

Endocardite infecciosa e acidente vascular cerebral: mecanismos fisiopatológicos e avaliação ultrassonográfica

Joana Paz

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa. joanarpaz@gmail.com

RESUMO: Uma das mais graves complicações da endocardite infecciosa é o acidente vascular cerebral isquémico, responsável por uma alta taxa de mortalidade e morbidade nos países desenvolvidos. Embora não seja o mecanismo dominante, o cardioembolismo é responsável por cerca de 20% dos enfartes cerebrais isquémicos. Sabe-se que o embolismo cerebral afeta mais de 40% dos pacientes com endocardite infecciosa, uma vez que a embolização da vegetação resultante da infecção das estruturas intracardíacas para a circulação arterial pode levar à oclusão das artérias cerebrais, dando origem, assim, a enfarte por ausência de aporte sanguíneo. O desenvolvimento de técnicas não invasivas baseadas na ultrassonografia tem potenciado um amplo estudo destas patologias, quer a nível cardíaco, quer vascular, promovendo uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que as envolvem. A ecocardiografia e o Doppler transcraniano detêm um papel central, respetivamente, no diagnóstico e predição do risco de fenómenos embólicos em pacientes com endocardite infecciosa e na avaliação inicial, prognóstico e *follow-up* de um episódio de acidente vascular cerebral.

Palavras-chave: acidente vascular cerebral cardioembólico, Doppler transcraniano, ecocardiografia, endocardite infecciosa.

Infective endocarditis and stroke: pathophysiologic mechanisms and ultrasonographic evaluation

ABSTRACT: Stroke, one of the most severe complications of infective endocarditis, is a leading cause of mortality and morbidity in developed countries. Cardioembolism is not the main etiology, but it is responsible for 20% of ischemic strokes. Cerebral embolism occurs in more than 40% of cases of infective endocarditis, since the embolization of vegetations, that result from the infection of intracardiac structures, may lead to cerebral arteries occlusion and, therefore, cerebral infarction due to absence of blood flow. The development of non-invasive techniques based on ultrasonography has widely potentiated the study of these diseases, both in cardiac and vascular area, improving the understanding of their pathophysiological mechanisms. Echocardiography and transcranial Doppler have a central role in the diagnosis and prediction of embolic phenomena's risk in patients with infective endocarditis, and in the initial evaluation, prognosis and follow-up of stroke, respectively.

Keywords: cardioembolic stroke, echocardiography, infective endocarditis, transcranial Doppler.

Introdução

A incidência de endocardite infecciosa (EI) é relativamente reduzida; no entanto, sabe-se que o acidente vascular cerebral (AVC) isquémico apresenta etiologia cardioembólica em 20% dos casos e é uma das mais graves complicações de EI¹⁻³, resultando da migração de vegetações com consequente oclusão de artérias intracranianas⁴⁻⁵. A embolização

sistémica tem grande impacto no prognóstico do paciente, tal como outros fenómenos cardíacos que se podem desenvolver, como degeneração valvular, regurgitação valvular *major* e insuficiência cardíaca⁶⁻⁷.

É difícil fazer a predição do risco de eventos embólicos num paciente com EI, até porque podem surgir antes do diagnóstico da patologia; no entanto, o papel da ecocar-

diografia é fundamental, quer no diagnóstico em casos de embolismo de origem não explicada quer no *follow-up* de EI, permitindo a estratificação do risco⁶⁻⁹.

Já a ultrassonografia vascular é um elemento chave na avaliação de um episódio de AVC, fornecendo parâmetros que permitem determinar a gravidade e localização da lesão, a existência ou não de mecanismos compensatórios, avaliar a efetividade do tratamento e contribuir para a determinação do prognóstico de um paciente com AVC¹⁰⁻¹³.

Pretende-se analisar, neste artigo, os mecanismos fisiopatológicos de cada uma destas entidades e o papel da sua avaliação ultrassonográfica.

Fisiopatologia

Endocardite infecciosa

A EI é uma infeção das estruturas intracardíacas que resulta da proliferação de microrganismos no endotélio do coração. A lesão típica no local da infeção é a vegetação – uma massa de plaquetas, fibrina, colónias de microrganismos e células inflamatórias¹⁴⁻¹⁵. A infeção envolve geralmente as válvulas cardíacas, mas também pode ocorrer no endocárdio ou noutras estruturas intracardíacas⁴.

