

Complicações da endocardite infecciosa

SÉRGIO DO CARMO JORGE

O presente artigo focaliza três situações: complicações neurológicas, infarto do miocárdio e endocardite em marcapasso. Nas complicações neurológicas, após focar todas as situações e os meios de evitá-las, chamo a atenção para a utilização racional no emprego dos exames complementares: tomografia, ressonância, angiografia e líquor. Ainda na mesma seção é feita uma revisão de como proceder na terapêutica específica e na iminência da necessidade de tratamento cirúrgico ou anticoagulação nos pacientes com essas complicações.

Na segunda parte, acompanhando a tendência atual de tratamento do infarto do miocárdio não-contemplativo, após extensa revisão da literatura dos principais mecanismos etiopatogênicos, procuro incentivar as atitudes intervencionistas nesses pacientes para que os resultados possam ser mais encorajadores.

Na terceira e última parte aproveito a experiência pessoal adquirida com o tratamento de cinco pacientes com endocardite no eletrodo de marcapasso e da literatura internacional para concluir que o tratamento desses pacientes passa quase que necessariamente pela remoção do sistema de estimulação.

Descritores: complicações neurológicas, meningite, embolia cerebral, aneurisma micótico, endocardite infecciosa.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1995;4:408-419)
RSCESP (72594)-386

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Endereço para correspondência:
Sérgio do Carmo Jorge
Rua Tuim, 523 — apto. 151
CEP 04514-102 — São Paulo — SP

INTRODUÇÃO

Teoricamente, todos os órgãos e sistemas podem ser comprometidos, direta ou indiretamente, pela endocardite. Neste artigo procuro analisar as complicações que julguei mais interessantes, baseado em quatro critérios: 1) frequência, 2) sua influência na morbi-mortalidade, 3) presença de mudanças significativas recentes no seu reconhecimento e terapêutica, e 4) experiência pessoal.

COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS NA ENDOCARDITE: CONTRIBUIÇÕES A SUA MELHOR COMPREENSÃO

Entre 20% e 40%¹ dos pacientes com endocardite apresentam envolvimento do sistema nervoso central, incidência superada somente pelo acometimento das estruturas do próprio coração. As alterações neurológicas, frequentemente, fazem parte do quadro clínico de apresentação da endocardite infecciosa, juntamente com a febre. Eventualmente, podem ocorrer após longos períodos de hipertermia, e é justamente sua presença que alerta para a possibilidade etiológica de endocardite infecciosa nos pacientes com febre de origem ainda indeterminada.

Os acidentes vasculares cerebrais são a forma de envolvimento neurológico mais frequentemente observada. Na dependência de sua natureza, isquêmica ou hemorrágica, localização e extensão, podem não se exteriorizar clinicamente e serem evidenciados apenas na tomografia ou ressonância.

Lamentavelmente, não temos observado, nem na

prática diária nem nas revisões publicadas, a despeito dos avanços na antibioticoterapia e no diagnóstico da endocardite infecciosa, que nos últimos anos sua incidência tenha diminuído significativamente. Várias razões inerentes à própria história natural do envolvimento neurológico podem explicar essa constatação. Senão, vejamos:

- 1) O diagnóstico de endocardite e a terapêutica específica em geral são realizados somente após o comprometimento do sistema nervoso central.
- 2) A antibioticoterapia, sabidamente eficaz na prevenção de fenômenos embólicos, não tem efeito imediato, podendo demorar até uma semana para que seja eficiente.
- 3) Outras complicações, como os aneurismas micóticos, raramente são sintomáticas antes da ruptura, quase sempre catastrófica.
- 4) Os aneurismas podem continuar aumentando de tamanho, predispondo-se à ruptura, independentemente da melhora do quadro infeccioso. Em ordem de frequência, os mais comuns são os acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, seguidos pelos acidentes hemorrágicos e posteriormente pelos abscessos — com ou sem meningite — e uma variedade de manifestações inespecíficas (cefaléia, mononeurite, convulsões, etc.).

Três são os mecanismos principais de envolvimento neurológico na endocardite: os decorrentes da oclusão ou ruptura de uma artéria cerebral; expansão e ruptura de aneurisma micótico; e extensão da infecção para o sistema nervoso central, formando os abscessos e/ou a meningite². Quando não é responsável diretamente pelo óbito, o envolvimento neurológico costuma levar a número significativo de seqüelas: hemiplegia em 33%, alterações mentais em 23%, afasia em 13%, perda da sensibilidade cortical em 12%, e ataxia em 10%³.

Acidente vascular cerebral isquêmico

É a mais freqüente das complicações neurológicas da endocardite. Em 37% dos pacientes, conforme constatou Pruitt e colaboradores⁴, ocorre pelo menos um episódio sintomático no curso da doença. Se não bastassem as conseqüências da oclusão do vaso (infarto isquêmico), aumentam as chances de sangramento intracraniano espontâneo ou na cirurgia cardíaca, induzindo parcela significativa de pacientes a, pelo menos, seqüelas neurológicas significativas. Os cardiologistas, preocupados com esse aspecto, tentam, há anos, com estudos clínicos prospectivos e retrospectivos, identificar os fatores predisponentes — subgrupos de risco — e a forma mais conveniente de profilaxia. O acidente vascular isquêmico inicia-se com a embolização de fragmento ou de toda a vegetação, estéril ou não, para o território cerebral, mais freqüentemente para a artéria cerebral média e seus ramos. Cerca de 28% dos portadores de endocardite nativa mitral ou aórtica apresentam pelo menos um episódio embólico; desses, quase dois terços são para

o sistema nervoso central⁵. Do ponto de vista anatomopatológico, a oclusão do vaso caracteriza-se por trombo organizado e infiltrado polimorfonuclear leucocitário do parênquima cerebral adjacente, raramente acompanhada de microrganismos⁴. Se a artéria cerebral média for a atingida pelos êmbolos, o que ocorre em 90% dos casos, pode provocar hemiparesia com déficit sensorial contralateral em graus variados⁶. Se, por outro lado, for a artéria cerebral anterior ou posterior, as manifestações podem ser as mesmas, só que envolvendo especialmente as extremidades inferiores. Mais raramente, a hemianopsia homônima pode ocorrer quando da oclusão da artéria cerebral posterior. Ou, ainda, se os núcleos da base forem comprometidos, o paciente poderá apresentar quadro de parkinsonismo ou coréia⁷. Em cerca de 11% dos pacientes da série do Massachusetts General Hospital, em Boston, os microinfartos cerebrais foram exteriorizados apenas como pacientes com “nível de consciência alterado”, ou seja, encefalopatia aguda.

