíveis ou altamente prováveis de EI, aqueles em que houve confirmação necrópsica ou cirúrgica, ou então uma clínica sugestiva e documentação de vegetações por ecocardiografia^{5, 15, 22, 28}. Consideraram-se também aqueles em que a clínica sugeria EI e havia isolamento do agente em hemoculturas seriadas¹³. Entendeu-se por clínica sugestiva de EI a presença de pelo menos dois dos seguintes sintomas ou sinais: febre, sopro cardíaco, lesões cutâneas ou muco-cutâneas e esplenomegalia^{15, 22, 28}.

Na evolução clínica considerou-se infecção persistente, quando, apesar de terapêutica apropriada, a temperatura era superior a 38° C e se mantinha para além de sete dias de tratamento^{5, 7, 31, 38}. Definiu-se insuficiência cardíaca, como a ocorrência de sinais de congestão pulmonar ou baixo débito periférico que impunham terapêutica diurética, digitálica ou inotrópica^{5, 31}.

Utilizaram-se os seguintes critérios laboratoriais: hemoculturas positivas quando se isolava o mesmo agente em duas ou

mais culturas seriadas^{24, 25} e sedimento urinário patológico se havia proteinúria, hemoglobínúria ou eritrocituria³⁹. Considerou-se boa evolução dos parâmetros laboratoriais com o decorrer da terapêutica, quando se verificou diminuição significativa da velocidade de sedimentação na primeira hora e da positividade da proteína C reactiva⁵.

A análise estatística foi feita utilizando o teste do qui-quadrado e o Test t de Student. As diferenças foram consideradas significativas para p (probabilidade) < 0.05.

RESULTADOS

Dividiram-se os doentes em dois grupos (G I e G II), G I com 20 (16 falecidos e 4 submetidos a cirurgia cardíaca) e G II com os 17 restantes.

A idade variava no G I entre 26 e 70 anos (média de 49 ± 14,5) e no G II entre 11 e 73 (média de 37,3 ± 19,6) sendo estatisticamente diferente nos dois grupos (p < 0.05).

O motivo de internamento foi em todos síndrome febril de duração variável (5 a 150 dias). Em 16 doentes do G I (80%) houve antibioterapia prévia, bem como em 10 do G II (59%) (p = ns). A média de dias de internamento foi de 16,4 ± 15,8 nos doentes do G I e de 43,5 ± 10,4 nos do G II. Existiam lesões cardíacas prévias em 11 doentes do G I (57,5%) sendo dois deles portadores de próteses valvulares e em 13 do G II (76,5%) não sendo esta diferença significativa (p = ns). Constatou-se infecção persistente apesar de terapêutica antibiótica apropriada em 12 de 15 doentes do G I (80%) e em 1 do G II (5,9%) e insuficiência cardíaca intercorrente em 13 doentes do G I (65%) e em 1 do G II (5,9%). Estes dois parâmetros clínicos condicionaram uma diferença altamente significativa entre os dois grupos (p < 0.001). Houve manifestações clínicas de embolismo sistémico em 4 doentes do G I (20%) e 2 do G II (11,8%) (p = ns) (Quadro I). No G I houve hemoculturas positivas em 10 de 15 doentes (67%), tendo-se isolado em 7 *Staphylococcus aureus* e em 3 *Enterococcus*. No G II houve isolamento do agente em 14 (82,4%), sendo em 11 *Streptococcus viridans* e em 3 *Enterococcus* (Quadro II).

QUADRO I

	Grupo I (n = 20)	Grupo II (n = 17)	
INFECÇÃO PERSISTENTE	12 em 15 (80%)	1 em 17 (5,9%)	p < 0.001
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	13 em 20 (65%)	1 em 17 (5,9%)	p < 0.001
EMBOLISMO SISTÊMICO	5 em 20 (25%)	2 em 17 (11,8%)	p = ns

QUADRO II

Agentes Isolados

Agente	Grupo I (n = 15)	Grupo II (n = 17)
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	7	0
STREPTOCOCCUS VIRIDANS	0	11
ENTEROCOCCUS	3	3
NÃO ISOLADO	5	3

Houve "melhoria dos índices laboratoriais" com o decorrer do tratamento em 1 de 14 doentes do G I (7%) e em todos

os do G II (100%). Havia anemia em 11 de 15 doentes do G I (73%) e em 12 do G II (71%). O sedimento urinário era patológico em 12 de 17 doentes do G I (75%) e em 11 do G II (65%).

