

## Endocardite Infecçiosa em Toxicômanos

Sergio do Carmo Jorge, Cely S. Abboud, Patricia S. Prado, Jorge E. Assef, Antoninho S. Arnoni, Leopoldo S. Piegas, José Eduardo M.R. Sousa

São Paulo, SP

**Objetivo** - Através da comparação entre dois grupos de pacientes com endocardite infecciosa (EI), toxicômanos e não toxicômanos, tentar estabelecer as particularidades em relação aos vários aspectos que envolvem um paciente com endocardite decorrente do uso crônico de cocaína por via endovenosa.

**Método** - No Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e Hospital Emílio Ribas de São Paulo, no período de 1984 a 1990, foram atendidos 29 pacientes, grupo B, com diagnóstico clínico compatível com EI, que tinham como fator de risco a toxicomania parenteral por cocaína. Os dados obtidos em relação aos agentes etiológicos, patologia cardíaca prévia, estruturas do coração acometidas, lado do coração acometido e evolução clínico-cirúrgica do grupo B são comparados com o grupo A (193 pacientes), constituído pelos demais pacientes também com endocardite, mas sem antecedentes de uso crônico endovenoso de cocaína. Os dois grupos foram analisados comparativamente segundo o teste do Qui quadrado com a correção de Yates.

**Resultados** - Houve predominância do sexo masculino (89,7%) no grupo B em relação ao grupo A (57,0%),  $p < 0,01$ . A presença de cardiopatia prévia, congênita ou adquirida, como antecedente predisponente para a endocardite, foi encontrada em 89,1% dos pacientes do grupo A, significativamente maior que 17,2% dos pacientes do grupo B ( $p < 0,001$ ). O *Staphylococcus aureus* foi o agente mais freqüente responsável pelas endocardites do grupo B, com 86,4% dos casos, significativamente maior, quando comparado a 23,9% do grupo A ( $p < 0,01$ ). O *Streptococcus viridans* por sua vez foi o agente etiológico mais freqüente nas endocardites do grupo A (44,8%), significativamente maior que no grupo B (4,5%), ( $p < 0,01$ ). Dentre as estruturas acometidas, a válvula tricúspide foi a mais freqüente no grupo B (65,5%), significativamente maior que no grupo A (45,1%) em comparação ao grupo B (6,9%)  $p < 0,05$ . No grupo A, 82 pacientes (42,7%) ( $p < 0,001$ ); em contrapartida, a válvula mitral foi significativamente mais acometida no grupo A (45,5%)

## Infective Endocarditis in Drug Addicts

**Purpose** - To compare two groups of patients with infective endocarditis, the drug addicts and non-drug addicts. We attempted to set particularities among the various aspects that involve the patient with endocarditis, due to the concurrent chronic use of cocaine intravenously.

**Methods** - Twenty nine patients, group B, whose clinical diagnose was compatible with infective endocarditis, with risk factor of parenteral toxicomania by cocaine were treated at Institute "Dante Pazzanese de Cardiologia" and Hospital "Emilio Ribas" in São Paulo, from 1984 to 1990. The data obtained for ethiological agents, previous cardiac pathology, affected heart structures, affected heart side and clinical-surgical evolutions of group B were compared to group A (193 patients), which was also composed of patients with endocarditis, without chronical endovenous use of cocaine antecedent. The data obtained were analysed comparatively according to the CHI square with Yates correction.

**Results** - Male gender (89.7%) was predominant in group B towards group A (57.0%); ( $p < 0.01$ ). Previous cardiopathy, either congenital or acquired, as antecedent proning to endocarditis, was found in 89.1% of patients in group A, significantly higher than 17.2% of patients group B ( $p < 0.001$ ). *Staphylococcus aureus* was the most frequent agent, which accounted for endocarditis of group B in 86.4% of the cases, significantly higher when compared to 23.9% of cases of group A ( $p < 0.01$ ). *Streptococcus viridans* was the most frequent etiological agent for endocarditis of group A (44.8%), significantly higher than group B (4.5%), ( $p < 0.01$ ). In concern to the affected structures, the tricuspid valve was most affected in group B (65.5%), significantly higher than group A (4.7%)  $p < 0.001$ . The mitral valve was significantly more affected in group A (45.1%) in comparison to group B (6.9%), ( $p < 0.05$ ).

