

ANÁLISE DA FEBRE EM 58 CASOS DE ENDOCARDITE INFECCIOSA

MARCO AURÉLIO SALLES ASSEF, ACHIM ROBERT WÜSTHOF, LIN YU CHIH, MÁRCIO FERREIRA BORBA, ALBERTO NAOKI MIYAZAKI, LUIZ ANTONIO RIVETTI, SYLVIO MATHEUS AQUINO GANDRA, ROBERTO ALEXANDRE FRANKEN
São Paulo, SP

Objetivo - Análise da febre como parâmetro indicativo da antibioticoterapia e do prognóstico dos pacientes durante o tratamento da endocardite infecciosa (EI).

Métodos - Estudaram-se retrospectivamente 58 casos de EI no período de janeiro de 1980 a dezembro de 1989. Deu-se enfoque à história clínica e evolução febril. Os pacientes foram divididos em três grupos, segundo o número de picos febris semanais. A temperatura foi analisada pela média ponderada do pico mais alto de cada paciente, semanalmente.

Resultados - Na primeira consulta, 52 pacientes (86,2%) apresentaram febre, sendo que todos vieram a tê-la durante algum momento da internação. Observou-se que um maior número de picos febris semanais está relacionado com valores da temperatura corpórea mais elevados, independentemente do tempo de antibioticoterapia. Após a segunda semana de tratamento, os pacientes que apresentaram até dois picos febris tiveram uma sobrevida de 93,1% e tempo médio de internação de 35,5 dias, contra 72,7% e 47,5 dias, respectivamente, naqueles com mais de dois picos febris.

Conclusão - A febre é um sinal bastante útil para a avaliação da eficácia do tratamento. Assim, nos casos em que houver persistência de três ou mais picos febris após a segunda semana de antibioticoterapia, o esquema terapêutico deve ser reavaliado, considerando-se mesmo a cirurgia. Portanto a intensidade da febre pode traduzir complicações, prognosticando maior letalidade e um tempo de internação mais longo.

Palavras-chave - endocardite infecciosa, endocardite e febre, endocardite - prognóstico.

FEVER ANALYSIS IN 58 CASES OF INFECTIVE ENDOCARDITIS

Purpose - To evaluate if fever is an objective criterion in the assessment of response to antibiotic therapy and in the prognosis of patients undergoing treatment for infective endocarditis (IE).

Methods - Fifty-eight cases of IE, occurring from January 1980 to December 1989 have been analysed retrospectively in this study. Emphasis was given to the clinical history and body temperature changes during the first five weeks of treatment. Patients were divided in three groups according to the number of febrile peaks per week. Temperature was assessed weekly from each patient's highest peak weighed average.

Results - At the first exam, 52 patients (86.2%) presented fever. All patients had at least one episode of fever during their hospitalization. There seemed to be a relation between the number of febrile peaks during a one week period and the mean body temperature, so that these patients who presented four or more peaks in a week had a higher mean body temperature than those with two or less febrile peaks during the week. After the second week of treatment, patients with two or less febrile peaks had a 93.1% survival and average of 35.5 days of hospitalization, whereas those with three or more febrile peaks had 63.6% survival and an average of 47.5 days of hospitalization.

Conclusion - The results of this study show that the intensity of fever is linked to the number of febrile peaks per week, regardless to treatment duration. Should there be three or more febrile peaks weekly after the second week of treatment, therapeutic strategy should be reviewed, considering even surgical treatment. In many cases, the persistence of fever represented the clinical expression of complications which determined a higher mortality rate and a longer hospitalization.

Key-words infective endocarditis, endocarditis and fever, endocarditis - prognosis.

Arq Bras Cardiol 58/2:107-112 Fevereiro 1992

Na era pré-antibiótica, a endocardite infecciosa (EI) era uma doença fatal, porém com a introdução da antibioticoterapia em 1943 e 1944 por Florey e col¹ e Loewe e col², foi feito um avanço significativo no combate aos agentes etiológicos.