O ecocardiograma permitiu visualizar vegetações em 6 de 12 doentes do G I (50%) e em 11 do G II (64,7%) não havendo diferença estatística entre os dois grupos (p = ns). (Quadros III e IV).

QUADRO III

Ecocardiograma (Grupo I)

N.º do Doente	Tipo de Eco	Vegetações	Localização
1	2D	SIM	V. MITRAL e AÓRTICA
4	2D	SIM	V. AÓRTICA
7	2D	SIM	V. AÓRTICA
8 §	2D	NÃO	
9	2D	SIM	V. MITRAL e AÓRTICA
11	MODO-M	NÃO	
14	MODO-M	NÃO	
18	2D	NÃO	
21	2D	NÃO	
23 §	2D	NÃO	
25	MODO-M	SIM	V. AÓRTICA
32	MODO-M	SIM	V. AÓRTICA

§ — Endocardite em prótese.

QUADRO IV

Ecocardiograma (Grupo II)

N.º do Doente	Tipo de Eco	Vegetações	Localização
2	2D	SIM	V. MITRAL
3	2D	SIM	V. MITRAL
6	2D	SIM	V. MITRAL
10	2D	NÃO	
12	MODO-M	NÃO	
15	MODO-M	NÃO	
16	MODO-M	NÃO	
17	2D	SIM	V. MITRAL
19	2D	SIM	V. MITRAL
20	2D	NÃO	
22	2D	SIM	V. MITRAL
24	MODO-M	SIM	V. MITRAL
29	MODO-M	SIM	V. MITRAL
30	2D	SIM	V. MITRAL
35	2D	NÃO	
36	MODO-M	SIM	V. AÓRTICA
37	2D	SIM	V. AÓRTICA

Dos doentes falecidos 12 foram submetidos a exame necrópsico, tendo-se verificado em 7 (58%) vegetações na válvula aórtica e em 3 (25%), rotura de aneurisma micótico cerebral (Quadro V).

Dos 4 doentes submetidos a cirurgia cardíaca, 3 tinham endocardite da válvula aórtica e 1 endocardite de próteses (mitral e aórtica de Starr-Edwards). A indicação cirúrgica foi em todos insuficiência cardíaca refractária à terapêutica instituída.

As hemoculturas eram negativas em 2, tendo-se isolado nos restantes um *Staphylococcus aureus* e um *Enterococcus*. Não houve mortalidade cirúrgica.

QUADRO V
Exames Necrósicos

N.º do Doente	Localização das Vegetações
5	V. AÓRTICA
13	V. MITRAL
21 §	V. MITRAL
23	PRÓTESE MITRAL
25 §	V. AÓRTICA e TRICÚSPIDE
26	V. TRICÚSPIDE
27	V. AÓRTICA
28	V. AÓRTICA
31	V. AÓRTICA
32 §	V. MITRAL
33	V. AÓRTICA
34	V. AÓRTICA e MITRAL

§ — Ruptura de aneurisma micótico cerebral.

DISCUSSÃO E COMENTÁRIOS

Osler em finais do século XIX face à evolução fatal da maioria dos casos de EI designou-a de Endocardite maligna². Por volta de 1883 Eichorst estabeleceu a primeira classificação clínica da endocardite subdividindo-a em aguda, subaguda e crónica². Com excepção da última designação, esta classificação, apesar de controversa, permaneceu até aos nossos dias. A forma aguda é frequentemente causada pelo *Staphylococcus aureus*, enquanto a forma subaguda tem como etiologia mais frequente o *Streptococcus viridans*^{2, 29-31, 40}.

