



**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO DE JANEIRO**

**INSTITUTO DO CORAÇÃO  
EDSON SAAD**

**ÍISIS DA CAPELA PINHEIRO**

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

**RIO DE JANEIRO**

**Outubro 2023**

**Mestranda: Ísis da Capela Pinheiro**

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

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Édson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do grau de Mestre em Cardiologia.

Orientadores:

Prof. Nelson Albuquerque de Souza e Silva

Prof<sup>a</sup>. Lúcia Helena Alvares Salis

Prof. Roberto Muniz Ferreira

**Rio de Janeiro  
Outubro de 2023**

P654u

Pinheiro, Ísis da Capela  
O USO DA MEDICINA NUCLEAR NO DIAGNÓSTICO DA  
ENDOCARDITE INFECCIOSA: ANÁLISE RETROSPECTIVA DE  
PACIENTES INTERNADOS EM DOIS HOSPITAIS DO RIO DE  
JANEIRO DE 2018 A 2021. / Ísis da Capela Pinheiro.  
- Rio de Janeiro, 2023.  
97 f.

Orientador: Roberto Muniz Ferreira.  
Coorientador: Nelson Albuquerque de Souza Silva.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do  
Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia), 2023.

1. Endocardite Infecciosa. 2. Medicina Nuclear.  
3. PET-CT. 4. Cintilografia com Leucócitos marcados.  
I. Ferreira, Roberto Muniz , orient. II. Silva,  
Nelson Albuquerque de Souza, coorient. III. Título.

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

Ísis da Capela Pinheiro

**ORIENTADORES:**

Prof. Nelson Albuquerque de Souza e Silva

Prof<sup>a</sup>. Lúcia Helena Alvares Salis

Prof. Roberto Muniz Ferreira

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Édson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do grau de Mestre em Cardiologia.

Aprovada por:

-----  
Presidente, Prof. Dr. Paolo Blanco Villela

-----  
Prof. Dr. Claudio Querido Fortes

-----  
Prof. Dr. Paulo Henrique Rosado de Castro

-----  
Prof<sup>a</sup>. Dra. Christina Grune De Souza e Silva

-----  
Prof. Dr. Plínio Resende do Carmo Junior

**Rio de Janeiro  
Outubro de 2023**

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais **Rita Josélia e Luiz Antônio**, que antes de tudo me deram a vida, e na sequência toda a estrutura necessária para ser uma pessoa completa e realizar grandes sonhos. Ela sempre foi meu maior exemplo de perseverança, força e determinação, me ensinou a enfrentar tempestades sem recuar e a escolher uma profissão que eu amasse, independente de qual fosse. Ele nunca me deixou esquecer que tranquilidade, paciência e resignação são virtudes essenciais para compor um ser mais humano. Ambos me mostraram que a vida vai além da profissão e que o caráter e o amor devem transbordar em todos os seus aspectos.

Aos meus padrinhos **Izabel Cristina e Sylvio**, que sempre me mostraram o significado mais caloroso de família, união e aconchego.

Às minhas primas **Danielle, Marcelle e Isabelle** que são como as irmãs que eu não tive, desde às brigas bobas, ao apoio nos momentos difíceis, até aos passos de dança sincronizadas nas festas de família.

À minha avó **Alice**, que sempre me acolheu de todas as formas possíveis, desde a batata frita que ela fazia para o lanche na minha infância, até às revistas que ela comprava na banca de jornal para me incentivar a fazer os deveres de casa da escola.

Às amigas **Thaysa, Livia e Massami** que inúmeras vezes compreenderam ausências ou ouviram desabafos, mas que sempre me ajudaram a recuperar as forças e me impulsionaram a seguir no meu objetivo.

Aos colegas de residência em cardiologia **Keiko, Carlos Eduardo, André e João**, que acompanharam o início desse sonho na cardiologia e com os quais construí memórias inesquecíveis.

Aos chefes e amigos **Salomon Israel e Pedro Paulo Sampaio**, autores dos melhores conselhos, os quais além de contribuir enormemente para o meu aprimoramento em

ecocardiografia e cardiologia, respectivamente, sempre me ajudaram a conciliar a rotina entre trabalho, mestrado e vida pessoal, de forma mais leve.

Aos **colegas médicos e à equipe multidisciplinar** com a qual tenho o prazer de trabalhar no HUCFF, no Samaritano Botafogo e na São Vicente da Gávea. Vocês apenas confirmam, todos os dias, que nada se constrói sozinho, principalmente um cuidado de qualidade.

Aos **pacientes**, que sempre foram fonte inesgotável de energia e motivação para buscar o meu aprimoramento como médica, mesmo quando o cansaço parecia um adversário à altura.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus professores e orientadores, **Nelson Albuquerque de Souza e Silva, Lúcia Helena Alvares Salis e Roberto Muniz Ferreira**, pela parceria, pela credibilidade, pelo carinho, pela paciência, mas principalmente pelas críticas! Além do seu brilhantismo e da minha enorme admiração, vocês três foram escolhidos por um motivo principal: dificilmente eu encontraria um desafio maior e mais construtivo nessa jornada acadêmica. Ainda me lembro da minha dedicatória quanto concluí a residência em cardiologia e nela eu dizia que mais do que médicos e pesquisadores, vocês formam pessoas e ensinam sobre a vida. Repito aqui essas palavras com um pequeno adendo: vocês formam pessoas **COMPLEXAS E ADAPTATIVAS**, o que hoje considero uma das mensagens mais importantes dessa dissertação. Obrigada por não me permitirem concluir esse desafio com menos do que eu poderia desenvolver e apresentar.

Aos ex-alunos e agora médicos **Vitor Deriquehem de Araujo Silva e Lucas Ferreira de Oliveira**, e aos futuros médicos **Alysson Selton Santiago, Rebeca Maria Gomes Guimarães Alves e Ana Glória Bucar Brito** pela dedicação, disponibilidade e responsabilidade na coleta de dados. Sem a sua colaboração esse trabalho não seria possível, vocês foram essenciais!

Aos **professores e médicos do serviço de Clínica Médica e Cardiologia do HUCFF**, com os quais agora tenho o prazer de trabalhar, que me inspiraram nessa trajetória e contribuíram para a minha formação profissional desde a graduação, passando pelas residências, até o mestrado. Em especial: **Plínio Resende, Claudio Querido, Marcelo Iório, Paolo Villela, Andrea Alencar e Cristina Almeida**.

À **equipe de ecocardiografia do hospital Samaritano Botafogo**, que por diversas vezes me ajudou a conciliar rotinas, sobreavisos e mestrado, tornando a administração desse projeto possível. Sem a parceria de vocês seria impossível. Em especial à minha queira amiga e grande exemplo, **Mariana James**, com a qual tenho o prazer e a felicidade de compartilhar as minhas sextas-feiras, que facilmente se tornaram o melhor dia da semana.

Às secretárias do serviço de cardiologia do HUCFF **Heloíse e Aline**, e ao ex-secretário da pós-graduação **Henry**, que sempre foram extremamente disponíveis e solícitos em organizar o processo burocrático.

Ao **HUCFF e à UFRJ**, que sem dúvidas posso chamar de lar. Meu vínculo a essas instituições se estabeleceu no 3º ano do ensino médico, durante uma visita guiada proporcionada pelo meu antigo colégio CAP-UERJ. Desde a primeira palestra assistida no Campus, não tive mais dúvidas sobre a escolha da medicina ou da instituição no vestibular. Os primeiros anos de faculdade confirmaram essa opção, que se manteve ao longo de toda a minha formação. Mais uma vez no mestrado, a UFRJ reafirmou a sua importância na minha vida e cumpriu com seu papel. Transformou uma médica pouco experiente e muitas vezes impetuosa, não apenas em uma profissional melhor, mas também em cidadã mais madura e centrada. Por tanto, obrigada "Fundão"! A você, faço questão de retribuir na prática, proporcionando a outros alunos o mesmo ensino de excelência que me foi garantido.



## RESUMO

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

Ísis da Capela Pinheiro

**ORIENTADORES:** Prof. Nelson Albuquerque de Souza e Silva  
Prof<sup>a</sup>. Lúcia Helena Alvares Salis  
Prof. Roberto Muniz Ferreira

Resumo da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Édson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do grau de Mestre em Cardiologia.

**Introdução:** A endocardite infecciosa (EI) é uma enfermidade de alta letalidade ainda frequente no Brasil. Seu prognóstico é diretamente influenciado pelo manejo clínico adequado. Na tentativa de otimizar seu processo diagnóstico, os exames de medicina nuclear foram incorporados aos critérios definidores da doença desde 2015.

**Objetivos:** Avaliar a concordância entre os resultados dos exames de medicina nuclear e ecocardiografia em uma série de casos de pacientes com suspeita da doença e diagnóstico indefinido pela análise ecocardiográfica, internados em dois hospitais de referência do Rio de Janeiro entre 2018 e 2021.

**Métodos:** Foi realizada a análise retrospectiva de uma série de casos de pacientes com suspeita de EI, os quais realizaram cintilografia com leucócitos marcados (CLM) ou tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) entre 1º de Janeiro de 2018 e 31 de Dezembro de 2021. O coeficiente Kappa foi utilizado para avaliar a concordância entre os dois grupos de exames de imagem.

**Resultados:** Foram avaliados no total 188 exames de medicina nuclear. Desses, foram selecionados 85 exames (28 PET-CT e 57 CLM) de 76 pacientes que constituíram a população do estudo. A média da idade dos pacientes analisados foi de 63,8 anos; 51,3% eram do sexo feminino; 15,8% tinham prótese valvar; e 10,5% tinham dispositivos intracardíacos. Dos 76 indivíduos incluídos no estudo, 28 (36,8%) foram diagnosticados com EI, 48 (63,2%) realizaram apenas CLM, 19 (25%) realizaram apenas PET-CT e 9 (11,8%) realizaram ambos. Entre os 68 pacientes submetidos à exames de ecocardiografia, 35,3% tiveram alguma alteração sugestiva de endocardite. Já entre os 76 que fizeram exames de medicina nuclear, 23,7% tiveram resultados positivos. Na análise

de concordância entre os dois grupos de imagem nos pacientes com EI foi encontrado valor negativo de kappa (- 0,44), o que sugeriu um predomínio de discordância entre os métodos. Tal padrão se manteve, independente da presença (-0,40) ou não (-0,39) de dispositivos intracardíacos ou próteses valvares. Os exames de medicina nuclear reclassificaram 28,6% dos casos de “endocardite possível” em “endocardite confirmada”.

**Conclusão:** Foi encontrada uma baixa concordância entre os exames de ecocardiografia e medicina nuclear na avaliação de pacientes com diagnóstico indefinido de EI. Em aproximadamente um terço dos casos suspeitos da doença, cujo diagnóstico foi inconclusivo pela ecocardiografia, os exames de medicina nuclear mudaram o manejo clínico, ao reclassificarem indivíduos com endocardite provável como endocardite rejeitada ou confirmada.

**Palavras-chave:** Endocardite Infecciosa; Medicina Nuclear; PET-CT; Cintilografia com leucócitos marcados.

## ABSTRACT

### THE USE OF NUCLEAR MEDICINE IN THE DIAGNOSIS OF INFECTIVE ENDOCARDITIS: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF PATIENTS ADMITTED TO TWO HOSPITALS IN RIO DE JANEIRO FROM 2018 TO 2021.

Ísis da Capela Pinheiro

**ORIENTADORES:** Prof. Nelson Albuquerque de Souza e Silva  
Prof<sup>a</sup>. Lúcia Helena Alvares Salis  
Prof. Roberto Muniz Ferreira

*Abstract* da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Édson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do grau de Mestre em Cardiologia.

**Introduction:** Infective endocarditis (IE) is a lethal disease still frequent in Brazil. Its prognosis is directly influenced by appropriate clinical management. In an attempt to optimize the condition's diagnostic process, nuclear medicine tests have been incorporated into the defining criteria of the disease since 2015.

**Objectives:** To evaluate the agreement between nuclear medicine exams and echocardiography results in a series of cases of patients with suspected disease and undefined diagnosis by echocardiographic analysis, hospitalized in two reference hospitals in Rio de Janeiro between 2018 and 2021.

**Methods:** We performed a retrospective analysis of a series of patients with suspected IE, who underwent radiolabelled leukocytes (SPECT/CT) or positron emission computed tomography (PET/CT) between January 1st, 2018 and December 31st, 2021. Kappa coefficient was used to evaluate the agreement between the two groups of imaging tests.

**Results:** A total of 188 nuclear medicine exams were evaluated. Eighty-five of these (28 PET-CT and 57 CLM) were selected from 76 patients, who composed the study population. The mean age was 63.8 years, 51.3% were female, 15.8% had prosthetic valves and 10.5% had cardiac devices. In the 76 individuals analyzed, 28 (36.8%) were diagnosed with IE, 48 (63.2%) underwent only SPECT/CT, 19 (25%) performed only PET/CT and 9 (11.8%) performed both. In the analysis of agreement between the two imaging groups in patients with IE, a negative kappa value (-0.44) was found, which suggested a predominance of disagreement between the methods. This pattern was maintained regardless of the presence (-0.40) or not (-0.39) of cardiac devices or

prosthetic valves. Nuclear medicine exams reclassified 28.6% of cases identified as "possible endocarditis" into "confirmed endocarditis".

**Conclusion:** A low agreement was found between echocardiography and nuclear medicine in the evaluation of patients with an unclear diagnosis of IE. Nuclear medicine imaging changed the clinical management by reclassifying individuals with probable endocarditis as rejected or confirmed in approximately one third of cases.