Na EI a febre é uma das manifestações clínicas mais freqüentes, ocorrendo em mais de 80% dos casos³⁻⁶, e apresentando um comportamento peculiar que pode induzir a erros terapêuticos. E um sinal facilmente verificável durante o tratamento e, por isto, este estudo se propõe a analisar o padrão de febre como parâmetro indicativo da eficácia da antibioticoterapia (Ab) e do prognóstico dos pacientes.

MÉTODOS

Foram estudados, a partir de prontuários, os casos de 58 pacientes com diagnóstico de EI internados no Hospital da Santa Casa de São Paulo, no período de janeiro de 1980 a dezembro de 1989.

Fizeram parte deste estudo somente os pacientes que possuíam quadro clínico de EI associado ou à hemocultura positiva ou ao ecocardiograma indicativo de EI, ou a ambas (amostra de conveniência).

Analisou-se o prontuário de cada paciente, com ênfase à queixa febril e evolução da febre após a internação.

Febre foi definida como temperatura axilar igual ou superior a 37,2° e pico febril como a temperatura mais elevada do dia (na maioria dos pacientes foram feitas três medidas por dia). A intensidade da febre foi analisada através da média ponderada que levou em consideração a quantidade de picos febris da semana e o pico mais alto da semana de cada paciente.

O estudo da temperatura em relação às semanas de Ab foi realizado em três grupos de pacientes. O 1.º foi constituído de pacientes com quatro ou mais picos febris, o 2.º com dois ou três picos e o 3.º com um pico febril semanal, durante as cinco primeiras semanas de Ab. Esta análise foi feita pelo teste do qui-quadrado; $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Considerou-se o intervalo de temperatura 37,2°C a 37,9°C de febrícula; 38°C a 38,4°C de febre leve; 38,5°C a 39,5°C de febre moderada e 39,6°C ou mais como febre

alta⁷.

Veja Comentário Editorial na página 157

RESULTADOS

Em relação à distribuição da EI por faixa etária, esta foi agrupada em décadas (tab. I), ocorrendo um predomínio de pacientes na 2ª e 3ª década de vida (31 casos - 53,4%). Dos 39 pacientes do sexo feminino (67,2%), a idade média foi de 28 anos, e dos 19 do sexo masculino (32,8%) esta média foi de 28,5 anos. Em 20 pacientes (34,5%) uma ou mais hemoculturas foram positivas; em 15 (25,9%), dispunha-se de ecocardiograma indicativo de EI e em 23 (39,6%) havia hemocultura positiva e ecocardiograma sugerindo EI. Em relação aos achados das hemoculturas positivas, encontrou-se uma freqüência de 59,1% de agentes Gram positivos (36,7% de estafilococos e 22,4% de estreptococos) e de 38,8% de germes Gram negativos; em três pacientes não se realizaram hemoculturas e em 12 elas vieram negativas (tab. I).

Em relação à localização da lesão endocárdica (análise necroscópica ou ecocardiográfica), observou-se predomínio do acometimento isolado de valva mitral em 27 casos (46,6%), sendo seguido pelo acometimento isolado de valva aórtica em 10 (17,2%); as demais são mostradas na tabela I.

Cardiopatias prévias ao aparecimento da EI se mostraram presentes em 38 pacientes (73,1%), sendo a reumática a mais freqüente (65,8%) (tab. I).

Dos 58 casos, 43 tiveram alta hospitalar com melhora do quadro clínico e 15 faleceram durante a internação (havendo confirmação diagnóstica por necrópsia). As principais causas de óbito foram: insuficiência cardíaca congestiva em quatro casos (26,6%) embolias arteriais em três (20%) e septicemia em cinco (33,3%). As demais são mostradas na tabela I. Cinco óbitos (33,3%) apresentavam hemocultura para estafilococos.

Antes de procurar assistência médica, 46 pacientes (79,3%) referiram febre, com duração média de 20 dias. Destes, 21 mediram a temperatura em

suas residências (com temperatura média de 38,9°C). Nos pacientes que relataram menos de 15 dias de febre na história clínica inicial (23 casos), observou-se uma frequência de 41,7% de hemoculturas para estafilococos, enquanto que nos demais 23 casos que relataram tempo superior a 15 dias esta frequência foi de 16,7%.