Apesar dos avanços da terapêutica médica e cirúrgica desta afecção, assiste-se nos últimos anos a um considerável aumento da frequência de EI^{1, 6, 29}. De facto, o maior emprego de manobras invasivas diagnósticas e terapêuticas (nomeadamente a implantação de próteses valvulares) condiciona um número apreciável de casos de endocardite^{36, 38, 41-44}. Por outro lado, o uso indiscriminado de antibióticos aumentou consideravelmente a incidência de infecções a microorganismos não habituais^{2, 5, 24-26} e, o aparecimento crescente de tóxicomanos, tornou mais frequente a endocardite do coração direito^{2, 4, 6, 45-47}.

A evolução clínica é o principal indicador prognóstico da EI, pelo que o aparecimento de insuficiência cardíaca deve condicionar, na maioria dos casos, terapêutica cirúrgica. De facto, sabe-se, que quanto mais precoce for essa intervenção maior será o sucesso terapêutico^{2, 6, 21, 30-34, 42}.

O embolismo sistémico de repetição e a infecção persistente apesar da terapêutica antibiótica apropriada, são outras indicações para cirurgia³¹. As infecções em próteses valvulares e as endocardites a fungos e a *Staphylococcus aureus*, pela sua habitual gravidade evolutiva, são também consideradas como tendo na maioria dos casos indicação cirúrgica^{30, 32}.

No trabalho presente, para determinar os parâmetros clínicos com valor prognóstico dos doentes com EI, estes foram divididos em dois grupos distintos consoante a resposta à terapêutica médica: G I, em que a maioria dos doentes faleceu e 4 foram submetidos a cirurgia e G II em que a antibioterapia foi eficaz^{5, 13, 22, 28}.

Verifica-se que a EI afecta um número progressivamente maior de doentes idosos^{2, 5, 48-50}. Na nossa série, constatou-se uma diferença estatisticamente significativa na média de idades entre os dois grupos, sendo o grupo de pior prognóstico o dos mais idosos. Por outro lado, e tal como vem citado por vários autores^{1, 42}, a maioria dos doentes pertencia ao sexo masculino.

Sabe-se que muitos dos doentes com EI, por virtude do síndrome febril arrastado, são submetidos a antibioterapia prévia o que dificulta o diagnóstico clínico e laboratorial e atrasa o início da terapêutica correcta^{24, 25}. Este facto também se verificou nos 2 grupos dos nossos casos mas não foi determinante do prognóstico.

Apurámos que a média de dias de internamento foi menor no grupo I o que, possivelmente, se relaciona com a mortalidade (G I) e a eficácia da terapêutica médica, obrigando a uma permanência mais prolongada no hospital (G II). A existência de lesões cardíacas prévias não foi relevante na distinção entre os dois grupos.

A insuficiência cardíaca intercorrente, a infecção persistente e o embolismo sistémico de repetição, são citados por numerosos autores como índices de mau prognóstico e habitualmente indicadores da necessidade de cirurgia cardíaca^{2, 6, 21, 30-34, 42}. Na nossa série verificou-se que os dois primeiros ocorreram quase que exclusivamente nos doentes de pior prognóstico e embora só quatro doentes tenham sido submetidos a cirurgia cardíaca, tal explica-se por só nos últimos anos esta terapêutica se ter vulgarizado entre nós. O embolismo sistémico de repetição, particularmente se houver envolvimento cerebral⁵¹, é também de mau prognóstico, embora tenha sido raro nos nossos doentes e de ocorrência semelhante nos dois grupos.

Apesar da antibioterapia prévia ser citada como uma das causas de maior número de hemoculturas negativas^{24, 25}, isso não ocorreu nos nossos casos. Houve uma percentagem apreciável de isolamento de agentes (67% num grupo e 82,4% no outro) e, como é tradicionalmente apontado, a evolução clínica foi boa quando se isolou o *Streptococcus viridans* e pior quando o microorganismo isolado foi o *Staphylococcus aureus*^{2, 29-31, 40}. A ocorrência de anemia e a presença de alterações do sedimento urinário (proteinúria, hemoglobinúria ou eritrocituria), foram detectadas na maioria dos casos, sendo por isso bons auxiliares no diagnóstico da EI^{10, 39}. Dado ter-se verificado uma incidência semelhante nos dois grupos, não têm contudo, a nosso ver, qualquer valor como indicadores do prognóstico. Ao invés, a monitorização de parâmetros laboratoriais durante o tratamento, tais como a velocidade de sedimentação e a positividade da proteína C reactiva, permitiu-nos verificar a sua evolução favorável nos casos de melhor prognóstico, podendo talvez concluir-se serem bons índices para avaliar a resposta à terapêutica médica.

