

Como Eu Faço Medicina Nuclear na Avaliação de Endocardite de Próteses Valvares e Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis

My Approach To Nuclear Medicine in the Evaluation of Prosthetic Valve and Cardiac Implantable Electronic Device Endocarditis

Claudio Tinoco Mesquita,^{1,2,3,4} Maria Fernanda Rezende,³ Davi Shunji Yahiro,¹ Isabella Caterina Palazzo^{3,4}

Universidade Federal Fluminense,¹ Niterói, RJ – Brasil

Academia de Medicina do Estado do Rio de Janeiro (ACAMERJ),² Niterói, RJ – Brasil

Hospital Vitória da Barra da Tijuca,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

A medicina nuclear tem tido um papel crescente na avaliação de pacientes com suspeita ou com o diagnóstico confirmado de endocardite infecciosa. A cintilografia com leucócitos marcados (LM) é um método amplamente utilizado na prática clínica para detectar locais de infecção, sendo especialmente indicada em pacientes com suspeita de endocardite infecciosa (EI) em próteses valvares ou dispositivos cardíacos implantáveis (DCI) quando outros métodos de imagem convencionais não são conclusivos. A técnica envolve a marcação dos leucócitos do próprio paciente com um radiotraçador, como o ^{99m}Tc-HMPAO, mantendo suas propriedades biológicas. Após a injeção na corrente circulatória, os leucócitos marcam ativamente os sítios de inflamação em atividade, permitindo a detecção da infecção.

A coleta de sangue para a cintilografia com LM requer quantidade suficiente de leucócitos, o que pode ser um grande limitador em pacientes com neutropenia. Outro ponto de limitação é que o processo de marcação dos leucócitos e o início da obtenção das imagens cintilográficas pode demorar cerca de 2 horas. As imagens são adquiridas em diferentes momentos, sendo importante a presença de captação nas imagens de 4 e 24 horas para confirmar a presença de infecção ativa.

A cintilografia com LM tem sido recomendada como parte do algoritmo diagnóstico da EI nos pacientes com prótese valvar ou dispositivos cardíacos implantáveis como marcapassos que tenham suspeita da doença, sendo considerado um critério maior de Duke modificado quando positivo. É indicada quando o ecocardiograma é inconclusivo ou duvidoso, podendo alterar a categorização da EI de possível

para definida em até 25% dos pacientes. Além disso, também pode ser utilizada na pesquisa de eventos embólicos em sítios extracardíacos, como pulmão, baço e tecido ósseo/articular.

A Tomografia por Emissão de Pósitrons acoplada à Tomografia Computadorizada (PET-CT) é uma técnica de imagem molecular que tem se mostrado de grande importância no manejo da EI. O PET-CT utiliza um radiofármaco marcado com uma substância radioativa de vida curta, como o ¹⁸F-fluordesoxiglicose (¹⁸F-FDG), que é captada pelas células com alto metabolismo, como as células inflamatórias presentes nas áreas de infecção ativa. Isso permite a detecção precisa e não invasiva de áreas de inflamação, incluindo as lesões, vegetações e abscessos associados à EI.

A utilização do PET-CT na EI tem se mostrado promissora na detecção precoce da infecção, fornecendo informações importantes para o diagnóstico e o planejamento terapêutico. Além disso, o PET-CT pode auxiliar na diferenciação entre a infecção ativa e as complicações pós-cirúrgicas, bem como na identificação de áreas de infecção em sítios extracardíacos, o que pode ser útil na avaliação de casos mais complexos. A alta sensibilidade e especificidade do PET-CT na detecção de inflamação ativa tornam-no uma ferramenta valiosa no manejo clínico da EI, especialmente em casos de suspeita clínica moderada ou quando os métodos de imagem convencionais são inconclusivos. No entanto, é importante considerar as limitações do PET-CT, como a sua disponibilidade em alguns centros de saúde, o custo e a exposição à radiação ionizante, e utilizar os achados do PET-CT em conjunto com outros dados clínicos e laboratoriais para um diagnóstico e manejo adequados da EI.