A incidência da EI ronda os 2 a 10 casos por 100.000 habitantes por ano¹, embora a taxa de morbilidade seja elevada, dado que os pacientes mais afetados são os idosos^{4,16}.

Muitas espécies de bactérias e fungos são responsáveis por esta patologia; contudo, é um número restrito que dá origem à maioria dos casos¹⁴. Os microrganismos variam conforme a porta de entrada seja a cavidade oral, a pele ou as vias aéreas superiores (respetivamente, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus* ou grupo HACEK – *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* e *Kingella*)⁴ e os fatores de risco para EI incluem história de procedimentos invasivos, uso de drogas injetadas e doença cardíaca estrutural¹.

O endotélio cardíaco é, em circunstâncias normais, resistente à infeção e à formação de trombos¹⁴. Contudo, a lesão endotelial (nomeadamente no local de impacto de jatos de grande velocidade, como pode surgir na presença de regurgitação mitral ou estenose aórtica) predispõe essa situação. Os organismos causadores de endocardite entram na corrente sanguínea a partir de superfícies mucosas, da pele ou de focos de infeção e produzem componentes que facilitam a adesão ao endotélio lesado ou ao trombo^{4,14}. Atingindo esta fase, proliferam e induzem um estado pro-coagulante no local, levando à ativação do fator tecidual. Como consequência, dá-se deposição de fibrina que, combinada com a agregação plaquetária, gera uma vegetação infetada¹⁴. Os organismos agregados na vegetação proliferam, formando densas microcolónias, e são lançados continuamente para a corrente sanguínea, onde podem ser eliminados ou novamente depositados na vegetação, estimulando o seu crescimento⁴.

As principais consequências fisiopatológicas e manifestações clínicas da endocardite são a febre, lesões nas estruturas intracardíacas e embolização de fragmentos de vegeta-

ções (levando a infeção e a enfarte de outros tecidos no organismo)^{4,14,17-18}.

Todos os pacientes com EI devem receber antibioterapia e a cirurgia é recomendada em alguns casos, nomeadamente de insuficiência cardíaca, disfunção valvular grave ou envolvimento de microrganismos resistentes à terapêutica farmacológica¹.

Acidente vascular cerebral

A doença cerebrovascular é a principal causa de morte em Portugal¹⁹. A sua incidência aumenta com a idade e a melhor estratégia para atenuar este problema consiste no controlo dos fatores de risco (como a hipertensão, diabetes, dislipidemia ou tabagismo)³.

O AVC é definido como o surgimento abrupto de *deficit* neurológico atribuível a uma causa vascular e consiste em enfarte de tecido cerebral como resultado da redução ou ausência prolongada de fluxo sanguíneo²⁰⁻²². Quando os sinais e sintomas neurológicos têm duração inferior a 24 horas estamos perante um acidente isquémico transitório (AIT), no qual ocorre *isquemia* cerebral e o tecido pode ser completamente recuperado. Apesar disso, os enfartes cerebrais ocorrem em 15-40% dos AIT e o risco de AVC após um AIT é de 10%²⁻³.

A embolia ateromatosa é o mecanismo vascular dominante na origem da isquemia cerebral, em oposição à trombose *in situ*, sendo a placa aterosclerótica na bifurcação carotídea a maior fonte de êmbolos^{3,20-21,23-24}. O cardioembolismo também é uma importante causa de AVC, responsável por cerca de 20% dos AVC isquémicos, destacando-se entre as suas causas a fibrilhação auricular, o enfarte do miocárdio e a endocardite^{2,21,23,25}. Causas menos comuns de AVC incluem a dissecação da artéria vertebral ou carótida, distúrbios da coagulação, displasia fibromuscular e a arterite necrotizante. Apesar de toda a investigação e avanços nos meios de diagnóstico, a etiologia do AVC ainda é desconhecida em 30% dos casos^{2-3,21}.

Estas situações podem, então, levar à oclusão aguda de uma artéria intracraniana, reduzindo o fluxo sanguíneo na região cerebral por ela irrigada^{3,21}. O seu impacto depende do local da oclusão e da existência ou não de circulação colateral, variável com a anatomia vascular de cada indivíduo²¹.