In group A 82 patients (42,5%) required surgical treatment and this occurred in 3 patients of group b (10.3%), ( $p < 0.05$ ). No significant statistical difference was found as for the general mortality (clinical and surgical) in both groups.

**Conclusion** - a) presence of previous cardiac

em comparação ao grupo B (6,9%)  $p < 0,05$ . No grupo A 82 pacientes (42,5%) necessitaram de tratamento cirúrgico, 3(10,3%) no grupo B ( $p < 0,05$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à mortalidade global (clínica e cirúrgica) nos dois grupos: grupo A com 26,4% e grupo B com 17,2%.

**Conclusão** - a) presença de cardiopatia prévia predisponente foi menor, sugerindo contaminação constante da corrente circulatória pelos agentes patológicos, principalmente aqueles encontrados na pele, como o *Staphylococcus aureus*; b) acomete mais freqüentemente as estruturas do lado direito do coração, em especial a válvula tricúspide, mesmo sem lesão prévia.

**Palavras chave :** toxicômanos, endocardite infecciosa, SIDA.

disease was lower suggesting permanent contamination blood flow by pathologic agents, mainly of those found in the skin as *S. aureus*; b) right side of the heart is most frequently affected, specially the tricuspid valve even without previous damage.

**Key words** - drug addicts, infective endocarditis, AIDS

### Arq Bras Cardiol, vol. 60, nº 1, 25-30, 1993

Os toxicômanos, por não observarem em geral os mínimos cuidados no preparo e administração da cocaína por via endovenosa, constituem um grupo de alto risco para várias doenças infecto-contagiosas, tais como hepatite, sífilis, toxoplasmose, endocardite infecciosa (EI) e, mais recentemente a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). A constante utilização de uma mesma veia sem os cuidados de assepsia e antisepsia leva a processos locais de celulite, flebite e abscessos que servem de porta de entrada para introdução na corrente sanguínea de bactérias, especialmente aquelas que habitam normalmente a pele como, por exemplo, o *Staphylococcus aureus*<sup>1</sup>. A bacteremia constante, associada à virulência desses agentes, constitui o mecanismo principal para a instalação do quadro de EI, mesmo que não haja fator predisponente de cardiopatia prévia, adquirida ou congênita.

Através da análise comparativa entre dois grupos de pacientes com EI: pacientes não usuários crônicos de drogas endovenosas e pacientes usuários crônicos (toxicômanos) procuramos evidenciar as semelhanças e diferenças entre os dois grupos quanto a vários aspectos, como, presença de patologia cardíaca prévia, agente etiológico mais freqüente, estrutura cardíaca mais acometida e evolução.

### Métodos

No período de 1985 a 1990, foram atendidos no Hospital Emílio Ribas e Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, 222 pacientes com diagnóstico clínico, ecocardiográfico e laboratorial compatível com EI. Os

pacientes foram divididos em dois grupos denominados A e B. O grupo A composto por 193 pacientes com idade mínima de 4 meses, máxima de 76 e média de 31 anos, tanto do sexo masculino como do feminino, não usuários crônicos de drogas endovenosas. Grupo B, constituído por 29 pacientes (15%), com idade mínima de 12 a 50 (média de 26 anos), tanto do sexo masculino como do feminino, que tinham em comum o uso crônico por via parenteral de cocaína como fator predisponente.