O agente etiológico pode influenciar quanto à prevalência dos episódios embólicos em relação ao tempo de doença, a sua localização — central ou periférica — e à morbi-mortalidade. Agentes menos virulentos, com o perfil do *Streptococcus viridans*, por exemplo, costumam embolizar tardiamente — três semanas a três meses² —, o episódio costuma ser único e, mais freqüentemente, para a circulação sistêmica periférica. Quando o *Staphylococcus aureus* é o protagonista, as embolias costumam ser precoces, múltiplas e mais freqüentemente para o sistema nervoso central. Os agentes virulentos podem eventualmente comportar-se com outro padrão, especialmente quando sua virulência é atenuada pela antibioticoterapia. O tamanho do infarto cerebral também tem correlação com o agente. De acordo com Hart e colaboradores⁵, lesões moderadas a grandes ocorrem numa freqüência cinco vezes maior nas endocardites por *Staphylococcus aureus* do que por *Streptococcus* sp. Sessenta e seis por cento dos êmbolos para o sistema nervoso central ocorrem na apresentação da endocardite, um adicional de 11% ocorre nas 48 horas decorrentes, e após as primeiras 48 horas de antibioticoterapia a ocorrência de acidente vascular cerebral decresce para 2% a 5%⁵.

A presença de êmbolo num vaso, ainda que não promova oclusão no momento da instalação, pode fazê-lo posteriormente pelo processo reacional do endotélio, a endarterite proliferativa. Esse mesmo processo, embora considerado raro, também pode ser o responsável pela formação de aneurisma micótico com ou sem trombose^{8, 9}.

Hemorragia intracraniana

A hemorragia intracraniana é bem menos freqüente do que o acidente isquêmico, ocorrendo em aproximadamente 5% dos pacientes com endocardite^{2, 3, 10, 11}.

Inicialmente, acreditou-se que a hemorragia intracraniana fosse, única e exclusivamente, conseqüência de aneurisma micótico roto, mesmo que este não fosse evidenciado pela angiografia na época do sangramento^{2, 10, 12}. Atualmente está comprovado que a transformação de infartos isquêmicos em hemorrágicos e a ruptura de arterite piogênica são as causas mais comuns de hemorragia intracraniana^{13, 14}.

Masuda e colaboradores¹³, no Japão, com o intuito de elucidar os possíveis mecanismos que levam um paciente com endocardite a apresentar hemorragia intracraniana, analisaram 16 necrópsias com endocardite e comprometimento do sistema nervoso central e concluíram que a transformação hemorrágica de infarto isquêmico por embolização séptica foi o mecanismo mais freqüente de hemorragia intracraniana naqueles que faleceram. Porém, esse não é o único mecanismo, como lembram os mesmos autores; pode ocorrer a ruptura da parede arterial devido a arterite piogênica antes mesmo da formação aneurismática. A ruptura de aneurisma micótico ocorreu principalmente nos pacientes que foram operados ou que fizeram uso de anticoagulantes.

Aneurisma micótico cerebral

Embora não seja o mais adequado, esse termo foi consagrado pelo uso na definição dos aneurismas conseqüentes à destruição infecciosa da parede arterial. Os aneurismas podem ser classificados, de acordo com sua patogênese, em nove diferentes categorias; na endocardite, por estarem intimamente relacionados a fenômenos embólicos, são classificados como aneurismas embolomicóticos¹⁵.

Em contraste com as formas precedentes de acometimento cerebral, apenas 2% dos aneurismas embolomicóticos cerebrais têm expressão clínica e são responsáveis por apenas 5% do total dos eventos neurológicos. Na necrópsia, são encontrados em 10% dos pacientes⁴. Sua real incidência é obscura porque podem evoluir silenciosamente até o momento da ruptura, ou cicatrizar — trombose e resolução — espontaneamente ou pela terapêutica antibiótica. Mesmo quando são os protagonistas da hemorragia intracraniana, podem não ser evidenciados na angiografia por terem sido envolvidos no maciço dano cerebral adjacente. Preferencialmente, localizam-se na artéria cerebral média, cerca de quatro vezes mais do que ambas, a posterior e a anterior. Caracteristicamente, ocorrem na bifurcação de pequenos ramos secundários e periféricos, diferindo dos aneurismas de outra etiologia: os congênitos, por exemplo, usualmente localizam-se nas artérias próximas ao polígono de Willis¹⁶. Em geral os aneurismas micóticos são pequenos e únicos, mas podem ser múltiplos e até situarem-se proximalmente, mimetizando os congênitos.

A incidência dos aneurismas embolomicóticos na endocardite já foi descrita como mais freqüentemente relacionada à menor virulência do agente infeccioso¹⁷, mas atualmente tem-se demonstrado mais relacionada com organismos mais virulentos^{4, 18, 19}. A melhor utilização dos recursos terapêuticos — antibioterapia —, por erradicar mais facilmente os agentes menos virulentos, pode ser a responsável pela mudança nesse comportamento⁴.

O aneurisma micótico desenvolve-se em decorrência de embolização séptica para o vaso propriamente dito ou da sua "vasa vasorum", o que dá lugar a dois mecanismos etiopatogênicos^{18, 20, 21}: 1) a embolia cerebral séptica produz destruição inflamatória da parede arterial, começando pelo lúmen na superfície endotelial¹⁶; 2) o êmbolo infectado aloja-se na adventícia do vaso, através da "vasa vasorum", destruindo subseqüentemente a adventícia e a muscular. Os estudos experimentais de Molinari demonstraram que as conseqüências da embolização cerebral na produção de aneurisma micótico dependem de uma série de fatores: localização do êmbolo, presença de bactérias, virulência do microrganismo transportado e eficiência da terapêutica antibiótica. É óbvio que a presença da bactéria é imprescindível no estabelecimento e na etiopatogenia dos aneurismas micóticos, porque sem ela o êmbolo oclui a artéria sem destruição da sua parede²². Esses mesmos estudos demonstraram que o aneurisma micótico usualmente se forma em prazo de 48 horas após a embolização.