**Keywords:** Infective Endocarditis; Nuclear Medicine; PET/CT; radiolabelled leukocytes.

## SUMÁRIO

I. Lista de Figuras	13
II. Lista de Tabelas	14
III. Lista de Abreviaturas e Siglas	15
1. Introdução e revisão de literatura	17
1.1 Epidemiologia	17
1.2 Fisiopatologia	17
1.3 Definição	18
1.4 Diagnóstico	18
1.4.1 A importância dos exames de imagem no diagnóstico	22
1.4.2 Comparação entre ecocardiografia e medicina nuclear	22
1.4.3 As particularidades dos exames de medicina nuclear	25
1.4.4 Aspectos microbiológicos	26
1.4.5 Aspectos prognósticos	27
2. Justificativa	29
3. Objetivos	31
3.1 Principais	31
3.2 Secundários	31
4. Métodos	32
4.1 Modelo de estudo	32
4.2 População de estudo	32
4.3 Identificação dos pacientes	32
4.4 Fontes de coleta de dados	32
4.5 Critérios de inclusão	33
4.6 Critérios de exclusão	33
4.7 Descrição do Estudo	33
4.8 Análise estatística	34
5. Aspectos bioéticos	35
6. Resultados	36
6.1 Dados Gerais do estudo	36
6.2 Pacientes com Endocardite Infecçiosa	38
6.3 Pacientes sem Endocardite Infecçiosa	40

6.4 Análise de concordância dos exames de imagem _____	41
6.5 Análise de Subgrupos _____	43
6.6 Análise de Letalidade _____	44
7. Discussão _____	45
8. Limitações do Estudo _____	51
9. Perspectivas Futuras _____	53
10. Conclusão _____	57
11. Bibliografia _____	58
12. Anexos _____	61
12.1 Anexo 1: Instrumento de coleta de dados _____	61
12.2 Anexo 2: Orientações de preenchimento do instrumento de coleta de dados _____	64
12.3 Anexo 3: Parecer do CEP HUCFF / UFRJ _____	66
12.4 Anexo 4: Parecer do CEP Pró-cardíaco (Hospital Samaritano Botafogo) _____	70
13. Artigo submetido à publicação _____	76

## I. LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: 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 \_\_\_\_\_ 24
- Figura 2: Imagem de captação focal na tomografia por emissão de pósitrons em topografia mitral, de uma paciente com hemoculturas negativas e ruptura de folheto (ao ecocardiograma) de prótese valvar biológica implantada 14 anos antes \_\_\_\_\_ 24
- Figura 3: Fluxograma geral do estudo \_\_\_\_\_ 37
- Figura 4: Distribuição dos germes identificados entre as hemoculturas positivas por percentual \_\_\_\_\_ 38
- Figura 5: Conjugação das imagens adquiridas pela tomografia e pela emissão de pósitrons \_\_\_\_\_ 54

## II. LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Critérios diagnósticos para Endocardite Infecciosa pela ESC 2015 _____	20
Tabela 2: Definição de Endocardite Infecciosa de acordo com os critérios de Duke Modificados pela ESC em 2015 _____	21
Tabela 3: Características de base dos pacientes com suspeita de endocardite _____	36
Tabela 4: Distribuição das características clínicas dos pacientes com endocardite confirmada ou não _____	39
Tabela 5: Análise dos pacientes com EI relatada em prontuário (n=28) pelos critérios da ESC de 2015 _____	40
Tabela 6: Resultados dos exames de ecocardiografia e medicina nuclear compatíveis com o diagnóstico de endocardite infecciosa _____	41
Tabela 7: Concordância entre os exames de ecocardiografia e medicina nuclear para o diagnóstico da endocardite infecciosa _____	42
Tabela 8: Percentual de exames com alterações sugestivas de endocardite conforme a estrutura cardíaca acometida _____	43
Tabela 9: Variáveis clínicas associadas a letalidade intra-hospitalar _____	44



### III. LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASE: Sociedade Europeia de Ecocardiografia

CDI: Cardiodesfibrilador implantável

CEP: Conselho de ética e pesquisa

CLM: Cintilografia com leucócitos marcados

CT-scan: Tomografia computadorizada

DRC: Doença renal crônica

DRC em HD: doença renal crônica em hemodiálise

Eco: ecocardiograma

ECOTE: Ecocardiografia transesofágica

ECOTT: Ecocardiografia transtorácica

EI: Endocardite infecciosa

ESC: Sociedade Europeia de Cardiologia

EUA: Estados Unidos da América

FDG-PET scan: Tomografia por emissão de pósitrons

HACEK: Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus aphrophilus, Haemophilus paraphrophilus, Haemophilus influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae e Kingella denitrificans.

HD: Hemodiálise

HIV: Vírus da imunodeficiência humana.

HSB: Hospital Samaritano Botafogo

HUCFF: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

Medview: sistema de prontuário eletrônico do Hospital Samaritano Botafogo.

MN: medicina nuclear

PET-CT: Tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada

ProntHU: sistema de prontuário eletrônico do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

SBL: Streptococcus like bacteria

SESTAMIBI-99mTc: Sestamibi marcado com Tecnécio 99m

SUS: Sistema único de saúde

TAVI: Implante percutâneo da válvula aórtica

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

UFRJ: Universidade Federal do Rio de Janeiro

FDG18F: Fluordesoxiglicose

HMPAO99mTc: Tecnécio-99m hexametilpropilenoaminooxima

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

## **1.1 Epidemiologia**

A endocardite infecciosa (EI) é uma doença de alta letalidade e de alta mortalidade. Ela 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 abertura, quanto por intervenção percutânea (TAVI). Da mesma forma, o uso de dispositivos intracardíacos implantáveis, como marca-passo e cardiodesfibriladores implantáveis (CDI) também se expandiu. Com isso, a endocardite de prótese e dispositivos vem em curva ascendente.<sup>1</sup>

Cerca de 20 a 30% dessas infecções, atualmente, correspondem a infecções de prótese valvar.<sup>1</sup> Isso gerou uma importante mudança no perfil epidemiológico da doença, que deixou de ser uma infecção comunitária para se tornar nosocomial. Em países em desenvolvimento como o Brasil, a mortalidade intra-hospitalar chega a 36%, como apontado em uma coorte do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), no Rio de Janeiro de 1978 a 2015.<sup>5</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>6</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>6</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 à medida que dificulta a penetração dos antibióticos e sua ação bactericida ou fungicida direta.<sup>6</sup>

A vegetação infectada cresce e pode causar tanto a destruição da estrutura valvar local, quanto sintomas inflamatórios sistêmicos, pela ativação imune, e fenômenos embólicos, pela liberação de aglomerados de proteínas, bactérias ou fungos. 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.<sup>6</sup>

### **1.3 Definição**

A EI é caracterizada pela infecção do endotélio cardíaco, envolvendo geralmente as válvulas do coração. Ela pode ocorrer 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>3-5;7-11</sup>

As manifestações clínicas são variáveis, podendo incluir sopro cardíaco novo, manifestações tromboembólicas, lesões cutâneas, febre de origem obscura e hemoculturas persistentemente positivas.<sup>3-5;7-11</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 grande leque de diagnósticos diferenciais e dificulta a sua identificação. Por isso, o desafio em estabelecer a real incidência da doença. Na tentativa de melhorar a sua definição, foram descritos os critérios de Duke em 1994, 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 utilizados 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. 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.<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 burnetii*.<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 (CLM) ou na tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada (PET-CT).<sup>9</sup>

**Tabela 1: Critérios diagnósticos para Endocardite Infecciosa pela ESC 2015.**

<b>Critérios Maiores</b>
<p><b>1. Hemoculturas positivas para Endocardite Infecciosa</b></p> <p>1.1. Microorganismo típico, consistente com Endocardite Infecciosa em 2 amostras de hemoculturas separadas:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Streptococcus</i> do grupo Viridans, <i>Streptococcus gallolyticus</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 Infecciosa</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 das diretrizes de 2015 da Sociedade Européia de Cardiologia (ESC): *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 3 critérios menores são encontrados, diz-se que a doença é possível, mas não confirmada. Por outro lado, quando os sintomas se resolvem com menos de 4 dias de antibioticoterapia; quando não são encontradas evidências histopatológicas no material cirúrgico analisado; quando um diagnóstico alternativo é confirmado; ou quando os quesitos de EI possível não são preenchidos, a suspeita é rejeitada (tabela 2).<sup>9</sup>

**Tabela 2: Definição de Endocardite Infecciosa de acordo com os critérios de Duke Modificados pela ESC em 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 da diretriz de 2015 da Sociedade Européia de Cardiologia (ESC): *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 EI confirmada não são completamente preenchidos, configurando apenas endocardite suspeita.<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>

Tendo em vista as limitações da ecocardiografia e dos critérios de Duke, pacientes portadores de próteses valvares ou dispositivos intracardíacos, em fase precoce de pós-operatório e com hemoculturas negativas tornaram-se desafiadores, inclusive para a análise seriada desses exames.<sup>16</sup> Assim, foi necessária a associação de imagens alternativas e que complementassem a investigação nesses casos de diagnóstico difícil, mas com alta suspeita clínica. A medicina nuclear foi incorporada à diretriz da ESC de 2015 nesse contexto.<sup>9</sup>

A CLM e o PET-CT passaram a integrar os critérios maiores no diagnóstico da doença.<sup>9;12-15</sup> Entre esses exames, a CLM tem menor resolução espacial e é mais específica, porém menos sensível para EI do que o PET-CT.<sup>9</sup> A tomografia cardíaca também foi acrescentada como uma quarta opção de imagem, mas é pouco utilizada na prática clínica no Brasil devido à dificuldade técnica na sincronização dos batimentos cardíacos. Ainda assim, em alguns casos nenhum desses exames é capaz de mostrar a infecção da válvula cardíaca, sendo a suspeita de endocardite confirmada apenas após análise histopatológica do material cirúrgico.<sup>8-11</sup>

### **1.4.2 Comparação entre ecocardiografia e medicina nuclear**

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>17</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>17,18</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>17,18</sup>

De acordo com as recomendações da Sociedade Europeia de Ecocardiografia (ASE) de 2016, a sensibilidade do ecocardiograma transtorácico varia entre 62 e 79% para o diagnóstico de vegetações, com especificidade de 90%, já a sensibilidade e a especificidade do transesofágico são maiores que 90%.<sup>17;19</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>17</sup>

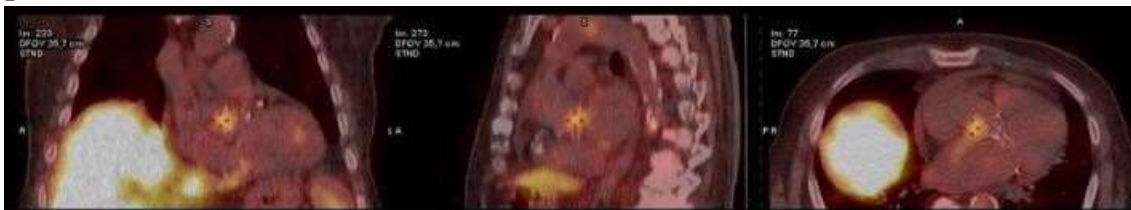
Em pacientes portadores de próteses valvares mecânicas em posição mitral o exame transtorácico gera sombra acústica sobre o átrio esquerdo, que é a estrutura mais posterior, prejudicando a sua análise. Os artefatos de imagem, nesses casos, podem dificultar a identificação de regurgitações transprotéticas ou paraprotéticas, assim como deiscências de suturas ou vegetações.<sup>17</sup> Já o exame transesofágico gera a imagem diretamente através do átrio esquerdo, permitindo melhor avaliação das estruturas posteriores, mas gera sombra sobre o ventrículo esquerdo, principalmente na incidência quatro câmaras, feita pelo esôfago médio.<sup>17</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>17;18</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. 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>17;18</sup>

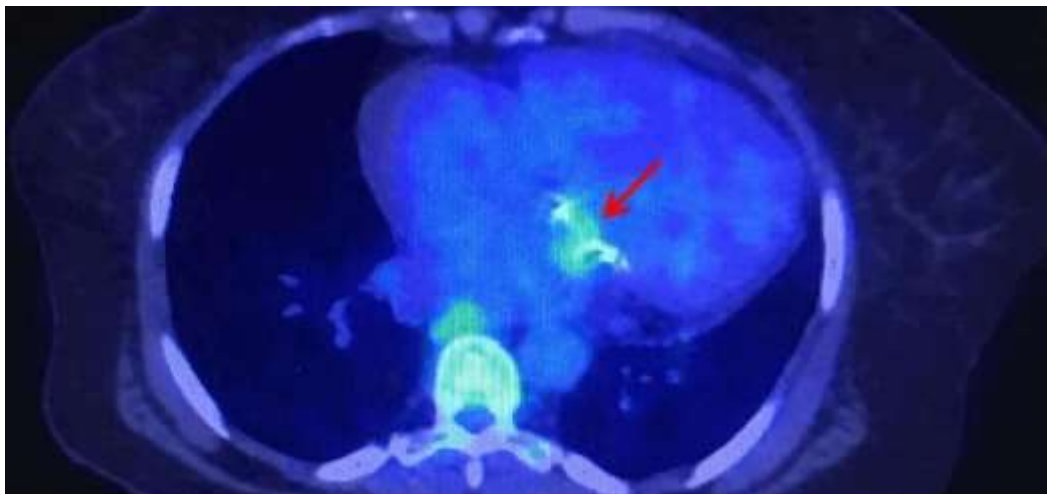
Por isso, o ecocardiograma, como todos os outros exames complementares, deve ser sempre analisado em conjunto com a história clínica do paciente e com a sua probabilidade pré-teste para infecção, que guiará o examinador a favor ou contra esse diagnóstico. As análises transtorácica e transesofágica são complementares, sendo ambas bastante específicas para o diagnóstico de endocardite infecciosa, porém a transesofágica é significativamente mais sensível.<sup>17</sup>

A CLM (figura 1) marca o local de migração dos leucócitos e o PET CT (figura 2) o metabolismo celular aumentado, caracterizando a inflamação nos tecidos. 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, estudo 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>20</sup>