O diagnóstico de EI foi baseado na presença de pelo menos dois dos três dados que compoem o tripé para o seu diagnóstico: hemoculturas e/ou culturas de material proveniente da cirurgia ou êmbolos positivos; ecocardiograma com vegetações ou achados compatíveis e quadro clínico-laboratorial compatível.

Os agentes etiológicos responsáveis pela EI foram divididos em 3 grupos: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* e outros. As estruturas cardíacas envolvidas, (nativa ou prótese) foram classificadas em 5 grupos: aórtica, mitral, aórtica e mitral, tricúspide e outras. Foram ainda agrupadas em estruturas do lado direito do coração, quando átrio direito, válvula tricúspide, válvula pulmonar, face direita do septo interventricular, artéria pulmonar e seus ramos eram comprometidas e estruturas do lado esquerdo quando comprometiam átrio esquerdo, válvula mitral e válvula aórtica.

Devido ao antecedente de toxicomania, alguns dos pacientes do grupo B foram submetidos a teste sorológicos - ELISA - para detecção de anticorpos anti-HIV.

Os dois grupos foram analisados comparativamente segundo o teste do Qui quadrado com a correção de Yates.

## Resultados

A presença de antecedentes compatíveis com cardiopatia prévia como fator predisponente para a EI foi significativamente maior no grupo A (89,1%), do que no grupo B (17,2%),  $p < 0,001$  (tab I). No grupo B houve predomínio significativo do sexo masculino (89,7%) em relação ao feminino (10,3%),  $p < 0,01$ .

Quanto ao agente etiológico responsável, houve predominância significativa do *Staphylococcus aureus* no grupo B (86,4%) em comparação ao grupo A (23,9%),  $p < 0,01$ . O *Streptococcus viridans* foi significativamente menos encontrado nas endocardites do grupo B (4,5%) quando comparado com o grupo A (44,8%),  $p < 0,01$  (tab II, fig 1).

A válvula mitral isoladamente foi significativamente mais comprometida no grupo A (45,1%) do que no

Antecedentes	Grupo A		Grupo B		p
	No.	%	No.	%	
Sem patologia cardíaca prévia	21	10,9	24	82,8	<0,01
Com patologia cardíaca prévia	172	89,1	5	17,2	<0,01
Total	193	100	29	100	
Patologia Adquirida	133	77,3	3	60	NS
Patologia Congênita	39	22,7	2	40	NS
Total	172	100	5	100	

p = Significância estatística; NS: não significante

Agentes	Grupo A		Grupo B		P
	No.	%	No.	%	
<i>Staphylococcus aureus</i>	33	24,6	19	86,4	$p < 0,01$
<i>Streptococcus viridans</i>	60	44,8	1	4,5	$p < 0,01$
Outros	41	30,6	2	9,1	NS
Total	134	100	22	100	

p = Significância estatística; NS: não significante

grupo B (6,9%),  $p < 0,05$ , enquanto que a válvula tricúspide foi significativamente mais acometida no grupo B (65,5%) em comparação ao grupo A (4,7%),  $p < 0,001$  (tab III, fig 1). Do mesmo modo, as estruturas do lado direito foram mais acometidas no grupo B (72,4%), em relação ao grupo A (13%),  $p < 0,001$  (tab III).

Os pacientes com EI do grupo B necessitaram menos frequentemente de tratamento cirúrgico, 3 pacientes (10,3%), para correção das estruturas com-

