



**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO DE JANEIRO**

**INSTITUTO DO CORAÇÃO  
EDSON SAAD**

**Ísis da Capela Pinheiro**

**O USO DA MEDICINA NUCLEAR NO DIAGNÓSTICO DA  
ENDOCARDITE INFECCIOSA: ANÁLISE RETROSPECTIVA DE  
PACIENTES INTERNADOS EM DOIS HOSPITAIS DE  
REFERÊNCIA DO RIO DE JANEIRO DE 2018 A 2021.**

**RIO DE JANEIRO**

**Agosto de 2020**

**Mestranda: Ísis da Capela Pinheiro**

**O USO DA MEDICINA NUCLEAR NO DIAGNÓSTICO DA ENDOCARDITE  
INFECCIOSA: ANÁLISE RETROSPECTIVA DE PACIENTES INTERNADOS  
EM DOIS HOSPITAIS DE REFERÊNCIA DO RIO DE JANEIRO DE 2018 A  
2021.**

Dissertação que será apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Édson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como trabalho de conclusão do Mestrado em Cardiologia.

Orientadores:

Prof. Nelson Albuquerque de Souza e Silva

Dra. Lúcia Helena Alvares Salis

Prof. Roberto Muniz Ferreira

**Rio de Janeiro**

**Agosto de 2020**

# SUMÁRIO

1. Introdução e revisão de literatura _____	5
1.1 Epidemiologia _____	5
1.2 Fisiopatologia _____	5
1.3 Definição _____	6
1.4 Diagnóstico _____	6
1.4.1 A importância dos exames de imagem no diagnóstico _____	10
1.4.2 A importância dos exames de medicina nuclear _____	10
1.4.3 Particularidades nos padrões de acometimento endocárdico _____	11
2. Justificativa _____	14
3. Objetivos _____	16
3.1 Principais _____	16
3.2 Secundários _____	16
4. Métodos _____	17
4.1 Modelo de estudo _____	17
4.2 População de estudo _____	17
4.3 Identificação dos pacientes _____	17
4.4 Fontes de coleta de dados _____	17
4.5 Critérios de inclusão _____	18
4.6 Critérios de exclusão _____	18
4.7 Descrição do Estudo _____	18
4.8 Análise estatística _____	19
5. Aspectos bioéticos _____	20
6. Resultados _____	21
6.1 Dados Gerais do estudo _____	21
6.2 Pacientes com Endocardite Infecçiosa diagnosticada _____	23
6.3 Exames de imagem _____	24
6.4 Análise de Subgrupos _____	26
6.5 Letalidade _____	27
7. Discussão _____	29
8. Limitações do Estudo _____	36
9. Perspectivas Futuras _____	38

10. Conclusão _____	42
11. Bibliografia _____	43
12. Anexo 1: instrumento de coleta de dados _____	46
13. Anexo 2: orientações de preenchimento do instrumento de coleta de dados__	49

# **1. Introdução e revisão de literatura**

## **1.1 Epidemiologia**

A endocardite infecciosa (EI) é uma doença de alta letalidade e de alta mortalidade. Corresponde à terceira infecção mais ameaçadora à vida no mundo, com uma mortalidade intra-hospitalar que varia de 14 a 22% e mortalidade em 1 ano que chega à 40%.<sup>1; 2</sup> A incidência da endocardite infecciosa em países de alta renda varia entre 3 e 10 casos a cada 100.000 habitantes por ano. Entretanto, estudos recentes mostram uma tendência no aumento desta incidência.<sup>3;4</sup>

O avanço da tecnologia na medicina moderna vem aumentando muito o volume de procedimentos de troca valvar nas últimas décadas, tanto por cirurgia aberta, quanto por intervenção percutânea (TAVI). Com isso, a endocardite de prótese também vem em curva ascendente. Cerca de 20 a 30% dessas infecções, atualmente, correspondem a infecções de prótese valvar.<sup>1</sup>

## **1.2 Fisiopatologia**

A fisiopatologia da endocardite infecciosa se inicia através de uma lesão endotelial predisponente, que ativa a cascata inflamatória do organismo. Essa lesão geralmente é formada por jatos turbulentos secundários a valvopatias, traumas por cateteres ou lesão química por substâncias injetáveis. Ela leva à deposição de fibrinas, agregados proteicos e plaquetas no tecido, formando a vegetação trombótica não bacteriana.<sup>5</sup>

A vegetação trombótica geralmente é assintomática e não causa disfunção valvar significativa, porém serve como substrato para adesão de germes que ganham a corrente sanguínea durante episódios transitórios de bacteremia, como em procedimentos dentários, na escovação dos dentes, no uso de cateteres venosos centrais, sessões de hemodiálise ou uso de drogas injetáveis.<sup>5</sup>

Uma vez na corrente sanguínea, a bactéria ou o fungo podem colonizar essas vegetações trombóticas e se proliferar, gerando as vegetações bacterianas ou fúngicas. A estrutura heterogênea dos agregados proteicos nessas vegetações gera um meio de cultura propício ao desenvolvimento da infecção na medida em que dificulta a penetração dos antibióticos e sua ação bactericida ou fungicida direta.<sup>5</sup>

A vegetação infectada cresce e pode causar tanto sintomas inflamatórios sistêmicos, pela ativação do sistema imune, quanto fenômenos embólicos e inflamatórios locais, pela liberação de “plugs” de bactérias ou fungos.<sup>5</sup> Essa diversidade

de sistemas acometidos geralmente confunde o examinador e leva ao atraso no diagnóstico da doença, já a fisiopatologia da lesão de origem dificulta e atrasa a resposta clínica aos antibióticos e antifúngicos. Esses dois fatores juntos contribuem para a gravidade e o prognóstico reservado desse tipo de infecção.

### **1.3 Definição**

A EI é caracterizada, então, pela infecção do endotélio cardíaco, que comumente acomete as válvulas do coração.<sup>3;4;6-11</sup> Ela geralmente ocorre após um período de bacteremia ou fungemia. Se manifesta mais frequentemente em indivíduos com fatores de risco, tais como portadores de cardiopatia congênita cianótica não corrigida, portadores de prótese valvar ou de outros dispositivos intracardíacos, e em pessoas que já tiveram endocardite infecciosa prévia.<sup>3;4;6-11</sup>

As manifestações clínicas são variáveis, podendo incluir sopro cardíaco novo, manifestações tromboembólicas, lesões cutâneas, febre de origem obscura e hemoculturas persistentemente positivas.<sup>3;4;6-11</sup> As alterações laboratoriais geralmente envolvem elevação dos marcadores de fase aguda e hemoculturas positivas.<sup>8-11</sup>

Essa ampla gama de manifestações abre um grande leque de diagnósticos diferenciais e gera grande dificuldade na identificação da endocardite. Por isso, a dificuldade de estabelecer a real incidência da doença. Na tentativa de melhorar a sua definição, foram descritos os critérios de Duke, modificados inicialmente em 2000 e depois em 2015 pela Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), que definem a presença de EI através de critérios histopatológicos ou clínicos (tabela 1). Ainda assim o tempo médio para o diagnóstico descrito atualmente é de 30 a 40 dias.<sup>3</sup>

### **1.4 Diagnóstico**

Os critérios diagnósticos mais recentes e mais completos para o diagnóstico da EI de acordo com a literatura vigente são os da ESC 2015 (tabela 1). Ele analisa tanto dados histopatológicos, quanto dados clínicos. Os histopatológicos compreendem a identificação do germe causador da doença no tecido cardíaco removido após cirurgia, como vegetações, abscessos ou êmbolos sépticos.<sup>8-11</sup> Isso pode ser feito através de culturas desse material, nas quais pode ser evidenciado o crescimento de fungos ou bactérias, ou pela análise histopatológica direta, quando o microrganismo é identificado pela análise microscópica ou por reações de coloração.<sup>8-11</sup>

Os critérios clínicos são divididos entre microbiologia e imagem. A microbiologia compreende a positividade de hemoculturas ou de sorologias, como é o caso da *Coxiella*

*burneti*.<sup>8-11</sup> Os critérios de imagem compreendem a presença de vegetações, abscessos, perfuração, fístulas, aneurismas ou deiscência de suturas protéticas identificadas pelo ecocardiograma transtorácico ou transesofágico; a definição de lesões para valvares na tomografia cardíaca; ou a captação endocárdica na cintilografia com leucócitos marcados ou na tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada (PET-CT).<sup>9</sup>

**Tabela 1: Critérios diagnósticos para Endocardite Infeciosa**

<b>Critérios Maiores</b>
<p><b>1. Hemoculturas positivas para Endocardite Infeciosa</b></p> <p>1.1. Microorganismo típico, consistente com Endocardite Infeciosa em 2 amostras de hemoculturas separadas:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Streptococcus</i> do grupo Viridans, <i>Streptococcus gallolyticus</i> (ou <i>bovis</i>), grupo HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i>; ou</li><li>• <i>Enterococcus</i> adquiridos na comunidade, sem foco infeccioso primário conhecido.</li></ul> <p>1.2. Microorganismo consistente com endocardite infecciosa em hemoculturas persistentemente positivas:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 2 ou mais hemoculturas positivas entre amostras de sangue coletadas com &gt; 12h de intervalo entre si; ou</li><li>• 3 de 3 ou 3 de 4 hemoculturas positivas entre amostras de sangue coletadas com pelo menos 1h de intervalo entre a primeira e a últimas coleta; ou</li><li>• Apenas 1 hemocultura positiva para <i>Coxiella burnetii</i> ou sorologia de fase aguda com títulos de IgG &gt; 1:800.</li></ul>
<p><b>2. Imagem positiva para Endocardite Infeciosa</b></p> <p>2.1. Ecocardiograma positivo para Endocardite infecciosa</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vegetação;</li><li>• Abscesso, pseudoaneurisma, fístula intracardíaca</li><li>• Perfuração valvar ou aneurisma</li><li>• Deiscência parcial de válvula protética</li></ul> <p>2.2. Captação anormal ao redor de prótese valvares implantadas há mais de 3 meses em tomografia computadorizada por emissão de pósitrons ou cintilografia com leucócitos marcados</p> <p>2.3. Lesões paravalvares definidas por Tomografia cardíaca</p>
<b>Critérios Menores</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Condições predisponentes, como lesão cardíaca prévia ou uso de drogas injetáveis.</li><li>2. Febre com temperatura axilar &gt; 38°C</li><li>3. Fenômenos vasculares, inclusive os detectados apenas por imagens: embolia arterial maior, infarto pulmonar de origem séptica, aneurisma micótico, hemorragia intracraniana, hemorragia conjuntival e lesões de Janeway.</li><li>4. Fenômenos imunológicos: glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth e fator reumatoide positivo.</li><li>5. Hemocultura ou sorologia positiva para microorganismos consistentes com endocardite infecciosa, mas que não preenchem os critérios maiores descritos.</li></ol>

Adaptado da tabela 14 do Guideline de 2015 da Sociedade Européia de Cardiologia “2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis”.<sup>9</sup>

Para confirmar o diagnóstico de EI através dos critérios da ESC de 2015 são necessários 2 critérios maiores; ou 1 critério maior e 3 menores; ou 5 critérios menores. Quando apenas 1 critério maior e 1 menor; ou apenas 3 critérios menores são encontrados, diz-se que a endocardite infecciosa é apenas possível, mas não confirmada. Por outro lado, quando os sintomas de endocardite infecciosa se resolvem com menos de 4 dias de antibioticoterapia; quando não são evidenciados critérios histopatológicos no material cirúrgico analisado; quando um diagnóstico alternativo é confirmado; ou quando os critérios de endocardite infecciosa possível não são alcançados, o diagnóstico de endocardite infecciosa é rejeitado (tabela 2).<sup>9</sup>

**Tabela 2: Definição de Endocardite Infecciosa de acordo com os critérios de Duke Modificados pela ESC no Guideline de 2015.**

<b>Endocardite Infecciosa Definida</b>
<p><b>1. Critérios de Patologia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificação de microorganismo em cultura ou análise histopatológica de êmbolos sépticos, vegetações ou abscessos intracardíacos; ou</li> <li>• Evidência histológica de endocardite ativa em vegetações ou abscessos intracardíacos</li> </ul> <p><b>2. Critérios Clínicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 critérios maiores;</li> <li>• 1 critério maior e 3 critérios menores; ou</li> <li>• 5 critérios menores</li> </ul>
<b>Endocardite Infecciosa Possível</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 critério maior e 1 critério menor; ou</li> <li>• 3 critérios menores</li> </ul>
<b>Endocardite Infecciosa Rejeitada</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico alternativo confirmado</li> <li>• Resolução dos sintomas sugestivos de endocardite infecciosa com antibioticoterapia em 4 dias ou menos; ou</li> <li>• Ausência de evidência histopatológica de endocardite infecciosa em material cirúrgico ou de autópsia após 4 dias ou menos de antibioticoterapia; ou</li> <li>• Ausência de critérios para endocardite suspeita, conforme descrito acima.</li> </ul>