**Figura 1: 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.**



**Figura 2: Imagem de captação focal na tomografia por emissão de pósitrons em topografia mitral, de uma paciente com hemoculturas negativas e ruptura de folheto (ao ecocardiograma) de prótese valvar biológica implantada 14 anos antes.**



A distribuição focal, heterogênea e perivalvar do radiotracer, no PET-CT (figura 2), 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>20</sup>

Uma metanálise 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>21</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>22</sup>

Entre as dificuldades no uso recorrente da medicina nuclear para o diagnóstico de endocardite de forma geral encontram-se: a pouca disponibilidade dos métodos fora dos centros de pesquisa ou dos hospitais universitários, o custo elevado dos materiais, a menor disponibilidade de profissionais treinados para a análise dos resultados e os preparos necessários para o exame.<sup>22</sup> O jejum inadequado impede a supressão do metabolismo cardíaco basal, que pode ser responsável por captação miocárdica elevada e homogênea no PET-CT, mascarando captações focais infecciosas.<sup>20</sup>

### **1.4.3 As particularidades 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 radiotracer o fluordesoxiglicose (FDG18F), 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 realça precisamente áreas infectadas, mas inflamadas. Para que essa marcação ocorra de forma eficaz é de extrema importância a dieta sem carboidratos e o jejum de no mínimo 8h para o exame, com intuito de aumentar a captação da glicose traçada pelos tecidos inflamados. A informação anatômica e morfológica é complementada pela tomografia computadorizada, que melhora a acurácia na localização da lesão.<sup>6</sup>

A cintilografia miocárdica de perfusão, comumente utilizada na investigação da doença isquêmica, utiliza como radiotraçador o Tecnécio Sestamibi (SESTAMIBI-<sup>99m</sup>Tc), um radiofármaco com alta afinidade por mitocôndrias, que consequentemente marca tecidos de alta atividade metabólica, como o músculo cardíaco. Já a CLM tem como radiotraçador o tecnécio-99m hexametilpropilenoaminooxima (99mTc-HMPAO), que marca leucócitos autólogos. Estes são obtidos através de uma pequena amostra de sangue periférico do paciente (40 a 60ml), a qual é sedimentada e centrifugada para separação das células. Após sua marcação elas são injetadas no paciente e as imagens são obtidas através da gama câmera, mostrando os locais de inflamação onde elas se despositaram.<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 ponto a ser esclarecido 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.

#### **1.4.4 Aspectos microbiológicos**

As espécies bacterianas classicamente associadas a EI segundo os critérios da ESC de 2015 são: *Streptococcus* do grupo *Viridans*, *Streptococcus gallolyticus*, bactérias do grupo HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus*

*paraphrophilus*, *Haemophilus influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* e *Kingella denitrificans*), *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* comunitários sem foco de infecção definido e *Coxiella burnetii*.<sup>8-11; 23</sup> Os microrganismos associados aos piores desfechos clínicos são: *S. aureus*, fungos e bacilos Gram negativo não HACEK.<sup>8-11</sup>

Um estudo sueco analisou 1486 episódios de EI de 2014 à 2015 e mostrou que 87% dos casos foram causados por *Staphylococcus*, *Streptococcus* ou *Enterococcus*. Os outros 13% foram causados por germes não clássicos, incluindo SLB (*Streptococcus like bacteria*) como *Abiotrophia*, *Aerococcus*, *Gemella* e *Granulicatella*. A análise mais apurada dessas infecções mostrou que apesar desses germes serem causas mais raras de bacteremia, uma vez alcançada a corrente sanguínea o risco de produzirem endocardite é maior do que o de agentes clássicos como *S. aureus*, *E. faecalis* e *Streptococcus* do grupo Viridans.<sup>23</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, CDI e dispositivos de assistência ventricular externa) após bacteremias por *S. aureus* ou bactérias Gram negativas. 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 surpreendentemente equiparadas para as três bactérias, em torno de 50%.<sup>24</sup>

### **1.4.5 Aspectos prognósticos**

Fatores clínicos sabidamente associados a pior prognóstico em paciente com EI incluem: idade avançada, infecção de próteses valvares, presença de diabetes mellitus, doença renal crônica, doença pulmonar, imunossupressão, insuficiência cardíaca, apresentação com acidente vascular cerebral isquêmico de alto grau, hemorragia cerebral e choque séptico. Já as alterações ecocardiográficas que denotam uma pior evolução da doença contemplam: complicações perianulares, regurgitações valvares graves à esquerda, insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e sinais de hipertensão pulmonar. Além destas, a presença de grandes vegetações (acima de 1cm à esquerda e de 2cm à direita), 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 gravidade.<sup>8-11</sup>

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. Por esse mesmo motivo, esse grupo que já apresentava mais comorbidades, também teve pior prognóstico diante da infecção de corrente sanguínea. Entretanto, a maior mortalidade associada a bacteremia entre aqueles de menor poder aquisitivo não pareceu justificar a não associação com maior incidência de EI dentro da análise feita pelo estudo.<sup>25</sup>

Tendo em vista 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>25</sup> Ainda assim, fatores associados à conhecimentos sobre higiene e autocuidado, além dos já citados acima, certamente também contribuem para essas diferenças.<sup>25</sup> 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>6</sup> Por isso, requer diagnóstico preciso, início de tratamento adequado e precoce, pelo tempo apropriado. Para tal é necessária a identificação da lesão endocárdica através dos métodos de imagem disponíveis, o que frequentemente atrasa o diagnóstico.<sup>26; 27</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 nos últimos anos. 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%. Metade dos pacientes com diagnóstico de endocardite protética evoluem com abscesso para protético e pseudoaneurismas, o que aumenta a mortalidade para 30 a 54%.<sup>1</sup>

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>28</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>26-29</sup>

De 2017 a 2019 foram publicados quatro trabalhos nacionais descrevendo casos de endocardite suspeita em indivíduos com hemoculturas positivas, febre persistente e ecocardiograma sem evidências de vegetações ou abscessos valvares.<sup>12-15</sup> Esses pacientes foram acompanhados durante a internação no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) e no Hospital Samaritano Botafogo (HSB). Nestes casos a investigação foi complementada com PET-CT ou CLM devido à alta suspeita clínica do diagnóstico.

O primeiro caso foi do sexo masculino, 59 anos, portador de prótese valvar aórtica, apresentava febre, calafrios noturnos e perda ponderal em progressão há 3 meses. Teve hemoculturas positivas para bactéria do grupo HACEK, porém exames de ecocardiografia transtorácica e transesofágica negativos. Foi complementada a investigação com CLM que teve captação em topografia de válvula aórtica e mitral.<sup>12; 15</sup>

O segundo era do sexo feminino, 59 anos, com história prévia de cardiopatia reumática e prótese valvar biológica mitral há 14 anos, apresentou síndrome clínica de insuficiência cardíaca, ortopneia e dispneia paroxística noturna, sem febre. Os exames de ecocardiografia transtorácica e transesofágica mostraram ruptura de folheto da prótese, com consequente regurgitação mitral grave, porém as hemoculturas foram negativas. Foi realizada CLM e PET-CT, tendo ambos captação em topografia de válvula mitral.<sup>12; 13</sup>

O terceiro foi masculino, 59 anos, sem história prévia de doença valvar, foi admitido com infecção da corrente sanguínea. Hemoculturas isolaram *S. aureus*. Manteve febre persistente após 14 dias de antibioticoterapia venosa guiada por teste de sensibilidade. Exames de ecocardiografias não evidenciaram vegetações. Realizada CLM que mostrou captação valvar.<sup>12</sup>

A quarta paciente era do sexo feminino, 89 anos, vinha em internação prolongada, em uso de cateter venoso profundo jugular, sem prótese valvar, apresentou quadro de acidente vascular encefálico isquêmico, com aspecto cardioembólico pelas imagens de sistema nervoso central. As hemoculturas foram positivas para *Candida tropicalis*, Ecocardiograma transtorácico e transesofágico sem trombos ou vegetações. Estendida a investigação com CLM que teve captação mitral e no cateter.<sup>12; 14</sup>

Os dois últimos 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, mesmo na ausência de próteses ou dispositivos intracardíacos, os métodos de imagem alternativos auxiliaram no manejo clínico e levaram à modificação da conduta terapêutica.<sup>12;14</sup> Esses dados geraram questionamento acerca da indicação de uso da medicina nuclear restrito a pacientes portadores de próteses valvares ou dispositivos cardíacos, na investigação da EI, vigente na literatura atual<sup>1</sup>

A partir dessa observação da prática clínica, construiu-se o presente estudo. O seu objetivo principal foi avaliar o papel dos métodos de imagem de medicina nuclear na investigação da endocardite infecciosa em casos de difícil diagnóstico, quando a investigação inicial com ecocardiograma foi inconclusiva. Nesses casos foram incluídos também pacientes com válvulas nativas, na tentativa de sugerir algumas hipóteses para as lacunas ainda presentes na literatura.



### **3. Objetivos**

#### **3.1 Principal:**

**3.1.1** Avaliar, por meio da análise de concordância (valor de kappa), a complementaridade entre os resultados dos exames de ecocardiografia e medicina nuclear (CLM e PET-CT) utilizados na investigação da EI, em uma série de casos de pacientes com suspeita da doença e diagnóstico indefinido apenas pela análise ecocardiográfica, internados no HUCFF e no 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 EI submetidos aos exames de medicina nuclear;

**3.2.3** Analisar fatores de risco associados à letalidade por EI, dentro da série de casos estudada;

## **4. Métodos**

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

- Série de casos.

### **4.2 População de estudo:**

- Paciente que realizaram CLM 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 CLM 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 CLM 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 CLM 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, CLM e PET-CT de cada paciente analisado.

#### **4.5 Critérios de inclusão:**

- Pacientes que realizaram exames de CLM ou PET-CT, 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 EI, 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:**

O estudo envolveu dois hospitais terciários do Rio de Janeiro, compostos por profissionais de saúde capacitados e reconhecidos por atendimento médico de alta qualidade. O HUCFF é parte do sistema único de saúde (SUS) brasileiro, vinculado ao ensino universitário federal, portanto tem como perfil pacientes de diagnóstico difícil, portadores de múltiplas comorbidades, incluindo doenças raras, em sua maioria de baixa renda e com acesso limitado aos cuidados de saúde. Por outro lado, o HSB faz parte da rede privada, atendendo à uma população de mais alto poder aquisitivo, com amplo acesso a saúde, mas de idade mais avançada, e por isso também portadora de múltiplas comorbidades.

Ambas as instituições são consideradas referências no município do Rio de Janeiro porque oferecem procedimentos de alta complexidade diagnóstica e terapêutica em diversas especialidades médicas. Na área da cardiologia dispõem de recursos tecnológicos avançados que abrangem desde o atendimento clínico até procedimentos invasivos hemodinâmicos e cirúrgicos. Além disso, são dedicadas à pesquisa e à formação em saúde. O HUCFF é ligado à Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) desde a

sua construção. O HSB ampliou sua participação em projetos de ensino, disponibilizando programas de pós-graduação e estágios para alunos de graduação nos últimos 10 anos.

Foi realizada a análise retrospectiva de uma série de casos de pacientes com suspeita de EI, os quais realizaram CLM ou PET-CT entre 1º de Janeiro de 2018 e 31 de Dezembro de 2021. 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. No anexo II também estão especificados todos os critérios dos diagnósticos clínicos utilizados no estudo. 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, uma vez que esse é o tempo máximo de tratamento e conseqüentemente de controle terapêutico 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. O coeficiente Kappa foi utilizado para avaliar a concordância entre os dois grupos de exames de imagem, ecocardiografia e medicina nuclear. Um valor de  $p < 0,05$  foi definido como estatisticamente significativo.

## **5 Aspectos bioéticos**

Por se tratar de um estudo retrospectivo, realizado através de análises de prontuário eletrônico, não ofereceu riscos físicos 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, os riscos morais em relação à identidade do paciente também foram minimizados. De acordo com o desenho proposto, o presente estudo foi isento da aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Foi aprovado pelos conselhos de ética e pesquisa (CEP) dos Hospitais Pró-cardíaco, em 05/02/2022 parecer 5.225.680, e HUCFF/UFRJ, em 28/02/2022 parecer 5.267.686.

## 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 PET-CT e 57 CLM. Entre estes, 29 eram pacientes do HSB e 47 do HUCFF. 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 3 mostra a seleção e a análise dos pacientes.