Os aneurismas embolomicóticos podem ocasionar sintomas ao crescer e comprimir estruturas vizinhas, mas freqüentemente são silenciosos até seu rompimento. São descritos parestesia ou paralisia de nervo craneal, cefaléia — particularmente unilateral — e sinais de hemorragia intracraniana. Na sua experiência, Salgado e colaboradores²³ não encontraram diferença de sintomas entre pacientes com e sem aneurisma, o que, em outras palavras, significa que sua presença raramente pode ser suspeitada antes da ruptura. A ruptura pode ocorrer em fase precoce ou tardia e, eventualmente, muitos meses após tratamento etiológico com sucesso²⁴. Ao se romper, os aneurismas embolomicóticos dificilmente ocasionam hematoma subdural; mais freqüentemente, provocam hemorragia subaracnóide, intraventricular ou intracerebral, com índice de mortalidade de cerca de 80%¹⁶. A ruptura pode ser espontânea ou induzida — facilitada — pelo uso concomitante de anticoagulantes, muitas vezes necessários nos pacientes com prótese valvular.

A melhor opção terapêutica, clínica ou cirúrgica (Tab. 1), para os aneurismas embolomicóticos é um ponto de discórdia na literatura. Há autores²⁵ que preconizam o tratamento cirúrgico a todos os aneurismas, como há outros²⁶ que indicam cirurgia somente naqueles que se expandem nas angiografias de repetição ou que mostrem sinais de ruptura parcial

— raros. Laguna e colaboradores²⁴ acrescentam a essas indicações os pacientes cujos aneurismas estão comprimindo estruturas nobres e aqueles com indicação precisa de anticoagulação. Weinstein e colaboradores¹⁷ vão mais além, baseados em conclusões de estudos histopatológicos que mostraram diferença na evolução dos aneurismas nas infecções por estreptococos em comparação com as infecções por estafilococos, isto é, os aneurismas com infecção ativa da parede do vaso são mais instáveis e propensos à ruptura, principalmente nas infecções por estafilococos.

A escolha terapêutica não deve deixar de levar em conta dificuldades técnicas na dependência de multiplicidade dos aneurismas e localizações de difícil acesso.

Tabela 1. Indicações de tratamento cirúrgico do aneurisma micótico.

- Sangramento prévio
- Aumento do tamanho do aneurisma nos exames de controle: angiografia ou ressonância
- Endocardites por agentes virulentos, como estafilococos (maior probabilidade de sangramento)

A técnica cirúrgica pode constar de simples ligadura da artéria antes do processo supurativo e excisão do aneurisma e da parede adjacente do vaso^{12, 27}. No aneurisma mais proximal, no qual a ligadura da artéria poderá promover extenso infarto cerebral, o mesmo deverá ser tratado de maneira distinta com a utilização de anastomose extra-intracraniana²⁸. Mais recentemente (1993) há relatos na literatura de obliteração por via endovascular de aneurisma micótico da porção distal da artéria cerebral média²⁹.

Encefalopatia aguda

É uma encefalopatia decorrente da embolização cerebral múltipla para áreas silenciosas do córtex cerebral —microinfartos. O diagnóstico de endocardite nem sempre é lembrado na presença de síndrome de confusão mental aguda^{30, 31}, mas essa é a segunda manifestação neurológica em frequência nesses pacientes³. Na série de Terpenning e colaboradores, esteve presente em 26% dos pacientes com idade acima de 60 anos, sendo que apenas 19% deles estavam febris por ocasião da internação³². As manifestações psiquiátricas predominam como forma de apresentação da encefalopatia aguda, exteriorizando-se como mudança de personalidade, alucinações e desorientação.

Meningite, meningoencefalite

A meningite, como manifestação clínica do comprometimento neurológico, está presente em 2% a 7% dos pacientes^{33, 34} e pode fazer parte do quadro

clínico de apresentação da endocardite, antes mesmo dos sinais de envolvimento cardiológico³³. É consequência direta de infartos cerebrais contaminados — micro ou macro-abscessos — que, presumivelmente, se instalaram em áreas silenciosas do córtex³¹. Faz-se o diagnóstico presuntivo nos pacientes que apresentam febre, cefaléia e rigidez de nuca. Laboratorialmente, expressa-se por alterações líquóricas que podem ser agrupadas em dois padrões distintos: o primeiro, convencionalmente chamado séptico, caracteriza-se por pleocitose com predomínio de polimorfonucleares; o segundo, asséptico, tem predomínio linfocitário. A dosagem de proteínas costuma ser discretamente elevada e a glicorráquia normal. Num mesmo paciente pode haver migração de um padrão para outro, na dependência de novos infartos ou da antibioticoterapia. O isolamento de agentes etiológicos por bacterioscopia e cultura do líquido, raramente acompanhado de sucesso, não ultrapassa 30% dos casos³³. O líquido com padrão asséptico não significa benignidade do quadro infeccioso, ou que o comprometimento do sistema neurológico seja pequeno. Pode ocorrer na endocardite por bactérias piogênicas como expressão clínica de abscesso cerebral.³⁵⁻³⁸ O padrão líquórico depende de uso de antibióticos, virulência do agente e intervalo entre os sintomas e início da doença^{31, 35, 39}.

Na série de Jorge e colaboradores³³, que analisaram 17 pacientes com meningite e endocardite, foi constatada nítida predominância de estafilococos, quando comparados aos pacientes sem eventos neurológicos. Houve também diferença estatisticamente significativa na proporção de comprometimento de estruturas do lado esquerdo em relação ao direito. O líquido, analisado em todos os 17 pacientes (100%), tinha padrão séptico em 11 (65%) pacientes; em quatro deles (35%) houve crescimento de estafilococos na cultura. Em 6 pacientes o padrão foi asséptico e em nenhum houve identificação bacteriana. Gransden e colaboradores⁴⁰, em material de revisão, também encontraram predominância do estafilococo sobre o *Streptococcus viridans* quando a manifestação neurológica foi a meningite. O pneumococo é uma das exceções dentre os estreptococos, também tendo sido associado a alta incidência de eventos neurológicos, inclusive meningite³⁸.

Abscesso cerebral

O abscesso cerebral é uma complicação incomum na endocardite. Clinicamente, manifesta-se por cefaléia, confusão mental, sinais focais, meningite ou hipertensão intracraniana, que se desenvolvem paulatinamente no decorrer da endocardite⁴¹. É consequência direta do envolvimento do parênquima cerebral no processo infeccioso, quando atingido por êmbolo séptico⁴. Seu desenvolvimento depende da intensidade, da duração do quadro infeccioso e da

virulência do agente etiológico. Os microabscessos, inferiores a 1 cm, costumam ser múltiplos e mais freqüentes que os de maior tamanho. As endocardites infecciosas agudas, ocasionadas por estafilococos, são as que têm maior incidência de abscesso cerebral^{42, 43}.