Adaptado da tabela 13 do Guideline de 2015 da Sociedade Européia de Cardiologia “2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis”.<sup>9</sup>

### **1.4.1 A importância dos exames de imagem no diagnóstico**

Em diversos casos os critérios de endocardite infecciosa confirmada não são completamente preenchidos, ficando definida apenas a suspeita de endocardite.<sup>8-15</sup> Os exemplos mais frequentes desses casos constituem pacientes com 1 critério clínico maior e 1 critério clínico menor, mas sem o 2º critério maior de imagem, como por exemplo indivíduos com hemoculturas positivas e febre persistente.<sup>12;15</sup> A ausência do critério ecocardiográfico pode ser explicada pela janela acústica inadequada, principalmente na presença de prótese valvar cardíaca, ou por se tratar de uma fase precoce na doença, quando predomina somente o acometimento microscópico do tecido.<sup>1;9</sup>

Diante dessa dificuldade, os outros exames de imagem incorporados pela diretriz da ESC de 2015, como a cintilografia com leucócitos marcados (CLM) e a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) podem ajudar a preencher os critérios diagnósticos.<sup>9;12-15</sup> Entre esses exames, a CLM é mais específica para EI do que o PET-CT.<sup>9</sup> Entretanto, tem uma resolução espacial inferior a ele.<sup>9</sup> A tomografia cardíaca é uma terceira opção, porém é pouco utilizada na prática clínica no Brasil. Ainda assim, em alguns casos nenhum desses exames é capaz de mostrar a infecção da válvula cardíaca, sendo a suspeita de endocardite infecciosa confirmada apenas após análise histopatológica do material cirúrgico.<sup>8-11</sup>

### **1.4.2 A importância dos exames de medicina nuclear**

Os exames de medicina nuclear funcionam através da marcação do metabolismo tecido cardíaco, por meio de radiofármacos. O PET-CT utiliza mais comumente como radiotraçador o fluordesoxiglicose ([18F]FDG), que se concentra em tecidos com alto metabolismo e consequentemente alta captação de glicose, como tumores e infecções. Por isso, é importante ressaltar que o PET-CT não marca precisamente áreas infectadas, mas inflamadas. A informação anatômica e morfológica é complementada pela tomografia computadorizada, que melhora a acurácia na localização da lesão.<sup>5</sup>

Já a CLM utiliza como radiotraçador SESTAMIB-<sup>99m</sup>Tc, um radiofármaco com alta afinidade por mitocôndrias, que consequentemente também marca tecidos inflamados, pela sua alta atividade metabólica. Nesse caso, para aumentar a sensibilidade e a especificidade do exame, uma pequena amostra de sangue é coletada do paciente para que os leucócitos sejam obtidos e marcados com o radiotraçador. Em seguida os leucócitos marcados são injetados de volta no paciente e as imagens são

obtidas através da gamacâmara, que mostra os locais de inflamação onde estes se depositaram.<sup>11</sup>

Sabidamente os exames de medicina nuclear tem seu papel principalmente no diagnóstico da EI de pacientes portadores de próteses valvares ou dispositivos intracardíacos.<sup>1</sup> Entretanto, nesses casos de diagnóstico difícil pela análise ecocardiográfica, um questionamento cabível é se os exames de medicina nuclear não poderiam auxiliar também no diagnóstico da endocardite infecciosa em paciente com válvulas nativas. Esses casos ainda não foram estudados na literatura atual.

Outro gap na literatura é se a identificação de lesão endocárdica pelos atuais métodos de imagem está, ou não, diretamente associada ao tipo de germe causador da infecção. Até o presente momento não há associação estabelecida entre a espécie de microrganismo identificada na hemocultura e a alteração encontrada nos exames de imagem. Também não sabemos quais patógenos estão mais associadas a exames de imagem negativos ou qual a implicância disso no prognóstico dos pacientes.

### **1.4.3 Particularidades nos padrões de acometimento endocárdico**

Até o momento, o estudo que chegou mais próximo de estabelecer uma associação entre o germe causador da infecção e o padrão de alteração cardíaca produzido por eles nos exames de imagem foi uma coorte realizada na Suécia.<sup>16</sup> Nessa análise, as vegetações aórticas foram mais associadas à bacteremia por *Enterococcus faecalis*; as vegetações mitrais aos *Streptococcus* do grupo B; e as vegetações tricuspídeas ao *Staphylococcus aureus* e ao uso de drogas venosas. Já os abscessos paravalvares foram associados à presença de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis e a infecção por *Staphylococcus coagulase* negativos.<sup>16</sup>

Os microrganismos associados a piores desfechos clínicos são *S. aureus*, fungos e bacilos Gram negativo não HACEK.<sup>8-11</sup> Fatores de risco sabidamente associados a um pior prognóstico em paciente com endocardite infecciosa incluem idade avançada, infecção de próteses valvares, presença de diabetes mellitus, doença renal crônica, doença pulmonar, imunossupressão, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral isquêmico de alto grau, hemorragia cerebral e choque séptico.<sup>8-11</sup>

As alterações ecocardiográficas que denotam uma pior evolução da doença contemplam complicações perianulares; regurgitações valvares graves à esquerda, isto é, mitral e aórtica; insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; e sinais de

hipertensão pulmonar. Além destas, a presença de grandes vegetações, disfunção grave de próteses valvares, fechamento prematuro da válvula mitral e outros sinais de aumento da pressão diastólica do ventrículo esquerdo também fazem parte dos critérios de mal prognóstico.<sup>8-11</sup>

As espécies bacterianas classicamente associadas a endocardite infecciosa (EI) segundo os critérios da ESC de 2015 são: *Streptococcus* do grupo *Viridans*, *Streptococcus gallolyticus*, bactérias do grupo HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, and *K. denitrificans*), *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* comunitários sem foco de infecção definido e *Coxiella burnetii*.<sup>8-11; 17</sup> Entre elas, sabe-se que a taxa de mortalidade na bacteremia por *Enterococcus* chega a 20% e a prevalência de endocardite a 25%.<sup>18</sup>

Contudo, hemoculturas positivas para outros microrganismos não tão clássicos também são associadas a infecções endocárdicas. Como exemplo, culturas positivas para fungos, bacilos Gram negativos não HACEK e outros *Lactobacillus* que não contemplam as espécies de *Streptococcus* e *Enterococcus*, chamados *Streptococcus-like bacteria* (SLB). Por serem menos frequentes, esses germes foram menos estudados até o momento e pouco se sabe a respeito do seu papel na endocardite infecciosa.<sup>17</sup> Os poucos estudos que focaram nessas bactérias trouxeram dados interessantes.

Entre eles, um estudo sueco mostrou que entre 1486 episódios de endocardite infecciosa entre 2014 e 2015, 87% dos casos foram causados por *Staphylococcus*, *Streptococcus* ou *Enterococcus*. Os outros 13% foram causados por germes não clássicos, incluindo SLB como *Abiotrophia*, *Aerococcus*, *Gemella* e *Granulicatella*. A análise mais apurada dessas bactérias mostrou que apesar de serem causas mais raras de bacteremia, uma vez alcançada a corrente sanguínea, o risco delas produzirem endocardite é maior do que o de germes clássicos como *S. aureus*, *E. faecalis* e *Streptococcus* do grupo *Viridans*.<sup>17</sup>

Uma outra coorte prospectiva realizada de 2002 a 2014 no estado na Carolina do Norte, nos Estados Unidos da América (EUA), avaliou o risco de infecção de dispositivos cardíacos (incluindo próteses valvares, anéis de suporte valvar, marca-passos definitivos, cardiodesfibriladores implantáveis e dispositivos de assistência ventricular externa) após bacteremias por *S. aureus* ou bactérias Gram negativas.<sup>19</sup> Supreendentemente, os resultados mostraram que o risco de infecção dos dispositivos

cardíacos foi maior na bacteremia por *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Serratia Marcenscens*, sendo as taxas de infecção equiparadas, em torno de 50%, para as três bactérias.<sup>19</sup> O estudo não abordou, entretanto, a relação entre a infecção desses dispositivos e o risco de endocardite, ou, o tipo de lesão endocárdica atribuído a cada espécie.

Uma coorte prospectiva Dinamarquesa avaliou a influência dos diferentes níveis socioeconômicos presentes entre os indivíduos de sua população no risco de desenvolver bacteremia por *Staphylococcus aureus* entre 1996 e 2010. Os resultados apontaram uma relação inversa entre o status socioeconômico e o risco de bacteremia por *S. aureus*, o que curiosamente não se refletiu no risco de progressão para endocardite. Uma das explicações atribuídas às maiores taxas de bacteremia entre os indivíduos de classes sociais mais baixas foi a maior prevalência de doenças graves associadas e do uso de drogas injetáveis entre eles.<sup>20</sup>

Tendo em mente que a Dinamarca é um país que garante acesso livre e gratuito à saúde, de forma igualitária, à toda a sua população, não seria esperada tamanha discrepância na sua estratificação de risco de bacteremia por classes socioeconômicas.<sup>20</sup> Ainda assim, fatores associados à conhecimentos sobre higiene e autocuidado, além dos já citados acima, certamente também contribuem para essas diferenças. Isso evidencia as diferenças na manifestação da doença de acordo com variáveis epidemiológicas, populacionais e socioeconômicas de cada região, embasando a necessidade de mais estudos brasileiros nessa área.

## 2. Justificativa

A EI é uma doença ainda frequente no Brasil, cuja incidência não reduziu de forma significativa nos últimos 30 anos.<sup>3-8</sup> Apesar dos avanços da medicina, pouco se alcançou em relação ao prognóstico sombrio que ela nos mostra até hoje.<sup>5</sup> Por isso, requer diagnóstico preciso, início de tratamento adequado e precoce, pelo tempo apropriado.<sup>5,21</sup> Para tal é necessária a identificação da lesão endocárdica através dos métodos de imagem disponíveis, o que frequentemente atrasa o diagnóstico.<sup>21,22</sup>

A endocardite de válvula protética é um dos principais desafios diagnósticos aos métodos de imagem convencionais (ecocardiografia transtorácica e transesofágica) e sua incidência vem aumentando com a difusão da prática de implante valvar percutâneo (TAVI) nos últimos anos.<sup>1</sup> Ela varia de 1 a 4% no primeiro ano após a cirurgia, seguido pelo aumento de 1% ao ano, após o primeiro ano. O risco de desenvolver endocardite de prótese é maior nos primeiros cinco anos após a cirurgia, variando de 1,4% a 5,7%.<sup>1</sup> Metade dos pacientes com diagnóstico de endocardite protética evoluem com abscesso para protético e pseudoaneurismas, o que aumenta a mortalidade para 30 a 54%.

Diante da elevada letalidade da endocardite infecciosa, um alto índice de suspeição deve ser mantido até que o seu diagnóstico seja confirmado ou excluído.<sup>23</sup> Dessa forma a ausência de uma rotina de solicitação de ecocardiografia diante de hemoculturas positivas nos diferentes serviços hospitalares, é um fato que leva ao subdiagnóstico das infecções cardíacas, ou à realização de exames desnecessários, dificultando o manejo clínico adequado e a melhora no prognóstico da doença.<sup>21-25</sup>

De 2017 a 2019 foram publicados quatro trabalhos nacionais descrevendo casos de endocardite suspeita em pacientes com hemoculturas positivas, febre persistente e ecocardiograma sem evidências de vegetações ou abscessos valvares.<sup>12-15</sup> Nestes casos a investigação foi complementada com PET-CT ou CLM devido à alta suspeita do diagnóstico. Alguns pacientes tiveram captação cardíaca nesses exames, configurando critério para endocardite confirmada. Outros tiveram o diagnóstico definido apenas após a análise histopatológica do material cirúrgico<sup>9</sup>.

Alguns relatos se destacaram por descreverem exames de medicina nuclear com captação cardíaca sugestiva de endocardite, em pacientes com válvulas nativas, após ecocardiografia seriada negativa. Nesses casos os exames auxiliaram no manejo clínico, por levarem à modificação da conduta terapêutica. Esses dados geraram questionamento acerca da indicação de uso dos exames de medicina nuclear restrita à pacientes

portadores de próteses valvares ou dispositivos cardíacos, vigente na literatura atual<sup>1</sup>. Desta forma, justifica-se um estudo que busca avaliar o papel dos métodos de imagem de medicina nuclear na investigação da endocardite infecciosa em casos de difícil diagnóstico, incluindo pacientes com válvulas nativas, quando a investigação inicial com ecocardiograma for inconclusiva.

### **3. Objetivos**

#### **3.1 Principais:**

**3.1.1** Avaliar a concordância entre os resultados dos exames de imagem utilizados no diagnóstico da endocardite infecciosa, em uma série de casos de pacientes com suspeita da doença, internados no Hospital Universitário Clementino Fraga filho (HUCFF) e no Hospital Samaritano Botafogo (HSB), entre Janeiro de 2018 e Dezembro de 2021.