Introdução

A endocardite infecciosa (EI) vem apresentando aumento na sua incidência, estimada entre 3-15 casos por 100000 habitantes por ano, com morbimortalidade elevada. A causa mais frequente da EI é infecção por *Staphylococcus aureus*, sendo mais comum em pessoas do sexo masculino e entre idosos. Nos Estados Unidos e na Europa, 16-30% de todos os casos de EI são infecções de prótese valvar, e 25-35% dos casos de endocardite de válvula nativa são adquiridos dentro do hospital. No Brasil, a doença valvar reumática ainda é um importante fator de predisposição à infecção, porém nos países desenvolvidos a doença reumática é cada vez mais rara.¹

Palavras-chave

Endocardite; Próteses Valvares e Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis; PET-CT; Cintilografia; Ecocardiografia

Correspondência: Claudio Tinoco Mesquita •

Hospital Universitário Antônio Pedro, Rua Marques do Paraná, 303. CEP: 24330-900. Centro, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: claudiotinocomesquita@gmail.com

Artigo recebido em 23/02/2023; revisado em 02/03/2023; aceito em 02/03/2023.

Editor responsável pela revisão: Daniela do Carmo Rassi

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20230018>

Entre os maiores desafios que o cardiologista pode encontrar na sua prática clínica está na formulação de suspeita clínica e na confirmação diagnóstica da EI. Embora o uso de regras clínicas como os critérios de Duke aumente o sucesso no diagnóstico e no manejo clínico, a infecção por germes atípicos, e a presença de próteses valvares e dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI) são alguns dos fatores que dificultam o diagnóstico de endocardite.^{1,2}

Fatores de risco para EI

Os principais fatores de risco para EI são: cardiopatia congênita (CC), episódio prévio de EI e a presença de prótese valvar ou de DCEIs.¹ Em relação às CCs, a incidência de EI pós-cirurgia varia entre 1,3 e 13,3%, além do alto risco de mortalidade por CC, estimado em 6-14%.³ A recidiva ou reinfeção ocorre em 2,6-8,8% dos pacientes que sobrevivem à EI, com uma alta taxa de complicações e mortalidade.¹

Epidemiologia da EI em pacientes com próteses valvares

Pacientes com prótese valvar possuem um risco maior de EI no primeiro ano após a troca valvar e esse risco diminui gradualmente para uma taxa baixa e estável. Válvulas bioprotéticas possuem maior risco à EI comparado a válvulas mecânicas. Além disso, o risco por implante transcatheter de válvula aórtica (TAVI, do inglês *transcatheter aortic valve implantation*) não parece ser diferente em comparação à cirurgia convencional, com uma incidência estimada de EI de 1,4-2,8 por 100 pacientes por ano no primeiro ano e 0,8 em cada um dos quatro anos seguintes.²⁻⁴

EI relacionada a DCEI corresponde a cerca de 10% dos episódios de EI.¹ Nesses casos, a taxa de mortalidade intra-hospitalar varia de seis a 14%, com mortalidade total de aproximadamente 20% em um ano.⁵ A endocardite de prótese valvar é uma doença grave e com risco de vida, respondendo por 10 a 30% de todos os casos de EI com uma incidência de 0,3 a 1,2% por paciente por ano. Pacientes com próteses valvares cardíacas (PVCs) são considerados de alto risco para o desenvolvimento de EI, têm maior morbidade e mortalidade, frequentemente requerendo intervenções cirúrgicas com riscos associados.

Desafios no manejo da EI em próteses valvares e em dispositivos cardíacos implantáveis

A ecocardiografia e exames laboratoriais constituem a base da investigação diagnóstica dos pacientes com EI. Contudo, o uso das técnicas de imagem convencionais na investigação na EI apresentam resultados inconclusivos em até 30% a 40% dos casos de EI em pacientes com PVCs e com DCEI.⁶ O ecocardiograma transesofágico (ETE) é necessário em todos os casos de suspeita de EI em PVC para avaliação da hemodinâmica valvar, detecção de vegetação, abscesso ou fístula. A detecção de vegetação pode ser extremamente difícil devido a artefatos relacionados ao material utilizado nas próteses valvares. A sensibilidade do ETE na detecção de EI em PVC varia de 82% a 96% em contraste com ecocardiografia transtorácica que tem

uma sensibilidade de 17% a 36%.⁶ Nos casos de suspeita de EI em DCEIs, a ecocardiografia é o primeiro exame a ser solicitado também para a detecção de vegetações nos eletrodos ou nas valvas cardíacas, sendo o ETE superior à ecocardiografia transtorácica. Ambas as técnicas, porém, têm limitações similares para EI, seja pelo tamanho das vegetações e sua localização, seja pela presença de material estranho ao organismo que limita a visibilidade do ecocardiograma. É importante enfatizar que um ecocardiograma normal nunca afasta o diagnóstico de EI em pacientes com DCEIs e suspeição clínica de EI.⁷

