

Endocardite a *Streptococcus bovis* e Envolvimento do Cólon [93]

S. BRAVO BAPTISTA *, F. PAIXÃO DUARTE **, ANA GALRINHO ***, LUIS DUTSCHMANN ****,
Serviço de Medicina 2. Hospital Fernando da Fonseca, Amadora

Rev Port Cardiol 1998; 17 (12): 1025-1030

RESUMO

A primeira descrição de endocardite infecciosa por *Streptococcus bovis* foi publicada em 1945, por McNeal e Belvins⁽¹⁾.

Em 1951, McCoy⁽²⁾ sugeriu, pela primeira vez, que existiria uma associação entre a endocardite infecciosa por *Streptococcus* do Grupo D e o carcinoma do cólon; esta associação seria demonstrada mais tarde (1977) por Klein⁽³⁾ e confirmada de forma inequívoca por diversos trabalhos posteriores.

A propósito de um caso clínico de endocardite infecciosa por *Streptococcus bovis* que tivemos oportunidade de diagnosticar, faz-se uma revisão da literatura existente sobre associação entre a infecção por este agente e a presença de lesões do cólon. São sugeridas algumas recomendações no que respeita ao diagnóstico e avaliação dos doentes com endocardite infecciosa por *Streptococcus bovis* e, por fim, são discutidas as implicações e estratégias terapêuticas nestes doentes.

Palavras-Chave

Endocardite infecciosa; *Streptococcus bovis*;
Carcinoma do cólon

SUMMARY

Streptococcus bovis infective endocarditis and involvement of the colon

McNeal and Belvins⁽¹⁾ published the first report of *Streptococcus bovis* infective endocarditis in 1945. In 1951, McCoy⁽²⁾ suggested, for the first time, that an association could exist between *Group D Streptococcus* infective endocarditis and colon carcinoma; this association would be demonstrated later (1977) by Klein⁽³⁾ and unquestionably confirmed by several posterior works.

Due to a clinical case of *Streptococcus bovis* infective endocarditis, which we had the opportunity of diagnosing, a review is made of the existent literature about the association between infection by this agent and the presence of lesions in the colon. Some recommendations are made in what respects the diagnosis and evaluation of patients with *Streptococcus bovis* infective endocarditis. Finally, the implications and therapeutic strategies in these patients are discussed.

Key-Words

Infective endocarditis; *Streptococcus bovis*;
Colon carcinoma

* Interno do Internato Complementar de Cardiologia.
** Assistente Hospitalar de Medicina Interna.
*** Assistente Hospitalar de Cardiologia.
**** Director do Serviço de Medicina 2.

CASO CLÍNICO

Homem de 52 anos, caucasiano, cortador de carnes, internado no Serviço de Medicina 2 do Hospital Fernando Fonseca no dia 22 de Maio de 1997, por síndrome febril indeterminado.

Apresentava, desde Janeiro de 1997, quadro clínico caracterizado por febre de 38-38,5 °C, com agravamento vespertino e acompanhado por sudorese profusa, emagrecimento de 13 kg, astenia, anorexia, artralgias e dorso-lombalgias. Em Fevereiro, referia um episódio isolado de melenas, sem outros sintomas acompanhantes, nomeadamente hematemese, alterações do trânsito intestinal, dor abdominal, náuseas ou vômitos. Perante a persistência do quadro febril, recorreu diversas vezes ao médico de família e efectuou análises, que revelaram velocidade de sedimentação elevada (45 mm/1.^a h); o hemograma, a função renal e as provas de função hepática eram normais; a serologia da brucelose era negativa; o exame bacteriológico da expectoração e da urina, bem como a pesquisa de BAAR, foram negativos. Foi então referenciado à Consulta de Medicina do Hospital Fernando Fonseca.

Como antecedentes havia a referir hepatite aos 30 anos; negava outras patologias, nomeadamente do aparelho cardiovascular; negava consumo de drogas injectáveis, viagens recentes e contacto com doenças infecciosas.