A Ab foi instituída em 16 pacientes (27%) no 1.º dia de internação, em 20 (34,5%) do 2.º até 0

Idade	Nº pacientes	%
0-10 anos	9	15,6
11-20 anos	14	24,1
21-30 anos	17	29,3
31-40 anos	5	8,6
41 ou mais	13	22,4
Localização da lesão		
a) mitral	27(4 com prótese)	46,6
b) aórtica	10(3 com prótese)	17,2
c) mitro-aórtica	8(2 com prótese)	13,8
d) tricúspide	4	6,9
e) CIV	4	6,9
f) outras	5	8,6
Cardiopatias anteriores		
a) reumática	25	65,8
b) CIV	4	10,5
c) próteses valvares	9	23,7
Causas de óbito		
a) ICC	4	26,6
b) Septicemia	5	33,3
c) embolias arteriais	3	20,0
d) ICC + embolias	1	6,7
e) Septicemia + embolias	1	6,7
f) distúrbio metabólico	1	6,7
Hemoculturas realizadas (61): R.M.		
Agentes	Nº hemoc.	%
Staphylococcus	18	29,6
Streptococcus	11	18,0
Gram negativos	19	31,1
Cândida	1	1,6
Hemoc. Negativas	12	19,7

CIV = Comunicação interventricular; ICC = Insuficiências cardíaca congestiva; R.M. = resposta múltipla.

7.º dia e nos outros 22 (37,9%) após a 1.º semana de internação.

Após a introdução da Ab, observou-se que na 1ª semana 38 pacientes (65,5%) apresentaram quatro ou mais picos febris, 10 (17,3%) apresentaram dois ou três picos e quatro (6,9%) somente um pico febril. Seis pacientes (19,3%) mantiveram-se afebris durante esta semana, quando também ocorreram três óbitos (5,2%). (tab. II)

A média ponderada da temperatura mais alta semanal observada nos pacientes com qua-

tro ou mais picos febris durante os 36 primeiros dias de Ab mostrou-se superior à média daqueles que apresentaram dois ou três picos febris, sendo a média destes últimos superior àquela dos pacientes que vieram a apresentar somente um pico febril semanal ($p < 0,005$), em

Semanas de Ab.	Quantidade de picos febris					
	4 ou +	2 ou 3	1 pico	afebril	óbitos	altas
1ª semana (58 casos)	casos 38 65,5%	10 17,3%	4 6,9%	6 10,3%	3 5,2%	- 0
	T. máx. 38,8°	38,1°	37,2°	36,8°		
2ª semana (55 casos)	casos 24 43,7%	15 27,7%	9 16,4%	7 12,6%	4 7,3%	- 0
	T. máx. 38,7°	38,0°	37,5°	37,0°		
3ª semana (51 casos)	casos 21 41,2%	6 11,8%	9 17,6%	15 29,4%	1 2,0%	1 ^x 2,0%
	T. máx. 38,5°	38,0°	37,4°	37,0°		
4ª semana (49 casos)	casos 9 18,4%	11 22,5%	9 18,4%	20 40,8%	5 10,2%	4 8,2%
	T. máx. 38,8°	38,0°	37,5°	36,9°		
5ª semana (40 casos)	casos 5 12,5%	6 15,0%	1 2,5%	28 70,0%	1 2,5%	13 32,5%
	T. máx. 38,7°	38,2°	37,2°	36,8°		
Total					14 26,9%	18 31,0%

T. máx. = média ponderada da temperatura mais elevada da semana; x = um caso de transferência hospitalar (paciente se encontrava afebril); Ab = antibioticoterapia.

cada uma das cinco semanas de tratamento.