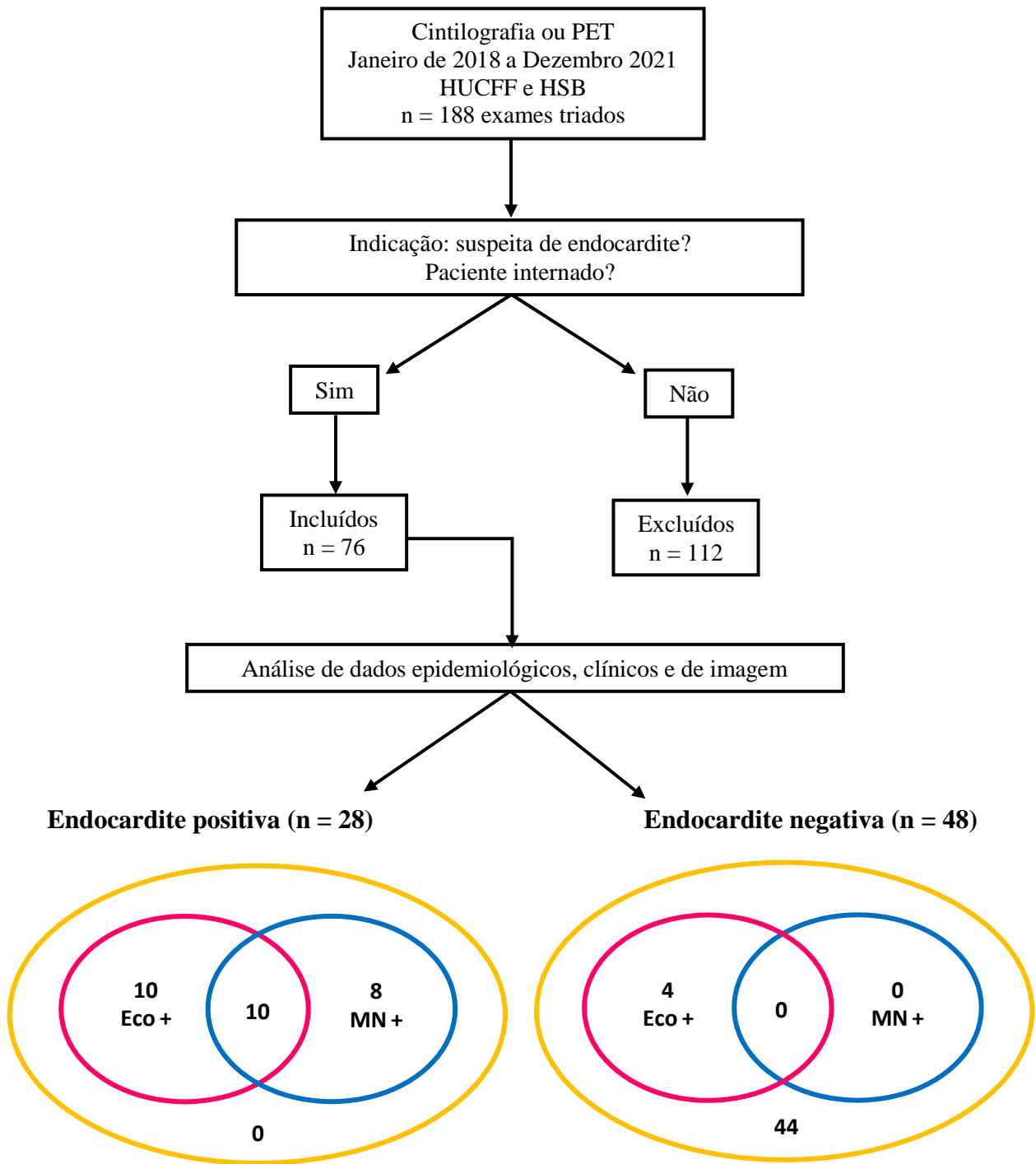
A média da idade dos pacientes analisados foi de 63,8 anos; 48,7% eram do sexo masculino; 15,8% tinham prótese valvar; e 10,5% tinham dispositivos intracardíacos como marca-passo (MP) ou desfibrilador implantável (CDI) (tabela 3). Dos 76 casos incluídos no estudo, 48 (63,2%) realizaram apenas CLM, 19 (25%) realizaram apenas PET-CT, 9 (11,8%) realizaram ambos os exames de medicina nuclear e apenas 68 tinham algum exame de ecocardiografia dentro do período analisado. Entre os 9 pacientes que possuíam tanto CLM quanto PET-CT, 7 tiveram ambos os testes negativos. Entre os 2 pacientes com discordância, um apresentou apenas o PET-CT positivo e o outro apenas a CLM 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	12 (15.8)
Endocardite Prévia	7 (9.2)

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

**Figura 3: Fluxograma geral do estudo.**

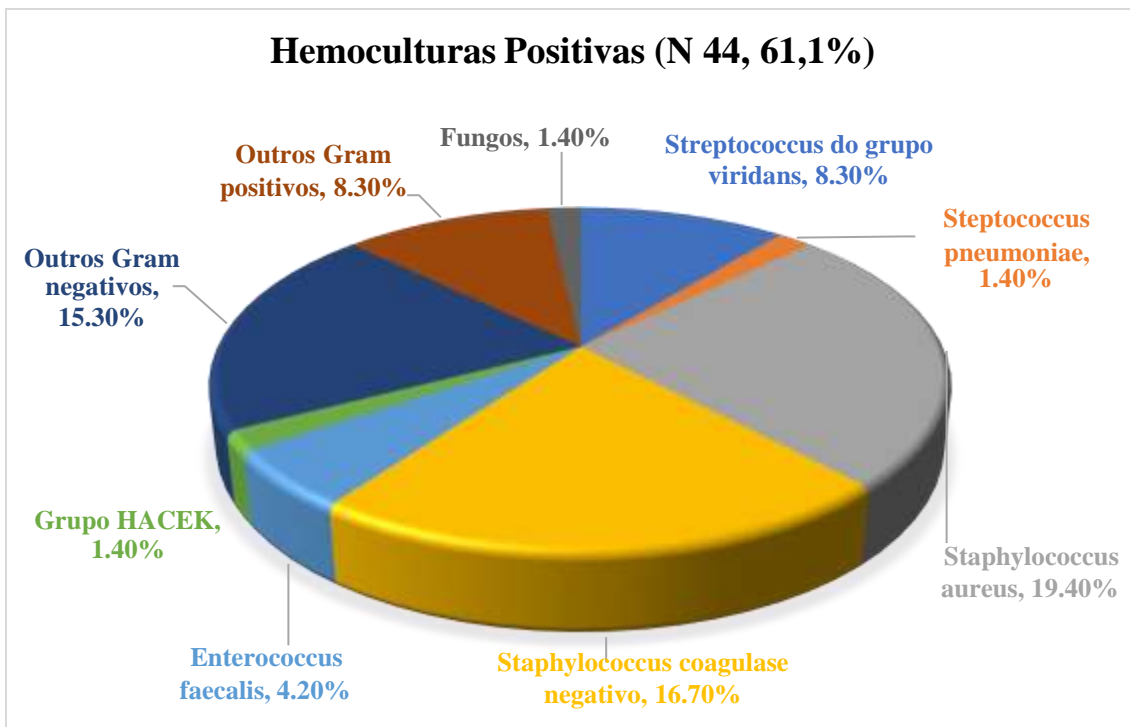


PET: tomografia computadorizada por emissão de pósitrons; HUCFF: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho; HSB: Hospital samaritano Botafogo; Eco: ecocardiograma; MN: medicina nuclear. Elipse rosa: exames de ecocardiografia. Elipse azul: exames de medicina nuclear. Elipse amarela: ambos os exames 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

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 (Figura 4). O critério diagnóstico de EI foi definido pelo relato da doença em prontuário, o que ocorreu 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 32,1% versus 6,3% e 75% versus 47,9%, respectivamente.

**Figura 4: 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)	9 (32,1)	<b>0.007</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.

Dos 28 pacientes diagnosticados com EI, 21 apresentaram alterações compatíveis com a doença nos exames de imagem e hemoculturas positivas, enquanto 7 obtiveram apenas imagem positiva e culturas negativas (tabela 5). Entre os pacientes com culturas positivas, em 14 foram identificados germes típicos e em 7 germes não típicos: 4 *Staphylococcus coagulase negativo*, 1 outro Gram negativo e 2 outros Gram positivos. Dos 7 pacientes com germes não típicos, 2 eram portadores de prótese valvar, 1 era portador de dispositivo cardíaco implantável e 3 possuíam história prévia de EI.

Entre os 7 doentes com relato de EI e culturas negativas, 6 apresentaram exames de medicina nuclear sugestivos de EI. Três eram portadores de prótese valvar, 1 possuía dispositivo intracardíaco e 1 era dependente de hemodiálise. O único indivíduo com imagem nuclear negativa era portador de prótese valvar mitral biológica implantada há mais de 12 meses. Ele foi submetido à CLM que não teve captação, não realizou PET-CT

e sua ecocardiografia transtorácica foi negativa, porém a ecocardiografia transesofágica foi compatível com vegetação e perfuração de folheto da prótese.

**Tabela 5: Análise dos pacientes com EI relatada em prontuário (n=28) pelos critérios da ESC de 2015.**

Critérios	EI Definitiva (n=14)	EI Possível (n=11)	Inconclusivo (n=3)*
<b>Maiores:</b>			
<b>Imagem</b>	14	11	3
ECOTT <sup>1</sup>	5	7	1
ECOTE <sup>2</sup>	5	8	2
CLM <sup>3</sup>	5	4	2
PET-CT <sup>4</sup>	3	3	1
<b>Cultura com germe típico</b>	14	0	0
<b>Menores:</b>			
Cultura com germe não-típico	0	7	0
Prótese valvar	4	5	0
Dispositivo intracardíaco	2	2	0
EI prévia	1	3	0
Uso de drogas intravenosas	1	0	0

\*1 paciente realizava hemodiálise e foi submetido à cirurgia cardíaca na mesma internação, 2 pacientes tinham uso prévio de imunossupressor.

Mais de um exame de imagem podia ser realizado no mesmo paciente.

Duke Definitivo: 2 maiores; Duke possível: 1 maior associado à 1 ou 2 menores.

EI: endocardite infecciosa; ESC: sociedade europeia de cardiologia; <sup>1</sup>ECOTT: ecocardiografia transtorácica; <sup>2</sup>ECOTE: ecocardiografia transesofágica; <sup>3</sup>CLM: cintilografia com leucócitos marcados;

<sup>4</sup>PET-CT: tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada.

### 6.3 Pacientes sem Endocardite Infecciosa

Quarenta e oito pacientes não foram diagnosticados com EI pelo relato de prontuário. Desses, em 11 foram isolados germes típicos nas hemoculturas, 44 apresentaram ambas as categorias dos exames de imagem negativas, e 4 apenas ecocardiografia transtorácica sugestiva. O complemento na investigação desses 4 com ecocardiografia transtorácica positiva mostrou: 1 com germe típico em hemocultura, ecocardiografia transesofágica sugestiva, e exame de medicina nuclear negativo; 2 com hemoculturas negativas, sem ecocardiografia transesofágica e exames de medicina nuclear negativos; e 1 com germe típico em hemocultura, transesofágico negativo e medicina nuclear também negativa.

## 6.4 Análise de concordância dos exames de imagem

Entre os 68 pacientes submetidos a qualquer exame de ecocardiografia, 35.3% tiveram alguma alteração suspeita de endocardite. Já entre os 76 pacientes que fizeram qualquer exame de medicina nuclear, 23.7% tiveram resultados positivos. A tabela 6 mostra os resultados dos exames de ecocardiografia e medicina nuclear compatíveis com o diagnóstico de EI e a tabela 7 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 6: Resultados dos exames de ecocardiografia e medicina nuclear compatíveis com o diagnóstico de endocardite infecciosa.**

	Ecocardiograma suspeito (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 7: 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	63,2	0,26
Concordância total em pacientes com válvulas nativas e sem dispositivos intracardíacos	71,4	0,25
<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	41,7	-0,40
Concordância em paciente com válvulas nativas e endocardite infecciosa	33,3	-0,39

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.

Na população total analisada, 24 pacientes tiveram exames de ecocardiografia transtorácica e/ou transesofágica positivos, embora a endocardite tenha sido confirmada em apenas 20 casos. A doença foi afastada nos 4 pacientes com ecocardiografia positiva, após a complementação da investigação com exames de 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.

### 6.5 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 8).

**Tabela 8: 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.

## 6.6 Análise de 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.

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 9).

**Tabela 9: Variáveis clínicas associadas a letalidade intra-hospitalar**

Características (n = 76)	Sem óbito (n = 63)	Com óbito (n = 13)	p 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 (%)	16 (25.4)	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, integro perfil de gravidade de doença e de acesso à saúde da rede pública e privada, o que o aproxima da heterogeneidade da população do estado, mas 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 padrão de sexo e idade encontrado no restante da literatura internacional de países de alta renda: um predomínio de homens idosos.<sup>6;30</sup>

Esse perfil difere dos dados nacionais encontrados em outros estudos observacionais, o qual apresenta um predomínio de homens de meia idade.<sup>3-5;19</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>6,30</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>3-5;7;19</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, destaca-se 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.

Os critérios utilizados no estudo para o diagnóstico da EI foram o relato da doença pelos médicos no prontuário eletrônico, durante a internação associada à realização dos exames de medicina nuclear, e o tempo de tratamento com antibiótico ou antifúngico. A versão inicial do estudo incluía a aplicação de todos os critérios da ESC de 2015 sobre os dados coletados do prontuário, entretanto, diante de muitos relatos incompletos, a conclusão dessa análise não foi possível. Ainda assim, os parâmetros utilizados foram válidos porque envolveram o julgamento clínico dos profissionais que acompanharam os pacientes durante a investigação e o tratamento da doença, os quais se valeram da literatura disponível sobre o assunto para embasar a sua propedêutica.<sup>9;10</sup> Além disso todos os recursos necessários para confirmar ou afastar a doença de acordo com os critérios de Duke estavam disponíveis em ambos os hospitais, o que torna o relato em prontuário mais fidedigno. Essa metodologia também se assemelha à de alguns estudos observacionais relevantes já publicados sobre o assunto.<sup>23; 31</sup>

Dentro da análise viável com base nos critérios de DUKE modificados em 2015, observou-se que dos 28 pacientes com relato de EI em prontuário, 14 configurariam EI definida por meio de exame de imagem com alteração sugestiva e hemoculturas com germes típicos, e 11 EI possível. Desses 11, 7 apresentaram exames de imagem sugestivos, mas hemoculturas positivas para germes não típicos, isto é, 1 critério maior e 1 menor. Quatro deles ainda possuíam mais um critério menor: 2 com próteses valvares, 1 com dispositivo intracardíaco e 1 com história prévia de endocardite. Outros 7 pacientes obtiveram hemoculturas negativas, apesar das imagens positivas (critério maior), porém apenas 4 alcançaram também um critério menor: 3 com prótese valvar e 1 com dispositivo intracardíaco. Por fim, 3 desses 28 pacientes com diagnóstico de EI relatado em prontuário ficariam como indeterminados. Dois deles com comprometimento de válvula aórtica e 1 da mitral. Observando-se que a análise dos critérios maiores foi possível na maioria dos pacientes do estudo (94,7%), é possível concluir que a reclassificação dos casos possíveis em definitivos, assim como dos indeterminados em possíveis, dependeria



exclusivamente da disponibilidade dos demais critérios menores para consulta, como pesquisa do fator reumatoide e glomerulonefrite.