Perante o quadro clínico descrito, e persistindo o exame objectivo sem alterações, iniciou investigação deste síndrome febril indeterminado. As serologias (nomeadamente da Brucelose VHB, VHC, VIH), os marcadores tumorais, ANA, anti-DNA, anti-SSa, anti-SSb, anti-RNP, RA teste e Waaler-Rose foram negativos. As serologias da toxoplasmose, CMV, VEB e rubéola, mostravam sequela imunológica de infecção anterior. O hemograma revelava, nesta altura, anemia normocítica normocrómica e a VS mostrava-se persistentemente elevada (48-50 mm/1.^a h). Realizou TC torácica e abdominal, que não apresentou alterações significativas. O ecocardiograma transtorácico revelou válvula aórtica espessada, sem cálcio e com imagem sugestiva de vegetação. Foi então internado no Serviço de Medicina 2 do Hospital Fernando Fonseca no dia 22 de Maio de 1997, com diagnóstico de endocardite infecciosa.

À entrada, o doente apresentava-se emagrecido, com pele e mucosas pálidas e hidratadas,

sem petéquias ou outras lesões cutâneas. A temperatura axilar era de 38 °C, a pressão arterial 110/65 mm Hg e o pulso 94 bpm. Não se palpavam adenomegalias. A auscultação cardíaca revelava, então, *sopro proto mesossistólico gram II/VI* audível sobretudo na área aórtica, sem irradiação e sopro diastólico suave e aspirativo ao longo do bordo esquerdo do esterno; auscultação pulmonar sem alterações. A palpação abdominal não era dolorosa e não revelava esplenomegalia - ou hepatomegalia, nem tumores palpáveis.

Realizou Ecocardiograma Transesofágico, que confirmou existência de várias vegetações na válvula aórtica, de dimensões razoáveis, muito móveis, filiformes, condicionando difícil coaptação dos bordos da válvula e insuficiência aórtica moderada, com boa função sistólica global do VE (*Fig. 1 e 2*). O electrocardiograma revelava ritmo sinusal, sem alterações morfológicas significativas. A telerradiografia do tórax não apresentava alterações significativas. Laboratorialmente, mantinha anemia normocítica normocrómica (Hb - 8,7 g/dl), síndrome inflamatório (com VS e PCR aumentadas) e proteinúria não nefrótica (1452 mg/24 horas, com *clearance* da creatinina normal); as serologias mantinham-se negativas (Widal, VDRL, Huddleson, Rosa de Bengala, Weil-Felix, Paul-Brunnel-Davidson, VIH 1 e 2, VHC). As hemoculturas foram positivas para *Streptococcus bovis*, sensível à penicilina, ampicilina, cefradina e vancomicina. O exame oftalmológico mostrou a presença de manchas de Roth. A ecografia abdominal identificou discreta esplenomegalia homogénea e a TAC abdominal revelou uma lesão hipodensa de morfologia grosseiramente triangular, com limites relativamente bem definidos, possivelmente relacionada com enfarte esplénico.

O doente iniciou, assim, terapêutica com Penicilina (penicilina G potássica 4,000,000 U, alternando com penicilina G sódica 4 000 000 U iv. 4/4 horas), Gentamicina (80 mg iv. TID), AAS (100 mg po. QD) e Heparina (5000 U sc. BID).

Perante a identificação do *Streptococcus bovis* e conhecida a associação deste agente com presença de lesões gastrointestinais, realizou-se estudo radiológico e endoscópico do estômago e cólon, na sequência do qual se identificaram múltiplos pólipos sésseis no cólon ascendente e descendente e um pólipo semipediculado aos 15 cm, com 8 mm. Os marcadores tumorais foram negativos. Após discussão