Tem sido dado grande realce à importância da ecocardiografia no diagnóstico e na terapêutica da EI. A visualização de vegetações por ecocardiografia fez desta técnica um precioso auxiliar no diagnóstico desta afecção, e permitiu identificar subgrupos de doentes com maior incidência de complicações^{1, 14-16, 18-20, 22, 23, 45, 52, 53}. Na nossa série foi possível visualizar vegetações num número apreciável de doentes, embora sem haver diferença estatística entre os dois grupos. No entanto, atendendo à localização das vegetações, pudemos verificar que elas eram preferencialmente da válvula aórtica no grupo de pior prognóstico (5 de 6 casos no G I e 2 de 11 no G II). Este facto, que se confirmou nos exames necrósicos (58% dos doentes tinham vegetações na válvula aórtica) é citado como parâmetro de mau prognóstico, por vários autores^{5, 16, 17, 19, 23}.

Parece-nos também importante realçar, o número apreciável de casos em que se documentou ruptura de aneurisma micótico cerebral. Tal facto aponta para a necessidade de se pensar em tal entidade e de se fazer o seu diagnóstico precoce.

A EI em próteses valvulares é habitualmente de mau prognóstico^{36, 38, 41, 42, 44}). A terapêutica médica é ineficaz num número apreciável de doentes, sendo necessário o recurso à cirurgia, que deve ser, o mais precoce possível. Na nossa série, apenas dois doentes tinham EI de prótese não sendo

possível identificar por ecocardiografia vegetações que se provou existirem (durante a intervenção cirúrgica num caso e por exame necrópsico no outro).

A endocardite isolada do coração direito encontra-se frequentemente em toxicómanos^{45,47}. Apesar da etiologia mais frequente ser a *Staphylococcus aureus* o tratamento médico é eficaz na maioria dos casos^{2,45,46}. No entanto, o único caso da nossa série, teve evolução desfavorável.

Desde que se demonstrou que se podiam submeter doentes com EI a cirurgia cardíaca, tem-se assistido a um emprego cada vez maior deste tipo de terapêutica^{2,6,21,30,31,33,34,42}. As suas principais indicações são a ocorrência de insuficiência cardíaca, a infecção persistente e o embolismo sistémico de repetição^{2,31}. Apenas quatro dos nossos doentes foram submetidos a cirurgia cardíaca, todos com sucesso. A indicação foi em todos insuficiência cardíaca refractária à terapêutica médica, pelo que muito provavelmente estes doentes teriam falecido se não tivessem sido submetidos a cirurgia.

CONCLUSÕES

A análise dos nossos doentes permitiu-nos concluir:

- 1) Os casos de pior evolução ocorreram no grupo de idade média, mais elevada.
- 2) A insuficiência cardíaca intercorrente e a infecção persistente apesar de antibioterapia adequada foram os índices de mau prognóstico.
- 3) O *Staphylococcus aureus* condicionou muito frequentemente uma má evolução clínica.
- 4) A ocorrência de anemia e de alterações do sedimento urinário é muito frequente mas não é indicador de gravidade.
- 5) A localização do processo infeccioso à válvula aórtica foi mais frequente no grupo de pior prognóstico.