Valva Acometida (Nativa + Prótese)	Grupo A		Grupo B		P
	No.	%	No.	%	
Aórtica	45	23,3	5	17,2	NS
Mitral	87	45,1	2	6,9	$p < 0,05$
Aórtica+Mitral	31	16,1	2	6,9	NS
Tricúspide	9	4,7	19	65,5	$p < 0,001$
Outras estruturas	21	10,9	1	3,4	NS
Total	193	100	29	100	
Lado Direito	25	13,0	21	72,4	$p < 0,001$
Lado Esquerdo	168	87,0	8	27,6	$p < 0,05$
Total	193	100	29	100	

p = Significância estatística; NS: não significante

Tipo	Grupo A			Grupo B			p
	Total	No.	%	Total	No.	%	
Clínico	111	23	20,72	26	5	19,23	NS
Cirúrgico	82	28	34,14	3	0	-	-
Total	193	51	26,42	29	5	17,24	NS

p = Significância estatística; NS: não significante

Lado	Grupo A			Grupo B			P
	Pacientes	Óbitos		Pacientes	Óbitos		
		Total	No.		%	Total	
Direito	25	4	16,0	21	1	4,8	NS
Cirúrgico	168	47	28,0	8	4	50,0	NS
TOTAL	193	51	26,42	29	5	17,24	NS

p = Significância estatística; NS: não significante

prometidas pela endocardite do que os do grupo A, 82 pacientes (42,5%),  $p < 0,05$ .

Não houve diferença significativa entre os dois grupos quanto ao número de pacientes que foram a óbito em relação ao tipo de tratamento (clínico ou cirúrgico), como também quanto ao lado do coração acometido, se direito ou esquerdo (tab IV e V). No grupo B ocorreram 5 óbitos: 1 paciente com endocardite tricúspide faleceu devido a embolia pulmonar maciça; dos 3 pacientes com comprometimento aórtico, em dois a causa foi decorrente de complicações neurológicas e mesmo período 2 episódios. As características sociais desse grupo não permitiram acompanhamento ambulatorial de médio e longo prazo para melhor avaliação da real