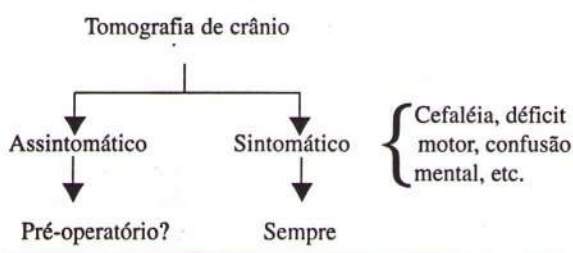
O tratamento dos abscessos é essencialmente clínico, salvo se produzirem efeito de massa com risco significativo de herniação cerebral, ou quando encapsulados sem resposta à antibioticoterapia adequada. A tomografia e a ressonância são fundamentais para seu diagnóstico e para o acompanhamento da eficiência terapêutica.

INVESTIGAÇÃO DO PACIENTE COM ACOMETIMENTO NEUROLÓGICO SECUNDÁRIO À ENDOCARDITE

Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada é o exame mais indicado (Tab. 2) e conveniente para diagnóstico e acompanhamento de pacientes com infarto cerebral séptico⁴⁴. Os infartos isquêmicos são traduzidos, na tomografia, como áreas de baixa densidade que aparecem em cerca de 5% apenas nas primeiras 4 horas, 50% no primeiro dia e 95% no oitavo dia^{45, 46}. Os infartos com tamanho superior a 1 cm são facilmente identificados pela tomografia; já os menores muitas vezes não são visualizados. Ao contrário destes, os infartos hemorrágicos, mesmo de pequeno tamanho, que se traduzem tomograficamente como áreas de alta densidade em decorrência da presença de sangue, são mais facilmente evidenciados pela tomografia⁴⁶. A ressonância eletromagnética é superior à tomografia porque logra^{45, 47, 48} visualização mais precoce em relação à data do infarto; além disso, dispensa a utilização de contrastes, fato relevante nos pacientes graves, com insuficiência renal. Sua utilização de rotina esbarra no custo do exame, que ainda é alto quando comparado à tomografia.

Tabela 2. Indicação.



Angiografia cerebral (Tab. 3)

A baixa incidência dos sintomas neurológicos associada ao baixo valor preditivo e à possibilidade de

cura ou involução apenas com a antibioticoterapia³⁹ não abre espaço para indicações aleatórias da angiografia cerebral. Com base no fato de que os aneurismas embolomíticos têm como antecedentes fenômenos embólicos na sua patogênese, Salgado e colaboradores^{14, 23} recomendam arteriografia nos pacientes que se recuperam de um quadro de déficit focal com boa evolução após a recuperação e nunca antes de 48 horas, que é o tempo mínimo de sua formação, como já demonstrado por Molinari¹⁸. Se a arteriografia for negativa e houver necessidade de anticoagulação, nova angiografia deverá ser realizada após o término da antibioticoterapia. Não há necessidade de angiografia nos pacientes que não apresentam evento neurológico no curso da endocardite, mesmo que precisem de anticoagulação. Em outras situações a conduta é unânime: os pacientes com líquido hemorrágico e cefaléia unilateral, em qualquer época do curso ou após a endocardite, devem ser arteriografados. Lunardi e colaboradores¹, em estudo prospectivo de 63 portadores de endocardite divididos em dois grupos — um composto de 41 pacientes sem eventos neurológicos e outro composto de 22 pacientes que apresentaram 28 eventos neurológicos —, concluíram, após realizar angiografia cerebral, que no grupo sem nenhum evento neurológico, nenhuma das angiografias realizadas (15 no total) mostrou-se alterada. Quando realizada em 13 pacientes com eventos neurológicos, mostrou-se alterada em apenas dois pacientes. Ficou evidente, nesse estudo, a absoluta falta de novas informações e a não exigência desse procedimento nos pacientes sem evento neurológico no curso da endocardite (Tab. 4).

Tabela 3. Indicações de angiografia cerebral.*

- AVCI: após 48 horas, principalmente nos pacientes que necessitarão de anticoagulação ou cirurgia cardíaca
- Após acidente vascular cerebral hemorrágico
- Após hemorragia meníngea, cefaléia persistente, rigidez de nuca
- Após sintomas sugestivos de crescimento ou compressão de estruturas pelo aneurisma: cefaléia unilateral, paralisia ou paresia de pares cranianos, líquido hemorrágico

* Considerada a opção de realização da angiografia por ressonância nas instituições em que estiver disponível.

Angiografia intracraniana por ressonância magnética

A angiografia intra-arterial convencional permanece como o método de investigação padrão na avaliação da vascularização intracraniana, mas é acompanhada de complicações não desprezíveis, tais

Tabela 4. Exames neurológicos complementares — comparação entre os grupos A (sem eventos neurológicos) e B (com eventos neurológicos).

Procedimentos	Grupo A Normal/Total de procedimentos	Grupo B Normal/Total de procedimentos	Relação Normal/Total de procedimentos
Tomografia computa- dorizada do crânio	33/33	7/24	40/57 (70,17%)
Arteriografia cerebral	15/15	*11/13	26/28 (92,85%)
Líquor suboccipital deitado	16/16	7/16	23/32 (71,87%)

Reproduzido, com autorização do autor, de Lunardi W, Grinberg M, Scaff M, et al. Eventos neurológicos na endocardite. Arq Bras Cardiol 1993;61:351.

como dano vascular local, reações sistêmicas, déficit neurológico transitório ou permanente, e até mesmo a morte. As técnicas de medida de fluxo, atualmente disponíveis, complementam as informações tradicionalmente obtidas na ressonância na avaliação de pequenos aneurismas, má formação vascular, oclusões arteriais e venosas, e invasão vascular neoplásica. Com exceção dos aneurismas micóticos, nos demais — congênitos — os resultados são animadores e devem ser reproduzíveis na endocardite. A angiografia por ressonância apresenta as seguintes vantagens: maior rapidez, método não-invasivo e avaliação simultânea do parênquima cerebral⁴⁹. Sabe-se inclusive que a acurácia é maior nos aneurismas considerados pequenos (> 0,8 mm-1 cm de diâmetro)⁵⁰, o que pode ser uma vantagem a mais na investigação dos aneurismas micóticos. Entre as limitações destacam-se a hemorragia subaracnóide, às vezes não adequadamente detectada, e a condição instável do paciente, que pode atrapalhar a obtenção das imagens pela necessidade de absoluta imobilidade do crânio — facilmente contornada com anestesia. Na presença de hemorragia sentinela pode haver um componente de espasmo que reduza o influxo para o aneurisma ou provoque sua trombose, dificultando a aparição na angiografia. Esse fato também é possível e comum na angiografia intra-arterial. Por último, a presença de meta-hemoglobina subaracnóide pode, freqüentemente, prejudicar o contraste entre os fluidos cerebrospinal e vascular, tornando mais difícil o programa de reconstrução necessário para clarear e delinear o aneurisma.