No AVC, o tecido circundante à região de enfarte é isquémico, mas reversivelmente disfuncional – é a *penumbra isquémica*. Se o fluxo não for restaurado, essa zona de penumbra pode igualmente sofrer enfarte; portanto, o objetivo da terapêutica farmacológica é recuperar esta área³.

A isquemia produz necrose porque os neurónios estão em carência de glucose²⁰, o que, por sua vez, resulta em produção insuficiente de ATP (adenosina trifosfato) pelas mitocôndrias²¹⁻²². Sem ATP, as bombas iónicas da membrana param de funcionar e os neurónios despolarizam, permitindo o aumento dos níveis de cálcio intracelular. A libertação de glutamato dos terminais sinápticos, resultante da despolarização celular, concorre também para a entrada de cálcio no neurónio, levando assim à morte da célula²¹. A morte celular ocorre por duas vias distintas: a via necrótica, na qual o citoesqueleto celular é quebrado rapidamente devido à insufici-

ência de energia para o funcionamento da célula; e a via da apoptose, na qual as células são programadas para morrer^{3,22}. Os radicais livres, produzidos pela degradação da membrana lipídica e pela disfunção mitocondrial, causam a destruição das membranas e danificam outras funções celulares vitais³. Graus menores de isquemia (como os da penumbra) favorecem a apoptose celular, implicando que as células morram alguns dias ou semanas mais tarde²².

Sabe-se que a febre e a hiperglicemia não favorecem o quadro do paciente com AVC, sendo razoável prevenir estas situações. Uma das estratégias neuroprotetoras que mais se tem estudado é a hipotermia^{3,12}.

Quanto às manifestações clínicas do AVC, variam conforme as artérias e hemisférios cerebrais afetados, podendo passar por hemiparesia, afasia, disartria, amaurose fugaz, anosognosia/*neglect*, entre outros sinais neurológicos^{3,20-21}.

Depois de completa a história e exame físico do paciente, a tomografia computadorizada (TC) é a modalidade *standard* e permite diferenciar AVC isquêmico de hemorrágico. O principal objetivo será então prevenir ou reverter a lesão cerebral e o tratamento poderá passar por trombólise, anticoagulação e adoção de estratégias neuroprotetoras. No AVC isquêmico, a administração de rtPA (*recombinant tissue plasminogen activator*) pode ser benéfica para reperusão cerebral³.

Endocardite infecciosa como causa de acidente vascular cerebral

Nos AVC cardioembólicos existe migração de material das cavidades ou válvulas cardíacas, predominantemente do lado esquerdo³⁻⁴. Sendo a infecção nas válvulas do lado esquerdo do coração a manifestação cardíaca típica da EI, as vegetações valvulares (sobretudo as superiores a 10mm de diâmetro e localizadas na válvula mitral) originam frequentemente múltiplos êmbolos sépticos^{3-4,15,26-28}, que migram para a circulação arterial (fragmentando-se ou não) e causam a oclusão das artérias cerebrais, afetando principalmente a artéria cerebral média (ACM) ou um dos seus ramos^{5,14,21,29}.

Por outro lado, um fenômeno que pode ocorrer é a embolia cardíaca paradoxal, quando um trombo venoso migra para a circulação arterial através de um *shunt*²⁻³. A embolia paradoxal está muitas vezes associada a endocardite bacteriana, que afeta sobretudo a válvula tricúspide e é comum em pacientes que utilizam drogas injetadas³⁻⁴.

Apesar de a embolização de vegetações poder ocorrer em mais de 40% dos casos de EI, estudos demonstram que o atempado tratamento antibiótico diminui a sua frequência^{6,16,29-32}. Outra importante complicação cerebral que poderá surgir na presença de EI é a rutura de aneurismas micóticos, que ocorre em 2-15% dos pacientes e originar hemorragias subaracnoideias^{3-4,15,18,28,33-34}.

O papel da ultrassonografia

Ultrassonografia cardíaca

A ecocardiografia desempenha um papel crucial, tanto no diagnóstico de EI em pacientes com embolismo de

origem não explicada como no *follow-up* de casos já diagnosticados, permitindo a predição do seu risco embólico⁷⁻⁹.