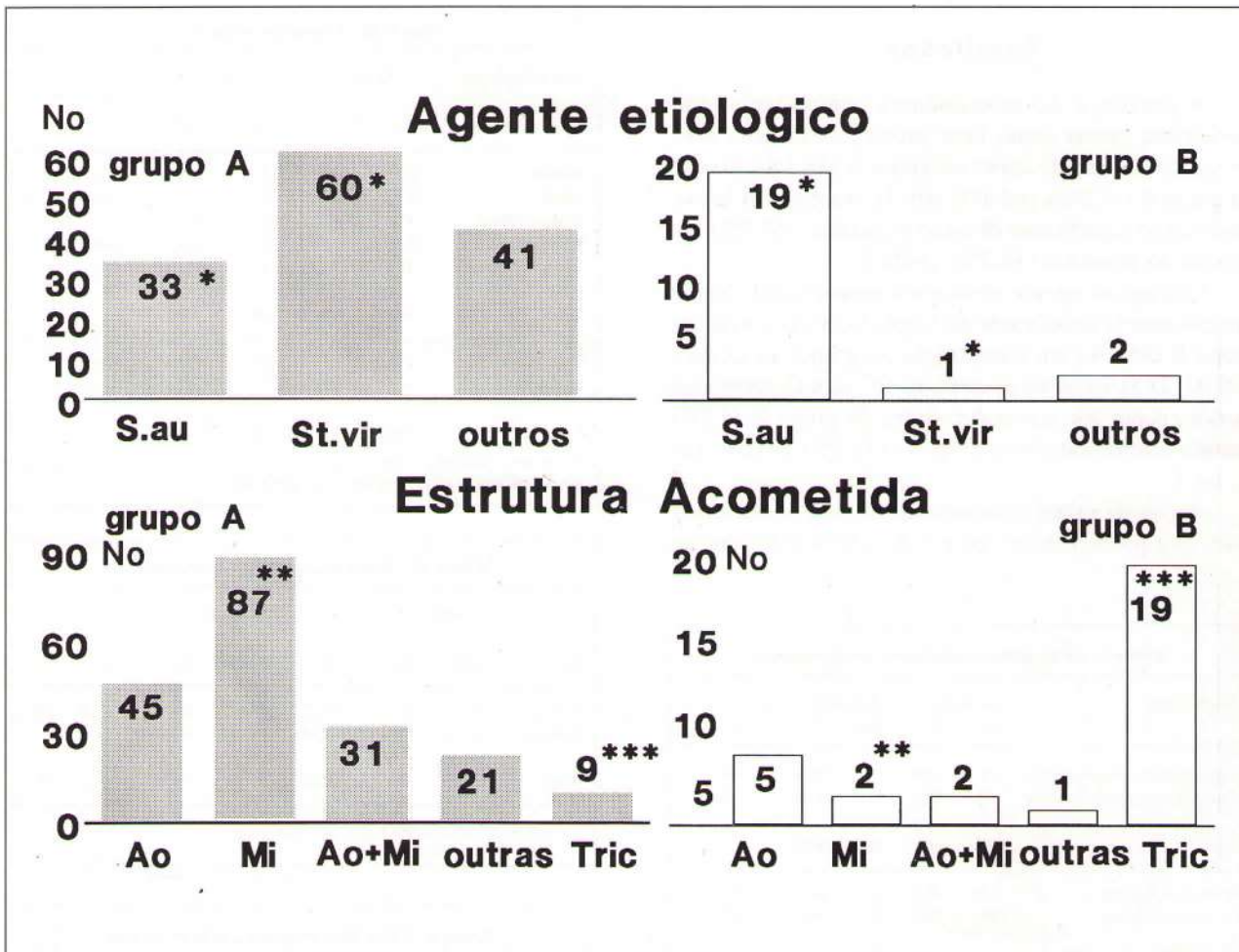


Fig 1 - Dados comparativos em relação aos agentes etiológicos e as estruturas acometidas entre os dois grupos de pacientes analisados: grupo A constituído por 193 pacientes não toxicômanos e grupo B por 29 toxicômanos. Ao - aórtica; Mi - mitral; Tric - tricúspide; S.au - *Staphylococcus aureus*; St.vir - *Streptococcus viridans*; \* estatisticamente significante com p<0,01; \*\* estatisticamente significante com p<0,05; \*\*\* estatisticamente significante com p<0,001.

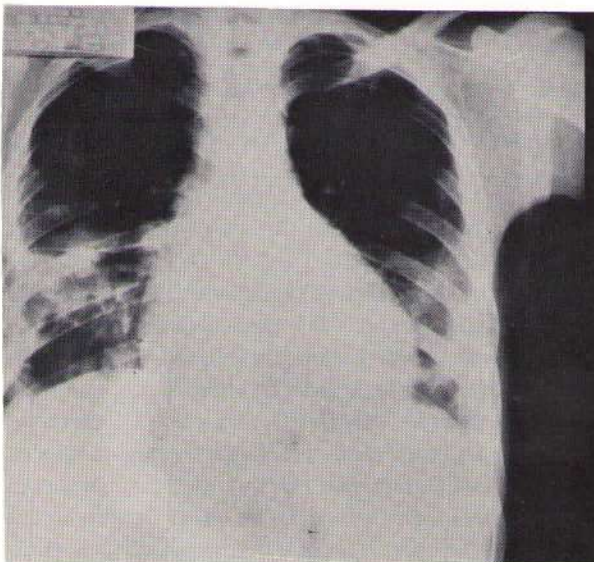


Fig 2 - Radiografia de tórax mostrando condensações múltiplas pulmonares em ambas as bases.

incidência da recidiva. A sorologia para detecção de anticorpos anti-HIV, método ELISA, realizada somente nos pacientes do grupo B foi positiva em 15 dos 18 pacientes pesquisados (83,3%). A embolia pulmonar detectada clinicamente e/ou através de radiografia de tórax, esteve presente em 20 dos pacientes do grupo B (68,9%) (fig. 2).