TRATAMENTO CIRÚRGICO EM PACIENTES COM ENDOCARDITE E INFARTO CEREBRAL

Os portadores de endocardite e embolia cerebral, geralmente, são candidatos a tratamento cirúrgico cardíaco, para remover o fator embolígeno e/ou para tratamento de disfunção valvar. O uso de heparina e a

hipotensão da circulação extracorpórea são indesejáveis em pacientes com comprometimento neurológico prévio, por aumentar a possibilidade de hemorragia intracraniana ou desencadear edema cerebral. Os infartos cerebrais assépticos têm evolução e tratamento distintos dos sépticos, típicos da endocardite. No primeiro, usa-se a anticoagulação de rotina, imediatamente após sua instalação, ocasionando melhora do prognóstico. Nesses casos o risco de transformação em hemorrágico é baixo, exceção feita aos de grandes proporções⁵¹⁻⁵⁵. Nos infartos sépticos, característicos da endocardite, não se preconiza o uso de anticoagulantes, por dois motivos:

- 1) maior possibilidade de transformação em hemorrágico (aproximadamente 5% dos portadores de endocardite têm hemorragia cerebral espontânea^{53, 56}) — Maruyama e colaboradores⁵⁷ tiveram complicações neurológicas hemorrágicas no pós-operatório de cirurgia cardíaca em 3 dos 5 pacientes com embolia cerebral séptica;
- 2) porque o uso de anticoagulantes não tem ação profilática nenhuma, nessa situação⁵⁸.

AValiação PRÉ-OPERATÓRIA DOS PACIENTES COM ENDOCARDITE

O valor do exame neurológico clínico dos portadores de endocardite que requerem tratamento cirúrgico cardíaco é limitado pela presença de número substancial de infartos cerebrais sépticos assintomáticos. Na série de Ting⁴⁴, 106 portadores de endocardite foram operados; desses pacientes, 31 apresentaram evento neurológico prévio e 75 não apresentaram. Dos 75 assintomáticos do ponto de vista neurológico, 32 pacientes (43%) foram investigados com tomografia de crânio; destes, 14 (43%) tiveram infarto cerebral. As complicações neurológicas nos 106 pacientes operados foram: infarto cerebral em 6 pacientes (6%), abscesso cerebral em 2 pacientes (2%) e convulsão em 1 paciente (1%). Clinicamente, as condições de alta dos 25 pacientes sobreviventes

(sintomáticos), comparativamente à admissão, evidenciaram piora do déficit neurológico em 3 pacientes (12%), permaneceram inalteradas em 4 pacientes (16%), e apresentaram resolução parcial em 5 (20%) e completa em 13 pacientes (52%). A mortalidade hospitalar total foi de 9% dos operados (19% entre os 45 com infarto cerebral sintomático e 7% entre os 14 com infarto cerebral assintomático). Os autores concluíram que não houve evidências de que a cirurgia — anticoagulação — tenha transformado infarto isquêmico em hemorrágico, pelo menos nos de menor tamanho, que constituíam a maioria dos casos. A morbi-mortalidade teve correlação direta com a condição clínica neurológica pré-operatória do infarto cerebral e este, como sabemos, com o tamanho do infarto > 2 cm. Nesses pacientes, desde que a condição cardiológica permita, a cirurgia deve ser postergada à espera da melhora do quadro clínico neurológico. O maior risco foi detectado nos pacientes com infarto hemorrágico pré-operatório (estatisticamente significativo, $p < 0,05$).

ANTICOAGULAÇÃO NOS PACIENTES COM ENDOCARDITE

A anticoagulação com cumarínicos não reduziu a incidência de acidentes vasculares embólicos nos 61 pacientes com prótese valvular e endocardite da série de Davenport e colaboradores⁵⁹, como também não se mostrou fator de risco específico para a hemorragia cerebral. A antibióticoterapia foi mais importante que a anticoagulação para prevenir as complicações neurológicas nos pacientes com prótese valvular e endocardite⁵⁹.

INFARTO DO MIOCÁRDIO

Foi Virchow, em 1856, quem pela primeira vez descreveu a ocorrência de embolia coronária como causa de infarto⁶⁰. Sua incidência é atualmente considerada bastante rara. Kraus e colaboradores⁶¹ a encontraram em 0,06%, acompanhada de infarto fatal, em um estudo de autópsias de rotina⁶¹⁻⁶³. Dentre as causas possíveis de embolia coronária, a endocardite nos primeiros relatos era responsável por cerca de 40% a 53% dos casos. Nas publicações mais recentes, essa incidência caiu sobremaneira, chegando a apenas 5% dos casos⁶¹⁻⁶³. Acredita-se que essa queda deveu-se à utilização mais eficiente dos novos antibióticos, cada vez mais potentes, e à maior utilização da cirurgia cardíaca corretiva⁶¹. Em dois casos por nós relatados perfazem 0,8% do número total de pacientes com endocardite atendidos no mesmo período⁶⁴.

Três situações são descritas como possíveis causas de infarto na endocardite: a) alterações vasculares obliterativas da artéria coronária envolvida no processo

inflamatório e infeccioso; b) embolia proveniente de trombo mural decorrente da própria cardiopatia de base; c) embolização de material proveniente da própria vegetação⁶³. Comparativamente a outros locais, a embolia para as coronárias é muito rara. Vários são os motivos para essa diferença, como pequeno calibre das artérias coronárias, ângulo reto de sua emergência na saída da raiz da aorta, alta velocidade do fluxo aórtico nessa região, ocorrência de maior parte do fluxo coronário na diástole, e finalmente o fato de que na sístole cardíaca as cúspides valvares aórticas cobrem parcialmente os orifícios coronários dificultando a entrada de êmbolos no seu óstio⁶¹.