BIBLIOGRAFIA

- 1 ROBERT O. BRANDEBURG, EMILIO R. CIULIANT, WALTER R. WILSON, JOSEPH E. GERACI — infective endocarditis — A 25 year overview of diagnosis and therapy. *J Am Coll Cardiol*, 1:280, 1983.
- 2 BRAUNWALD — "Heart Disease" W. B. Saunders Company, 1136, 1984.
- 3 GEORGE F. VAN HARE, CIORA BEN-SHADAR, JEROME LIEBMAN, BERNARD BOXERBAUM, THOMAS A. RIEMENSCHNEIDER — Infective endocarditis in infants and children during the past 10 years: A decade of change. *Am Heart J*, 107:1235, 1984.
- 4 PHILLIP I. LERNER — Infective endocarditis. A review of selected topics. *Med. Clin N Amer*, 58:605, 1974.
- 5 JOSÉ NAZARÉ, GERMANO DO CARMO E JOSÉ CARMONA — Índices de valor prognóstico na endocardite (avaliação retrospectiva de 37 casos). Comunicação ao X Congresso Luso-Espanhol de Cardiologia. Lisboa, 23 a 26 de Março de 1986.
- 6 JOSÉ NAZARÉ, GERMANO DO CARMO E JOSÉ CARMONA — Endocardite infecciosa. Alguns conceitos de clínica e terapêutica. *Jornal do Policlínico* (entregue para publicação).
- 7 CARVALHO ARAÚJO — Quando um doente cardíaco tem febre... *Rev Port D Inf*, 2:93, 1979.
- 8 ARSÊNIO CORDEIRO — Aspectos imunológicos da endocardite infecciosa. *Rev Port D Inf*, 1:305, 1978.
- 9 GENARO C. FERNANDEZ, ALAN J. CHAPMAN JR, ROBERTOBOLLI, STEVEN D. ROSE, MICHAEL E. O'MEARA, JERRY C. LUCK, CRAIG M. PRATT, JAMES YOUNG — Gonococcal endocarditis: A case series demonstrating modern presentation of an old disease. *Am Heart J*, 108:1326, 1984.
- 10 JOÃO AZEVEDO, CARLOS RIBEIRO, ARSÊNIO CORDEIRO — Endocardite infecciosa subaguda em valvulopatia reumatismal — 70 casos em estudo necrópsico. I — Elementos do perfil clínico e anátomo-patológico. *Rev Port Cardiol* 2(5):423, 1983.