**Discussão**

Os jovens do sexo masculino, na nossa série como em outras, são os mais adeptos à toxicomania que os do sexo feminino e, conseqüentemente, estão mais sujeitos a EI<sup>2</sup>. Em decorrência do uso constante e muitas vezes em grupo da cocaína por via endovenosa, o diagnóstico diferencial de EI com outras patologias infectocontagiosas (hepatite, toxoplasmose e infecções oportunistas na SIDA) às vezes se torna difícil. A simples radiografia de tórax, ao evidenciar as imagens características de embolia pulmonar séptica, um marco nesses pacientes, pode ser a chave no diagnóstico di-

ferencial<sup>2,3</sup>. Na nossa série a embolia pulmonar esteve presente em 20 pacientes (68,9%), sendo que em alguns ocorreu mais de um episódio.

Como as vegetações nos toxicômanos, frequentemente são de grande tamanho, o valor semiológico do ecocardiograma passa a ser maior<sup>4-8</sup>, pois, realizado em 27 indivíduos da presente série, evidenciou vegetação em todos.

O *Staphylococcus aureus* é o agente etiológico mais frequentemente responsável pela endocardite nos toxicômanos. Observado em 86,4% no presente estudo, foi, também, o mais frequente (62%) em extensa revisão de literatura<sup>3,13,15,17,20</sup>. Além dessa, outra característica desse grupo é a associação de mais de um agente etiológico (endocardite polimicrobiana). Nessa mesma revisão, esse achado esteve presente em cerca de 5% dos casos, fato também observado em 2 pacientes (9%) da nossa série. Acredita-se que a razão da maior frequência de hemoculturas polimicrobianas está na razão direta da ausência total de cuidados de assepsia e antisepsia na preparação e utilização da cocaína.

A válvula tricúspide considerada isoladamente é a estrutura do coração quase que exclusivamente acometida na EI dos toxicômanos. No presente estudo, esse fato foi observado em apenas 4,7% dos não toxicômanos e em 65,5% dos toxicômanos, confirmando os achados de outros investigadores<sup>2,13,15</sup>.

Acredita-se que tal fato se deva a dois fatores principais: 1º) a EI nos toxicômanos é mais frequentemente ocasionada por agentes altamente patogênicos como o *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas*, suficientemente agressivos para se instalarem mesmo em estruturas previamente normais, 2º) o uso constante da cocaína por via endovenosa provocaria a contaminação permanente da corrente circulatória e alterações granulomatosas do endotélio, facilitando a instalação das bactérias nas superfícies valvares<sup>16</sup>.

De maneira geral, os toxicômanos com EI devem ser manejados seguindo-se os mesmos princípios que os demais pacientes com endocardite. Algumas particularidades, porém devem ser consideradas: a endocardite de válvula tricúspide, mesmo que ocasionada pelo *Staphylococcus aureus*, costuma ter evolução satisfatória com 4 semanas ou até menos, de antibioticoterapia. Em decorrência dessa excepcional evolução, procura-se cada vez mais alternativas terapêuticas em relação ao tratamento tradicional, utilizando-se, até mesmo, o regime ambulatorial. Esse esforço na mudança dos preceitos básicos da terapêutica antibiótica deve-se a alta incidência de recidivas, acesso endovenoso difícil, flebites e a intolerância à abstinência de droga durante o período de internação<sup>21-28</sup>.

Quanto ao tratamento cirúrgico, algumas séries demonstraram não haver diferença na mortalidade dos toxicômanos em relação aos outros pacientes com EI,

quando alinhados na mesma extensão de comprometimento cardiológico prévio<sup>29,30</sup>. Dois fatos, porém, tornam o seu tratamento cirúrgico uma situação polêmica: o grande número de recidivas a que estão sujeitos pelo baixo índice de abandono do vício e, recentemente, a sua associação com a SIDA. A possibilidade de contaminação do pessoal médico e paramédico envolvido e suas implicações éticas e legais, aliadas aos resultados não muitos animadores tornam a decisão cirúrgica de um paciente com SIDA e endocardite, difícil mesmo para os mais experientes cardiologistas.