Através da imagem ecocardiográfica é possível a confirmação anatômica da endocardite – a presença de vegetações. A vegetação é a lesão típica de EI e normalmente apresenta-se como uma massa oscilante, com propriedades acústicas diferentes das estruturas cardíacas, fixa a uma estrutura valvular e com movimento independente⁷⁻⁸. Habitualmente as vegetações fixam-se na face de menor pressão das válvulas, mas podem estar presentes em qualquer componente do aparelho valvular ou subvalvular, no endocárdio das câmaras cardíacas e na artéria aorta ascendente⁷. Outras características que podem ser sugestivas de EI incluem formação de abscessos e lesões degenerativas (como perfuração ou prolapso valvular e rutura das cordas tendinosas ou mesmo dos músculos papilares)^{7,18}.

A ecocardiografia transtorácica (ETT) é o método não invasivo de eleição para a análise de vegetações quanto à sua dimensão, forma, localização, ecogenicidade e mobilidade, bem como para a deteção de outras complicações intracardíacas^{4,7-9}; no entanto, não possibilita a observação de vegetações inferiores a 2mm de diâmetro (deteta-as em apenas 60-70% dos casos) e em 20% dos pacientes é tecnicamente inadequada, nomeadamente por obesidade, hiperinsulfusão pulmonar ou presença de prótese valvular^{1,4,9,23}. Nessas situações, a ecocardiografia transesofágica (ETE) é a modalidade a optar¹.

A ETE é segura e mais sensível do que a ETT (93% vs. 46%, embora ambas apresentem especificidade superior a 95%). Por vezes, pode ser sensato realizar um ETE na sequência de um ETT positivo para uma melhor avaliação da extensão perivalvular da patologia e efetuar novas medições da vegetação. Importa ainda sublinhar que um ETE negativo não exclui o diagnóstico de endocardite; o estudo poderá ter que ser repetido dentro de 7-10 dias^{4,7}.

Diversas características ecocardiográficas têm sido associadas a um pior prognóstico de EI, como complicações perivalvulares, regurgitação valvular *major*, diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda e presença de vegetações de grandes dimensões. De facto, o tamanho e mobilidade das vegetações são fortes preditores de eventos embólicos, daí que a medição cuidada da dimensão máxima da vegetação no *follow-up* de EI seja fortemente recomendada como parte da estratificação do risco⁷.

Exames como a TC e a ressonância magnética cardíaca podem, em alguns casos, ser úteis como adjuntos à ecocardiografia, mas não fazem parte do procedimento corrente no curso de EI¹.

O diagnóstico clínico definitivo de EI é feito através dos Critérios de Duke (*cf.* Tabela 1) com a documentação de dois critérios *major*, de um critério *major* e três *minor* ou de cinco critérios *minor*^{4,9,16}. Estes critérios foram inicialmente propostos em 1994 e modificados em 2000, reunindo parâmetros ecocardiográficos, microbiológicos, patológicos e da história clínica e exame físico do paciente¹.

Tabela 1: Critérios de Duke18

Critérios Major
1. Evidência microbiológica de endocardite infecciosa (ex: microrganismos típicos em duas hemoculturas separadas)
2. Evidência de envolvimento do endocárdio (ex: ecocardiograma positivo)
Critérios Minor
1. Predisposição para endocardite infecciosa (ex: uso de drogas injetadas, prótese valvular)
2. Febre com temperatura superior a 38° C
3. Fenômenos vasculares (ex: êmbolo arterial major, hemorragia intracraniana)
4. Fenômenos imunológicos (ex: glomerulonefrite)
5. Evidência microbiológica (hemoculturas positivas mas que não satisfazem os critérios major)

Ultrassonografia vascular

A ultrassonografia vascular é um componente chave no diagnóstico e *follow-up* de um episódio de AVC¹², sendo esta uma das principais indicações para a avaliação ultrassonográfica dos vasos intracranianos¹⁰⁻¹¹. Pacientes estudados após um episódio de AVC apresentam alterações no Doppler transcraniano (DTC)¹³.

O DTC possibilita a análise hemodinâmica não invasiva com sensibilidade e especificidade superiores a 87%, podendo ainda recorrer-se ao Eco-Doppler transcraniano codificado a cor, que oferece uma imagem bidimensional e possibilita a identificação das estruturas cerebrais e observação direta das artérias^{10,35-36}.