A análise dos pacientes durante a 3ª semana de tratamento (51 casos) revelou que 36 (70,6%) apresentavam-se febris e 15 (29,4%) afebris. Dos 36 febris, 22 (61,1%) tinham três ou mais picos nesta semana. Destes, em 14 (63,6%) houve troca da Ab por resultado de hemocultura (64,3% por estafilococos), em seis se manteve a conduta, em um foi suspensa Ab por suposta hipersensibilidade e um outro foi submetido a cirurgia para substituição de valva mitral por rotura de folheto. Os demais 14 pacientes febris tiveram um ou dois picos nesta semana. Em 13 (92,9%), manteve-se a conduta Ab, e um deles evoluiu para óbito na semana seguinte. O outro paciente teve a conduta modificada por hemocultura positiva para estafilococos. Ainda durante a 3ª semana de Ab, dos 15 casos afebris, 14 (93,3%) evoluíram com melhora clínica e alta hospitalar daí até duas semanas, embora quatro viessem a apresentar um ou dois picos febris semanais na 4ª e 5ª semanas. Em apenas um caso houve recorrência da febre na 5ª semana de Ab, quando uma nova hemocultura conduziu à troca de Ab, no entanto havendo perpetuação da febre por mais sete semanas, ocorrendo, então, óbito por septicemia.

Quanto ao tempo médio de internação, este foi de 47,5 dias para pacientes que apresentaram três ou mais picos febris durante a 3ª semana de Ab e de 35,5 dias nos demais (afebris ou com menos de dois picos). O tempo médio de internação de todos os casos foi de 40 dias.

Em 12 pacientes (20,7%) houve persistência da febre após 28 dias de Ab, e esta já vinha ocorrendo desde a 3ª semana. A análise destes 12 pacientes mostrou que dois evoluíram para óbito (um na 5ª e outro na 12ª semana de Ab). Houve três casos considerados como reação à medicação, os quais tornaram-se afebris logo após suspensão da Ab. Em um, houve manutenção da conduta até o desaparecimento de foco infeccioso associado e em outro houve troca de Ab durante a 3ª semana, tendo alta em estado afebril na 7ª semana de Ab. Analisando-se a 5ª semana de Ab, observou-se que os pacientes que se encontravam afebris tiveram alta hospitalar nesta semana ou na seguinte. Dos 12 casos febris, houve três casos de reação de hipersensibilidade à medicação, um caso com outro foco infeccioso associado e oito pacientes que tinham trocado de Ab durante a 3ª semana de tratamento; em cinco casos houve necessidade da troca de Ab durante a 4ª ou 5ª semanas devido à persistência do quadro clínico com culturas positivas para agentes que não estavam sendo cobertos pela medicação prévia, e todos tiveram alta afebris, em média três semanas após.

DISCUSSÃO

A temperatura corpórea elevada é um dos sinais clínicos de mais fácil obtenção durante o curso de doenças infecciosas e, pela sua objetividade, deve ser sempre valorizada. A febre mostra-se como um dos sinais mais frequentes na EI, sendo verificada em cerca de 90% dos casos na maioria dos relatos³⁻⁵ e em 100% neste estudo.

Na EI ela pode representar um estado de constante bacteremia⁵ e, apesar de não refletir necessariamente o conjunto clínico do paciente e não ser padronizável serve como um bom parâmetro para a eficácia do tratamento Ab, embora as diferentes variáveis na EI devam ser estudadas em conjunto³.

Durante a evolução da EI, a persistência da febre deve ser considerada como falência da terapêutica somente após serem afastadas outras eventualidades, tais como a formação de abscessos metastáticos, infecção sobreposta, flebite por uso de cateteres intravenosos, aneurismas micóticos, embolias recorrentes (sépticas ou assépticas) e reação medicamentosa, que foi verificada em quatro casos deste

estudo (6,9%) e em até 18,3% de um outro⁹. No caso da febre recorrente ou prolongada não ser elucidada, pode-se pensar na presença de imunocomplexos circulantes, os quais podem ser tratados com corticoterapia auxiliar¹⁰.

Deve-se enfatizar que é possível ao médico fazer o diagnóstico provisório da EI em pacientes que apresentam febre e sopro cardíaco, já que a ausência de ambos no curso desta doença é rara^{5,11}. Nestes casos, hemoculturas e o ecocardiograma devem ser realizados para a confirmação diagnóstica.

Embora se tenha utilizado a temperatura axilar para a realização do estudo, a temperatura oral ou retal é mais fidedigna por ser menos passível de interferências, tais como a temperatura ambiente e a colocação errônea do termômetro. Entretanto, pela medição axilar ser mais usada na instituição e por ser de maior praticidade, padronizou-se estudar a temperatura axilar.