#### **3.2 Secundários:**

**3.2.1** Comparar a concordância dos resultados dos exames de imagem na investigação de pacientes com válvulas nativas aos de pacientes portadores de próteses e dispositivos intracardíacos.

**3.2.2** Descrever o perfil clínico dos pacientes com suspeita de endocardite infecciosa submetidos a exames de medicina nuclear;

**3.2.3** Analisar fatores de risco associados à mortalidade na endocardite infecciosa, dentro da série de casos estudada;

## **4. Métodos**

### **4.1 Modelo de estudo:**

- Série de casos.

### **4.2 População de estudo:**

- Paciente que realizaram cintilografia miocárdica com leucócitos marcados ou PET-CT para pesquisa de endocardite infecciosa no HUCFF e no HSB entre Janeiro de 2018 e Dezembro de 2021.

### **4.3 Identificação dos pacientes:**

- Consulta às listas de exames de cintilografias miocárdicas com leucócitos marcados e PET-CT cardíacos e gerais, executados no HUCFF de 1º de Janeiro de 2018 a 31 de Dezembro de 2021. Essa consulta foi realizada através do prontHU (sistema de prontuário eletrônico do HUCFF). Foi necessário incluir os PET-CT gerais, neste caso, porque muitas vezes o código de PET geral foi utilizado no cadastro do PET cardíaco, por questões internas de faturamento do hospital.
- Consulta às listas de exames de cintilografias miocárdicas com leucócitos marcados e PET-CT cardíacos, executados no HSB de 1º de Janeiro de 2018 a 31 de Dezembro de 2021. Essa consulta foi realizada através do Medview (sistema de prontuário eletrônico do HSB) e do sistema de laudos da medicina nuclear do HSB.

### **4.4 Fontes de coleta de dados:**

- Consulta ao prontHU, que concentra informações clínica, dados laboratoriais e os laudos dos exames de imagem no mesmo programa.
- Consulta ao Medview, que contém informações clínica e alguns registros de resultados laboratoriais, porém não os laudos dos exames de imagem.
- Consulta ao setor de laudos de medicina nuclear do HSB para análise dos laudos de cintilografia miocárdica e PET-CT cardíaco.
- Coleta de dados clínicos, laboratoriais e de imagem realizada através de um instrumento elaborado com instruções precisas para seu preenchimento (anexo I), contendo variáveis epidemiológicas, clínicas e laboratoriais, além dos resultados dos exames de ecocardiografia, cintilografia e PET-CT de cada paciente analisado.

#### **4.5 Critérios de inclusão:**

- Pacientes que realizaram exames de cintilografia miocárdica com leucócitos marcados ou tomografia cardíaca por emissão de pósitrons, internados no HUCFF ou no HSB entre 1º de Janeiro de 2018 e 31 de Dezembro de 2021.
- A indicação para o paciente ter realizado os exames de medicina nuclear deveria ser, necessariamente, a pesquisa de endocardite infecciosa, fosse para diagnóstico inicial do quadro ou controle de tratamento.

#### **4.6 Critérios de exclusão:**

- Pacientes cujo laudo do único exame de medicina nuclear realizado foi incompleto (não apresentava informações claras sobre as áreas de captação) ou estava indisponível no sistema de laudos eletrônico para consulta.
- Pacientes sem nenhuma evolução registrada nos prontuários eletrônicos dos hospitais, na ocasião da realização dos exames de medicina nuclear, uma vez que isso inviabilizaria a coleta de dados clínicos e laboratoriais. Esses pacientes provavelmente tiveram registro apenas manual nos prontuários físicos, porém o acesso a estes documentos não foi possível dentro do tempo disponível para a coleta de dados.

#### **4.7 Descrição do Estudo:**

Trata-se da análise retrospectiva de uma série de casos de pacientes com suspeita de endocardite infecciosa, os quais realizaram cintilografia miocárdica com leucócitos marcados ou tomografia cardíaca por emissão de pósitrons entre 1º de Janeiro de 2018 e 31 de Dezembro de 2021 no HUCFF ou no HSB. Na seleção dessa população foram triados inicialmente todos os exames de medicina nuclear realizados nesse período, dos quais foram selecionados apenas aqueles associados a uma internação e cuja indicação contemplava a suspeita de endocardite infecciosa, fosse para o diagnóstico inicial ou para controle terapêutico.

A coleta de dados foi realizada através de um documento padronizado (anexo I), com instruções predefinidas para o seu preenchimento (anexo II), contendo dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e dos exames de imagem de cada paciente estudado. Um mesmo paciente pode ser contabilizado mais de uma vez e ter mais de uma ficha sua preenchida para o estudo, caso ele houvesse realizado mais de um exame

de medicina nuclear em momentos diferentes de suspeita de endocardite, dentro do período analisado.

O intervalo mínimo de 8 semanas entre os exames de imagem nuclear realizados pelo mesmo paciente foi o critério utilizado para definir uma nova suspeita de endocardite, já que esse é o tempo máximo de tratamento e consequentemente de controle de tratamento previsto nas diretrizes para as endocardites bacterianas, que são as mais comuns. O diagnóstico de EI considerado para o estudo foi definido pelo relato em prontuário ou pelo tratamento compatível com a doença.

#### **4.8 Análise estatística**

Os dados foram analisados utilizando o programa Stata® versão 11.0. As variáveis categóricas foram avaliadas utilizando os testes chi-quadrado, exato de Fisher e de proporção entre grupos. Os testes t de Student e Wilcoxon-Mann-Whitney foram utilizados para analisar variáveis contínuas com distribuição normal e não-normal, respectivamente. As variáveis com significância estatística na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado, utilizando regressão logística. Um valor de  $p < 0,05$  foi definido como estatisticamente significativo. O coeficiente Kappa foi utilizado para avaliar a concordância entre os dois grupos de exames de imagem, ecocardiografia e medicina nuclear.

## **5 Aspectos bioéticos**

Por se tratar de um estudo retrospectivo, realizado através de análises de prontuário eletrônico, não ofereceu riscos aos pacientes envolvidos na pesquisa. Houve confidencialidade total sobre os dados pessoais desses indivíduos, sendo expostos apenas os dados clínicos relevantes para o estudo. Portanto, de acordo com o desenho proposto, o presente estudo foi isento da aplicação do Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e foi aprovado pelo conselho de ética e pesquisa (CEP).

## 6 Resultados

### 6.1 Dados Gerais do estudo

Foram avaliados no total 188 exames de medicina nuclear. Desses, foram selecionados 76 casos (85 exames) para compor a população do estudo, sendo 28 tomografias por emissão de pósitrons (PET-CT) e 57 cintilografias miocárdicas com leucócitos marcados (CML). Foram excluídos, conforme os critérios pré-definidos, os exames que não tiveram uma internação associada no período da investigação e aqueles cujos laudos não estavam disponíveis no sistema eletrônico para consulta. Um mesmo indivíduo poderia ser contemplado como mais de um caso, respeitando o intervalo de tempo definido entre as imagens de medicina nuclear analisadas, porém isso não ocorreu. O fluxograma apresentado na figura 1 mostra a seleção e a análise dos pacientes.

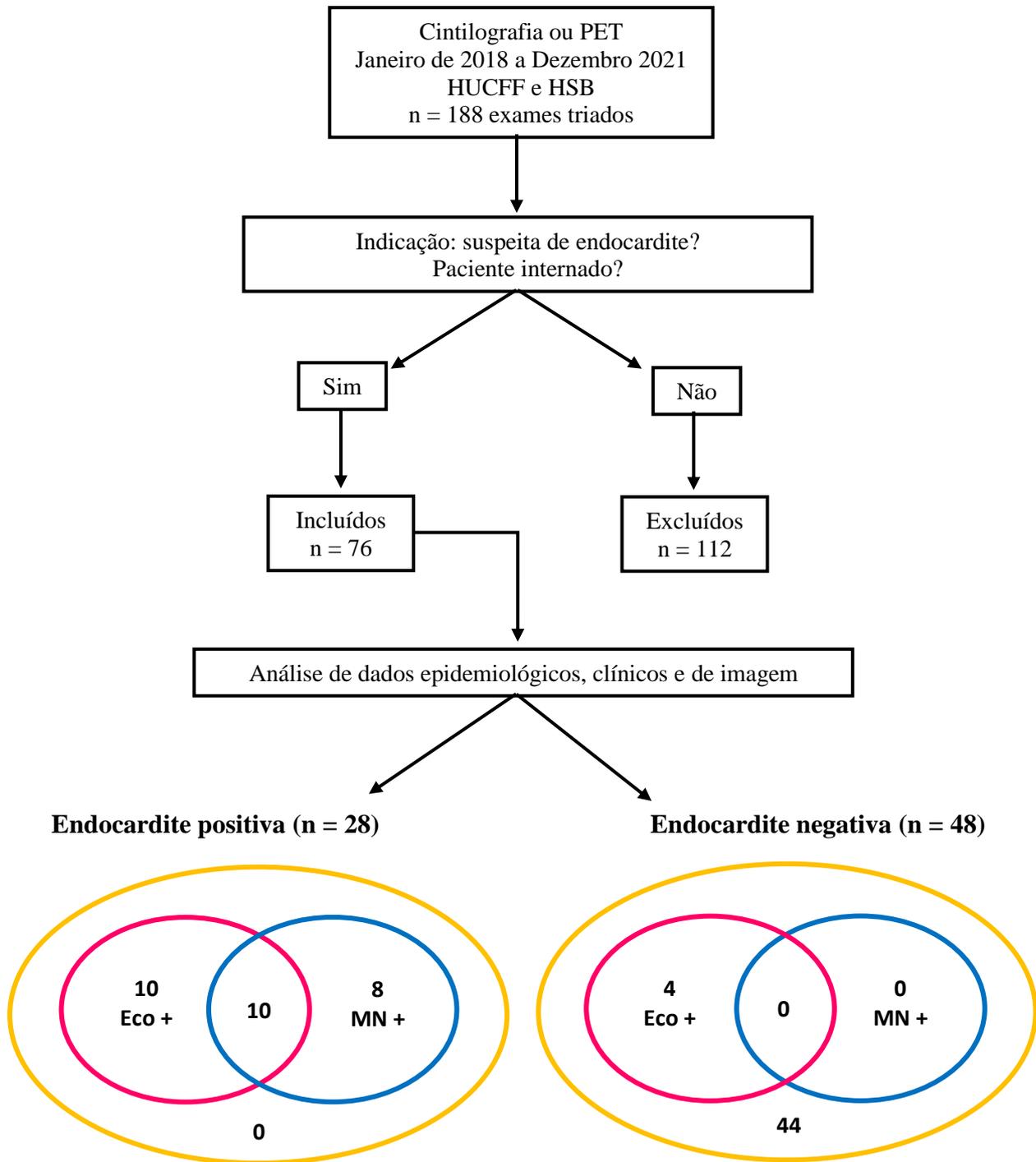
A média da idade dos pacientes analisados foi de 63,8 anos; 48,7% eram do sexo masculino; 14,5% tinham prótese valvar; e 10,5% tinham dispositivos intracardíacos como marca-passo (MP) ou desfibrilador implantável (CDI) (tabela 3). Dos 76 casos incluídos no estudo, 48 (63,2%) realizaram apenas CML, 19 (25%) realizaram apenas PET-CT e 9 (11,8%) realizaram ambos os exames de medicina nuclear. Neste último grupo, 7 tiveram ambos os testes negativos. Entre os 2 pacientes com discordância, um apresentou apenas o PET-CT positivo e o outro apenas a CML positiva.