A recidiva é uma característica da endocardite dos toxicômanos, Hubbell e col<sup>31</sup>, no acompanhamento de 79 casos, observaram um total de 97 episódios, com uma segunda infecção em 17% dos pacientes do grupo clínico e em 24% dos pacientes do grupo cirúrgico. Comparativamente, a taxa de reinfeção nas outras populações de pacientes com EI, excluídos os toxicômanos, é bem menor na literatura, variando em torno de 4 a 8%<sup>32,33</sup> em válvula natural e de 0,5% a 4% em próteses<sup>34,35</sup>. Na presente série poucos pacientes foram acompanhados ambulatorialmente após a alta hospitalar, não havendo, portanto, dados suficientes para maiores conclusões a respeito.

Finalmente, a endocardite não é considerada uma infecção oportunística nos pacientes sorologicamente positivos para SIDA: essa associação nada mais significa que o modo de transmissão é o mesmo para as duas patologias. A sorologia para SIDA foi positiva em 83,3% dos pacientes pesquisados e todos pertenciam ao estágio II, conforme a classificação do CDC (Center of Diseases Control - USA), isto é, sorologicamente positivos, sem nenhuma manifestação da doença.

## Referências

1. Reisberg BE - Infective endocarditis in the narcotic addict. *Prog Cardio Dis*, 1979; 22: 193-204.
2. Neufeld GR, Branson CG, Marshall LW et al - Infective endocarditis as complication of heroin use. *South Med J*, 1976; 69: 1148-51.
3. Menda KB, Gorbach SL - Favorable experience with bacterial endocarditis in heroin addicts. *Ann Intern Med*, 1973; 78: 25-32.
4. Berger M, Delfin LA, Jevch M, Goldberger E - Two dimensional echocardiographic findings in right-sided infective endocarditis. *Circulation*, 1980; 61: 885
5. Truxal BA, Murphy RD, Checton JB - *Staphylococcus aureus* endocarditis in a previously healthy adolescent. *Adolesc Health Care*, 1988; 9: 325-30
6. Robbins MJ, Frater RWM, Soeiro R, Feishman WH, Strom JA - Influence of vegetation size on clinical outcome of right-side infective endocarditis. *Am J Med*, 1986; 80: 165-71
7. Doboys RW, Gizton LE - Role of echocardiography in suspected infective endocarditis in intravenous drug abusers. *Am J Cardiol*, 1986; 58: 649-50
8. Tanner D, Durack DT - Infective endocarditis - Current Opinion in Infectious Diseases, 1990; 3: 643-652
9. Roberts WC, Buchbinder NA - Right-sided valvular infective endocarditis. A clinico-pathologic study of twelve necropsy patients. *Am J Med*, 1972; 53: 7-19
10. Buchbinder NA, Roberts WC - Left-sided valvular active endocarditis. A study of forty-five necropsy patients. *Am J Med*, 1972; 53: 20-35
11. Arnett EN, Roberts WC - Active infective endocarditis: a clinicopathologic analysis of 137 necropsy patients. *Curr Concepts Cardiol*, 1976; 1: 1-76