Sabe-se também que o êmbolo costuma alojar-se mais freqüentemente no tronco da coronária esquerda ou da descendente anterior do que em outros ramos. Acredita-se que essa preferência seja devida à maior importância dessas estruturas na irrigação miocárdica, como também porque seus ramos fazem um ângulo reto assim que penetram no miocárdio, facilitando o assentamento dos êmbolos⁶¹⁻⁶³.

Aproximadamente 50% dos portadores de endocardite apresentam embolia sistêmica; em 20% desses pacientes ela é responsável pelo agravamento do quadro clínico^{65, 66}. Apesar de, nos dois casos apresentados, a endocardite ter acometido a valva nativa, sabe-se que as ocorrências em próteses embolizam mais freqüentemente do que aquelas que acometem as valvas nativas, pois a própria presença do corpo estranho favorece a formação de grandes vegetações⁶⁶.

Os fenômenos embólicos costumam ocorrer na endocardite, independentemente do agente etiológico, mas há uma correlação entre seu aparecimento e o início do processo infeccioso, isto é, quando o fenômeno embólico ocorre até duas semanas o agente etiológico mais provável é o *Staphylococcus aureus*; após esse período o *Streptococcus viridans* é o mais freqüente⁴.

Quando se trata de embolia, principalmente para um órgão nobre como é o coração, questiona-se se é possível sua prevenção e se existem alguns subgrupos identificados como sendo de maior risco para sua ocorrência. Nos dias atuais, após vários estudos, sabe-se que alguns subgrupos de pacientes são mais propensos, como, por exemplo, os com grande mobilidade da vegetação e da estrutura a que está aderida, os com disfunção do tipo insuficiência aórtica aguda e severa, com vegetações localizadas em mais de uma estrutura, e finalmente os sem controle do quadro infeccioso — não-“curados”⁶⁷. Na profilaxia dos fenômenos embólicos podemos atuar simplesmente com a introdução eficiente e apropriada da antibióticoterapia e, nos casos especiais, com limpeza e substituição da estrutura com vegetações.

Na embolia coronária, sua suspeita implica a realização de cinecoronariografia pelos seguintes

motivos: confirmação da suspeita clínica, análise das outras coronárias — principalmente nos pacientes acima de 35 anos —, detecção de aneurismas ou processos obstrutivos e, mais recentemente, recanalização mecânica⁶⁸⁻⁷¹.

O risco de complicações na cinecoronariografia na endocardite é um pouco maior do que nas demais situações a que se emprega. A título de diminuir sua morbi-mortalidade, são necessários alguns cuidados, tais como a restrição ao uso de contraste, nos casos de descompensação hemodinâmica, e a restrição ao contato direto do cateter com as massas vegetantes, para se diminuir a possibilidade de embolização⁷².

Na década da reperfusão miocárdica, é consenso que os pacientes com infarto devam ser tratados imediatamente, de maneira a se restabelecer o mais breve possível o fluxo para a área agudamente isquêmica^{73, 74}. Os pacientes com embolia coronária não fogem a essa regra; portanto, tanto a embolectomia cirúrgica como a revascularização miocárdica pela colocação de pontes de safena e, mais recentemente, a recanalização mecânica — angioplastia — podem ser empregadas^{71, 75, 76}. Todos esses procedimentos devem ser, no entanto, utilizados com até seis horas de evolução nas oclusões ou estender-se por mais horas, dependendo da magnitude da obstrução — completa ou parcial — e da proficiência da circulação colateral⁷⁵⁻⁷⁸. Quando o tratamento empregado for o cirúrgico, recomenda-se a substituição da estrutura acometida pela endocardite, ou eventualmente sua preservação, e apenas a realização da vegectomia.

A orientação também prevê que antes do procedimento cirúrgico todos os pacientes devam ser submetidos a cinecoronariografia. A decisão entre embolectomia ou revascularização com pontes de safena, por exemplo, irá depender do achado de obstrução parcial ou completa da artéria coronária, dando-se preferência à embolectomia nas obstruções parciais e à revascularização nas obstruções completas.

A escolha do melhor método terapêutico a ser empregado deve ser decidida após a análise cuidadosa de uma série de fatores, incluindo o tempo de evolução do infarto, o aspecto cinecoronariográfico, a presença ou não de alterações hemodinâmicas, a extensão do comprometimento orovalvar e a extensão da área de injúria.

No acompanhamento desses pacientes, a médio prazo, também deve-se realizar controle cinecoronariográfico, como forma de se acompanhar a possibilidade de formação aneurismática da coronária, outrora comprometida por processo inflamatório quando do assentamento de êmbolo séptico⁷⁹.

ENDOCARDITE EM PACIENTES COM MARCAPASSO

A endocardite em portadores de marcapasso definitivo é uma situação clínica pouco frequente.

Glock e colaboradores⁸⁰ reportaram apenas sete (0,15%) casos de um total de 2.950 implantes e 1.600 trocas de geradores. No material por nós observado⁸¹, os cinco casos foram colhidos entre 1985 e 1993 e representam 1,6% do total de 311 portadores de endocardite atendidos na Instituição no mesmo período. Em relação ao número total de implantes, não nos foi possível fazer a correlação porque dois pacientes eram oriundos de outro Serviço.

Normalmente, o eletrodo passa por uma série de alterações na sua superfície após o implante, até ser incorporado à camada íntima do vaso e ao endocárdio. Na fase aguda do implante desenvolve-se uma vegetação estéril na área de contato da ponta do eletrodo com o endocárdio, a qual se organiza por invasão fibroblástica e endotelização⁸²⁻⁸⁸. Essa mesma vegetação pode servir de substrato anatômico para a instalação de endocardite na presença de bacteremia transitória proveniente de um foco à distância.

A contaminação do sistema é mais comum na presença de múltiplos eletrodos ou por contaminação decorrente da manipulação do gerador por ocasião do implante ou troca, em infecção da bolsa, na necrose da parede por tensão da pele, nos hematomas e na manutenção de linhas endovenosas — intracath. A infecção da loja do gerador com posterior propagação pelo próprio eletrodo, ou a implantação metastática a partir de um foco de infecção durante uma bacteremia transitória, são os mecanismos mais comuns na patogênese da endocardite nesses pacientes^{83, 85, 86}.