Um artigo publicado por Adriana Topan *et al* na revista *Clujul Medical* em 2015 trouxe uma análise observacional e prospectiva, entre Janeiro de 2008 e Junho de 2014, do valor individual de cada um dos critérios de DUKE modificados em 2000 no diagnóstico da EI. Esse estudo mostrou que os critérios menores mais comumente identificados na prática médica, como febre e fatores predisponentes para EI, contribuíram com o diagnóstico da doença em apenas 10% dos casos. Já os fenômenos vasculares e imunológicos, ou os critérios microbiológicos menores, quando presentes, permitiriam a reclassificação de EI possível em EI definida em quase 50% dos casos.<sup>32</sup> Contudo, essa reclassificação provavelmente teria pouca implicância na prática clínica, uma vez que os casos possíveis foram tratados de forma semelhante aos definitivos no estudo atual.

No mesmo estudo citado acima, observou-se que os critérios microbiológicos maiores foram de grande importância diagnóstica, uma vez que na sua ausência 32,85% das endocardites definidas passariam a ser apenas possíveis, e o acréscimo deles permitiria a reclassificação de casos possíveis em definidos em 93,67% dos pacientes. Da mesma forma, a evidência ecocardiográfica de acometimento endocárdico teve grande contribuição na investigação da doença. Na ausência deste critério apenas 56,93% dos casos de EI definida continuariam nesta classificação e 93,67% passariam de diagnóstico possível para indeterminado.<sup>32</sup> Vale lembrar, no entanto, que nos critérios de DUKE modificados em 2000 os exames de medicina nuclear ainda não eram contemplados como ferramentas diagnósticas para a EI e que a análise do envolvimento endocárdicos se restringia a ecocardiografia e ao surgimento de regurgitação valvar no exame físico.<sup>32</sup>

Dessa forma, os dados apresentados em 2015 reforçam a validade do presente estudo ao mostrarem a importância dos critérios maiores no diagnóstico da EI, os quais foram investigados em 100% dos pacientes com EI relatada em prontuário. Todos com pelo menos 1 critério maior (exame de imagem) positivo, e 50% com 2 critérios maiores (imagem e cultura para germes típicos). Entre os outros 50%, 4 apresentaram 1 critério maior e 2 menores (imagem sugestiva, hemoculturas para germes não típicos e fatores predisponentes), 7 apresentaram 1 critério maior e 1 menor (imagem sugestiva, hemoculturas negativas e condições predisponentes) e 3 apresentaram apenas 1 critério maior (imagem sugestiva).

Deve-se considerar que os critérios menores disponíveis em prontuário para análise em todos os pacientes foram apenas a presença de prótese valvar, dispositivos cardíacos implantáveis e história prévia de EI ou uso de drogas intravenosas. Fatores estes que no estudo de Adriana Topan *et al* contribuíram em apenas 10% dos casos para o diagnóstico. Logo, se os outros critérios menores fossem acessíveis para consulta, provavelmente os 39,3% (11) dos 28 pacientes relatados em prontuário como EI diagnosticada, e que pelos critérios da ESC de 2015 foram classificados como EI possível, seriam reclassificados em EI definida. Possivelmente, também, os 10,7% (3) com EI indeterminada seriam reclassificados em EI suspeita ou definida.

Dos 48 pacientes sem diagnóstico de EI pela análise de prontuário, todos apresentavam exames de medicina nuclear negativos. Quarenta e quatro não possuíam nenhum critério maior pela diretriz da ESC de 2015, o que reforça a credibilidade dos relatos observados no estudo. Quatro doentes obtiveram exames de ecocardiografia transtorácica sugestivos (1 critério maior inicialmente): 2 com hemoculturas negativas e sem ecocardiograma transesofágico; 2 com hemoculturas positivas para germes típicos, 1 com transesofágico positivo e 1 com transesofágico negativo. Nos 2 últimos casos a hipótese de endocardite foi refutada pelos exames de medicina nuclear negativos, ao excluírem o critério de imagem, deixando apenas o critério de cultura como positivo (apenas 1 critério maior) e reforçando uma hipótese diagnóstica alternativa. Isso demonstra a importância do método alternativo na reclassificação de casos suspeitos em rejeitados. Desses 48 integrantes do estudo, 11 configurariam EI rejeitada pelos critérios de 2015.

Apesar da ecocardiografia seriada ser uma estratégia bem definida na propedêutica da EI, o estudo prospectivo, nacional, realizado no Instituto do Coração de São Paulo em 2004 que acompanhou 266 casos da doença mostrou ausência de benefício diagnóstico após a repetição do terceiro ecocardiograma no mesmo paciente. Além disso, constatou que o segundo e o terceiro exame de ecocardiografia transtorácica ampliaram o diagnóstico em apenas 13,5% e 7,5%, respectivamente. A ecocardiografia transesofágica teve um desempenho melhor no segundo exame (46,9%), porém seu rendimento também foi reduzido pela metade no terceiro (20%). Entre os pacientes analisados nesta série, 55,3% eram portadores de prótese valvar cardíaca, 29% estavam em período de pós-operatório recente e 26% apresentavam hemoculturas negativas, portanto uma proporção significativa de quadros desafiadores.<sup>16</sup> Esses dados reforçam a importância da

associação de imagens alternativas e que complementem a análise ecocardiográfica, principalmente em situações de diagnóstico difícil e com alta suspeita clínica.

A medicina nuclear surgiu como uma estratégia alternativa à ecocardiografia seriada nos casos duvidosos, podendo fornecer informações adicionais sem a necessidade de aguardar até 7 dias para definição diagnóstica.<sup>9</sup> Embora as duas opções ainda não tenham sido comparadas em relação à custo-efetividade, o estabelecimento mais rápido do diagnóstico e de potenciais complicações, locais e à distância, são fundamentais para o manejo terapêutico, considerando a elevada morbimortalidade associada à doença. Por outro lado, a agilidade em constatar baixa probabilidade da infecção após exames negativos poupa os pacientes de receberem antibióticos e outras intervenções desnecessárias, com potenciais efeitos adversos significativos.

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.

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 investigação com exames de medicina nuclear.<sup>17</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;17</sup>

Na análise global do estudo os resultados foram bastante fidedignos aos conhecimentos vigentes acerca da EI.<sup>9;30</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 análise preliminar 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 registro 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 o número da amostra, o estudo atual avaliou tanto pacientes submetidos a CLM quanto ao PET-CT, e ainda assim teve uma coorte limitada a 76 pacientes. Essa população 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 ampliar a série de casos.

## 9 Perspectivas Futuras

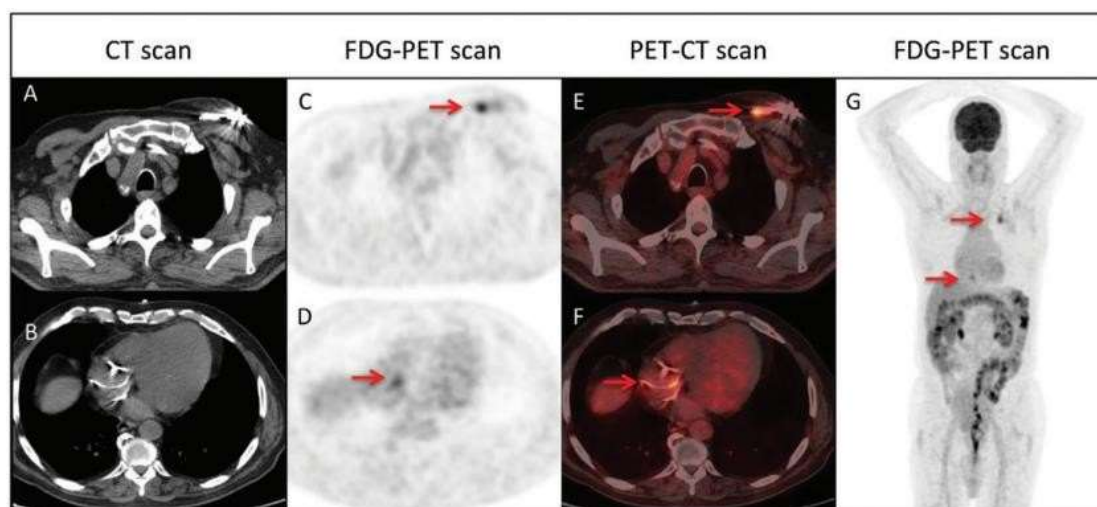
As modalidades de imagens avançadas já têm sua importância definida na investigação da endocardite infecciosa em pacientes portadores de próteses valvares ou dispositivos intracardíacos, porém pouco se sabe a respeito do seu papel na avaliação de pacientes com válvulas nativas.<sup>20; 21</sup> Este 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; 18, 20</sup> Para avaliação de pacientes com suspeita de EI, a combinação entre o PET-CT 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>20</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 infecciosas. 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>20</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>21; 22; 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 CLM, 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 tomografia por 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 por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada (PET-CT). 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. G mostra a imagem de FDG-PET scan do corpo inteiro em plano coronal, com as setas marcando a captação pela loja e pelos cabos do marca-passo <sup>20</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, algumas lacunas na literatura foram observadas, entre elas: 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>26;27</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>35</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>31</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; 26; 27; 31</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>26; 31</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

- 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 em outros perfis de pacientes com suspeita da 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 reclassificarem indivíduos com endocardite provável como endocardite rejeitada ou confirmada.
- O perfil de pacientes encontrado no estudo atual teve um predomínio de homens idosos sem próteses valvares ou dispositivos intracardíacos, compatível com as séries de casos internacionais, porém diferente dos outros estudos nacionais, cuja média de idade foi menor.
- 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) 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.
- 6) 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).
- 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) VIEIRA, M L C et al. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. **Heart**. 2004;90:1020–1024. doi: 10.1136/hrt.2003.025585
- 17) 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
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.

- 25) 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
- 26) VOS, F.J. et al. Endocarditis: effects of routine echocardiography during Gram-positive bacteraemia. **Neth J Med.** 2011 Jul-Aug;69(7):335-40.
- 27) 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.
- 28) 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>
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) TOPAN, A. et al. Assessment of the duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis after twenty years. An analysis of 241 cases. **Clujul Medical.** 2015 Vol. 88 - no. 3: 321-326.
- 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.
- 35) 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.

## 12 Anexos

### 12.1 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 Mitral; 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 Steptococcus 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 Mitral; 2 Aórtica; 3 Tricúspide; 4 Pulmonar; 5 Dispositivo intracardíaco; 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 Mitral; 2 Aórtica; 3 Tricúspide; 4 Pulmonar; 5 Dispositivo intracardíaco; 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

## **12.2 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 relato 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)

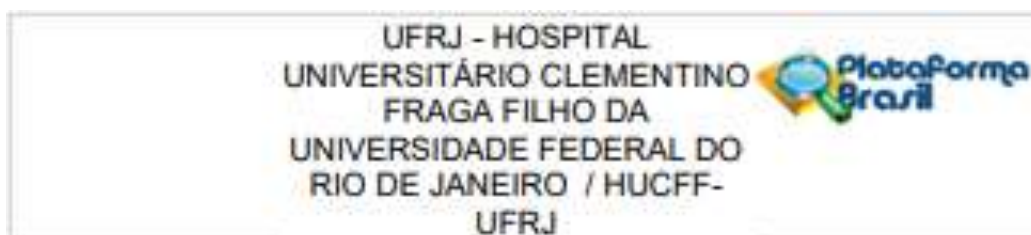
29, 35, 37 e 39) Se não citar marca-passo ou CDI, considerar ausência de lesões e marcar 0.

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.

## 12.3 Anexo 3: Parecer do CEP HUCFF/UFRJ



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** CORRELAÇÃO ENTRE HEMOCULTURAS POSITIVAS E ALTERAÇÕES ENDOCÁRDICAS EM EXAMES DE IMAGEM EM PACIENTES INTERNADOS EM DOIS HOSPITAIS DE REFERÊNCIA DO RIO DE JANEIRO EM 2018

**Pesquisador:** ISIS DA CAPELA PINHEIRO

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 51956421.5.3002.5257

**Instituição Proponente:** Instituto do Coração Edson Saad/UFRJ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.267.686

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto acadêmico para o ingresso Projeto que será apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Medicina do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como pré-requisito para ingressar no programa de Mestrado em Cardiologia.

É um estudo observacional e retrospectivo. Os dados dos participantes da pesquisa serão obtidos no prontuário eletrônico do HUCFF e em planilhas da CCIH. Não há manipulação de material biológico.

#### Objetivo da Pesquisa:

##### Objetivo Primário:

Descrever, em paciente com hemoculturas positivas submetidos à exames de imagem cardíaca (ecocardiografia, cintilografia com leucócitos marcados ou PET-CT), os tipos de lesões endocárdicas e os tipos de válvulas mais acometidas. Observar se cada espécie de bactéria ou fungo identificado está associado à um perfil de lesão valvar característico.

##### Objetivo Secundário:

**Endereço:** Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3038-2480 **Fax:** (21)3038-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

Contribuição do Pesquisador: 5.261.686

Correlacionar os perfis de acometimento endocárdico encontrados com dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes analisados. Estimar letalidade intra-hospitalar para cada tipo de patógeno e para cada perfil de lesão endocárdica encontrado. Determinar a prevalência de endocardite infecciosa entre os germes isolados em culturas e os perfis de lesão endocárdica encontrados segundo os critérios da ESC de 2015. Determinar a prevalência de hemoculturas positivas para cada germe entre o total de hemoculturas coletadas nas as infecções atribuídas a ele.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos segundo o pesquisador:

Por se tratar de um estudo retrospectivo, que será realizado através de análises de prontuário eletrônico das instituições participantes, não oferece risco físicos ou às condições de saúde riscos dos pacientes envolvidos na pesquisa. O único risco existente seria o de exposição pública dos indivíduos envolvidos através da quebra do sigilo médico-paciente, porém haverá confidencialidade total sobre os dados pessoais desses indivíduos,

sendo expostos apenas os dados clínicos relevantes para o estudo.