**Tabela 3: Características de base dos pacientes com suspeita de endocardite**

Características (n = 76)	n (%)
Média da idade, anos (DP ±)	63.8 (18.5)
Sexo masculino	37 (48.7)
Diabetes	24 (31.6)
DRC em HD	19 (25.0)
Câncer ativo	7 (9.2)
Uso de Imunossupressor	8 (10.5)
HIV positivo	3 (4.0)
Uso de drogas ilícitas	2 (2.6)
Dispositivo cardíaco	8 (10.5)
Prótese valvar	11 (14.5)
Endocardite Prévia	7 (9.2)

DRC em HD: doença renal crônica em hemodiálise; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

**Figura 1: Fluxograma geral do estudo.**



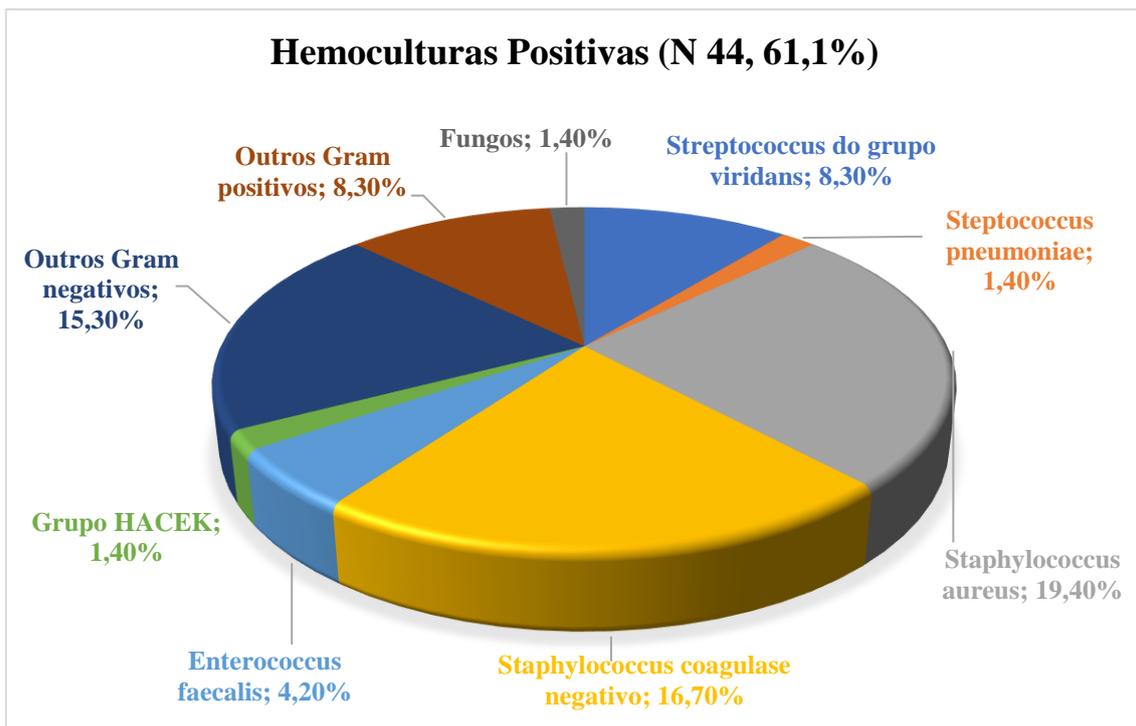
PET: tomografia computadorizada por emissão de pósitrons; HUCFF: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho; HSB: Hospital samaritano Botafogo; Eco: ecocardiograma; MN: medicina nuclear. Elipse rosa: exames de ecocardiografia. Elipse azul: exames de medicina nuclear. Elipse amarela: ambos os exames negativos. O exame de ecocardiografia não foi realizado em 7 pacientes com endocardite e em 1 paciente sem endocardite.

## 6.2 Pacientes com Endocardite Infecciosa diagnosticada

Setenta e dois pacientes tiveram hemoculturas coletadas, dos quais 44 (61,1%) obtiveram resultados positivos. Entre eles, alguns com mais de um germe isolado por set de hemocultura. Nenhum desses pacientes apresentou hemocultura positiva para *Streptococcus gallolyticus* (Figura 2).

O diagnóstico de EI foi considerado em 28 pacientes (36,8%) (tabela 4). Desses, 75% tiveram hemoculturas positivas, das quais 38% foram positivas para *Staphylococcus aureus*. Entre os pacientes com diagnóstico de EI, a presença de prótese valvar e hemoculturas positivas foi significativamente maior ( $p < 0,05$ ) em relação aos pacientes sem endocardite. Estes percentuais correspondem a 8% versus 3% e 75% versus 47,9%, respectivamente.

**Figura 2: Distribuição dos germes identificados entre as hemoculturas positivas por percentual.**



Total de 44 hemoculturas positivas, sendo 61,1% da população geral do estudo que teve hemocultura coletada (72) e 75% entre os pacientes com endocardite infecciosa confirmada (28).

**Tabela 4: Distribuição das características clínicas dos pacientes com endocardite confirmada ou não.**

Características (n = 76)	Endocardite negativa (n=48)	Endocardite positiva (n=28)	p valor
Média da idade, anos (DP ±)	62.9 (19.3)	65.3 (17.2)	0.58
Sexo masculino, n (%)	22 (45.8)	15 (53.6)	0.52
Diabetes, n (%)	19 (39.6)	5 (17.9)	0.07
DRC em HD, n (%)	12 (25.0)	7 (25.0)	1.0
Câncer ativo, n (%)	5 (10.4)	2 (7.1)	1.0
Uso de Imunossupressor, n (%)	5 (10.4)	3 (10.7)	1.0
HIV positivo, n (%)	2 (4.2)	1 (3.6)	1.0
Uso de drogas ilícitas, n (%)	1 (2.1)	1 (3.6)	1.0
Dispositivo cardíaco, n (%)	4 (8.3)	4 (14.3)	0.46
Prótese valvar, n (%)	3 (6.3)	8 (28.6)	<b>0.02</b>
Endocardite Prévia, n (%)	3 (6.3)	4 (14.3)	0.41
Hemocultura positiva, n (%)	23 (47.9)	21 (75.0)	<b>0.04</b>
Ecocardiograma positivo <sup>1</sup> , n (%)	4 (9.8)	20 (74.1)	<b>&lt; 0.01</b>
Exame de MN positivo, n (%)	0 (0.0)	18 (64.3)	<b>&lt; 0.01</b>

<sup>1</sup>68 pacientes com exames de ecocardiografia transtorácico e/ou transesofágico disponíveis para análise. DRC: doença renal crônica; HD: hemodiálise; HIV: vírus da imunodeficiência humana; MN: medicina nuclear.

### 6.3 Exames de imagem

Entre os 68 pacientes submetidos a qualquer exame de ecocardiografia, 35.3% tiveram alguma alteração sugestiva de endocardite. Já entre os 76 pacientes que fizeram qualquer exame de medicina nuclear, 23.7% tiveram resultados positivos. A tabela 5 mostra os resultados dos exames de ecocardiografia e medicina nuclear compatíveis com o diagnóstico de EI e a tabela 6 mostra a concordância entre esses métodos para na investigação da doença na população estudada. O valor negativo de kappa sugere um predomínio de discordância entre os resultados dos dois grupos de exames entre os pacientes com diagnóstico de EI. Tal padrão se manteve, independente da presença ou não de dispositivos intracardíacos ou próteses valvares.

**Tabela 5: Resultados dos exames de ecocardiografia e medicina nuclear compatíveis com o diagnóstico de endocardite infecciosa.**

	Ecocardiograma positivo (n)	Ecocardiograma negativo (n)	Total (n)
<b>Medicina nuclear positivo</b>	10	7	17
<b>Medicina nuclear negativo</b>	14	37	51
<b>Total (n)</b>	24	44	68

**Tabela 6: Concordância entre os exames de ecocardiografia e medicina nuclear para o diagnóstico da endocardite infecciosa.**

Análise de Concordância entre ecocardiografia e medicina nuclear na população total do estudo	Percentual de concordância (%)	Coefficiente kappa (k)
Concordância Total	69,1	0,28
Concordância total em paciente com prótese ou dispositivos intracardíacos	61,1	0,20
Concordância total em pacientes com válvulas nativas e sem dispositivos intracardíacos	72,0	0,30
<b>Concordância entre os exames nos pacientes com endocardite</b>		
Concordância total em pacientes com endocardite	37,0	-0,44
Concordância em paciente com prótese ou dispositivos intracardíacos e endocardite infecciosa	36,4	-0,45
Concordância em paciente com válvulas nativas e endocardite infecciosa	37,5	-0,36

Vinte e oito pacientes foram considerados com o diagnóstico de EI pelo relato de prontuário, dos quais 18 tiveram exames de imagem de medicina nuclear positivos. Desses, 1 não realizou nenhum exame de ecocardiografia, dentro do período de análise definido pelo estudo, e 7 (25,9%) tiveram ecocardiogramas negativos. Logo, em aproximadamente 26% dos casos os exames de medicina nuclear ajudaram no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes.

Entre os 28 pacientes tratados em prontuário como endocardite infecciosa, 24 tiveram exames de ecocardiografia transtorácica e/ou transesofágica positivos. Entretanto, 4 desses pacientes com ecocardiografia transtorácica positiva não preencheriam critérios de acometimento endocárdico nos exames de imagem pela diretriz da ESC de 2015, após a complementação da investigação com ecocardiograma transesofágico ou medicina nuclear.

Apenas dois desses quatro pacientes realizaram ecocardiograma transesofágico, tendo um deles o diagnóstico de endocardite excluído por esse exame, após hemocultura positiva para *S. aureus* e *Staphylococcus* coagulase negativo. O outro paciente teve transesofágico inconclusivo e hemocultura positiva para *Enterococcus*, porém o PET-CT foi negativo. Os dois pacientes que não realizaram transesofágico tiveram hemoculturas negativas e o diagnóstico de endocardite foi afastado pela cintilografia sem alterações.

As lesões ecocardiográficas descritas nesses quatro pacientes foram: vegetação em válvula mitral (1 paciente), projeções filamentosas ou filiformes em válvula aórtica (2 pacientes) e perfuração ou rotura de folheto mitral (1 paciente). A complementação diagnóstica negativa nesses casos confirmou que essas alterações observadas ao ecocardiograma eram de cunho degenerativo.

#### **6.4 Análise de Subgrupos**

Na análise de subgrupos, não foi identificado um predomínio do germe causador de endocardite com relação à sexo, válvula acometida, imunossupressão ou diabetes. Entre os pacientes com EI confirmada, 46,4% tiveram doença na válvula mitral, 28,6% na válvula aórtica e 25% não tiveram doença no coração esquerdo (acometimento de válvula tricúspide ou dispositivos intracardíacos). Nenhum paciente teve acometimento de válvula pulmonar (tabela 7).

**Tabela 7: Percentual de exames com alterações sugestivas de endocardite conforme a estrutura cardíaca acometida.**

Estrutura cardíaca	ECOTT <sup>1</sup>	ECOTE <sup>2</sup>	PET <sup>3</sup>	CLM <sup>4</sup>
Mitral	18.8	28.1	7.1	8.8
Aórtica	4.7	15.6	10.7	5.3
Tricúspide	3.1	3.1	3.6	1.8
Pulmonar	0.0	0.0	0.0	0.0
Dispositivo intracardíaco	1.6	3.1	7.1	7.0

Valores percentuais de acordo com o total de pacientes submetidos a cada exame. O mesmo paciente foi contabilizado em estruturas cardíacas diferentes se teve alteração em ambas. Alterações sugestivas de endocardite no ecocardiograma: vegetações; projeções filamentosas ou filiformes; abscessos; perfurações ou roturas de folhetos; deiscência de prótese. <sup>1</sup>ECOTT (n = 64): ecocardiograma transtorácico; <sup>2</sup>ECOTE (n = 32): ecocardiograma transesofágico; <sup>3</sup>PET (n = 28): tomografia por emissão de pósitrons; <sup>4</sup>CLM (n = 57): Cintilografia miocárdica com leucócitos marcados.

## 6.5 Letalidade

Na coorte geral, a letalidade intra-hospitalar foi de 17.1% (n = 13), a idade acima de 74 anos e sexo masculino foram identificados como fatores de risco para óbito em pacientes com endocardite confirmada. Os pacientes com idade mais avançada (mediana de 74 anos) tiveram taxa de letalidade maior quando comparados aos de idade menos avançada (mediana de 65 anos). O sexo masculino teve mortalidade de 27%, comparado a 7,7% no sexo feminino (tabela 8).

Entre os 28 pacientes diagnosticados com endocardite, 6 evoluíram para óbito (21,4%). A letalidade por estrutura acometida foi 30,8% na válvula mitral; 12,5% na válvula aórtica; e 14,3% na endocardite direita ou associada a dispositivos intracardíacos. A letalidade associada a cirurgia não foi significativa, tendo apenas 12 pacientes (15.8%) sido submetidos a cirurgia cardíaca na mesma internação.

A imunossupressão também não foi identificada como um fator de risco para morte entre os pacientes com endocardite infecciosa. Mesmo quando analisada em conjunto com a doença renal crônica em estágio dialítico e com o diabetes mellitus, ela não foi associada a maior letalidade (tabela 8).

**Tabela 8: Variáveis clínicas associadas a letalidade intra-hospitalar**

Características (n = 76)	Sem óbito (n = 63)	Com óbito (n = 13)	<i>p</i> valor
Média da idade, anos (DP ±)	61.7 (18.6)	73.9 (14.7)	<b>0.03</b>
Sexo masculino, n (%)	27 (42.9)	10 (76.9)	<b>0.03</b>
Diabetes, n (%)	20 (31.8)	4 (30.8)	1.0
DRC em HD, n (%)	17 (27.0)	2 (15.4)	0.5
Imunossupressão, n (%)	12 (19.1)	5 (38.5)	0.15
Dispositivo cardíaco e/ou prótese valvar, n (%)	15 (23.8)	4 (30.8)	0.73
Hemocultura positiva, n (%)	37 (58.7)	7 (53.9)	0.74
Ecocardiograma positivo <sup>1</sup> , n (%)	17 (29.8)	7 (63.6)	<b>0.04</b>
Exame de medicina nuclear positivo, n (%)	15 (23.8)	3 (23.1)	1.0
Endocardite na internação índice, n (%)	22 (34.9)	6 (46.2)	0.44

<sup>1</sup> 68 pacientes com exames de ecocardiografia transtorácico e/ou transesofágico disponíveis para análise.  
Imunossupressão: câncer, HIV positivo, uso de imunossupressores ou drogas ilícitas.  
DRC: doença renal crônica; HD: hemodiálise; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

## 7 Discussão

Este estudo observacional descreve os resultados de uma série de casos de pacientes internados em dois hospitais de referência do Rio de Janeiro, com diagnóstico suspeito de EI, e que foram investigados através de exames de medicina nuclear. Portanto, trabalha com uma população restrita, a qual não representa de forma geral todos os pacientes com essa mesma suspeita diagnóstica.