A interpretação do DTC não se deve restringir à avaliação quantitativa baseada em valores de velocidade do fluxo ou de parâmetros como o índice de pulsatilidade e de resistência; devem ser analisados sinais qualitativos relacionados com a morfologia da curva, padrão sonoro e intensidade do sinal¹⁰.

Na presença de oclusão de uma artéria intracraniana, o DTC é essencial para a determinação atempada da sua gravidade e localização e fornece, além disso, informação quanto à existência ou não de fluxo colateral¹⁰. O diagnóstico de oclusão arterial intracraniana exige experiência do operador na realização e interpretação deste exame e uma boa janela acústica. Sabe-se que a janela transtemporal está ausente (i.e., o feixe de ultrassons não atravessa o crânio) em 5-15% dos pacientes^{10,35-36}. Os achados específicos de oclusão da ACM (habitualmente a artéria mais afetada num AVC de origem cardíaca)²¹ incluem ausência de sinal a uma profundidade de 40-65mm (janela transtemporal), com aumento da resistência do seu fluxo proximal e a presença de um fluxo compensatório na ACA (artéria cerebral anterior) e/ou ACP (artéria cerebral posterior). Estes achados carecem de confirmação através da janela temporal contralateral¹⁰.

Em 2001, Demchuck *et al* desenvolveram o sistema de classificação TIBI (*Thrombolysis in Brain Ischemia*), recorrendo ao DTC para monitorizar de forma não invasiva alguns parâmetros relativos ao fluxo intracraniano. Uma melhoria

no nível de classificação do fluxo correlaciona-se com melhoria clínica do paciente e, desta forma, o DTC contribui também para a determinação do prognóstico de um paciente com AVC^{10,12}.

Importa ainda referir o papel do DTC na investigação de causa cardioembólica de AVC. A deteção dos sinais microembólicos (MES: *Microembolic Signals*) confirma a presença de *shunt* direito-esquerdo e torna-se particularmente relevante em casos de endocardite com embolização paradoxal em que o ecocardiograma ainda não tenha sido realizado ou não tenha identificado comunicações entre o sistema venoso e arterial. Os MES surgem no DTC como sinais de elevada intensidade e curta duração, ocorrendo aleatoriamente ao longo do ciclo cardíaco^{10,25}.

Exames seriados em pacientes com AVC devem ainda ser utilizados para avaliar a efetividade do tratamento e documentar a presença de recanalização que, em mais de 65% dos casos, ocorre espontaneamente poucas semanas após o episódio¹³.

Considerações finais

A ultrassonografia tem adquirido cada vez mais um papel crucial no diagnóstico de inúmeras patologias, nomeadamente cardíacas e vasculares. Exemplo disso é a sua importância, quer na avaliação do AVC quer da EI^{8,11}.

Embora a incidência de EI possa ser considerada pouco relevante, esta entidade apresenta uma alta taxa de morbidade e complicações graves, como o AVC^{4,14,16}. Como tal, facilmente se compreende a importância da ecocardiografia, que permite a deteção atempada de EI e a pesquisa de embolismo de origem não explicada⁸⁻⁹.

Tendo ocorrido a embolização de uma vegetação para a circulação intracraniana, a ultrassonografia possibilita, no âmbito do estudo da função vascular, o diagnóstico da lesão arterial responsável pelo AVC, bem como o seu prognóstico e *follow-up*¹⁰⁻¹².

Referências bibliográficas

- McDonald JR. Acute infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23(3):643-64.
- Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke.* 2011;42(1):227-76.
- Smith WS, Johnston SC, Easton JD. Cerebrovascular diseases. *In* Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Kasper DL, editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 2372-93. ISBN 9780071402354
- Karchmer AW. Infective endocarditis. *In* Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Kasper DL, editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 731-40. ISBN 9780071402354
- Hosono M, Sasaki Y, Hirai H, Sakaguchi M, Nakahira A, Seo H, et al. Considerations in timing of surgical intervention for infective endocarditis with cerebrovascular complications. *J Heart Valve Dis.* 2010;19(3):321-5.