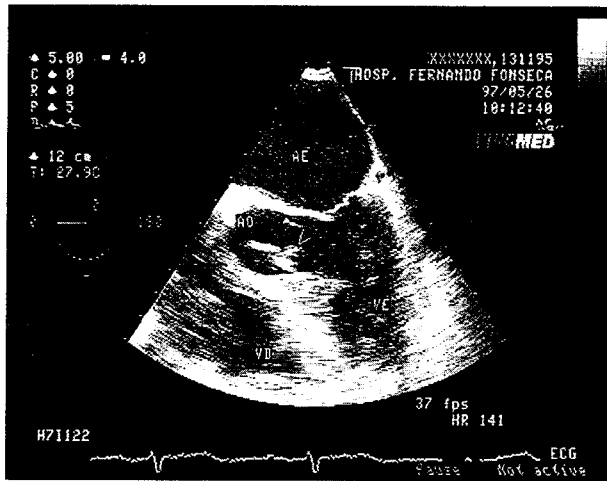


Fig. 1 Ecocardiograma transesofágico, efectuado com sonda multiplanar (plano 0°), revelando várias vegetações móveis e de grandes dimensões ao nível da válvula aórtica, que interferiam com a coaptação das cúspides aórticas, ocasionando regurgitação aórtica grave.

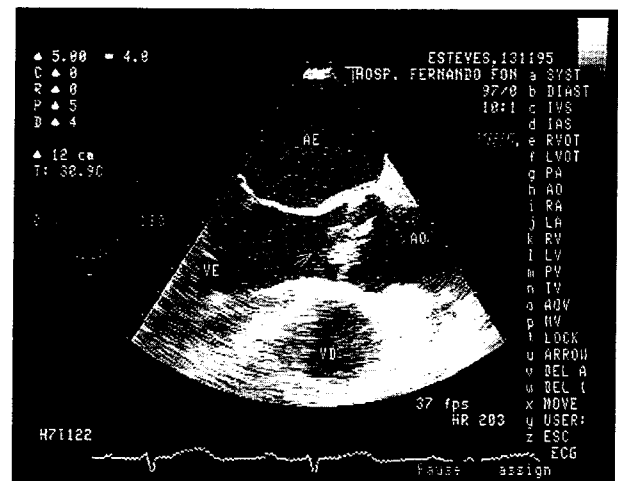


Fig. 2 Ecocardiograma transesofágico, efectuado com sonda multiplanar, plano 117°, revelando os mesmos aspectos descritos na Figura 1.

com o consultor de Gastroenterologia, decidiu-se aguardar pela resolução do quadro de endocardite, com controlo hemodinâmico e clínico do doente, e só depois excisionar e examinar o polipo identificado.

Com o início da terapêutica antibiótica, verificou-se melhoria clínica e laboratorial; no entanto, o ecocardiograma realizado três semanas depois revelou a presença de várias vegetações aórticas móveis e filiformes, com regurgitação aórtica grave e dilatação do VE; realizou cateterismo cardíaco, que confirmou a presença de insuficiência aórtica major, com uma função VE razoável.

Foi então transferido para o Serviço de Cirurgia Córdio-Torácica do Hospital de Santa Marta, onde foi colocada prótese *St. Jude N. 25* aórtica; a cirurgia decorreu sem complicações e o doente foi readmitido no Hospital Fernando Fonseca no dia 11 de Julho de 1997, medicado com Piperacilina + Tazobactam (4,5 g iv. TID), Acenocumarol e Digoxina (0,125 mg po. QD). Realizou ecocardiograma transtorácico, que revelou prótese mecânica aórtica sem

sinais de disfunção, com ligeira regurgitação aórtica, VE de cavidade não dilatada e boa função sistólica global. Manteve-se apirético e sem queixas cardíacas significativas. Realizou colonoscopia, com excisão do polipo e exame histopatológico da lesão, que revelou um adenoma tubular com displasia de baixo grau.

O doente teve alta para a Consulta de Medicina e, desde então, tem-se mantido assintomático. Realizou ecocardiograma transesofágico em ambulatório, que revelou prótese mecânica em posição aórtica sem sinais de disfunção, com pequeno jacto regurgitante e VE de dimensões normais, com boa função sistólica global.

A colonoscopia de controlo, realizada em ambulatório sob terapêutica profilática para endocardite infecciosa, revelou dois novos polipos (no cólon ascendente e na transição ano-rectal), que não foram excisionados por o doente se encontrar sob anticoagulação oral. Aguarda, actualmente, internamento para excisão electiva dos polipos identificados, sob anticoagulação com heparina.