Essa particularidade inevitavelmente pressupõe um viés de seleção, casos de diagnóstico difícil e duvidoso, nos quais a avaliação seriada pela ecocardiografia não foi suficientemente esclarecedora. No entanto do ponto de vista epidemiológico, os pacientes com diagnóstico de endocardite no estudo atual seguiram o mesmo perfil de sexo e idade encontrado no restante da literatura internacional de países de alta renda: um predomínio de homens idosos.<sup>5,26</sup>

Esse perfil difere dos dados nacionais encontrados em outros estudos observacionais, o qual apresenta um predomínio de homens de meia idade.<sup>3,4,6,27</sup> Essa divergência se justifica pela alta prevalência de pacientes com febre reumática no sistema de saúde público brasileiro, a qual acomete pessoas mais jovens, e é fator de risco conhecido para EI, reduzindo a média de idade entre os doentes. Entretanto, este estudo incluiu pacientes também da rede privada (HSB), uma população de mais alta renda, a qual aumentou a média de idade da série de casos analisada e se aproximou da população dos estudos internacionais.<sup>5,26</sup>

Entre os pacientes com endocardite infecciosa confirmada, 75% tiveram hemocultura positivas, o que está pouco acima dos 69% de positividade de hemoculturas descrito na diretriz da ESC de 2015, entre os pacientes com endocardite. Essa pequena diferença pode ser explicada pela população com alta suspeita diagnóstica selecionada neste estudo, uma vez que todos os pacientes foram submetidos a exames de medicina nuclear.

O germe predominante entre as hemoculturas positivas foi o *Staphylococcus aureus*, o que já era esperado de acordo com os dados epidemiológicos disponíveis sobre a EI.<sup>3,4,6,7,27</sup> Além disso, a presença de prótese valvar e hemoculturas positivas foi significativamente maior entre os pacientes com infecção em relação aos pacientes sem infecção. Esses dados, compatíveis com os já descritos na literatura atual, reforçam a validade externa do estudo, apesar de envolver uma pequena população.

Em contraponto, chama atenção a ausência de hemoculturas coletadas durante a investigação em 4 dos 76 casos analisados. Uma possível justificativa seria a realização dos exames imagens como controle de tratamento, mais de 4 semanas após as hemoculturas já terem sido negativas. Nesse caso, as culturas não teriam sido identificadas por não terem preenchido o critério de menos de 4 semanas de intervalo dos exames de imagem para análise no estudo, já que a coleta dos exames de microbiologia é fundamental para o diagnóstico e adequado manejo terapêutico.

Em relação aos exames de imagem, na endocardite de válvulas nativas, a avaliação ecocardiográfica transtorácica é a primeira escolha diagnóstica, por ser um exame seguro, não invasivo, de fácil execução, baixo custo e boa acurácia. Em casos de baixa suspeita clínica e janela adequada, o ecocardiograma transtorácico é suficiente para afastar o diagnóstico de endocardite e sugerir a busca de outros focos infecciosos.<sup>28</sup>

Por outro lado, nos casos de suspeita clínica intermediária ou elevada, com análise transtorácica negativa, a investigação deve ser complementada com a avaliação transesofágica. Se o transesofágico for negativo e mesmo assim a suspeição clínica permanecer, este pode ser repetido após 7 dias para aumentar a sua acurácia diagnóstica.<sup>28,29</sup>

De acordo com as recomendações da Sociedade Europeia de Ecocardiografia (ASE) de 2016, a sensibilidade do ecocardiograma transtorácico varia entre 62 a 79% para o diagnóstico de vegetações, com especificidade de 90%, já a sensibilidade e a especificidade do transesofágico são maiores que 90%.<sup>27,28</sup> O exame transesofágico se destaca ainda mais na investigação de endocardites de próteses ou de suas complicações, como perfuração de folhetos e abscessos. Sua sensibilidade nesses casos fica entre 80 e 90%, enquanto a do transtorácico reduz para 20 a 40%.<sup>28</sup>

Em pacientes portadores de próteses valvares mecânicas em posição mitral o exame transtorácico gera sombra acústica sobre o átrio esquerdo, que é a estrutura mais posterior, prejudicando a sua análise. Os artefatos de imagem, nesses casos, podem dificultar a identificação de regurgitações transprotéticas ou paraprotéticas, assim como deiscências de suturas ou vegetações.<sup>28</sup>

Já o exame transesofágico, que gera a imagem diretamente através do átrio esquerdo, permite melhor avaliação das estruturas posteriores, mas gera sombra sobre o ventrículo esquerdo, principalmente no corte quatro câmaras, na janela de esôfago médio.<sup>28</sup> Desta forma, as análises de diâmetros e função do ventrículo esquerdo, assim

como de abscessos paraprotéticos anteriores na posição aórtica, são melhor obtidas pelo exame transtorácico, confirmando a complementariedade dos dois testes.<sup>28, 29</sup>

Na avaliação convencional, a alteração ecocardiográfica classicamente associada a endocardite infecciosa é a vegetação valvar. Entretanto, abscessos, fístulas, deiscência de sutura de próteses valvares, perfuração de folhetos e regurgitações valvares novas também podem representar a infecção, mesmo na ausência de vegetações.<sup>28, 29</sup>

Paralelamente, algumas alterações não infecciosas fazem parte do diagnóstico diferencial da endocardite. Exemplos dessas alterações são a calcificação do anel mitral posterior, o fibroelastoma, a excrescência de Lambl, as microcavitações, as cordoalhas redundantes, o aparato subvalvar remanescente e os fios de sutura nos casos de próteses.<sup>28, 29</sup>

Por isso, o ecocardiograma, como todos os outros exames complementares, deve ser sempre analisado em conjunto com a história clínica do paciente e com a sua probabilidade pré-teste para infecção, que guiará o examinador a favor ou contra esse diagnóstico. As análises transtorácica e transesofágica são complementares, sendo ambas bastante específicas para o diagnóstico de endocardite infecciosa, porém a transesofágica é significativamente mais sensível.<sup>28</sup>

O ecocardiograma transesofágico é uma ferramenta cuja acurácia é bem estabelecida na investigação e no acompanhamento da endocardite infecciosa, entretanto, é um exame invasivo e por isso com riscos agregados ao procedimento. Requer sedação e manejo ventilatório adequado, devendo ser feito sempre sob monitorização e preferencialmente na presença de dois ecocardiografistas.<sup>28, 29</sup>

No presente estudo, entre os 68 pacientes submetidos à ecocardiografia transtorácica e/ou transesofágica, 24 tiveram exames compatíveis de EI. Entretanto, 4 desses pacientes não tiveram o diagnóstico confirmado após a complementação da investigação com exames de medicina nuclear. Assim, de acordo com critérios da ESC de 2015, eles seriam reclassificados de “endocardite possível” para “endocardite rejeitada”.<sup>9</sup> A exclusão do diagnóstico após os exames de medicina nuclear negativos exemplificou que alterações degenerativas ou cicatriciais podem ser confundidas com lesões infecciosas ativas.

Vale ressaltar que 8 dos 28 pacientes classificados como EI na revisão de prontuário não apresentaram alterações ecocardiográficas sugestivas de doença. Dessa forma, os exames de medicina nuclear foram definidores do diagnóstico em 28,6% dos casos, reclassificando pacientes com “endocardite possível” em “endocardite confirmada”.

Entre os 8 pacientes reclassificados, 5 apresentavam prótese valvar e/ou dispositivos intracardíacos, reforçando a importância da medicina nuclear nesse subgrupo de pacientes.

Uma metanálise significativa sobre a acurácia do PET-CT no diagnóstico da EI publicada em 2017, mostrou maior acurácia dos exames de medicina nuclear na avaliação de próteses valvares e dispositivos intracardíacos, em relação às válvulas nativas. A análise envolveu 13 estudos, que contemplaram um total de 537 pacientes. A sensibilidade em conjunto estimada para o PET-CT no diagnóstico da EI, incluindo válvulas nativas e próteses valvares, foi de 76,8%, com especificidade de 77,9%. Quando analisadas apenas endocardites de próteses valvares a sensibilidade aumentou para 80,5% e a especificidade caiu para 73,1%.<sup>30</sup>

No trabalho atual, dos 18 pacientes com EI confirmada que tiveram exames de imagem de medicina nuclear positivos, apenas 10 (55,6%) também tiveram exames de ecocardiografia positivos. Enquanto a válvula mitral foi a mais comumente acometida na análise ecocardiográfica e na CML, as alterações da válvula aórtica foram mais frequentes no PET-CT. Essa diferença pode ser explicada pela dificuldade técnica da ecocardiografia na análise da válvula aórtica, o que requer maior complementação diagnóstica com exames de medicina nuclear.<sup>28</sup> Isso novamente reflete como dados anatômicos já fornecidos pela ecocardiografia são complementados pelas informações metabólicas e inflamatórias demonstradas pelo PET-CT e CML, respectivamente.

O coeficiente Kappa foi utilizado com o objetivo de avaliar a concordância entre os exames de ecocardiografia e medicina nuclear no diagnóstico da EI no presente estudo. Ele indica o grau de acordo entre dois grupos de dados coletados de forma independente. O valor zero significa que os resultados encontrados foram ao acaso. O valor 1 define concordância total, e o -1 mostra discordância entre os elementos analisados. Portanto, os valores negativos encontrados nesta análise sugeriram um predomínio de discordância entre os resultados de ecocardiografia e medicina nuclear. Essa discrepância é importante porque enfatiza a utilidade do PET-CT e da CLM como um acréscimo no arsenal diagnóstico da EI, trazendo informações não similares, mas complementares às da ecocardiografia.

Contudo, vale lembrar que nesta população foram selecionados apenas casos de diagnóstico duvidoso e que por isso foram submetidos aos exames de medicina nuclear. Se essa análise fosse feita em todos os pacientes com endocardite suspeita, possivelmente a concordância entre ecocardiografia e medicina nuclear seria maior,

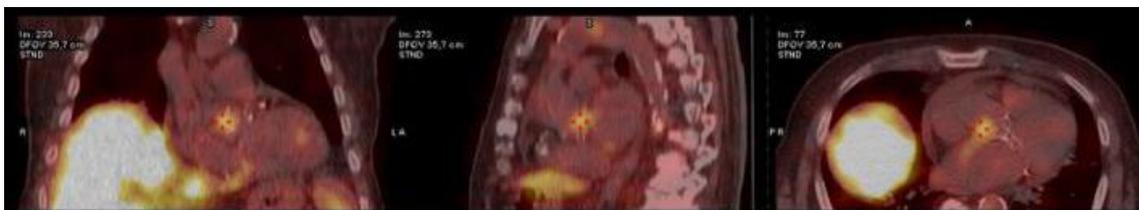
embora esse dado ainda seja desconhecido. Além disso, de acordo com as diferenças de sensibilidade e especificidade atribuídas aos dois tipos de métodos em pacientes com prótese valvar, esses achados também podem ter sido amplificados pelos casos de endocardites de próteses ou dispositivos intracardíacos no estudo atual, embora esse padrão tenha se mantido de forma independente entre válvulas nativas ou não.<sup>9,28</sup>

Entretanto, o rendimento da medicina nuclear na investigação de pacientes com válvulas nativas ainda não foi adequadamente definido. Uma revisão sistemática publicada em 2020 avaliou a acurácia do PET-CT no diagnóstico da EI de válvulas nativas através da análise de subgrupos de sete estudos que incluíam pacientes com e sem próteses valvares. Entre esses estudos foram analisados 351 casos de endocardite de válvulas nativas para chegar à sensibilidade que variou de 22% a 67,7%, com uma estimativa em conjunto de 36,3%. Já a especificidade foi significativamente maior, variando de 84,6% a 100%, com uma estimativa em conjunto de 99,1%.<sup>31</sup>

Entre as dificuldades no uso recorrente da medicina nuclear para o diagnóstico de endocardite de forma geral encontram-se: a pouca disponibilidade do método fora dos centros de pesquisa ou dos hospitais universitários, o custo elevado do material, a menor disponibilidade de profissionais treinados para a análise dos resultados e o preparo necessário para o exame.<sup>31</sup> O jejum inadequado impede a supressão do metabolismo cardíaco basal, que pode ser responsável por captação miocárdica elevada e homogênea, mascarando captações focais infecciosas.<sup>32</sup>