6. Vilacosta I, Graupner C, San Román JA, Sarriá C, Ronderos R, Fernández C, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(9):1489-95.
7. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(2):202-19.
8. Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Flachskampf FA, Athanassopoulos G, Colonna P, et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism. *Eur J Echocardiogr*. 2010;10(6):461-76.
9. Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's echocardiography. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. ISBN 9780781795579
10. AbuRahma AF, Bergan JJ. Noninvasive vascular diagnosis: a practical guide to therapy. 2nd ed. London: Springer; 2007. ISBN 9781846284465
11. Society for Vascular Ultrasound. Vascular technology professional performance guidelines: intracranial cerebrovascular evaluation transcranial Doppler (non-imaging). Lanham: Society for Vascular Ultrasound; 2009.
12. Adams HP, del Zoppo G, Albers MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38(5):1655-711.
13. Babikian VL, Wechsler LR. Transcranial Doppler ultrasonography. 2nd ed. Woburn: Butterworth-Heinemann; 1999. ISBN 9780750699693
14. Thiene G, Basso C. Pathology and pathogenesis of infective endocarditis in native heart valves. *Cardiovasc Pathol*. 2006;15(5):256-63.
15. Karchmer AW. Infective endocarditis. In Zipes D, Libby P, Braunwald E, editors. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2001. p. 1723-50. ISBN 9781437727081
16. Pierce D, Calkins BC, Thornton K. Infectious endocarditis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2012;85(10):981-6.
17. Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart*. 2006;92(1):124-30.
18. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 2005;111(23):e394-e434.
19. George F. Causas de morte em Portugal e desafios na prevenção [Causes of death in Portugal and challenges in prevention]. *Acta Med Port*. 2012;25(2):61-3. Portuguese
20. Guyton AC, Hall JE. Cerebral blood flow, cerebrospinal fluid, and brain metabolism. In Guyton and Hall textbook of medical physiology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 761-8. ISBN 9780808924005
21. McPhee SJ, Lingappa V, Ganong W. Pathophysiology of disease: an introduction to clinical medicine. 5th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2005. ISBN 9780071441599
22. Kumar V, Fausto N, Abbas A. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. ISBN 9780721601878
23. Sirna S, Biller J, Skorton DJ, Seabold JE. Cardiac evaluation of the patient with stroke. *Stroke*. 1990;21(1):14-23.
24. Gadiz R. Fisiopatologia do aparelho cardiovascular. In Pinto AM, editor. Fisiopatologia: fundamentos e aplicações. Lisboa: LIDEL; 2007. p. 355-86. ISBN 9789727574292
25. Freeman WD, Aguilar MI. Prevention of cardioembolic stroke. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):488-502.
26. Delahaye F, Célard M, Roth O, de Gevigney G. Indications and optimal timing for surgery in infective endocarditis. *Heart*. 2004;90(6):618-20.
27. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol*. 2003;2(3):177-88.
28. Goldstein LB, El Hussein N. Neurología y cardiología: puntos de contacto [Neurology and cardiology: points of contact]. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(4):319-27. Spanish
29. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, Chevtchik O, Höfer D, Poewe W, et al. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke*. 2006;37(8):2094-9.
30. Salem DN, O'Gara PT, Madias C, Pauker SG, American College of Chest Physicians. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):593S-629S.
31. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Mialandre L, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*. 2007;28(9):1155-61.
32. Anavekar N, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Mirzoyev Z, Steckelberg JM, Haddad C, et al. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2007;44(9):1180-6.
33. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2781-7.
34. Yanagihara C, Wada Y, Nishimura Y. Infectious endocarditis associated with subarachnoid hemorrhage, subdural hematoma and multiple brain abscesses. *Intern Med*. 2003;42(12):1244-7.
35. Flemming KD, Brown RD Jr, Petty GW, Huston J 3rd, Kallmes DF, Piepgras DG. Evaluation and management of transient ischemic attack. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(8):1071-86.
36. Gahn G, Gerber J, Hallmeyer S, Hahn G, Ackerman RH, Reichmann H, et al. Contrast-enhanced transcranial color-coded duplexsonography in stroke patients with limited bone windows. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(3):509-14.

Artigo recebido em 11.10.2012 e aprovado em 01.03.2013