Em análise ultra-estrutural de eletrodos contaminados, Peters⁸⁷ chamou a atenção para características específicas dessas infecções, as quais praticamente impõem sua remoção para que se atinja a cura e a erradicação do processo: as bactérias formam um verdadeiro "biofilme" revestindo o eletrodo e isso certamente impede ou dificulta a ação da antibioticoterapia. Essa constatação é corroborada por estudos "in vivo" onde o tratamento conservador foi acompanhado de maus resultados, devido ao grande número de recidivas e à mortalidade elevada de até 50%^{85, 88}.

O quadro clínico, por sua vez, não difere do da endocardite nas estruturas do lado direito do coração em ausência de corpo estranho. Normalmente, o diagnóstico é realizado a partir da investigação de quadro de sepse, com hemocultura repetidamente positiva, em paciente portador de marcapasso. Como sabemos, as endocardites do lado direito do coração são tradicionalmente acompanhadas por episódios repetidos de embolia pulmonar⁸¹. No entanto, essa é uma complicação rara quando a endocardite do coração direito se inicia nos eletrodos; a embolia pulmonar nessa situação específica foi constatada em apenas um dos 22 pacientes acompanhados por Schuler e colaboradores⁸⁹ e suspeitada em um dos nossos cinco casos. Esse comportamento inusitado carece de maiores

investigações para elucidação.

Os cocos Gram-positivos do gênero *Staphylococcus* foram os agentes etiológicos responsáveis pela infecção em quatro dos cinco pacientes, sendo *S. aureus* em três deles e *S. epidermidis* em um. Essa situação também foi constatada por outros autores^{81, 90-92}. A prevalência do *S. aureus* sobre o *S. epidermidis* parece ser relacionada à proximidade da data do implante. Nos casos mais precoces há predomínio do primeiro sobre o segundo.

É indiscutível a utilidade do ecocardiograma na elaboração do diagnóstico de endocardite em outras situações. A visualização das vegetações por via transtorácica e, mais recentemente, transesofágica, veio facilitar e ajudar significativamente o diagnóstico da endocardite⁹³⁻⁹⁶. A riqueza de dados quanto ao tamanho e aspecto das vegetações, a presença de abscessos ou perfurações e outros detalhes têm influenciado sobremaneira a terapêutica a ser empregada e, conseqüentemente, o prognóstico⁹⁷. Porém, na nossa série⁸¹, as vegetações no ecocardiograma só foram visualizadas em dois pacientes: em um deles por meio do ecocardiograma transtorácico e no outro, por meio do transesofágico e transtorácico. Em três deles o ecocardiograma não demonstrou as vegetações constatadas, posteriormente, na cirurgia. A alta ecogenicidade dos eletrodos, especialmente quando mais de um está presente, é fator que, no nosso entender, pode ter influenciado negativamente a visualização das vegetações. É importante salientar que nos três anos e meio decorridos entre o primeiro e o último houve evidente melhora na detecção ecocardiográfica das vegetações, resultado não só da maior experiência mas principalmente da qualidade técnica das imagens obtidas. Acreditamos que esse exame seja de valor inestimável no estabelecimento diagnóstico da endocardite em marcapasso, a exemplo da sua importância já reconhecida e solidificada nas endocardites de próteses valvulares.

Uma vez indicada, duas são as técnicas utilizadas para a remoção do sistema. A tração é uma delas, mas

principalmente nos eletrodos antigos que já se encontram "endotelizados" e aderidos, essa atitude não é a mais recomendada por ser mais suscetível a complicações⁹⁸. Além da dificuldade na remoção, arritmias e perfurações do átrio e do ventrículo são complicações muito graves que devem ser consideradas. E, especificamente na endocardite, a manobra de tração pode aumentar o risco de embolização pulmonar pela presença das vegetações. Assim sendo, essa técnica deve ser reservada aos sistemas recentemente implantados e que não apresentam trombos e/ou vegetações evidentes na ecocardiografia. A remoção cirúrgica é mais segura e radical, uma vez que se pode proceder a limpeza do local com remoção de trombos e vegetações — vegectomia^{83, 85, 88, 99-102}. O novo sistema de estimulação pode ser implantado no mesmo tempo cirúrgico ou após seis semanas de antibioticoterapia^{88, 103}. Em um dos nossos pacientes utilizamos a técnica preconizada por Morgan⁸⁸, ou seja, a de se implantar no mesmo tempo operatório um novo sistema definitivo, só que epimiocárdico. Tal procedimento tem o inconveniente de prolongar o tempo cirúrgico, que deve ser considerado nos pacientes mais graves. Porém, essa estratégia visa, em última análise, diminuir a possibilidade de contaminação do novo sistema. Outra alternativa que utilizamos em um desses pacientes foi a de manter a estimulação cardíaca com gerador externo por meio de eletrodos provisórios epimiocárdicos e posterior implante definitivo com eletrodo endocárdico por via subclávia contralateral⁸⁰. A experiência adquirida com o manuseio desses pacientes levou-nos a adotar uma atitude mais radical, pois concluímos que a melhora clínica com o tratamento conservador pode representar apenas um "esfriamento" do processo infeccioso, aumentando a chance de recidivas, e que o tempo para a remoção do sistema pode ser crítico, devido à possibilidade de complicações fatais inesperadas. A remoção do sistema logo que se estabeleça o diagnóstico e se inicie a antibioticoterapia constitui o procedimento mais seguro.

Complications of infective endocarditis

SÉRGIO DO CARMO JORGE

This article aims to review three complications that I think are the most important in infective endocarditis. For the first one, neurologic complications, I describe some rules and considerations about the rational utilization of diagnostic procedures: craniotomography, magnetic resonance angiography, arteriography, and liquor. In this same section, based on recent publications, I discuss how to manage these patients when they require other procedures like surgical treatment or even anticoagulation.

On the second subject, like the recent tendency of "no contemplative" myocardial infarction treatment, I intend to stimulate the interventional attitudes in this particular group of patients.

On the last section, based on my personal experience with pacemakers' infective endocarditis, I concluded that the best result in this situation can be achieved with the substitution of the electrodes as soon as the diagnosis has been made.