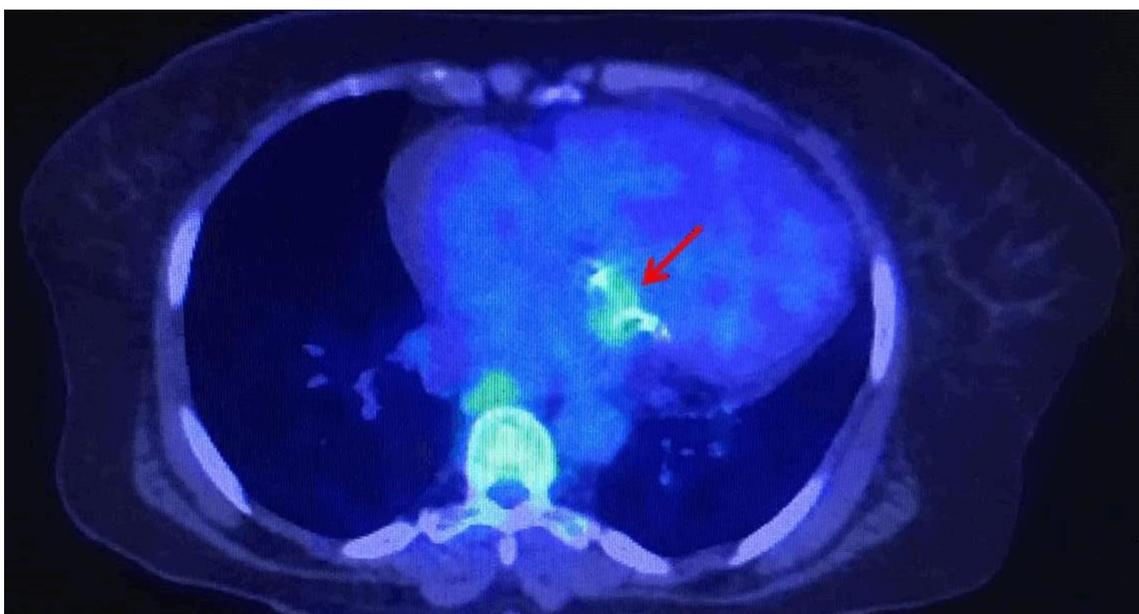
A CLM e o PET CT marcam o metabolismo celular aumentado, caracterizando inflamação no tecido (figura 3). Todavia, não são capazes de diferenciar completamente se a etiologia da inflamação é infecciosa ou não. Por isso, sua utilização era limitada nos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico, uma vez que a inflamação perivalvar pós-operatória seria um fator confundidor. Atualmente, porém, estudos mais recentes sobre a utilização do PET-CT na avaliação de pacientes com suspeita de endocardite infecciosa buscam distinguir padrões de captação mais sugestivos de infecção do que de inflamação.<sup>32</sup>

**Figura 3: Imagem de captação positiva na cintilografia com leucócitos marcados, em topografia de válvula aórtica nativa, em de um dos pacientes com hemocultura positiva analisados no estudo.**



A distribuição focal, heterogênea e perivalvar do radiotracedor, no PET-CT (figura 4), principalmente quando coincidente com áreas suspeitas no ecocardiograma e/ou na tomografia cardíaca, leva à maior suspeição de etiologia infecciosa do que puramente inflamatória. Essa distinção de padrões permite que exames com menos de três semanas de pós-operatório sejam valorizados, no caso de cirurgias não complicadas e com baixo potencial de perpetuação inflamatória.<sup>32</sup>

**Figura 4: Imagem de captação focal no PET-CT em topografia mitral, de uma paciente com hemoculturas negativas e ruptura de folheto de prótese valvar biológica (ao ecocardiograma) implantada 14 anos antes.**



Na análise global do estudo os resultados foram bastante fidedignos aos conhecimentos vigentes acerca da EI.<sup>9, 26</sup>. Entretanto, o dado que se destacou por ser discrepante dos demais artigos que circundam o tema, foi a não associação entre imunossupressão e mortalidade entre os pacientes com EI confirmada, nem mesmo quando analisada em conjunto com doença renal crônica em estágio dialítico e diabetes mellitus.

Provavelmente, neste caso, o número de pacientes envolvidos no estudo foi insuficiente para demonstrar esse fator de risco. Outra possibilidade é que a definição de imunossupressão utilizada tenha sido falha, uma vez que se limitou ao relato em prontuário eletrônico sobre uso de medicação imunossupressora, corticoide em qualquer dose ou HIV positivo.

Deve-se ressaltar também, que entre os casos analisados, apenas 12 (15.8%) foram submetidos a cirurgia cardíaca na mesma internação. Este dado sugere que o resultado cirúrgico dos hospitais não teve grande peso na determinação da letalidade da doença dentro da série de casos analisada. Por outro lado, também coloca em questionamento se casos com possíveis indicações cirúrgicas deixaram de ser operados, determinando pior prognóstico para os pacientes.

## 8 Limitações do Estudo

O estudo observacional é uma importante ferramenta na sugestão de associações e na produção de hipóteses durante uma investigação clínica. Ele não é capaz de testar essas hipóteses ou de determinar relações de causa e efeito, porém é de execução mais simples, rápida e de menor custo, permitindo uma pré análise que determina o benefício ou não de estudos mais elaborados e custosos, como os ensaios clínicos, acerca de assuntos novos.

Desta forma, no estudo atual, diversas limitações existiram associadas a falta de padronização do cuidado durante assistência aos pacientes analisados, assim como no registro dos dados. Nesse contexto destaca-se o tempo de antibioticoterapia variável entre a suspeita diagnóstica e a realização dos exames de imagem; a ausência de um intervalo regular entre os exames de medicina nuclear e os exames de ecocardiografia; o rigor diferente na fiscalização do preparo para o PET-CT entre as duas instituições, apesar de ambas terem protocolos direcionados para isso; e a acurácia diferente entre o PET e a cintilografia no diagnóstico da EI.

A falta de padronização do momento de realização dos exames de imagem, a partir de uma hemocultura positiva, torna a população do estudo heterogênea e dificulta a interpretação de múltiplos exames de um mesmo paciente. Diante desse problema, na tentativa de uniformizar a análise, foi necessário definir os exames de imagem (dentro de cada modalidade) com as datas mais próximas às da cultura, como sendo os escolhidos para a avaliação.

Nesse sentido, seguindo o prazo de 1 semana para repetir o exame de ecocardiografia na investigação de um caso suspeito de endocardite infecciosa, e o tempo mínimo de 4 semanas para o seu tratamento quando a doença é diagnosticada, indicados pelos principais diretrizes internacionais, foram os critérios de seleção para os exames de imagem considerados no presente estudo.<sup>9, 10</sup> Assim apenas os primeiros exames de imagem de cada categoria realizados entre 1 semana antes da hemocultura positiva, ou até 4 semanas após a hemocultura positiva foram analisados.

Para evitar a valorização de lesões valvares crônicas, a descrição de calcificações não foi considerada como alteração sugestiva de infecção. Foram consideradas apenas imagens em adição, filamentosas, vegetantes, ou sugestivas de abscesso para valvar. Essa limitação foi necessária devido à ausência de comparação com exames de imagem

prévios a infecção sanguínea, uma vez que nem todos os pacientes analisados possuíam esses exames.

A falta de padronização do operador que realizou os exames de imagem é mais uma das limitações do estudo. Entretanto, reflete o que acontece durante uma investigação diagnóstica na prática clínica real. Além disso, todos os profissionais que realizaram os exames são médicos altamente qualificados e considerados referências em suas áreas de atuação. Assim, supõe-se que a qualidade em comum dos profissionais minimiza a variação do operador.

Outro ponto a ser considerado são as diferentes técnicas de coleta de hemocultura utilizadas nos dois hospitais. No HUCFF o procedimento é realizado pelos médicos residentes, após treinamento pela CCIH (comissão de controle de infecção hospitalar), que orienta higienizar a pele do paciente com clorexidina degermante, seguida por clorexidina alcoólica ou álcool 70%. No Samaritano a coleta é feita por técnicos de laboratório e a higiene da pele é feita apenas com o álcool 70%. Isso pode interferir no rendimento das culturas dos dois hospitais.

Além disso, a própria confirmação do diagnóstico de endocardite, após a realização dos exames de imagem, nos casos analisados, foi obtida através do registrado em evoluções no prontuário, não pela aplicação direta dos critérios da ESC de 2015.<sup>9</sup> A aplicação direta desses critérios foi testada durante a coleta de dados, porém tornou-se inviável diante dos registros incompletos nos prontuários. Assim, a análise ficou sujeita a possíveis erros diagnósticos cometidos pelo avaliador na ocasião do acompanhamento do paciente.

Por fim, na tentativa de ampliar seu número de amostra, o estudo atual avaliou tanto pacientes submetidos a cintilografia com leucócitos marcados, quanto ao PET-CT, ainda assim teve uma coorte limitada a 76 pacientes. Essa amostra está próxima àquelas utilizadas nos demais estudos observacionais sobre endocardite e medicina nuclear, porém certamente gera a mesma limitação que gerou neles, reduzindo o poder estatístico do estudo. Contudo, devido à prevalência da doença e à dificuldade na coleta de dados fora de centros especializados em pesquisa, não foi possível aumentar essa amostra.

## 9 Perspectivas Futuras

As modalidades de imagens avançadas já têm sua importância definida na investigação da endocardite infecciosa em pacientes portadores de próteses valvares ou dispositivos intracardíacos, porém pouco se sabe a respeito do seu papel na avaliação de pacientes com válvulas nativas.<sup>30-32</sup> Este tema que por muito tempo foi negligenciado na prática médica, agora está sendo valorizado em âmbito mundial. O simpósio da sociedade internacional de doenças infecciosas cardiovasculares (ISCVID) de 2022 trouxe essa pauta como interesse de pesquisadores mais modernos e em 2023 ela também foi incluída na sua atualização dos critérios de DUKE.

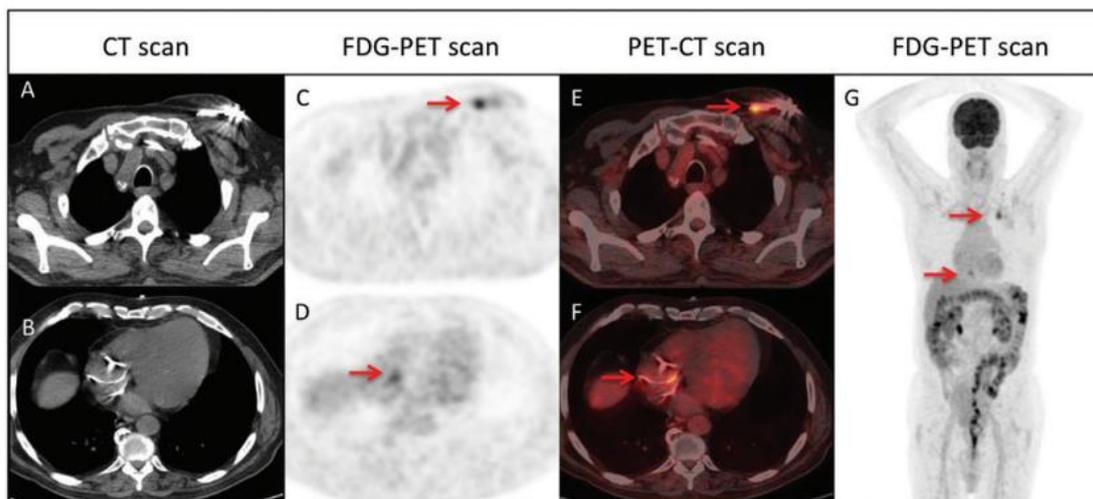
A tomografia cardíaca foi um método recentemente incorporado no arsenal diagnóstico da EI. Ela tem vantagem significativa na identificação de complicações associadas a endocardite, com resolução equivalente ou superior ao ecocardiograma transesofágico.<sup>1, 29, 32</sup> Para avaliação de pacientes com suspeita de EI, a combinação entre a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a angiotomografia pode ser útil na melhor identificação anatômica das lesões e em reduzir o número de erros de escaneamento do PET-CT sem contraste. O uso de contraste diluído, nessas circunstâncias, melhora a delimitação das quatro câmaras cardíacas e ajuda a definir a localização das lesões.<sup>32</sup>

Vantagens particulares da angiotomografia estão na avaliação de cardiopatias congênitas complexas, pacientes portadores de enxertos tubulares em aorta e na avaliação pré-operatória dos pacientes com infecção da válvula aórtica. O exame garante informações acerca do grau de destruição da anatomia valvular, do tamanho do anel, do grau de calcificação e ajuda a distinguir alterações degenerativas de lesões provavelmente infecções. A angiotomografia é útil também no diagnóstico de pseudoaneurismas, fístulas e abscessos secundários a infecções valvares, aumentando ainda a acurácia na análise de próteses.<sup>32</sup>

O PET-CT representa outro método recentemente incorporado no arsenal diagnóstico da EI. Por conjugar a análise metabólica e a anatômica (figura 5), traz propostas promissoras no campo da endocardite, com metanálises e revisões sistemáticas recentes avaliando sua acurácia além das próteses valvares e dos dispositivos intracardíacos.<sup>30,31,33</sup> Infelizmente, a pouca disponibilidade do exame e o seu alto custo ainda são limitantes para a sua maior aplicabilidade, dificultando também estudos prospectivos mais robustos sobre esse assunto. A cintilografia miocárdica com

leucócitos marcados, por ter pior resolução espacial, tem sido menor alvo do que o PET-CT nessas pesquisas.