Benefícios segundo o pesquisador:

Os dados encontrados no estudo podem gerar hipóteses para ensaios clínicos futuros que poderão auxiliar no diagnóstico da endocardite infecciosa e permitir tratamento mais precoce e direcionado da doença, favorecendo desfechos mais positivos e melhor prognóstico.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

É um projeto de pesquisa observacional e retrospectivo, que oferece baixo risco para os participantes da pesquisa.

O pesquisador solicitou isenção do TCLE com justificativa adequada.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O presente parecer foi elaborado a partir dos documentos adicionados à PB:

1) "PROJETO\_MESTRADO\_ISIS\_ENDOCARDITE\_ATUALIZADO\_CEP\_MODIFICADO.pdf", postado em

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3038-2480 Fax: (21)3038-2481 E-mail: cep@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO  
FRAGA FILHO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO DE JANEIRO / HUCFF-  
UFRJ



Continuação do Parecer: 5.267.698

28/12/2021

2) "Termo\_isencao\_TCLE\_assinado\_MODIFICADO.pdf", postado em 23/10/2021.

3) "Orcamento\_assinado\_MODIFICADO.pdf", postado em 23/10/2021.

**Recomendações:**

Cronograma:

De acordo com a Norma Operacional CNS Nº 001 de 2013, item 3.4.1.9., "Todos os protocolos de pesquisa devem conter, obrigatoriamente: (...) Cronograma: informando a duração total e as diferentes etapas da pesquisa, em número de meses, com compromisso explícito do pesquisador de que a pesquisa somente será iniciada a partir da aprovação pelo Sistema CEP-Conep. É necessário modificar o cronograma de forma que a coleta de dados no HUCFF só comece após liberação do CEP.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto aprovado.

Vide recomendações.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_MESTRADO_ISIS_ENDOCARDITE_ATUALIZADO_CEP_MODIFICADO.pdf	28/12/2021 20:00:08	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
Outros	Formulario2derespostaaspendenciasdoCEPEEAN_HESFA_UFRJ.pdf	28/12/2021 19:56:48	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
Outros	CURRICULO_LATTES_DOS_PARTICIPANTES_DA_PESQUISA.docx	23/10/2021 17:59:58	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
Outros	CURRICULO_LATTES_DOS_PARTICIPANTES_DA_PESQUISA.pdf	23/10/2021 17:59:44	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
Outros	FormularioderespostaaspendenciasdoCEPEEAN_HESFA_UFRJ.pdf	23/10/2021 17:50:46	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
Outros	Declaracao_confidencialidade_assinada_MODIFICADA.pdf	23/10/2021 17:49:07	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
Outros	VinculoPesquisadorInstituicaoEWorkF	23/10/2021	ISIS DA CAPELA	Aceito

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3938-2480 Fax: (21)3938-2481 E-mail: cep@hucff.ufrj.br



UFRJ - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO  
FRAGA FILHO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO DE JANEIRO / HUCFF-  
UFRJ



Continuação do Parecer: 5.267.938

Outros	low_assinado_MODIFICADO.pdf	17:48:03	PINHEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_isencao_TCLE_assinado_MODIFICADO.pdf	23/10/2021 17:46:24	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
Outros	Carta_Apresentacao_assinada.pdf	20/09/2021 15:49:10	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
Outros	CartaEncaminhamento_assinada.pdf	20/09/2021 15:43:13	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
Outros	Lista_Centros_Participantes_assinado.pdf	20/09/2021 15:40:59	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
Outros	TomarPublicoResultados_assinado.pdf	20/09/2021 15:38:23	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
Outros	carta_de_anuencia_e_instituicao_coparticipante_HUCFF_assinada.pdf	20/09/2021 15:24:55	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
Outros	carta_de_anuencia_e_instituicao_coparticipante_Samaritano_assinada.pdf	20/09/2021 15:24:28	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

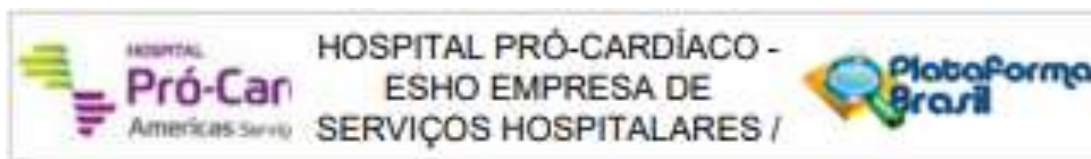
Não

RIO DE JANEIRO, 28 de Fevereiro de 2022

\_\_\_\_\_  
**Assinado por:**  
**Marta Guimarães Cavalcanti**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255, 7º andar, Ala E  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

## 12.4 Anexo 4: Parecer do CEP Pró-Cardíaco (Hospital Samaritano Botafogo)



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** CORRELAÇÃO ENTRE HEMOCULTURAS POSITIVAS E ALTERAÇÕES ENDOCÁRDICAS EM EXAMES DE IMAGEM EM PACIENTES INTERNADOS EM DOIS HOSPITAIS DE REFERÊNCIA DO RIO DE JANEIRO EM 2018

**Pesquisador:** ISIS DA CAPELA PINHEIRO

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 51950421.5.3001.5533

**Instituição Proponente:** ESHO EMPRESA DE SERVIÇOS HOSPITALARES S.A.

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.225.680

#### Apresentação do Projeto:

CORRELAÇÃO ENTRE HEMOCULTURAS POSITIVAS E ALTERAÇÕES ENDOCÁRDICAS EM EXAMES DE IMAGEM EM PACIENTES INTERNADOS EM DOIS HOSPITAIS DE REFERÊNCIA DO RIO DE JANEIRO EM 2018

A endocardite infecciosa é uma doença de alta letalidade e de alta mortalidade, ainda frequente no Brasil, cuja incidência não reduziu de forma significativa nos últimos 30 anos.<sup>1,14</sup> Apesar dos avanços da medicina, pouco se alcançou em relação ao prognóstico sombrio que ela nos mostra até hoje.<sup>14</sup> Portanto, requer diagnóstico preciso, início de tratamento adequado e precoce, pelo tempo apropriado.<sup>14,15</sup> Para tal é necessária a identificação da lesão endocárdica através dos métodos de imagem disponíveis, o que frequentemente atrasa o diagnóstico.<sup>15,17</sup>

De 2017 a 2019 foram acompanhados diversos casos de endocardite suspeita em pacientes com hemoculturas positivas, febre persistente e ecocardiograma sem evidências de vegetações ou abscessos valvares no hospital universitário Clementino Fraga Filho e no Hospital Samaritano de Botafogo. 5-8 Esses pacientes foram levados a complementar a investigação com PET-CT ou cintilografia com leucócitos marcados devido a alta suspeita do diagnóstico. Alguns tiveram captação cardíaca nesses exames, fechando critério para endocardite confirmada. Outros tiveram o diagnóstico fechado apenas após a análise histopatológica do material cirúrgico.<sup>2</sup> Ainda não foram

Endereço: Rua Voluntários da Pátria, 4358º andar  
Bairro: BOTAFOGO CEP: 22.270-025  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3269-3802 Fax: (21)3269-3803 E-mail: comita.etica@procardiaco.com.br



estabelecidas quais espécies de bactérias se manifestam por hemoculturas positivas sem causar lesões valvares macroscópicas. Esses patógenos que produzem lesões ocultas tornam o diagnóstico mais trabalhoso e podem retardar a instituição do tratamento adequado para endocardite.<sup>16,17</sup> Diante desse conhecimento, e da elevada letalidade da doença, um alto índice de suspeição deve ser mantido.<sup>17</sup> A partir do momento em que estes germes forem identificados, se tornará mais fácil, através de hemoculturas positivas e da alta suspeita clínica, ir em direção ao diagnóstico histopatológico de forma mais invasiva.<sup>11</sup> Também não sabemos 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>18</sup> 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 a realização de exames desnecessários, dificultando as análises supracitadas.<sup>15-19</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>9</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 embolígeno, 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>9,16</sup> Por outro lado, germes que fossem associados a lesões valvares mais brandas poderiam respaldar uma conduta mais conservadora. <sup>9,16</sup> 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.<sup>9</sup> Assim um tratamento personalizado para cada paciente poderia ser estabelecido de imediato, garantindo resultados mais precoces.<sup>9,12</sup>

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. <sup>9</sup> 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. 9,16 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. Espera-se com isso, determinar um perfil de lesão endocárdica característico para cada patógeno. Após a determinação desse perfil e de seu embasamento maior por estudos futuros, novas condutas, personalizadas não apenas para a espécie de microrganismo causador da doença, mas principalmente voltadas para o paciente na sua totalidade, poderão ser propostas. Portanto, a ideia do presente estudo é analisar se há relação entre os tipos de patógenos identificados em pacientes com hemoculturas positivas e os perfis de lesões endocárdicas encontrados em suas imagens cardíacas. Esses perfis serão correlacionados com dados clínicos, epidemiológicos, histopatológicos e prognósticos. A análise desses dados permitirá prever comportamentos distintos de um mesmo patógeno entre os diferentes indivíduos de acordo com suas comorbidades. 13 Isso talvez possibilite ao profissional de saúde estratégias terapêuticas diferenciadas e mais apropriadas a gravidade de cada caso.9,16

#### **Objetivo da Pesquisa:**

##### **Objetivo Primário:**

Descrever, em paciente com hemoculturas positivas submetidos à exames de imagem cardíaca (ecocardiografia, cintilografia com leucócitos marcados ou PET-CT), os tipos de lesões endocárdicas e os tipos de válvulas mais acometidas. Observar se cada espécie de bactéria ou fungo identificado está associado à um perfil de lesão valvar característico.

##### **Objetivo Secundário:**

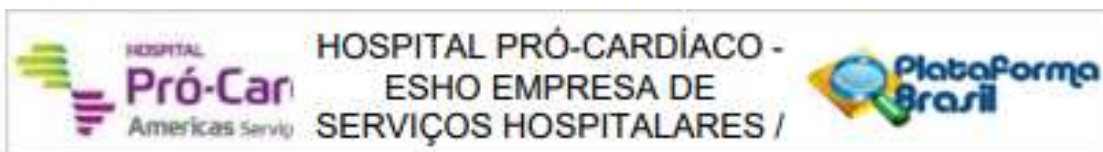
Correlacionar os perfis de acometimento endocárdico encontrados com dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes analisados. Estimar letalidade intra-hospitalar para cada tipo de patógeno e para cada perfil de lesão endocárdica encontrado. Determinar a prevalência de endocardite infecciosa entre os germes isolados em culturas e os perfis de lesão endocárdica encontrados segundo os critérios da ESC de 2015. Determinar a prevalência de hemoculturas positivas para cada germe entre o total de hemoculturas coletadas nas as infecções atribuídas a ele.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

##### **Riscos:**

Endereço: Rua Voluntários da Pátria, 436/8º andar  
 Bairro: BOTAFOGO CEP: 22.270-005  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3289-3802 Fax: (21)3289-3802 E-mail: comita.esca@procardiaco.com.br





Continuação do Parecer: 5.225.680

Por se tratar de um estudo retrospectivo, que será realizado através de análises de prontuário eletrônico das instituições participantes, não oferece risco físicos ou às condições de saúde riscos dos pacientes envolvidos na pesquisa. O único risco existente seria o de exposição pública dos indivíduos envolvidos através da quebra do sigilo médico paciente, porém haverá confidencialidade total sobre os dados pessoais desses indivíduos, sendo expostos apenas os dados clínicos relevantes para o estudo.

**Benefícios:**

Os dados encontrado no estudo podem gerar hipóteses para ensaios clínicos futuros que poderão auxiliar no diagnóstico da endocardite infecciosa e permitir tratamento mais precoce e direcionado da doença, favorecendo desfechos mais positivos e melhor prognóstico.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo (análise retrospectiva de uma série de casos) com um "N" estimado de no mínimo 500 pacientes acompanhados de Janeiro à Dezembro de 2018 no HUCFF e no Hospital Samaritano de Botafogo. Serão selecionados indivíduos com hemoculturas positivas (pela técnica automatizada em ambos os hospitais) e que realizaram exames de imagem cardíaca (incluindo ecocardiografia, cintilografia com leucócitos marcados ou PET-CT) entre 1 semana antes e até 4 semanas após o resultado das culturas, através da consulta aos prontuários eletrônicos e às planilhas epidemiológicas das comissões de infecção hospitalar de cada instituição.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Termos obrigatórios devidamente anexados

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após análise, o CEP do Hospital Pró-Cardíaco APROVOU o presente projeto e seus documentos anexados na PB.