Neste estudo não se pôde verificar a frequência da Ab pré-hospitalar. Um estudo com população semelhante mostrou que esta é em média de 58%⁸; por isso, sugere-se que os resultados do presente trabalho devam ser analisados pensando-se na eventualidade da Ab pré-hospitalar. O uso inadequado de antibióticos pode prejudicar o diagnóstico da EI, interferindo na sintomatologia (febre) e na obtenção de hemoculturas positivas¹². Entretanto, este fato parece não alterar as taxas de mortalidade^{13,14}.

Em relação à amostra estudada, observou-se que a idade média dos pacientes se situa na 3ª década⁶, o que também foi observado por Mansur⁸. Este fato se deve principalmente ao alto índice de cardiopatia reumática pregressa como fator predisponente à EI (65,8% dos pacientes deste estudo) e pela menor expectativa de vida em nossa população, que faz com que diminua o número de casos de EI em idosos¹³. A lesão mais frequente da febre reumática é da valva mitral, predispondo à EI também nesta localização^{15,16}. Neste estudo verificou-se acometimento mitral em 60% dos casos.

Constatou-se uma relação de dois casos do sexo feminino para cada caso do sexo masculino, o inverso do que é apresentado na maioria dos relatos^{3,4,10,13,17-19}. A razão deste achado é desconhecida, porém isto não tem influência sobre o prognóstico⁸.

Sabe-se que as EI causadas por estafilococos costumam cursar com um quadro de maior toxemia, além de apresentarem maior incidência de

complicações, tais como embolias arteriais, insuficiência valvar e septicemia²⁰. Assim sendo, o paciente com EI por este agente procura geralmente o pronto-socorro com mais urgência, diminuindo o tempo de pré-hospitalização¹³. As EI causadas por estreptococos costumam apresentar menos complicações, fazendo com que o paciente procure assistência médica mais tardiamente^{12,21,22}. Houve neste estudo uma frequência de 41,7% de estafilococos nas hemoculturas positivas dos pacientes que tinham menos de 15 dias de febre pré-hospitalar, contra 16,7% daqueles com mais de 15 dias, entretanto, a letalidade hospitalar foi a mesma nestes dois grupos (17,4%). Lowes e col⁴ relataram que de cinco casos de EI por estafilococos internados com poucos dias de sintomatologia, quatro tiveram curso fulminante para óbito, apesar da AB apropriada. Cinco óbitos de 15 deste estudo (33,3%) apresentavam hemocultura para estafilococos, e destes, três ocorreram com menos de 15 dias de Ab.

Febre, presente em 52 (86,2%) pacientes na primeira consulta, foi um sinal verificado em todos os pacientes em algum momento da evolução, mostrando a sua importância para o diagnóstico clínico da EI. Estudo anterior nesta instituição mostrou uma frequência de 73,5% na consulta inicial e de 90,4% durante a evolução clínica⁶, enquanto que Jacob Filho e col³, em estudo realizado com idosos, mostraram taxas de 34,7% e 56% respectivamente. Convém ainda considerar que pacientes com insuficiência renal ou cardíaca podem apresentar picos febris mais baixos, bem como irregulares, não apresentando febre durante dias consecutivos⁶.

Em 22 casos (37,9%) a Ab foi instituída após a 1ª semana de internação, principalmente pelo atraso no diagnóstico. Isto pode ocorrer devido ao fato da EI, em determinada fase de sua evolução, manifestar-se como febre de origem desconhecida¹³. Segundo Terpenning e col²³, há maior erro diagnóstico em pacientes idosos, determinando atraso na instituição terapêutica.