- 11 WALTER R. WILSON, GORDON K. DANIELSON, EMILIO R. GIULIANI, JOHN A. WASHINGTON, PIERRE M. JAUMIN, JOSEPH E. GERACI — Valve replacement in patients with active endocarditis. *Circulation*, 58:585, 1978.
- 12 J. AZEVEDO, C. RIBEIRO, O. LOUREIRO, A. CORDEIRO — Rheumatic symptoms and signs in subacute infective endocarditis. *Eur Heart J*, 5(c):71, 1984.
- 13 R. W. AUCKENTHALER — Laboratory diagnosis of infective endocarditis. *Eur Heart J*, 5(c):49, 1984.
- 14 JAMES A. STEWART, DIANA SILIMPERI, PHILIP HARRIS, N. KENT WISE, THEODORE D. FRAKER, JOSEPH A. KISSLO — Echocardiographic documentation of vegetative lesions in infective endocarditis: clinical implications. *Circulation*, 61:374, 1980.
- 15 JOHN T. O'BRIEN, EDWARD A. CEISER — Infective endocarditis and echocardiography *Am Heart J*, 108:386, 1984.
- 16 PATRICIA C. COME, RANDI E. ISAACS, MARILYN F. RILEY — Diagnostic accuracy of M-mode echocardiography in active endocarditis and prognostic implications of ultrasound-detectable vegetations. *Am Heart J*, 103:839, 1982.
- 17 NÓBREGA SILVA, F. PAIS, MONTEIRO SANTOS, BRAZ NOGUEIRA, EDWIGES P. SÁ, R. REBELO, CLOTILDE MARTINS, RAFAEL FERREIRA, CARLOS RIBEIRO — Valor da ecocardiografia módulo M na clínica da endocardite. *Rev Port Cardiol*, 3(6):709, 1984.
- 18 RAQUEL GOUVEIA, LUÍS C. GUIMARÃES — Aspectos ecocardiográficos da endocardite infecciosa. *Acta Med Port* 3:77, 1981.
- 19 B. E. GRIFFITHS, M. C. PETCH — M-mode echocardiographic features of severe aortic valve endocarditis. *Eur Heart J*, 4:121, 1983.
- 20 MAZHAR U. SHEIKH, EDGAR A. COVARRUBIAS, NAYAB ALI, WON RO LEE, NASREEN M. SHEIKH, WILLIAM C. ROBERTS — M-mode echocardiographic observations during and after healing of active bacterial endocarditis limited to the mitral valve. *Am Heart J*, 101:37, 1981.
- 21 H. BECHER, P. HANRATH, W. BLEIFELD, N. BLESSE — Correlation of echocardiographic and surgical findings in acute bacterial endocarditis. *Eur Heart J*, 5(c):67, 1984.
- 22 R. M. DONALDSON, C. WESTGATE, J. G. BENNETT, A. F. RICKARDS — The role of echocardiography in suspected bacterial endocarditis. *Eur Heart J*, 5(c):53, 1984.
- 23 TIFT MANN, LMABERT MCLAURIN, WILLIAM GROSSMAN ERNEST CRAIGE — Assessing the hemodynamic severity of acute aortic regurgitation due to infective endocarditis. *N Engl J Med*, 293:108, 1975.
- 24 GEORGE J. PAZIN, SOCTT SAUL, MARK E. THOMPSON — Blood culture positivity. *Arch Intern Med*, 142:263, 1982.
- 25 EDWARD L. PESANTI, IAN M. SMITH — Infective endocarditis with negative blood cultures. *Am J Med*, 66:43, 1979.
- 26 A. BOUVET, J. F. ACAR — New bacteriological aspects of infective endocarditis. *Eur Heart J*, 5(c):45, 1984.
- 27 H. ROSIN, P. NAUMANN, D. HORSTKOTTE, TH. BUDDÉ, F. LOOGEN — Bacteriological assistance for optimal antibiotic therapy of endocarditis. *Eur Heart J*, 5(c):21, 1984.
- 28 V. MALQUARTI, W. SARADARIAN, J. ETIENNE, H. MILON, J. P. DELAHAYE — Prognosis of native valve infective endocarditis: a review of 253 cases. *Eur Heart J*, 5(c):11, 1984.
- 29 JAMES V. RICHARDSON, ROBERT B. KARP, JOHN W. KIRKLIN, WILLIAM E. DISMUKES — Treatment of infective endocarditis: a 10-year comparative. *Circulation*, 58:589, 1978.
- 30 ELLIOT RAPAPORT — The changing role of surgery in the management of infective endocarditis. *Circulation*, 58:598, 1973.
- 31 LARRY S. PERRY, DONALD D. TRESCH, HAROLD L. BROOKS, DERWARD LEPLEY, CORDON N. OLINGER, LAWRENCE I. BONCHEK, GORDON JOHNSON — Operative approach to endocarditis. *Am Heart j*, 108:561, 1984.
- 32 CHARLES H. CROFT, WAYNE WOODWARD, ALAN ELLIOTT, PATRICK J. COMMERFORD, CHRISTIAN N. BARNARD, WALTER BECK — Analysis of surgical versus medical therapy in active complicated native valve infective endocarditis. *Am j Cardiol*, 51:1650, 1983.
- 33 S. WITCHITZ, B. REGNIER, M. WOLFF, E. ROUVEIX, M. J. LAINE — Surgery in infective endocarditis. *Eur Heart J*, 5(c):87, 1984.