Endereço: Rua Voluntários da Pátria, 436/8º andar  
Bairro: BOTAFOGO CEP: 22.270-005  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3289-3802 Fax: (21)3289-3802 E-mail: comite.etica@procardiaco.com.br

Continuação do Parecer: 5.225.680

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO MESTRADO ISIS ENDOCARDITE_ATUALIZADO_CEP_MODIFICADO.pdf	28/12/2021 20:00:08	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
Outros	Formulario2derespostaaspendenciasdo CEPEEAN HESFA UFRJ.pdf	28/12/2021 19:56:48	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
Outros	CURRRICULO LATTES DOS PARTICIPANTES DA PESQUISA.docx	23/10/2021 17:59:58	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
Outros	CURRRICULO LATTES DOS PARTICIPANTES DA PESQUISA.pdf	23/10/2021 17:59:44	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
Outros	FormularioderespostaaspendenciasdoCEPEEAN HESFA UFRJ.pdf	23/10/2021 17:50:46	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
Outros	Declaracao_confidencialidade_assinada MODIFICADA.pdf	23/10/2021 17:49:07	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
Outros	VinculoPesquisadorInstituicaoEWorkFlow assinado MODIFICADO.pdf	23/10/2021 17:48:03	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_isencao_TCLE_assinado_MODIFICADO.pdf	23/10/2021 17:46:24	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
Outros	Carta_Apresentacao_assinada.pdf	20/09/2021 15:49:10	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
Outros	CartaEncaminhamento_assinada.pdf	20/09/2021 15:43:13	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
Outros	Lista_Centros_Participantes_assinado.pdf	20/09/2021 15:40:59	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
Outros	TornarPublicoResultados_assinado.pdf	20/09/2021 15:38:23	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
Outros	carta_de_anuencia_e_instituicao_coparticipante_HIJCFE assinada.pdf	20/09/2021 15:24:55	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito
Outros	carta_de_anuencia_e_instituicao_coparticipante_Samaritano assinada.pdf	20/09/2021 15:24:28	ISIS DA CAPELA PINHEIRO	Aceito

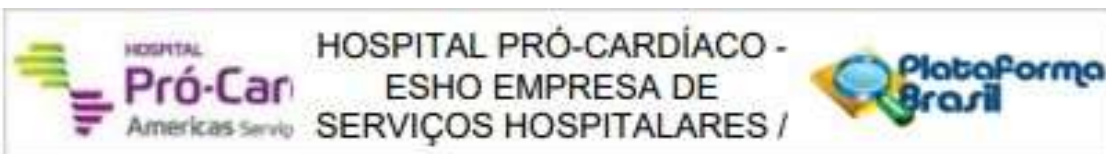
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Rua Voluntários da Pátria, 435/8º andar  
 Bairro: BOTAFOGO CEP: 22.270-005  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3289-3802 Fax: (21)3289-3802 E-mail: comite.etica@procardiaco.com.br



Continuação do Parecer: 5.225.080

RIO DE JANEIRO, 05 de Fevereiro de 2022

---

**Assinado por:**  
**ALFREDO ANTONIO POTSCH**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Voluntários da Pátria, 435/8º andar  
**Bairro:** BOTAFOGO **CEP:** 22.270-006  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3289-3802 **Fax:** (21)3289-3802 **E-mail:** comite.etica@procardaco.com.br

# 13 Artigo submetido à publicação

Arquivos Brasileiros de Cardiologia



## ABC Cardiol Journal

**Exames de medicina nuclear em pacientes com diagnóstico indeterminado de endocardite infecciosa: análise retrospectiva de uma série de casos**

Journal:	Arquivos Brasileiros de Cardiologia
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Subject/Field of study:	Nuclear Cardiology and PET
Type of Study:	Other
Keywords - Please find your keywords from the following lists <a href="http://decs.bvs.br/" target="_blank">http://decs.bvs.br/</a> and <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh" target="_blank">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh</a> .:	Endocardite, Cardiografia, PET-CT

SCHOLARONE™  
Manuscripts

<https://mc04.manuscriptcentral.com/abc-scielo>



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## Exames de medicina nuclear em pacientes com diagnóstico indeterminado de endocardite infecciosa: análise retrospectiva de uma série de casos

### RESUMO

**Fundamento:** A endocardite infecciosa (EI) é uma enfermidade de alta letalidade. Visando aperfeiçoar seu processo diagnóstico, os exames de medicina nuclear (MN) foram incorporados aos critérios da doença desde 2015.

**Objetivos:** Avaliar o papel da MN na investigação da EI em casos de difícil diagnóstico.

**Métodos:** Pacientes consecutivos com suspeita de EI, que realizaram cintilografia com leucócitos marcados (CLM) ou tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) entre 2018 e 2021 em dois hospitais do Rio de Janeiro, foram analisados retrospectivamente. Dados clínicos, laboratoriais e de imagem foram coletados e o percentual de casos que tiveram o diagnóstico confirmado ou afastado após exames de MN foi registrado.

**Resultados:** Foram selecionados 85 exames de MN (28 PET-CT e 57 CLM) de 76 pacientes. Quarenta e oito (63,2%) realizaram apenas CLM, 19 (25%) apenas PET-CT e 9 (11,8%) ambos. A média da idade foi 63,8 anos, 51,3% eram mulheres, 15,8% tinham prótese valvar e 10,5% dispositivos intracardíacos. Entre os 76 casos avaliados, 18 (23,7%) tiveram algum exame de MN sugestivo da doença. Um total de 28 pacientes (36,8%) foi diagnosticado com EI, dos quais 28,6% foram apenas confirmados após a realização do exame de MN. Entre os 68 pacientes submetidos à ecocardiografia, houve baixa concordância com os exames de MN ( $\kappa = 0,44$ ).

**Conclusão:** Em aproximadamente um terço dos casos de EI, cujo diagnóstico foi inconclusivo pela ecocardiografia, a MN mudou o manejo clínico ao reclassificar indivíduos com doença provável como confirmada. A baixa concordância entre os métodos reiterou sua complementaridade.

**Palavras-chave:** Endocardite, Cintilografia, PET-CT.

## Introdução

A endocardite infecciosa (EI) é uma doença de elevada morbimortalidade. Corresponde à terceira infecção mais ameaçadora à vida no mundo, com uma letalidade intra-hospitalar que varia de 14 a 22% e letalidade em 1 ano que chega à 40%.<sup>1,2</sup> A incidência da EI em países de alta renda varia entre 3 e 10 casos a cada 100.000 habitantes por ano. Entretanto, estudos recentes mostram uma tendência de aumento desta incidência, associada à disseminação do implante valvar percutâneo e de dispositivos intracardíacos.<sup>3,4</sup> Isso vem acompanhado de uma mudança no perfil epidemiológico da doença, que passou de uma infecção comunitária à nosocomial.<sup>5</sup>

Diante da elevada letalidade da EI, um alto índice de suspeição deve ser mantido até que o seu diagnóstico seja definido ou excluído. Nesse sentido, as diretrizes mais atuais sobre o assunto trazem os métodos de medicina nuclear como um complemento ao arsenal diagnóstico da doença, principalmente quando a investigação inicial por ecocardiografia for inconclusiva. Esta estratégia foi adotada inicialmente em 2015 pela Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e confirmada em 2023, preferencialmente na presença de próteses valvares ou dispositivos intracardíacos.<sup>6,7</sup> O objetivo do presente estudo foi avaliar o papel dos métodos de imagem de medicina nuclear na investigação da EI em casos com diagnóstico inicial indeterminado.

## Métodos

O estudo representa uma análise retrospectiva de uma série de casos de pacientes submetidos à cintilografia com leucócitos marcados (CLM) ou tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT), entre 1º de Janeiro de 2018 e 31 de Dezembro de 2021. Foram selecionados casos internados com suspeita da infecção em dois hospitais terciários, público e privado, adequadamente capacitados para o diagnóstico e tratamento da doença, no Rio de Janeiro, Brasil. Todos os exames de medicina nuclear realizados nesse período foram triados, dos quais foram incluídos apenas aqueles associados à suspeita de EI.

A coleta de dados foi realizada através de um documento padronizado, com instruções predefinidas para o seu preenchimento, contendo dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e dos exames de imagem de cada paciente estudado. O diagnóstico de EI considerado para o estudo foi definido pelo relato em prontuário ou pelo tratamento compatível com a doença. Esta metodologia se assemelha à de alguns



1  
2  
3 estudos observacionais relevantes já publicados sobre o assunto.<sup>8,9</sup> O objetivo principal  
4 foi determinar o percentual de pacientes com EI suspeita que tiveram o diagnóstico  
5 confirmado ou afastado após a realização de CLM e/ou PET-CT. A concordância entre  
6 os exames de ecocardiografia e medicina nuclear também foi analisada.  
7  
8

9  
10 Os dados foram analisados utilizando o programa Stata® versão 11.0. As variáveis  
11 categóricas foram avaliadas utilizando os testes chi-quadrado, exato de Fisher e de  
12 proporção entre grupos. Os testes t de Student e Wilcoxon-Mann-Whitney foram  
13 utilizados para analisar variáveis contínuas com distribuição normal e não-normal,  
14 respectivamente. O coeficiente Kappa foi utilizado para avaliar a concordância entre os  
15 exames de ecocardiografia e medicina nuclear. Um valor de  $p < 0,05$  foi definido como  
16 estatisticamente significativo. O estudo obteve aprovação apropriada dos conselhos de  
17 ética e pesquisa sob o parecer 5.225.680 em 05/02/2022 e 5.267.686 em 28/02/2022.  
18 De acordo com o desenho proposto, não houve necessidade da aplicação do termo de  
19 consentimento livre e esclarecido.  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28

## 29 **Resultados**

### 30 **Dados gerais do estudo**

31  
32 Foram avaliados no total 188 exames de medicina nuclear. Desses, foram  
33 selecionados 76 casos (85 exames) para compor a população do estudo, sendo 28 PET-  
34 CT e 57 CML. Um mesmo indivíduo não foi contemplado múltiplas vezes no período  
35 do estudo. O fluxograma apresentado na figura 1 mostra a seleção dos pacientes.  
36  
37  
38

39 A média da idade dos pacientes analisados foi de 63,8 anos; 48,7% eram do sexo  
40 masculino; 15,8% tinham prótese valvar; e 10,5% tinham dispositivos intracardíacos  
41 como marca-passo (MP) ou desfibrilador implantável (CDI) (tabela 1). Dos 76 casos  
42 incluídos, 48 (63,2%) realizaram apenas CML, 19 (25%) realizaram apenas PET-CT e 9  
43 (11,8%) realizaram ambos os exames de medicina nuclear. Neste último grupo, 7  
44 tiveram ambos os testes negativos. Entre os 2 pacientes com discordância, um  
45 apresentou apenas o PET-CT positivo e o outro apenas a CML positiva.  
46  
47  
48

49 Entre os 28 pacientes diagnosticados com endocardite, 6 evoluíram para óbito  
50 (21,4%). Na coorte geral, a letalidade intra-hospitalar foi de 17,1% ( $n = 13$ ), e a idade  
51 acima de 74 anos e sexo masculino foram identificados como fatores de risco para óbito  
52 nos pacientes com endocardite confirmada. Já a imunossupressão não foi identificada  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 como um desses fatores de risco, mesmo quando analisada em conjunto com a doença  
4 renal crônica em estágio dialítico e com o diabetes mellitus.

#### 6 **Pacientes com Endocardite Infecciosa**

7  
8 Setenta e dois pacientes tiveram hemoculturas coletadas, dos quais 44 (61,1%)  
9 obtiveram resultados positivos. Entre eles, alguns com mais de um germe isolado por  
10 set de hemocultura (Figura 2). Vinte e oito pacientes foram diagnosticados com EI  
11 (36,8%), conforme relato da doença em prontuário (tabela 2). Desses, 75% tiveram  
12 hemoculturas positivas, das quais 38% foram positivas para *Staphylococcus aureus*.  
13 Entre os pacientes com diagnóstico de EI, a presença de prótese valvar e hemoculturas  
14 positivas foi significativamente maior ( $p<0,05$ ) em relação aos pacientes sem  
15 endocardite. Estes percentuais correspondem a 32,1% versus 6,3% e 75% versus 47,9%,  
16 respectivamente.  
17

18  
19 Dos 28 pacientes diagnosticados com EI, 21 apresentaram alterações compatíveis  
20 com a doença nos exames de imagem e hemoculturas positivas, enquanto 7 obtiveram  
21 apenas imagem positiva e culturas negativas. Entre os pacientes com culturas positivas,  
22 em 14 foram identificados germes típicos e em 7 germes não típicos: 4 *Staphylococcus*  
23 coagulase negativo, 1 outro Gram negativo e 2 outros Gram positivos. Dos 7 pacientes  
24 com germes não típicos, 2 eram portadores de prótese valvar, 1 era portador de  
25 dispositivo cardíaco implantável e 3 possuíam história prévia de EI.  
26

27  
28 Entre os 7 doentes com relato de EI e culturas negativas, 6 apresentaram exames de  
29 medicina nuclear sugestivos de EI. Três eram portadores de prótese valvar, 1 possuía  
30 dispositivo intracardiaco e 1 era dependente de hemodiálise. O único indivíduo com  
31 imagem nuclear negativa era portador de prótese valvar mitral biológica implantada há  
32 mais de 12 meses. Ele foi submetido à CLM que não teve captação, não realizou PET-  
33 CT e sua ecocardiografia transtorácica foi negativa, porém a ecocardiografia  
34 transesofágica foi compatível com vegetação e perfuração de folheto da prótese. A  
35 tabela 3 mostra a distribuição dos critérios maiores e menores da doença entre os  
36 pacientes tratados como portadores de EI no estudo.  
37

#### 38 **Pacientes sem Endocardite Infecciosa**

39  
40 Quarenta e oito pacientes não foram diagnosticados com EI pelo relato de  
41 prontuário. Desses, em 11 casos foram isolados germes típicos nas hemoculturas, 44  
42 não apresentaram exames de imagem sugestivos, e 4 apenas ecocardiografia  
43 transtorácica compatível. O complemento na investigação desses 4 casos com  
44 ecocardiografia transtorácica positiva mostrou: 1 com germe típico em hemocultura,  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 ecocardiografia transesofágica sugestiva, e exame de medicina nuclear negativo; 2 com  
4 hemoculturas negativas, sem ecocardiografia transesofágica e exames de medicina  
5 nuclear negativos; e 1 com germe típico em hemocultura, transesofágico negativo e  
6 medicina nuclear também negativa.  
7  
8

#### 9 **Análise de concordância dos exames de imagem**

10  
11 Entre os 68 pacientes submetidos a qualquer exame de ecocardiografia, 35,3%  
12 tiveram alguma alteração sugestiva de endocardite. Já entre os 76 pacientes que fizeram  
13 qualquer exame de medicina nuclear, 23,7% tiveram resultados positivos. A tabela 4  
14 mostra os resultados dos exames de ecocardiografia e medicina nuclear compatíveis  
15 com o diagnóstico de EI e a tabela 5 mostra a concordância entre esses métodos para na  
16 investigação da doença na população estudada. O valor negativo de kappa sugere um  
17 predomínio de discordância entre os resultados dos dois grupos de exames entre os  
18 pacientes com diagnóstico de EI. Tal padrão se manteve, independente da presença ou  
19 não de dispositivos intracardíacos ou próteses valvares.  
20  
21