A análise da febre durante as cinco primeiras semanas de Ab (tab. II) mostrou que a proporção de pacientes que apresentavam quatro ou mais picos febris é decrescente no decorrer das semanas. Isto não ocorreu para pacientes com dois ou três picos ou aqueles com um pico febril semanal, já que as porcentagens destes se distribuíram de forma variada. Explica-se tal acontecimento provavelmente pela queda rápida da temperatura durante o tratamento, já que a porcentagem dos pacientes que tornavam-se afebris no decorrer das semanas foi crescente. Pela

observação da tabela II conclui-se que quanto maior o número de picos febris semanais, maior a temperatura média destes picos, independente do tempo de Ab. Pacientes com quatro ou mais picos febris semanais tiveram febre moderada, com dois ou três picos a febre foi leve e naqueles com um pico febril semanal houve febrícula ($p < 0,005$). Com isto, constatou-se que quanto maior o número de picos febris maior a intensidade da febre independente do tempo de Ab. Pensanti e Smith¹⁸ observaram rápida resposta terapêutica (casos febris que tornaram-se afebris após a 1ª semana de Ab) nos pacientes com agentes diferentes dos estafilococos ou sem próteses valvares, os quais apresentaram menor letalidade. Este fato não aconteceu no grupo de pacientes com hemoculturas negativas, onde a frequência de complicações cardíacas e extracardíacas foi grande. Nestes casos ele considerou tal fato como falência terapêutica e os pacientes como candidatos à cirurgia. No presente estudo não se observou maior letalidade nos 15 casos em que o agente etiológico era desconhecido, mostrando que a cirurgia não deve ser realizada como preventiva, mas sim na presença dos primeiros sinais de complicações⁶.

Alguns autores^{19,24} obtiveram bons resultados com o tratamento da EI causada pelo *Streptococcus viridans* com o uso de penicilina mais estreptomina por duas semanas, resultados semelhantes aos dos tratamentos prolongados. A partir disto resolveu-se considerar a 3ª semana como momento apropriado para avaliar a eficácia do tratamento e para instituir mudanças na terapêutica.

Ao analisar os 51 pacientes da 3ª semana de Ab, se observou que pacientes que apresentavam até dois picos febris durante este período, tiveram uma taxa de 93,1% de melhora clínica e alta hospitalar, contra 72,2% daqueles que apresentaram três picos febris ou mais ($p < 0,005$), apesar da troca de AB em 63,6% dos casos deste último grupo. Ainda foi observado que o tempo de internação dos pacientes com um ou dois picos febris neste período foi em média de 35,5 dias, contra 47,5 dias do grupo com três ou mais picos. Isto deveu-se a maior incidência de complicações, sendo as embolias arteriais frequentes em 66,7% dos óbitos que ocorreram em pacientes com três ou mais picos febris durante ou após a 3ª semana de tratamento.

Nestes pacientes em que a Ab (mesmo que corretamente instituída) não estiver sendo efetiva, a cirurgia deve ser prontamente realizada, já que neste estágio de evolução da doença a reposição valvar ou a retirada do foco infeccioso endocárdico poderá reduzir as taxas de mortalidade⁶.

A febre é um bom parâmetro para avaliar a eficácia da terapêutica nos pacientes com EI. A sua intensidade durante o tratamento se relaciona com o número de picos febris semanais. As EI causadas por estafilococos costumam reduzir o tempo de pré-hospitalização por causarem um quadro de maior toxemia e com mais complicações. A perpetuação da febre, apesar da Ab, não significa fracasso terapêutico. A maior parte dos pacientes se tornou afebril com o uso de pelo menos quatro semanas de Ab, mostrando que tratamentos com duração inferior a este período só podem ser feitos com muita cautela. Nos casos em que houver persistência de três ou mais picos febris após a 2ª semana de Ab deve ser feita a reavaliação do paciente na procure por outro fator causador da febre, principalmente a reação de hipersensibilidade ao medicamento, focos infecciosos associados e o surgimento de agentes diferentes da hemocultura inicial. Se não forem encontradas causas para justificar a manutenção da febre, o esquema terapêutico precisa ser revisto, considerando-se mesmo a cirurgia, principalmente quando houver indício de complicação, pois a substituição valvar pode reduzir a taxa de mortalidade e o tempo de internação hospitalar.