Quadro I

Características clínicas da endocardite infecciosa por *streptococcus bovis*

Autor	N.º de doentes	Período	Idade média (anos)	Sexo (% de homens)	Ausência de doença cardíaca prévia (%)	Mortalidade intra-hospitalar (%)
Moellering, et al ⁽⁷⁾	14	1964-90	60,8	29	42	8
Grinberg, et al ⁽⁸⁾	19	1978-90	57,7	84	45	—
Ballet, et al ⁽⁹⁾	53	1980-91	60,6	79	72	7,5

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA ENDOCARDITE POR *STREPTOCOCCUS BOVIS*

Os *Streptococcus* do Grupo D são responsáveis por cerca de 14 a 20% das endocardites infecciosas^(4, 5, 18) e, neste grupo, o *Streptococcus bovis* é responsável por 44 a 63% dos casos^(5, 18), sendo o principal agente etiológico após os 55 anos^(4, 6). Afeta predominantemente doentes do sexo masculino ($\pm 80\%$), verificando-se que a ausência de doença cardíaca prévia é mais frequente nas infecções por *Streptococcus bovis* do que nas endocardites causadas por outros microorganismos (*Quadro I*).

O *Streptococcus bovis* envolve mais frequentemente as válvulas aórtica e mitral (respectivamente 40 e 33%)⁽⁵⁾ e apresenta um prognóstico ligeiramente melhor do que o de outros microorganismos, sendo a mortalidade intrahospitalar uma das mais reduzidas. Ainda assim, a substituição valvular (prótese mecânica ou biológica) é necessária em 25% a 50% dos casos de endocardite infecciosa por *Streptococcus* do Grupo D^(5, 9, 10).

DOENÇA GASTROINTESTINAL ASSOCIADA

A endocardite infecciosa por *Streptococcus bovis* associa-se a diversas doenças gastrointestinais, sobretudo tumores do cólon. De facto, o agente pode ser isolado a partir de culturas fecais em 56% dos doentes com carcinoma do cólon, contra apenas 10% dos indivíduos aparentemente normais⁽⁹⁾. Quase todos os casos de endocardite infecciosa por *Streptococcus bovis* apresentam uma porta de entrada gastrointestinal possível ou provável (que, segundo algumas séries pode atingir 84%)^(11, 12). Esta porta de entrada situa-se, habitualmente, a nível do

cólon, mas foram relatados casos de endocardite infecciosa por *Streptococcus* do Grupo D associados a carcinomas do esófago⁽⁴⁾ e do estômago⁽¹³⁾. Por outro lado, a prevalência de lesões do cólon nos doentes com endocardite infecciosa por *Streptococcus bovis* é superior à da população geral: cerca de 50 a 70% dos doentes com endocardite infecciosa por *Streptococcus bovis* e com estudo do aparelho gastrointestinal apresentam lesões do cólon^(10, 14-18). Particularmente importante é o facto das lesões do cólon associadas à endocardite infecciosa por *Streptococcus bovis* serem assintomáticas em mais de 3/4 dos casos^(3, 15, 18, 19, 20).

Os estudos não são concordantes no que respeita à frequência de lesões benignas *versus* lesões malignas^(14, 16, 17). Os tumores malignos parecem ser muito mais frequentes na endocardite infecciosa por *Streptococcus bovis* do que na bacteriemia pelo mesmo agente⁽¹⁶⁾. Esta diferença pode dever-se à infecção por diferentes subtipos de *Streptococcus bovis*: o tipo I associa-se praticamente sempre a lesões cardíacas e acompanha-se em 70% dos casos de lesões do cólon malignas ou de alto risco. O tipo II, associa-se apenas ocasionalmente ao desenvolvimento de endocardite infecciosa e acompanha-se de lesões do cólon em apenas 17% dos doentes⁽²¹⁾ (*Quadro II*).