**Figura 5: Conjugação das imagens adquiridas pela tomografia e pela emissão de pósitrons.**



As imagens A e B mostram a definição anatômica garantida no exame de tomografia computadorizada (CT-scan); as imagens C e D mostram a captação pela medicina nuclear em tecidos de alto metabolismo através da emissão de pósitrons (FDG-PET scan); as imagens E e F trazem a conjugação das duas imagens anteriores (A + C e B + D, respectivamente), que ocorre na tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT scan). A, C e E exibem alteração compatível com inflamação em loja de marca-passo e B, D e F refletem essa alteração na topografia dos cabos do marca-passo, em um paciente com endocardite associada ao dispositivo.<sup>33</sup>

Diante disso, a atualização dos critérios de DUKE pela ISCVID de 2023 trouxe como novos critérios maiores para o diagnóstico da EI: alterações sugestivas na tomografia cardíaca e a captação pelo PET-CT, não apenas em próteses valvares ou dispositivos intracardíacos, mas também em válvulas nativas. Neste último caso, devido à sua baixa sensibilidade, valoriza-se o seu valor preditivo positivo, que permite reclassificar casos de endocardite “possível” em “definida”. Contudo, o documento pondera a necessidade de validação desse uso através de novos estudos que observem a sua aplicação, além da teoria.<sup>34</sup>

Durante o presente estudo, alguns outros “gaps” na literatura foram observados, entre eles: quais espécies de bactérias causadores de endocardite mais comumente se manifestam apenas por hemoculturas positivas, sem causar lesões valvares macroscópicas; e quais tipos de lesões valvares macroscópicas seriam mais prevalentes para cada patógeno causador da doença.

A ausência desse conhecimento frequentemente torna o diagnóstico mais trabalhoso e pode retardar a instituição do tratamento adequado para a infecção.<sup>21,22</sup> Se estes germes associados a lesões apenas microscópicas com culturas positivas, ou macroscópicas com hemoculturas negativas, fossem identificados, se tornaria mais fácil, através do padrão da imagem e de uma alta suspeita clínica, ir em direção ao diagnóstico microbiológico e histopatológico de forma mais invasiva e efetiva.

Também não é conhecido se patógenos geralmente não associados à endocardite infecciosa são capazes de produzir a doença; ou se há uma correlação específica entre os tipos de germes identificados nas hemoculturas e os tipos de lesões endocárdicas mais frequentemente causadas por eles.<sup>24</sup>

O estudo sueco que observou as manifestações ecocardiográficas entre diferentes espécies de bactérias em pacientes internados com endocardite infecciosa entre 2008 e 2017 chegou perto de responder a essas dúvidas.<sup>16</sup> Entretanto, ele não foi capaz de especificar (entre estenose, regurgitação, perfuração ou rotura de folheto) o tipo de lesão valvar, funcional ou anatômica, causado por cada germe. Citou apenas a associação deles com a válvula cardíaca mais comumente acometida. Também não fez referência sobre a forma geométrica, ponto de inserção ou o tamanho das vegetações encontradas.

O estudo desses parâmetros é importante porque a identificação de germes que produzem maior destruição valvar ou que acarretam um maior risco emboligênico, como já é conhecido em relação a *Candida*, poderia respaldar uma recomendação cirúrgica mais precoce, por exemplo, antes que se atingisse o período de maior instabilidade clínica e hemodinâmica do paciente.<sup>1, 2, 16, 22, 21</sup> Por outro lado, germes que fossem associados a lesões valvares mais indolentes poderiam orientar uma conduta mais conservadora.

Ainda nesse sentido, nos casos em que a lesão valvar macroscópica fosse identificada antes da positividade da hemocultura, a associação entre o tipo de lesão e a válvula acometida poderiam sugerir o germe causador da doença e guiar a antibioticoterapia empírica de forma mais efetiva. Assim um tratamento personalizado para cada paciente poderia ser estabelecido de imediato, garantindo resultados mais precoces.

Dessa forma, a correlação entre a espécie causadora de endocardite identificada na hemocultura e a lesão endocárdica mais associada a ela teria implicância direta no manejo da doença na sua fase aguda. O tratamento específico instituído de imediato, por sua vez, influenciaria de forma positiva no resultado alcançado pelo paciente, levando

possivelmente a maiores taxas de sucesso terapêutico e à um melhor prognóstico para a doença.<sup>16,21</sup>

Diante do exposto, torna-se evidente a necessidade de estudos nacionais, que avaliem as manifestações específicas da infecção da corrente sanguínea e das válvulas cardíacas na população brasileira. Seria possível, com isso, buscar um perfil de lesão endocárdica característico para cada patógeno. Após a determinação desse perfil, novas condutas, personalizadas não apenas para a espécie de microrganismo causador da doença, mas principalmente voltadas para o paciente na sua totalidade, poderiam ser propostas.

## 10 Conclusão

- O perfil de pacientes encontrado no estudo atual teve um predomínio de homens idosos, compatível com as séries de casos internacionais, porém diferente dos outros estudos nacionais, cuja média de idade é menor.
- Apesar da presença de próteses valvares e dispositivos intracardíacos ser um fator de risco para a infecção, a prevalência de pacientes com válvulas nativas foi maior no estudo, o que está de acordo com a sua maior prevalência na população geral.
- Foi encontrada uma baixa concordância entre os exames de ecocardiografia e medicina nuclear na avaliação de pacientes com diagnóstico indefinido de EI, o que pode não refletir o padrão de concordância na população geral de pacientes com a doença.
- O padrão de baixa concordância foi semelhante entre pacientes com próteses ou dispositivos intracardíacos e aqueles com válvulas nativas.
- Em 28,6% dos casos suspeitos de EI cujo diagnóstico foi inconclusivo pela ecocardiografia os exames de medicina nuclear mudaram o manejo clínico, ao reclassificar indivíduos com endocardite provável como endocardite rejeitada ou confirmada.
- A idade acima de 74 anos e sexo masculino foram identificados como fatores de risco para maior letalidade em pacientes com endocardite confirmada.

## 11 Bibliografia

- 1) LO PRESTI S et al. Multimodality imaging in prosthetic valve endocarditis. **World Journal of W J C Cardiol.** 2021 August 26; 13(8): 254-270.
- 2) GOMES A et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. **Lancet Infect Dis** 2017; 17: e1-e14 [PMID: 27746163 DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30141-4.
- 3) DAMASCO, P.V. et al. Epidemiological and clinical profile of infective endocarditis at a Brazilian tertiary care center: an eight-year prospective study. **Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine** Vol.:52:e2018375: 2019 doi: 10.1590/0037-8682-0375-2018.
- 4) DAMASCO, P.V. et al. Infective endocarditis in Rio de Janeiro, Brazil: a 5-year experience at two teaching hospitals. **Springer-Verlag Berlin Heidelberg.** 17 June 2014.
- 5) THOMAS J CAHILL, BERNARD D PRENDERGAST. Infective endocarditis. **Lancet** 2016; 387: 882–93. September 2, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00067-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00067-7).
- 6) RESENDE, P. et al. In-hospital Outcomes of Infective Endocarditis from 1978 to 2015: Analysis Through Machine-Learning Techniques. **CJC Open.** 2021. Sep 11;4(2):164-172. doi: 10.1016/j.cjco.2021.08.017. eCollection 2022 Feb.
- 7) PARK, L.P. et al. Validated Risk Score for Predicting 6-Month Mortality in Infective Endocarditis. **J Am Heart Assoc.** 2016;5:e003016 doi: 10.1161/JAHA.115.003016.
- 8) FLAVIO TARASOUTCHI et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias – 2020. **Arq Bras Cardiol.** 2020; 115(4):720-775.
- 9) GILBERT HABIB et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. **European Heart Journal.** 2015; 36, 3075–3123 doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
- 10) F. KATE GOULD et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. **J Antimicrob Chemother** 2012; 67: 269 –289 doi:10.1093/jac/dkr450 Advance Access publication 14 November 2011.
- 11) BRAUNWALD, EUGENE. **Tratado de Doenças Cardiovasculares.** Tradução da 10ª edição. Editora Elsevier Ltda – Rio de Janeiro, São Paulo, 2018.
- 12) PINHEIRO, I.C. et al. Endocardite infecciosa com ecocardiograma negativo: uma série de casos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** Volume 115, Nº 5, Suplemento 2, Novembro 2020.

- 13) CARVALHEIRA, N. C. et al. Ruptura de cúspide em prótese mitral biológica: um sinal de alerta. **International Journal of Cardiovascular Sciences**. 2020;33(Suppl A) 37º Congresso de Cardiologia da SOCERJ | Temas Livre. DOI: 10.36660/ijcs.20200276.
- 14) GARCIA, R. R. et al. Embolia cerebral recorrente associada a fungemia: o papel da cintilografia com leucócitos marcados. **International Journal of Cardiovascular Sciences**. 2020;33(Suppl A) 37º Congresso de Cardiologia da SOCERJ | Temas Livre. DOI: 10.36660/ijcs.20200276.
- 15) ALVES, K. C. A. et al. Endocardite infecciosa de válvula protética: e quando o ecocardiograma for inconclusivo? **International Journal of Cardiovascular Sciences**. 2020;33(Suppl A) 37º Congresso de Cardiologia da SOCERJ | Temas Livre. DOI: 10.36660/ijcs.20200276.
- 16) DAMLIN, A. et al. Associations between echocardiographic manifestations and bacterial species in patients with infective endocarditis: a cohort study. **BMC Infect Dis**. 2019 Dec 16;19(1):1052. doi: 10.1186/s12879-019-4682-z.
- 17) BERGE, A. et al. Risk for Endocarditis in Bacteremia With Streptococcus Like Bacteria: A Retrospective Population-Based Cohort Study. **Open Forum Infect Dis**. 2019 Oct 4;6(10):ofz437. doi: 10.1093/ofid/ofz437. eCollection 2019 Oct.
- 18) BERGE, A. et al. The DENOVA score efficiently identifies patients with monomicrobial Enterococcus faecalis bacteremia where echocardiography is not necessary. **Infection**. 2019 Feb;47(1):45-50. doi: 10.1007/s15010-018-1208-3. Epub 2018 Sep 3.
- 19) MASKARINEC, S. A. et al. The Risk of Cardiac Device-Related Infection in Bacteremic Patients Is Species Specific: Results of a 12-Year Prospective Cohort. **Open Forum Infect Dis**. 2017 Jun 21;4(3):ofx132. doi:10.1093/ofid/ofx132. eCollection 2017 Summer.
- 20) OESTERGAARD, L. B. The associations between socioeconomic status and risk of Staphylococcus aureus bacteremia and subsequent endocarditis – a Danish nation wide cohort study. **BMC Infect Dis**. 2017; 17: 589. Published online 2017 Aug 25. doi: 10.1186/s12879-017-2691-3
- 21) VOS, F.J. et al. Endocarditis: effects of routine echocardiography during Gram-positive bacteraemia. **Neth J Med**. 2011 Jul-Aug;69(7):335-40.
- 22) FOONG, K. S. et al. Risk factors predicting Candida infective endocarditis in patients with candidemia. **Med Mycol**. 2020 Jul 1;58(5):593-599. doi:10.1093/mmy/myz104.
- 23) ALI, M. et al. Contrasting Utility of Echocardiography in Suspected Endocarditis Caused by Staphylococcus aureus (SAB) and Non-HACEK Gram Negative Bacteria (GNB) at Waitemata District Health Board (WDHB). **Heart, Lung and Circulation**. 2019 Published by Elsevier Ltd. P 43. Volume 28. Suplemento 1. S 32. Acesso em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2019.05.082>