Key words: neurologic complications, meningitis, cerebral embolism, mycotic aneurysm, infective endocarditis.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1995;4:408-419)

1. Lunardi W, Grinberg M, Scaff M, et al. Eventos neurológicos na endocardite. *Arq Bras Cardiol* 1993;61:349-55.
2. Lerner PI, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med* 1966;274:199-206.
3. Jones HR Jr, Siekert RG, Geraci JE. Neurologic manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1969;71:21-7.
4. Pruit AA, Rubin RH, Karchmer AW, Ducan GW. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine* 1978;57:329-43.
5. Hart RG, Foster JW, Luther MF, Kanter MC. Stroke in infective endocarditis. *Stroke* 1990;21:695-700.
6. Greenlee JE, Mandell GL. Neurological manifestations of infective endocarditis. A review. *Stroke* 1973;4:958-63.
7. Medley DRK. Chorea and bacterial endocarditis. *Br Med J* 1963;1:861-2.
8. Alajouanine T, Castaigne P, Lhermitte F, et al: Lárterite cerebrale de la maladie d'Osler: Des complications tardives. *Sem Hop Paris* 1959;35:1160-5.
9. Winkelman NW, Eckel JL. The brain and bacterial endocarditis. *Arch Neurol Psych* 1930;23:1161-82.
10. Le Cam B, Guivarch G, Boles JM, Garre M, Cartier F. Neurologic complications in a group of 86 bacterial endocarditis. *Eur Heart J* 1984;5:97-100.
11. Dreyer NP, Fields BN. Heroin-associated infective endocarditis. *Ann Intern Med* 1973;78:699-702.
12. Roach MR, Drake CG. Ruptured cerebral aneurysms caused by microorganisms. *N Engl J Med* 1965;273:240-4.
13. Masuda J, Yutani C, Waki R, Ogata J, Kuriyama Y, Yamaguchi T. Histopathological analysis of the mechanisms of intracranial hemorrhage complicating infective endocarditis. *Stroke* 1992;23:843-50.
14. Salgado AV. Central nervous system complications of infective endocarditis. *Stroke* 1991;22:1461-3.
15. Anderson CB. Mycotic aneurysms. In: Rutherford RB, ed. *Vascular Surgery*. Philadelphia: WB Saunders 1977;709-21.
16. Bohmfalk GL, Story JL, Wissinger JP, Brown WE. Bacterial intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1978;48:369-82.
17. Weinstein L. Life-threatening complications of infective endocarditis and their management. *Arch Intern Med* 1986;146:953-7.
18. Molinari GF, Smith L, Goldstein MN, Satran R. Pathogenesis of cerebral mycotic aneurysms. *Neurology* 1973;23:325-32.
19. Molinari GF. Septic cerebral embolism. *Stroke* 1972;3:117-22.
20. Moskowitz MA, Rosenbaum AE, Tyler HR. Angiographically monitored resolution of cerebral mycotic aneurysms. *Neurology* 1974;24:1103-8.
21. Nakata Y, Shinoya S, Kamiya K. The pathogenesis of mycotic aneurysms. *Angiology* 1968;19:593-601.
22. Molinari GF. Cerebral complications of septic embolism. *Curr Concepts Cerebrovasc Dis Stroke* 1972;7:17-8.
23. Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF, Nichols TR, Beck GJ. Neurologic complications of endocarditis: A 12-years experience. *Neurology* 1989;39:173-8.
24. Laguna J, Derby BM, Chase R. *Cardiobacterium hominis* endocarditis with cerebral mycotic aneurysm. *Arch Neurol* 1975;32:638-9.
25. Frazee JL, Cahan LD, Winter J. Bacterial intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1980;53:633-41.
26. Morawetz RB, Karp RB. Evolution and resolution of intracranial bacterial (mycotic) aneurysms. *Neurosurgery* 1984;15:43-9.
27. Wilson WR, Giuliani ER, Danielson GK, et al. Management of complications of infective endocarditis. *Mayo Clinic Proc* 1982;57:162-70.
28. Day AL. Extracranial-intracranial bypass grafting in the surgical treatment of bacterial aneurysms: Report of two cases. *Neurosurgery* 1981;9:583-8.
29. Frizzel RT, Vitek JJ, Hill DL, Fisher WS. Treatment of a bacterial (mycotic) intracranial aneurysm using an endovascular approach. *Neurosurgery* 1993;32:852-4.
30. Antel J, Rome HP, Geraci JE, Sayre GP. Toxic-organic psychosis as a presenting feature of bacterial endocarditis. *Proc Staff Meetings Mayo Clin* 1955;30:45.
31. Harrison MJG, Hampton JR. Neurological presentation of bacterial endocarditis. *Br Med J* 1967;2:148-51.
32. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Infective endocarditis: clinical features in young and elderly patients. *Am J Med* 1987;83:626-34.
33. Jorge SC, Medeiros CSA, Scuracchio PSP, et al. Meningite e outras complicações neurológicas na endocardite. *Arq Bras Cardiol* 1992;59:379-83.
34. Hermans PE. The clinical manifestations of infective endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982;57:15-21.
35. Murray HW, Tuazon CV, Sheagren JN. Staphylococcal septicemia and disseminated intravascular coagulation. *Arch Intern Med* 1977;137:844.
36. Wilson R, Hamburger M. Fifteen years experience with Staphylococcus septicemia in a large city hospital. Analysis of 55 cases in the Cincinnati General Hospital 1940-1954. *Am J Med* 1957;22:437.
37. Watanakukorn CH, Tann J, Phair JP. Some salicuit features of Staphylococcus aureus endocarditis. *Am J Med* 1973;54:473.
38. Gonzalo OA, Arturo PZ. Meningitis aseptica en endocarditis bacteriana. *Rev Méd Chile* 1982;110:351-5.
39. Ziment I. Nervous system complications in bacterial endocarditis. *Am J Med* 1969;47:593.
40. Gransden WR, Susannah JE, Leach RM. Neurological presentations of native valve endocarditis. *Quartely Journal of Medicine* 1989;272:1135-42.
41. Lerner PI. Neurologic complications of infective endocarditis. *Med Clin of North America* 1985;69:385-97.
42. Pankey GA. Acute bacterial endocarditis at the University of Minnesota Hospitals 1939-1959. *Am Heart J* 1962;64:583.
43. Meade RH. Staphylococcal bacteremia and endocarditis. *Circulation* 1959;10:440.
44. Ting W, Silverman N, Levitsky S. Valve replacement in patients with endocarditis and cerebral septic emboli. *Ann Thorac Surg* 1991;51:18-22.
45. Hachinski V, Norris JW. The acute stroke. Philadelphia: F.A. Davis, 1985:189-225.