REFERÊNCIAS

1. Florey ME, Florey HW – General and local administration of penicillin. *Lancet*, 1943;1: 387-97.
2. Loewe L, Rosenblatt P, Greene HJ, Russel M – Combined penicillin and heparin therapy of subacute bacterial endocarditis: report of seven consecutive successfully treated patients. *JAMA*, 1944; 124: 144-9.
3. Jacob Filho W, Pesaro S, Carvalho Filho ET – Aspectos diagnósticos da endocardite infecciosa em idoso. *Arq Bras Cardiol*, 1988; 51: 315-20.
4. Lowes JA, Williams G, Tabaqchali S, Hill IM et al – Ten years of infective endocarditis at St. Bartholomew's Hospital: analysis of clinical features and treatment in relation to prognosis and mortality. *Lancet* 1980;1(8160):133-6.
5. King K, Harkness JL – Infective endocarditis in the 1980. *Therapeutics*, 1986;144: 536-40.
6. Assef MAS, Gandra SMA, Franken RA, Rivetti LA et al – Endocardite infecciosa. Estudo de 83 casos no Hospital da Santa Casa de São Paulo. *Arq Bras Cardiol*, 1991; 56: 193-9.
7. Gianoni FG – Medicina Básica (Propedêutica e Fisiopatologia). São Paulo, Editora R. G. – Serviços de Imprensa Limitada, 1ª ed, 1987:63.
8. Mansur AJ – Avaliação da probabilidade de óbito em portadores de endocardite infecciosa. Tese de doutorado, São Paulo, Universidade de São Paulo, 1987: 31-6.
9. Douglas A, Gillon JM, Eykyn S – Fever during treatment of infective endocarditis. *Lancet*, 1986; 1: 1341-3.
10. Robinson L, Wright DJM, Bourke BE – Fever in endocarditis. *Lancet*, 1986; II: 164-5.
11. Channer KS, Bukis E, Rees JR – Overdiagnosis of infective endocarditis. *Lancet*, 1988; I: 1395-6.
12. Pelletier LL, Petersdorf RG – Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospital (1963-72). *Medicine*, 1977; 56: 287-313.
13. Grinberg M, Mansur AJ, Decourt LV, Belotti G, Pileggi F – Endocardite infecciosa: aspectos peculiares de dados clínicos, etiopatogênicos e da fase pré-hospitalar. *Arq Bras Cardiol*, 1988; 51: 203-10.
14. Grinberg M - Doença reumática e endocardite infecciosa. Dificuldades no diagnóstico diferencial. *Rev Bras Med (Cardiologia)*, 1983; 2: 13-7.
15. Lerner PI, Weinstein L – Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med*. 1966; 274: 199-206.
16. Jault F, Gandjbakhch I, Pavie A et al – Endocarditis aiguës natives. Résultat du traitement chirurgical. *Arch Mal Coeur*, 1986; 79: 1062-9.
17. Petersdorf RG, Goldman PL – Changes in the natural history of bacterial endocarditis. *J Chron Dis*, 1979; 3: 287-91.
18. Pesanti EL, Smith IM – Infective endocarditis with negative blood cultures: an analysis of 52 cases. *Am J Med*, 1979; 66: 43-50.
19. Tan JS, Kaplan S, Terhune Jr. CA, Hamburger M – Successful two week treatment schedule for penicillin susceptible *Streptococcus viridans* endocarditis. *Lancet*, 1971; 11: 1340-3.
20. Reid CL, Rahimtoola SH – Infective endocarditis: echocardiography, cardiac catheterization and surgical intervention. *Mod Conc Cardiovas Dis*, 1986; 55: 83-96.
21. Cherubin CE, Neu HC – Infective endocarditis at the Presbyterian Hospital in New York City from 1938-1967. *Am J Med*, 1971; 51: 83-96.
22. Werner AS, Cobbs CG, Kaye D, Hook EW – Studies on the bacteremia of bacterial endocarditis. *JAMA*, 1967; 202: 199-203.
23. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA – Infective endocarditis: clinical feature in young and elderly patients. *Am J Med*, 1987; 83: 626-34.
24. Cates JE, Christie RV – Subacute bacterial endocarditis: Review of 442 patients treated in 14 centers appointed by the Penicillin Trials Committee of the Medical Research Council. *Quart J Med*, 1951; 20: 93-130.