O risco relativo de endocardite infecciosa por *Streptococcus bovis* na presença de um tumor do cólon é de cerca de 3,6%⁽²¹⁾. Não foi ainda completamente esclarecido se é o meio neoplásico que facilita a infecção por *Streptococcus bovis*⁽²²⁾, ou se, pelo contrário, é o *Streptococcus bovis* que apresenta um papel de promoção da carcinogénese⁽²³⁾. Parece provável que o tumor do cólon ou recto constitua a porta de entrada do *Streptococcus bovis* na circulação. A noção de endocardite infecciosa recidivante, em caso de lesão do cólon não excisio-

Quadro II

Associação entre endocardite infecciosa por *streptococcus bovis* e lesões do cólon

Autor	N.º de doentes	Período	% de doentes com colonoscopia	% de doentes investigados com polipos benignos do cólon	% de doentes investigados com carcinomas do cólon	% total de doentes com lesões do cólon
Leport, et al. ⁽¹⁴⁾	42	1974-85	31	44	15	59
Klein, et al. ⁽¹⁵⁾	29	1976-79	52	20	53	73
Zarkin, et al. ⁽¹⁶⁾	26	1979-88	73	26	32	58
Hoen, et al. ⁽¹⁷⁾	32	1987-92	100	47	9	56
Ballet, et al. ⁽¹⁸⁾	53	1980-91	81	46	16	62

Adaptado de Ballet M, Garé JP, Delahaye F, Etienne J, Delehay P. Infective endocarditis due to *streptococcus bovis* a report of 53 cases. Eur Heart J 1995;16:1975-80.

nada^(16, 24), reforça esta hipótese; a imunodepressão associada aos carcinomas, por outro lado, favorece as infecções oportunistas⁽²⁴⁾. Num futuro próximo, poderá vir a ser possível detectar a presença de neoplasias do cólon com base na detecção de anticorpos contra *Streptococcus bovis*⁽²⁵⁾.

Outro aspecto particularmente importante da endocardite infecciosa por *Streptococcus bovis* resulta do facto de cerca de dois terços dos doentes investigados por colonoscopia tardiamente após o episódio de endocardite infecciosa, apresentarem lesões polipoides recentes ou antigas⁽¹⁰⁾. Os tumores malignos do cólon podem ser detectados até dois anos após o episódio infeccioso^(21, 26, 27), apesar da investigação inicial do cólon não revelar alterações.

A endocardite infecciosa por *Streptococcus bovis* foi também associada a outras alterações do aparelho digestivo, nomeadamente hepáticas; identificam-se lesões hepáticas (cirrose, esteatose, abscessos hepáticos) em 50% dos casos⁽¹⁶⁾; o número de doentes com cirrose varia entre 11%⁽¹⁶⁾ e 19%⁽¹⁴⁾ consoante as séries. O elevado número de casos de bacteriemia por microorganismos intestinais em doentes com cirrose, pode desempenhar um papel importante na patogénese deste tipo de endocardite infecciosa. A tríade endocardite infecciosa por *Streptococcus bovis*, tumor do cólon e lesão hepática é observada em 27% dos casos (e apenas em 8% dos casos de bacteriemia sem envolvimento valvular).

A exploração endoscópica sistemática destes doentes pôde também revelar, em 23 a 34% dos doentes, lesões colo-rectais não neoplásicas do tipo inflamatório (diverticulose complicada, colite isquémica, colite pseudomembranosa, doenças inflamatórias intestinais)^(4, 28). As patologias inflamatórias são mais frequentes nas bacteriemias a *Streptococcus bovis* do que nas endocardites infecciosas⁽¹⁶⁾. A diverticulose intestinal também é frequente nestes doentes, mas – devido à sua elevada prevalência na população geral – é difícil de valorizar.

A descoberta de um tumor do cólon aquando do diagnóstico de uma endocardite infecciosa por *Streptococcus bovis*, coloca problemas específicos em termos de plano terapêutico/cirúrgico. Na ausência de uma investigação endoscópica, os tumores podem revelar-se por rectorragias, muitas vezes desencadeadas pelo tratamento anticoagulante imposto pela cirurgia valvular. Nestes casos,

pode-se dizer que é a endocardite infecciosa que «revela» o tumor do cólon⁽¹⁹⁾. O elemento fundamental na decisão terapêutica é a tolerância hemodinâmica do doente.

CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

De acordo com o exposto, parecem-nos adequadas as seguintes recomendações:

- Todos os doentes com endocardite infecciosa por *Streptococcus bovis* devem ser submetidos a colonoscopia, que deve ser realizada, sempre que possível, logo após o início da terapêutica antibiótica. Em caso de colonoscopia normal, o doente deve realizar uma endoscopia digestiva alta, para exclusão de lesões esofágicas e/ou gástricas.
- A colonoscopia deve fazer parte dos protocolos de seguimento destes doentes (de forma análoga à adoptada para os tumores malignos e o adenoma colo-rectal).
- A profilaxia antibiótica deve reger-se pelas regras internacionalmente aceites⁽²⁹⁾. A colonoscopia requer profilaxia antibiótica apenas nos doentes com lesões de risco elevado para endocardite infecciosa e/ou nos doentes com lesões malignas e/ou infectadas do cólon.
- A prevenção da recorrência da endocardite infecciosa por organismos gastrointestinais (p.e. *Enterococcus faecalis*) requer uma vigilância apertada e colonoscopias periódicas.
- Nos casos em que a endocardite infecciosa condiciona uma instabilidade hemodinâmica significativa, a cirurgia cardíaca é prioritária sobre a excisão das lesões do cólon, apesar de, assim, se manter a porta de entrada. O intervalo entre a cirurgia cardíaca e a cirurgia digestiva depende da estabilização da situação cardíaca, podendo variar de um a seis meses^(19, 30).
- Uma vez estabilizada a situação hemodinâmica e controlada a infecção valvular, a cirurgia digestiva não deve ser protelada, pois constitui uma vertente fundamental da própria terapêutica da endocardite infecciosa (erradicando a porta de entrada).

BIBLIOGRAFIA

1. McNeal WJ, Blevins A. Bacteriological studies in endocarditis. J Bacteriol 1945;49:603-10.
2. McCoy WC, Mason J III. Enterococcal endocarditis associated with carcinoma of sigmoid. J Med Assoc Ala 1951;21:162.