12. Andy JJ, Sheikh MU, Ali N et al - Echocardiographic observations in opiate addicts with infective endocarditis. *Am J Cardiol*, 1977; 40: 17-8.
13. Banks T, Fletcher R, Nayab A - Infective endocarditis in heroin addicts. *Am J Med*, 1973; 55: 444-51
14. Cherubin CE, Baden M, Kavalier F et al - Infective endocarditis in narcotic addicts and non-drug users. *Ann Intern Med*, 1968; 69: 1091-8
15. Stimmel B, Donoso E, Dack S - Comparison of infective endocarditis in drug addicts and non-drug users. *Am J Cardiol*, 1973; 32: 924-9
16. Cannon NJ, Cobbs CG - Infective endocarditis in drug addicts. In: Kaye D (ed): *Infective Endocarditis*. Baltimore, University Park Press, 1979: 111-27
17. Louria DB, Hensle T, Rose J - The major medical complications of heroin addiction. *Ann Intern Med*, 1967; 67: 1-22
18. Simberkoff MS - Narcotic associated infective endocarditis. In: Kaplan EL, Taranta AV, eds: *Infective Endocarditis*. Dallas, American Heart Association, 1977: 46-50
19. Dreyer NP, Fields BN - Heroin-associated infective endocarditis. A report of 28 cases. *Ann Intern Med*, 1973; 78: 699-702.
20. Joseph WL, Fletcher SH, Giordano JM et al - Pulmonary cardiovascular implications of drug addiction. *Ann Thorac Surg*, 1973; 15: 263-74.
21. Neu HC - Use of fluorquinolone antimicrobial agents by cardiovascular surgeons. Update on antimicrobial agents. *Tex Heart Institute J*, 1990; 17: 12-21.
22. Bengtsson E, Svanbom M, Tunevall G - Trimethoprim-sulphamethoxazole treatment in staphylococcal endocarditis an gram negative septicemia. *Scand J Infect Dis*, 1974; 2: 177-182.
23. Korzeniowski O, Sande MA - The National Collaborative Endocarditis Study Group. Combination antimicrobial therapy for staphylococcus aureus endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and no addicts. *Ann Intern Med*, 1982; 97: 496-503.
24. Abrams B, Skalaver A, Hoffman T, Greenman R - Single or combination therapy of staphylococcal endocarditis in intravenous drug abusers. *Ann Intern Med*, 1979; 90: 789-91.
25. Grenman RL, Aeceery SM, Gutterman DA, Zweig RM - Daily intramuscular ceforanide therapy of staphylococcus aureus endocarditis in parenteral drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother*, 1984; 25: 16-19.
26. Parker RH, Fossieck BE - Intravenous followed by oral antimicrobial therapy for staphylococcal endocarditis. *Ann Intern Med*, 1980; 93: 832-4.
27. Sande MA, Courtney KB - Nafcillin gentamicin synergism in experimental staphylococcal endocarditis. *J Clin Lab Med*, 1976; 88: 116-24.
28. Mandell GL, Vest TK - Killing of intraleukocytic staphylococcus aureus by rifampicin: in vitro and in vivo studies. *J Infect Dis*, 1972; 125: 486-90.
29. Watakunakorn C - Changing epidemiology and newer aspects of infective endocarditis. *Adv Intern Med*, 1977; 22: 21-47.
30. Palletier LLJr, Petersdorf RG - Infective endocarditis. A review of 125 cases from the University Washington Hospitals, 1963-72. *Medicine*, 1977; 56: 287-313.
31. Hubell G, Melvin D, Cheitlin, Elliot Rapaport - Preservation, management, and follow-up of infective endocarditis in drug addicts. *Curriculum in Cardiology*. *Am Heart J*, 1981; 102: 85-94.
32. Kerr AJr - Subacute Bacterial Endocarditis. In: Pullen RL (ed.): *American Lecture Series, Monograph of Bannerstone*. Springfield, Charles C. Thomas, 1955: 343.
33. Levinson ME, Kaye D, Mandell GL et al - Characteristics of patients with multiple episodes of multiple bacterial endocarditis. *JAMA*, 1970; 211: 1355.
34. Roberts WC, Morrow AG - Late post-operation pathologic findings following cardiac valve replacement with Starr-Edwards prothesis. In: Brewer LA, ed. *Prosthetic Heart Valve*. III ed. Springfield, Charles C. Thomas, 1969: 365.
35. Slaughter L, Morris JE, Starr A. - Prosthetic valvular endocarditis. A 12 year review. *Circulation*, 1973; 47: 1319.