- 24) CHELA, H. K. et al. Approach to Positive Blood Cultures in the Hospitalized Patient: A Review. **Mo Med**. 2019 Jul-Aug;116(4):313-317. PMID: 31527981; PMCID: PMC6699810.
- 25) FERNÁNDEZ-CRUZ, A. et al. The search for endocarditis in patients with candidemia: a systematic recommendation for echocardiography? A prospective cohort. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. 2015 Aug;34(8):1543-9. doi: 10.1007/s10096-015-2384-z. Epub 2015 May 13.
- 26) WANG, A. MD; GACA, J. G. MD; CHU, V. H. MD, MHS. Management Considerations in Infective Endocarditis A Review. **JAMA**. 2018 Jul 3;320(1):72-83. doi: 10.1001/jama.2018.7596.
- 27) MARINO, B. C. et al. Análise dos casos de endocardite infecciosa em um hospital terciário. **Revista Médica de Minas Gerais** 2014; 24(2): 160-166. DOI: 10.5935/2238-3182.20140047.
- 28) SARIC, M. et al. 2016 ASE Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. **Journal of the American Society of Echocardiography** (January 2016). 0894-7317 doi.org/10.1016/j.echo.2015.09.011
- 29) CAHILL, T. J. et al. Challenges in Infective Endocarditis. **J Am Coll Cardiol**. 2017 Jan 24;69(3):325-344. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.066.
- 30) MAHMOOD, M. et al. Meta-analysis of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of infective endocarditis. **Journal of Nuclear Cardiology** 2017. Jun;26(3):922-935. doi: 10.1007/s12350-017-1092-8. Epub 2017 Oct 30.
- 31) KAMANI, C. H. et al. Diagnostic Performance of 18F-FDG PET/CT in Native Valve Endocarditis: Systematic Review and Bivariate Meta-Analysis. **Diagnostics** 2020, 10, 754; doi:10.3390/diagnostics10100754.
- 32) SLART, R. H. J. A. et al. Procedural recommendations of cardiac PET/CT imaging: standardization in inflammatory-, infective-, infiltrative-, and innervation (4Is)-related cardiovascular diseases: a joint collaboration of the EACVI and the EANM. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging** 2021 Apr;48(4):1016-1039. doi: 10.1007/s00259-020-05066-5. Epub 2020 Oct 27.
- 33) AMRAOUI, S. et al. Accuracy of Positron Emission Tomography as a Diagnostic Tool for Lead Endocarditis: Design of the Prospective Multicentre ENDOTEP Study. **European Cardiology Review**, 2016 Aug;11(1):25-28. doi: 10.15420/ecr.2016:6:2.
- 34) FOWLER, V. G. et al. The 2023 Duke-ISCVID Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. **Clin Infect Dis**. 2023 May 4;ciad271. doi: 10.1093/cid/ciad271.

## 12 Anexo 1: instrumento de coleta de dados

### Dados de identificação do paciente

1. Nome: \_\_\_\_\_
2. Idade: \_\_\_\_\_
3. Número do prontuário: \_\_\_\_\_
4. Data de nascimento: \_\_\_\_\_
5. Data da internação: \_\_\_\_\_
6. Data do Desfecho: \_\_\_\_\_
7. Data da coleta de dados: \_\_\_\_\_
8. Sexo: ( ) 1 masculino; 2 feminino

### Dados clínicos

9. DM: ( ) 1 Sim; 0 não; 99 não informado
10. HIV: ( ) 1 Sim; 0 não; 99 não informado
11. Câncer ativo: ( ) 1 Sim; 0 não; 99 não informado
12. Uso de medicamento imunossupressor: ( ) 1 Sim; 0 não; 99 não informado
13. DRC em HD? ( ) 1 Sim; 0 não; 99 não informado/não se aplica.
14. Uso de drogas ilícitas de qualquer tipo? ( ) 1 Sim; 0 Não; 99 não informado
15. Endocardite infecciosa prévia? ( ) 1 Sim; 0 não; 99 não informado
16. Marca-passo ou CDI: ( ) 1 Sim; 0 não; 99 não informado/não se aplica.
17. Prótese valvar cardíaca: ( ) 1 Sim; 0 não; 99 não informado/não se aplica.
18. Prótese valvar cardíaca há mais de 12 meses? ( ) 1 Sim; 0 não; 99 não informado/não se aplica.
19. Posição da prótese: ( ) 1 Mitrál; 2 Aórtica; 3 Tricúspide; 4 Pulmonar

### Exames Complementares

20. Hemoculturas até 4 semana antes ou 1 semana depois do 1º exame de imagem positivo? ( ) 1 Positiva; 0 Negativa; 99 Não coletada
21. Microorganismos identificados nas hemoculturas? ( ) 0 sem microorganismo identificado; 1 Streptococcus do grupo viridans; 2 Streptococcus bovis (Gallolyticus); 3 Streptococcus pneumoniae; 4 Staphylococcus aureus; 5 Staphylococcus coagulase negativo; 6 Enterococcus faecalis; 7 Grupo HACEK; 8 Outros Gram negativos; 9 Outros Gram positivos; 10 fungos; 99 Não coletada
22. Especificar a espécie: \_\_\_\_\_ ou 0
23. Data das hemoculturas e germe respectivo: \_\_\_\_\_
24. Data completa do Ecocardiograma Transtorácico (dia/mês/ano com 4dígitos): \_\_\_\_\_ ou 0 se não realizado
25. No transtorácico, quais lesões suspeitas de endocardite na posição mitral? ( ) 0 sem lesão; 1 vegetação; 2 projeção filamentar ou filiforme; 3 abscesso para valvar; 4 perfuração e/ou rotura de folheto; 5 trombose de prótese; 6 deiscência de prótese; 7 rotura de cordoalha; 99 não informado/não se aplica.
26. No transtorácico, quais lesões suspeitas de endocardite na posição aórtica? ( ) 0 sem lesão; 1 vegetação; 2 projeção filamentar ou filiforme; 3 abscesso para valvar; 4 perfuração e/ou rotura de folheto; 5 trombose de prótese; 6 deiscência de prótese; 99 não informado/não se aplica.

27. No transtorácico, quais lesões suspeitas de endocardite na posição tricúspide? ( ) 0 sem lesão; 1 vegetação; 2 projeção filamentar ou filiforme; 3 abscesso para valvar; 4 perfuração e/ou rotura de folheto; 5 trombose de prótese; 6 deiscência de prótese; 7 rotura de cordoalha; 99 não informado/não se aplica.
28. No transtorácico, quais lesões na posição pulmonar? ( ) ( ) 0 sem lesão; 1 vegetação; 2 projeção filamentar ou filiforme; 3 abscesso para valvar; 4 perfuração e/ou rotura de folheto; 5 trombose de prótese; 6 deiscência de prótese; 99 não informado/não se aplica.
29. No transtorácico, em dispositivo intracardíaco quais as lesões suspeitas de endocardite? ( ) 0 sem lesão; 1 vegetação; 2 projeção filamentar ou filiforme; 99 não informado/não se aplica.
30. Data completa do Eocardiograma Transesofágico (dia/mês/ano com 4dígitos): \_\_\_\_\_ ou 01/01/0001 se não realizado
31. No transesofágico, quais lesões suspeitas de endocardite na posição mitral? ( ) 0 sem lesão; 1 vegetação; 2 projeção filamentar ou filiforme; 3 abscesso para valvar; 4 perfuração e/ou rotura de folheto; 5 trombose de prótese; 6 deiscência de prótese; 7 rotura de cordoalha; 99 não informado/não se aplica.
32. No transesofágico, quais lesões suspeitas de endocardite na posição aórtica? ( ) 0 sem lesão; 1 vegetação; 2 projeção filamentar ou filiforme; 3 abscesso para valvar; 4 perfuração e/ou rotura de folheto; 5 trombose de prótese; 6 deiscência de prótese; 99 não informado/não se aplica.
33. No transesofágico, quais lesões suspeitas de endocardite na posição tricúspide? ( ) 0 sem lesão; 1 vegetação; 2 projeção filamentar ou filiforme; 3 abscesso para valvar; 4 perfuração e/ou rotura de folheto; 5 trombose de prótese; 6 deiscência de prótese; 7 rotura de cordoalha; 99 não informado/não se aplica.
34. No transesofágico, quais lesões suspeitas de endocardite na posição pulmonar? ( ) 0 sem lesão; 1 vegetação; 2 projeção filamentar ou filiforme; 3 abscesso para valvar; 4 perfuração e/ou rotura de folheto; 5 trombose de prótese; 6 deiscência de prótese; 99 não informado/não se aplica.
35. No transesofágico, em dispositivo intracardíaco quais as lesões sugestivas de endocardite? ( ) 0 sem lesão; 1 vegetação; 2 projeção filamentar ou filiforme; 99 não informado/não se aplica.
36. Data completa da Cintilografia com leucócitos marcados (dia/mês/ano com 4dígitos): \_\_\_\_\_ ou 01/01/0001 se não realizado
37. Na cintilografia com leucócitos marcados, quais estruturas cardíacas acometidas? ( ) 0 sem estrutura acometida; 1 Mítral; 2 Aórtica; 3 Tricúspide; 4 Pulmonar; 5 Dispositivo intracardiaco; 6 outro padrão captação cardíaca; 99 não informado/não se aplica.
38. Data completa do PET-CT (dia/mês/ano com 4dígitos): \_\_\_\_\_ ou 01/01/0001 se não realizado
39. No PET-CT, quais estruturas cardíacas acometidas? ( ) 0 sem estrutura acometida; 1 Mítral; 2 Aórtica; 3 Tricúspide; 4 Pulmonar; 5 Dispositivo intracardiaco; 6 outro padrão captação cardíaca; 99 não informado/não se aplica.
40. Realizada cirurgia cardíaca na mesma internação? ( ) 1 Sim; 0 Não; 99 não informado/não se aplica
41. Data completa da cirurgia (dia/mês/ano com 4dígitos): \_\_\_\_\_ ou 01/01/0001 se não realizado

### **Seguimento clínico após investigação complementar**

42. Endocardite infecciosa confirmada no relato de prontuário? ( ) 1 Sim; 0 Não;  
99 não informado/não se aplica
43. Qual desfecho do paciente? ( ) 1 óbito; 2 alta hospitalar

## **13 Anexo 2: orientações de preenchimento do instrumento de coleta de dados**

### **Dados de identificação do paciente**

1 a 8) Preencher conforme cadastrado no prontuário eletrônico, consultando a “folha de rosto”

2) Idade: Data da internação – data de nascimento

6) Tempo de internação: Data do desfecho – Data da internação

### **Dados clínicos**

9 a 28) As evoluções do dia da admissão, do 1º dia útil após admissão (em caso de internações em feriados e finais de semana), do dia de solicitação do exame de imagem, dia da alta e sumário de alta devem ser obrigatoriamente consultadas. Caso essas datas estejam incompletas, os demais dias de internação também podem ser consultados.

9) Considerar como DM (diabetes mellitus): o diagnóstico relatado em prontuário ou o uso de hipoglicemiante oral ou injetável. Quando não houver relato sobre diabetes, classificar como “não informado”.

10) Considerar como HIV ou AIDS/SIDA: o diagnóstico ou o uso de TARV relatados em prontuário. Quando não houver relato sobre HIV, classificar como “não informado”.

11) Considerar como câncer: o relato de cânceres sólidos ou não em prontuário, exceto câncer de pele não melanoma, incluído neoplasias hematológicas. Quando não houver relato sobre neoplasias, classificar como “não informado”.

12) Considerar como imunossupressor: uso de corticoide por mais de dez dias (em qualquer dose), quimioterápicos e imunomoduladores

14) Preencher de acordo com o relato de uso de drogas ilícitas de qualquer tipo (venosa ou inalatória) em prontuário (por exemplo: cocaína, crack, heroína ou opioide).

16) Considerar como presença de marca-passo ou CDI (cardiodesfibrilador implantável): o relatado do dispositivo em prontuário. Quando não houver relato sobre dispositivo cardíaco, classificar como “não informado”.

17, 18 e 19) Considerar apenas relatos de próteses valvares em prontuário, definir o tempo (> 12 meses?), e a posição da prótese (qual válvula). Em caso de mais de uma prótese marcar mais de uma alternativa.

### **Exames Complementares**

20 a 23) Preencher com dados das evoluções em prontuário eletrônico (avaliando no mínimo a 1ª evolução, evolução do 1º dia útil, evolução da data do exame complementar ou 48h antes dele, sumário de alta) e sempre que possível incluir os laudos das culturas.

24 a 39) Considerar apenas as lesões endocárdicas sugestivas de endocardite, como projeção filamentar, vegetação, abscesso, rotura de folheto, deiscência ou trombose de próteses. Não considerar calcificações, espessamento inespecíficos ou alterações ditas como crônicas ou degenerativas. Retirar dados das evoluções e dos laudos de cada exames de imagem.

28 e 34) Se houver descrição de valva pulmonar não visualizada, marcar 99 (não se aplica/não informado)

29, 35, 37 e 39) Se não citar marca-passo ou CDI, considerar ausência de lesões e marcar 0.

40 a 41) Retirar dados da última evolução e do sumário de alta.

### **Seguimento clínico após investigação complementar**

42 e 43) Retirar dados descritos na última evolução em prontuário e no sumário de alta.