- 34 J. QUEIROZ E MELO, MIGUEL MENDES, MARIA JOSÉ REBOCHO, R. SEABRA GOMES, M. M. MACEDO — Tratamento cirúrgico da endocardite bacteriana da válvula primitiva. *Rev Port Cardiol*, 4(4):401, 1985.
- 35 MERLE A. SANDE, W. MICHAEL SCHELD — Combination antibiotic therapy of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med*, 92:390, 1980.
- 36 E. BROTTIER, H. GIN, L. BROTTIER, A. CHOSSAT, J. AUBERTIN — Prosthetic valve endocarditis: diagnosis and prognosis. *Eur Heart J*, 5(c):123, 1984.
- 37 M. P. TORNOS-MAS, G. PERMANYER-MIRALDA, A. PLANES-REIG, R. SERRAT-SERRADELL, H. GARCIA DEL CASTILLO, J. SOLER-SOLER — Long-term follow-up of native valve infective endocarditis. *Eur Heart J*, 5(c):107, 1984.
- 38 D. HORSTKOTTE, R. KORFER, F. LOOGEN, H. ROSIN, W. BIRCKS — Prosthetic valve endocarditis: clinical findings and management. *Eur Heart J*, 5(c):117, 1984.
- 39 B. MONNAST-DANIEL, J. H. H. EHRICH, G.-M. AISENBACH, W. G. DANIEL, K.-W. KUHN, P. R. LICHTLEN, K.-M. KOCH — Is renal involvement a prognostic parameter in patients with infective endocarditis? *Eur Heart J*, 5(c):93, 1984.
- 40 T. HORAUD, F. DELBOS — Viridans streptococci in infective endocarditis: species, distribution and susceptibility to antibiotics. *Eur Heart J*, 5(c):39, 1984.
- 41 TORBJORN S. A. IVERT, WILLIAM E. DISMUKES, C. GLENN COBBS, EUGENE H. BLACKSTONE, JOHN W. KIRKLIN, LEIF A. L. BERGAHL — Endocardite em prótese valvular. *Circulação*, 4:459, 1984.
- 42 J. L. GAYET, J. ETIRNNE, V. MALQUARTI, L. D. GRUER, B. DIDIER, M. CHUZEL, G. CHAMPSAUR, J. CHASSIGNOLLE, J. FLEURETTE, J. DELAYE — Indices of effectiveness of medical and surgical treatment in 40 cases of prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J*, 5(c):133, 1984.
- 43 C. LEPORT, J. L. VILDE, F. BRICAIRE, J. FROTTIER, E. DOURNON, F. VERLIAC, R. BASTIN — Late prosthetic valve endocarditis. Bacteriological findings and prognosis in 29 cases. *Eur Heart J*, 5(c):139, 1984.
- 44 G. PERMANYER-MIRSLDA, M. P. TORNOS-MAS, A. PLANES-REIG, A. RIUS-DAVI, J. SOLER-SOLER — Late prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J*, 5(c):129, 1984.
- 45 MARVIN BERGER, LUIS A. DELFIN, MANSOOR JELVEH, EMANUEL GOLDBERG — Two-dimensional echocardiographic findings in right-sided infective endocarditis. *Circulation*, 61:355, 1980.
- 46 IOANNIS P. PANIDIS, MORRIS N. KOTLER, GARY S. MINTZ, BERNARD L. SEGAL, JOHN J. ROSS — Right heart endocarditis: clinical and echocardiographic features. *Am Heart J*, 107:759, 1984.
- 47 E. ROUVEIX, S. WITCITZ, E. BOUVET, G. FRIEDLANDER, M. WOLFF, B. REGNIER, F. VACHON — Tricuspid infective endocarditis: 56 cases. *Eur Heart J*, 5(c):111, 1984.
- 48 HAMBURGER M. — Acute and subacute bacterial endocarditis. *Arch Inter Med* 112:1, 1963.
- 49 WEDGWOOD J. — Early diagnosis of subacute bacterial endocarditis. *Lancet*, 2:1058, 1955.
- 50 KELSON S. R., WHITE — Notes on 250 cases of subacute bacterial (streptococcal) endocarditis studied and treated between 1927 and 1939. *Ann Intern Med*, 22:40, 1940.
- 51 B. LE CAM, G. GUIVARCH, J. M. BOLES, M. GARRE, F. CARTIER — Neurologic complications in a group of 86 bacterial endocarditis. *Eur Heart J*, 5(c):97, 1984.
- 52 J. L. NEIMMAN, N. DANCHIN, J. P. GODENIER, J. P. VILLEMOT, G. FAIVRE — Two-dimensional echocardiographic recognition of aortic valve ring abscess. *Eur Heart J*, 5(c):59, 1984.
- 53 RUI MONTEIRO SANTOS, CLOTILDE MARTINS, NOGUEIRA DA COSTA — Endocardite infecciosa revisitada — Considerações a propósito de uma casuística recente. *Acta Médica*, Port 6:13, 1985.

Pedidos de Separatas:
Dr. José Nazaré
Rua António Nobre, 19-2.º Esq.
1500 LISBOA