3. Klein RS, Catalano MT, Edberg SC, Casey JL, Steigibel NH. Association of *Streptococcus bovis* with carcinoma of the colon. *N Engl J Med* 1977;297:800-2.
4. Burns CA, McCaughey R, Lauter CB. The association of *Streptococcus bovis* fecal carriage and colon neoplasia: possible relation shy with polyps and then premalignant potential. *Am J Gastroenterol*. 1985;80:42-6.
5. Leport C, Perrone C, Bricaire F, Bure A, Leport J, Vilde JL. Les endocardites à streptocoques du groupe D: portes d'entrée et traitement. Journées de l'Hôpital Cl. Bernard, Paris, Nov 1986;145-63.
6. Parker MT, Ball LC. Streptococci and aerococci associated with systemic infection in man. *J Med Microbiol* 1976;9:275-302.
7. Moellering RC, Watson BK, Kunz LJ. Endocarditis due to Group D streptococci: comparison of disease caused by *Streptococcus bovis* with that produced by enterococci. *Am J Med* 1974;57:239-50.
8. Grinberg M, Mansur AJ, Pereira DD, Belloti G, Pileggi F. *Streptococcus bovis* endocarditis and colorectal neoplasia. *Arq Bras Cardiol* 1990;54:265-9.
9. Ballet M, Garé JP, Delahaye F, Etienne J, Delehay P. Infective endocarditis due to *Streptococcus bovis*: a report of 53 cases. *Eur Heart J* 1995;16:1975-80.
10. Oumeskour B, Roulant R, Texier-Maugein J, et al. Fréquence et gravité de l'atteinte cardiaque dans les septicémies à *Streptocoque bovis*. A propos de dix cas. *Ann Card Angeiol* 1990;39:507-11.
11. Bayliss R, Clarke C, Oakley CM, Somerville W, Whitfield AGW, Young SEJ. The microbiology and pathogenesis of infective endocarditis. *Br Heart J* 1983;50:513-9.
12. Reynolds JG, Silva E, McCormack WM. Association of *Streptococcus bovis* bacteremia with bowel disease. *J Clin Microbiol* 1983;17:696-7.
13. Dorra M, Dechy H, Dourmon F, Lemerrier Y, Coutbois J, Lang F. Association d'endocardites à streptocoques D avec les cancers digestifs. *Presse Med* 1979;15:3174-6.
14. Leport J, Leport C, Vildé JL, Cerf M. Endocardites à *Streptococcus bovis* et pathologie colique: a propos de 42 observations. *Gastroentérol Clin Biol* 1987;11:25A.
15. Klein RS, Recco RA, Catalano MT, et al. *Streptococcus bovis* septicemia and carcinoma of the colon. *Ann Intern Med* 1979;91:560-2.
16. Zarkin BA, Lillemoe KD, Cameron JL, Efron PN, Magnusson TH, Pitt HA. The triad of *Streptococcus bovis* bacteremia, colonic pathology and liver disease. *Ann Surg* 1990;211:786-92.
17. Hoen B, Briançon S, Delahaye F, et al. Tumors of the colon increase the risk of developing *Streptococcus bovis* endocarditis: case-control study. *Clin Infect Dis* 1994;19:361-2.
18. Murray HW, Roberts RB. *Streptococcus bovis*: bacteremia and underlying gastrointestinal disease. *Arch Intern Med* 1978;138:1097-9.
19. Dargent J, Landraud R, Partensky C. Problèmes chirurgicaux posés par l'association cancer colorectal et endocardite infectieuse. *Ann Chir* 1990;44:765.
20. Silver SC. *Streptococcus bovis* endocarditis and its association with colonic carcinoma. *Dis Col Rect* 1984;27:613-4.
21. Ruoff KL, Miller SI, Garner CV, Ferraro MJ, Calderwood SB. Bacteremia with *Streptococcus bovis* and *Streptococcus salivarius*: clinical correlates of more accurate identification of isolates. *J Clin Microbiol* 1989;27:305-8.
22. Brooks RJ, Revreby WD, Keusch G, et al. More on *Streptococcus bovis* endocarditis and bowel carcinoma. *N Engl J Med* 1978;298:572.
23. Kaplan MH, Chmel H, Stephens A, et al. Humoral reactions in human endocarditis due to *Streptococcus bovis*: evidence for common *S. bovis* antigen. *J Infect Dis* 1983;148:266-74.
24. Chidias C, Desprez D, Leroy O, et coll. Endocardite à *Streptococcus bovis* et tumeurs colo-rectales. A propos de 2 nouvelles observations. *Med Mal Infant* 1983;3:193-5.
25. Darjee R, Gibb AP. Serological investigation into the association between *Streptococcus bovis* and colonic cancer. *J Clin Pathol* 1993;46:1116-9.
26. Leport C, Burc A, Leport J, Vilde JL. Incidence of colonic lesions in *Streptococcus bovis* and enterococcal endocarditis. *Lancet* 1987;28:748.
27. Robbins N, Klein RS. Carcinoma of the colon 2 years after endocarditis due to *Streptococcus bovis*. *Am J Gastroenterol* 1983;78:162-3.
28. Wilson WR, Thompson RL, Wilkowske CJ, et al. Short term therapy for infective endocarditis. *JAMA* 1981;245:360-3.
29. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 1997;96:358-66.
30. Leborgne J, Guiberteau-Canfrere, Lehur PA, Bitar O, Remadi JP, Raffi R, Michaud JL. Problèmes posés par l'association d'une endocardite infectieuse à streptocoques D et d'une tumeur colo-rectale. *Chirurgie* 1992;118:177-82.
31. Almeida J, Bau J, Baptista I, Matias T, Quininha J, Bentes-Jesus JM, Vital Morgado A. Adenocarcinoma do Cólon revelado por endocardite por *Streptococcus bovis*. *Act Med Por* 1992;5:335-7.

Pedidos de separatas para
 S. BRAVO BAPTISTA
 Serviço de Medicina 2
 Hospital Fernando Fonseca
 2700 Amadora