22 Entre os 28 pacientes com o diagnóstico de EI, 18 tiveram exames de imagem de  
23 medicina nuclear positivos. Desses, 1 não realizou qualquer ecocardiograma e 7 tiveram  
24 ecocardiogramas negativos. Logo, em aproximadamente 30% dos casos de EI, os  
25 exames de medicina nuclear auxiliaram no diagnóstico da doença após a avaliação  
26 ecocardiográfica (Figura 1 e Figura Central).  
27  
28

29 Na população total analisada, 24 pacientes tiveram exames de ecocardiografia  
30 transtorácica e/ou transesofágica positivos, embora a endocardite tenha sido confirmada  
31 em apenas 20 casos. A doença foi afastada nos 4 pacientes com ecocardiografia  
32 positiva, após a complementação da investigação com exames de medicina nuclear.  
33  
34  
35

#### 36 **Discussão**

37 O estudo descreve os resultados de uma série de casos de pacientes internados em  
38 dois hospitais de referência do Rio de Janeiro, com diagnóstico suspeito de EI, e que  
39 foram investigados através de exames de medicina nuclear. Portanto, integra o extenso  
40 perfil de gravidade de doença e de acesso tanto à rede pública quanto privada.  
41 Entretanto, trabalha com uma população restrita, a qual não representa de forma geral  
42 todos os pacientes com essa mesma suspeita diagnóstica.  
43  
44

45 Essa particularidade inevitavelmente pressupõe um viés de seleção, casos de  
46 diagnóstico difícil e duvidoso, nos quais a avaliação seriada pela ecocardiografia não foi  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

suficientemente esclarecedora. No entanto, os pacientes com diagnóstico de endocardite no estudo atual seguiram o mesmo padrão de sexo e idade encontrado no restante da literatura internacional de países de alta renda: um predomínio de homens idosos.<sup>6,10</sup>

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>2-5,11,12</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 dos resultados.

Os critérios utilizados para o diagnóstico da EI foram o relato da doença pela equipe médica no prontuário, durante a internação associada à realização dos exames de medicina nuclear, e o tempo de tratamento com antibiótico ou antifúngico. Sobre esses casos foram aplicados os critérios de DUKE modificados pela ESC em 2015.<sup>8</sup> Nessa análise observou-se que dos 28 pacientes com relato de EI em prontuário, 14 configurariam EI definida por meio de exame de imagem com alteração sugestiva e hemoculturas com germes típicos, e 11 casos seriam classificados como EI possível. Apenas 3 pacientes com diagnóstico de EI em prontuário permaneceriam como indeterminados, de acordo com os critérios de DUKE modificados.

Observando-se que a análise dos critérios maiores foi realizada na maioria dos pacientes do estudo (94,7%), é possível concluir que a reclassificação dos casos possíveis em definitivos, assim como dos indeterminados em possíveis, dependeria exclusivamente da disponibilidade dos demais critérios menores para consulta, como pesquisa do fator reumatoide e glomerulonefrite. Contudo, essa reclassificação provavelmente teria pouca implicância na prática clínica, uma vez que os casos possíveis foram tratados de forma semelhante aos definitivos no estudo atual.<sup>11</sup>

Embora o diagnóstico de EI seja estimado ao longo de uma escala de probabilidade conforme a determinação dos critérios maiores e menores, a conduta terapêutica invariavelmente é dicotômica. Assim, o valor da medicina nuclear nos casos que permanecem indefinidos após a investigação inicial, está no potencial de fornecer um dado que seja suficiente para ultrapassar o limiar de decisão terapêutico da doença. Neste sentido, é fundamental que a informação seja complementar ao que já foi coletado previamente, como foi encontrado no estudo atual.

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.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

suficientemente esclarecedora. No entanto, os pacientes com diagnóstico de endocardite no estudo atual seguiram o mesmo padrão de sexo e idade encontrado no restante da literatura internacional de países de alta renda: um predomínio de homens idosos.<sup>6,10</sup>

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>2-5,11,12</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 dos resultados.

Os critérios utilizados para o diagnóstico da EI foram o relato da doença pela equipe médica no prontuário, durante a internação associada à realização dos exames de medicina nuclear, e o tempo de tratamento com antibiótico ou antifúngico. Sobre esses casos foram aplicados os critérios de DUKE modificados pela ESC em 2015.<sup>8</sup> Nessa análise observou-se que dos 28 pacientes com relato de EI em prontuário, 14 configurariam EI definida por meio de exame de imagem com alteração sugestiva e hemoculturas com germes típicos, e 11 casos seriam classificados como EI possível. Apenas 3 pacientes com diagnóstico de EI em prontuário permaneceriam como indeterminados, de acordo com os critérios de DUKE modificados.

Observando-se que a análise dos critérios maiores foi realizada na maioria dos pacientes do estudo (94,7%), é possível concluir que a reclassificação dos casos possíveis em definitivos, assim como dos indeterminados em possíveis, dependeria exclusivamente da disponibilidade dos demais critérios menores para consulta, como pesquisa do fator reumatoide e glomerulonefrite. Contudo, essa reclassificação provavelmente teria pouca implicância na prática clínica, uma vez que os casos possíveis foram tratados de forma semelhante aos definitivos no estudo atual.<sup>13</sup>

Embora o diagnóstico de EI seja estimado ao longo de uma escala de probabilidade conforme a determinação dos critérios maiores e menores, a conduta terapêutica invariavelmente é dicotômica. Assim, o valor da medicina nuclear nos casos que permanecem indefinidos após a investigação inicial, está no potencial de fornecer um dado que seja suficiente para ultrapassar o limiar de decisão terapêutico da doença. Neste sentido, é fundamental que a informação seja complementar ao que já foi coletado previamente, como foi encontrado no estudo atual.

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.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

### Limitações

A pesquisa apresentou limitações inerentes a todo estudo observacional, incluindo a falta de padronização do cuidado durante assistência prestada aos pacientes analisados e dos registros de prontuário. Nesse contexto destacaram-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; e o rigor diferente na fiscalização do preparo para o PET-CT entre as duas instituições, apesar de ambas terem protocolos direcionados para isso.

Além disso, a própria confirmação do diagnóstico de endocardite, após a realização dos exames de imagem, nos casos analisados, foi obtida através do registro em evoluções no prontuário, não pela aplicação direta dos critérios da ESC de 2015.<sup>6</sup> Assim, a análise ficou sujeita a possíveis erros diagnósticos cometidos pelo avaliador, embora tenha representado os padrões de conduta do mundo real. Por fim, na tentativa de ampliar o número da amostra, o estudo atual avaliou em conjunto pacientes submetidos a CLM e/ou PET-CT, exames cuja acurácia é diferente para o diagnóstico da EI.

### Conclusão

Os exames de medicina nuclear mudaram o manejo clínico da doença, ao reclassificarem indivíduos com endocardite provável como EI rejeitada ou confirmada. Entre os pacientes confirmados, a MN contribuiu para o diagnóstico em cerca de 30% dos casos inicialmente classificados como inconclusivos pela ecocardiografia. A concordância entre esses dois grupos de imagens foi baixa neste contexto, reforçando a complementaridade dos métodos nos casos indeterminados. O resultado foi semelhante entre portadores de próteses ou dispositivos intracardíacos e aqueles com válvulas nativas.



## Referências

- 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) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

- 13) TOPAN, A. et al. Assessment of the duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis after twenty years. An analysis of 241 cases. **Clujul Medical**. 2015. Vol. 88 - nn. 3: 321-326.
- 14) 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
- 15) VIEIRA, M L C et al. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. **Heart**. 2004;90:1020-1024. doi: 10.1136/hrt.2003.025585

For Review Only



**Tabelas****Tabela 1: 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	12 (15,8)
Endocardite Previa	7 (9,2)

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

**Tabela 2: 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)	9 (32.1)	<b>0.007</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*, 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>

\*68 pacientes com exames de ecocardiografia transtorácico e/ou transesofágico disponíveis para análise. DRC: doença renal crônica; HD: hemodálise; HIV: vírus da imunodeficiência humana; MN: medicina nuclear.

Tabela 3: Análise dos pacientes com EI relatada em prontuário (n=28) pelos critérios da ESC de 2015.

Critério	EI Definitiva* (n=14)	EI Possível† (n=11)	Inconclusivo (n=3)‡
<b>Maiores:</b>			
<b>Imagem</b>	14	11	3
ECOTT	5	7	1
ECOTE	5	8	2
CLM	5	4	2
PET-CT	3	3	1
<b>Cultura com germe típico</b>	14	0	0
<b>Menores:</b>			
Cultura com germe não-típico	0	7	0
Prótese valvar	4	5	0
Dispositivo intracardíaco	2	2	0
EI prévia	1	3	0
Uso de drogas intravenosas	1	0	0

Mais de um exame de imagem podia ser realizado no mesmo paciente.

\* Diagnóstico definitivo: 2 critérios maiores.

† Diagnóstico possível: 1 critério maior associado à 1 ou 2 critérios menores.

‡ 1 paciente realizava hemodiálise e foi submetido à cirurgia cardíaca na mesma internação, 2 pacientes tinham uso prévio de imunossupressor.

EI: endocardite infecciosa; ESC: sociedade brasileira de cardiologia; ECOTT: ecocardiografia transtorácica; ECOTE: ecocardiografia transesofágica; CLM: cintilografia com leucócitos marcados; PET-CT: tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada.

Tabela 4: Resultados dos exames de ecocardiografia e medicina nuclear compatíveis com o diagnóstico de endocardite infecciosa.

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

For Review Only

**Tabela 5: 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	63,2	0,26
Concordância total em pacientes com válvulas nativas e sem dispositivos intracardíacos	71,4	0,25
<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	41,7	-0,40
Concordância em paciente com válvulas nativas e endocardite infecciosa	33,3	-0,39

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## Legendas das figuras

### Figura 1: Fluxograma geral do estudo.

PET: tomografia computadorizada por emissão de pósitrons; 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.

### Figura 2: Distribuição dos germes identificados entre as hemoculturas positivas.

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

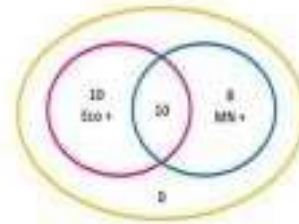
1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

### Figura Central: Exames de medicina nuclear em pacientes com diagnóstico indeterminado de endocardite infecciosa

**Desenho:** Estudo retrospectivo de 76 pacientes com suspeita de endocardite infecciosa (EI), submetidos a cintilografia com leucócitos marcados e/ou tomografia computadorizada por emissão de pósitrons como complementação diagnóstica.

**Objetivo:** Avaliar a contribuição da medicina nuclear (MN) no manejo pacientes com diagnóstico inicial indeterminado de EI.

Positividade dos exames de imagem entre os pacientes com endocardite infecciosa

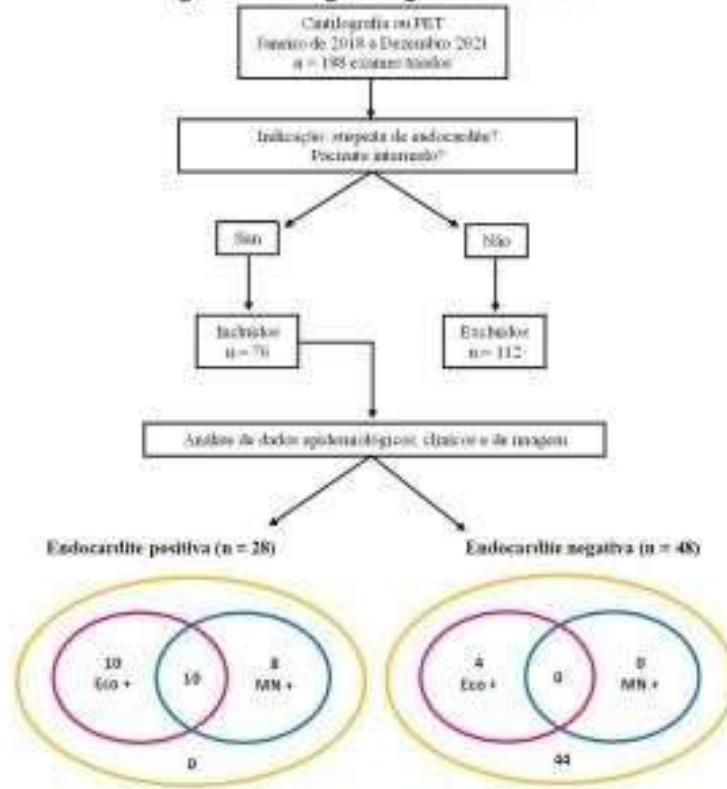


Em cerca de 30% dos casos de EI de diagnóstico indeterminado, a inconclusão pela ecocardiografia, a MN mudou o manejo clínico, ao reclassificar indivíduos com doença provável como confirmada.

257x181mm (150 x 150 DPI)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

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



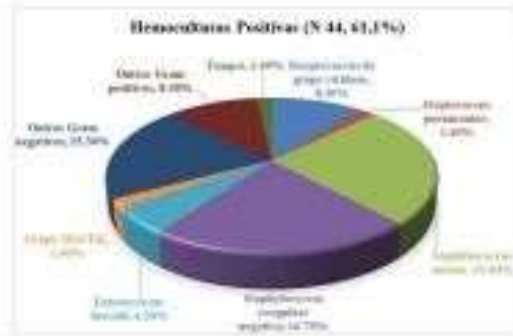
165x189mm (150 x 150 DPI)

<https://mc.manuscriptcentral.com/abc-scife>



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

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



217x111mm (150 x 150 DPI)