Tendo em vista o crescente número de casos de EI, a morbimortalidade envolvida e as limitações diagnósticas das técnicas convencionais, foram realizados estudos para determinar a utilidade de técnicas de medicina nuclear, como a tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluordesoxiglicose (18F-FDG PET-CT), no diagnóstico de EI. Observou-se, nesses estudos, uma boa relação custo-efetividade das técnicas, evitando internações prolongadas e investigações desnecessárias e melhorando os desfechos clínicos dos pacientes. O conjunto de trabalhos na literatura, incluindo meta-análises e revisões sistemáticas sobre o tema evidenciam impacto clínico da PET/CT com 18F-FDG levando a sua incorporação na diretriz europeia de investigação de EI em próteses valvares desde 2015¹ e na diretriz norte americana desde 2020.⁸ Além do PET-CT, uma alternativa também útil é a cintilografia com leucócitos marcados (LM), exame considerado padrão-ouro para investigação de infecções em próteses ortopédicas. O método também é específico para EI, sendo útil para confirmação do seu diagnóstico em casos em que o exame de PET-CT pode ser falso-positivo, como nos primeiros meses de pós-operatório.^{1,9-11}

Como utilizar o PET-CT no contexto de EI

O principal uso do PET-CT no manejo da EI é em pacientes com prótese valvar ou DCEIs e suspeita de EI, em que a investigação com ecocardiograma transtorácico ou transesofágico foi inconclusiva ou negativa. A PET-CT utilizando o 18F-FDG demonstra captação em áreas onde há maior atividade metabólica, pois, a glicose marcada com 18 flúor é captada com intensidade pelas células inflamatórias. Assim, o acúmulo dos traçados na projeção das próteses ou em tecidos cardíacos justavalvares é um forte indicativo de infecção em atividade. Além disso o exame, que é caracteristicamente realizado do corpo inteiro, permite também identificar a presença de complicações infecciosas da endocardite como embolização para baço ou para membros inferiores, espondilodiscite, e, em alguns casos o sítio de entrada do germe como infecções em partes moles ou tecidos da cavidade oral.

O estudo que levou à inclusão do PET-CT na diretriz da *European Society of Cardiology* (ESC) de EI foi o estudo de Saby et al.¹² Os autores estudaram prospectivamente 72 pacientes consecutivos com suspeita de EI em PVC. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, microbiológica e ecocardiográfica. Nesse estudo, 36 (50%) apresentaram captação anormal de FDG em próximo

Artigo de Revisão

da prótese valvar. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia global foram (intervalo de confiança de 95%): 73% (54% a 87%), 80% (56% a 93%), 85% (64 % a 95%), 67% (45% a 84%) e 76% (63% a 86%), respectivamente. A captação anormal de FDG na proximidade da válvula protética aumentou significativamente a sensibilidade dos critérios modificados de Duke na admissão (70% [52% a 83%] vs. 97% [83% a 99%] e se tornou um novo critério maior para o diagnóstico de EI. Este estudo foi capital na demonstração da utilidade da 18F-FDG PET / CT para diagnosticar EI em pacientes com PV.¹² Em 2015, a ESC incluiu o 18F-FDG PET/CT no fluxograma de investigação de EI em próteses valvares, sendo considerado um critério diagnóstico maior (Figura 1). O PET CT deve ser realizado em pacientes em que os critérios modificados de Duke são inconclusivos (EI possível ou EI rejeitada associada à

alta suspeição clínica), dois meses após a cirurgia cardíaca, pelo maior risco de falso-positivo, decorrente de processo inflamatório cicatricial. Neste período o exame preferido é a cintilografia com LM.¹ Na Figura 2 ilustramos o uso da PET CT com 18F-FDG em um paciente com suspeita de EI em que a investigação com ecocardiografia foi persistentemente negativa apesar de hemoculturas positivas. O exame de PET-CT demonstrou claramente o aumento do metabolismo glicolítico anômalo na prótese aórtica que foi implantada por via percutânea sobre um tubo valvado (*valve-in-valve*) compatível com EI.

É importante lembrar que o uso do PET CT também tem sido preconizado em pacientes com suspeita de EI em valvas nativas e em pacientes com EI confirmada, para a localização de complicações locais (como abscessos cardíacos) ou à distância como embolismos sépticos. Este uso tem sido consubstanciado na literatura

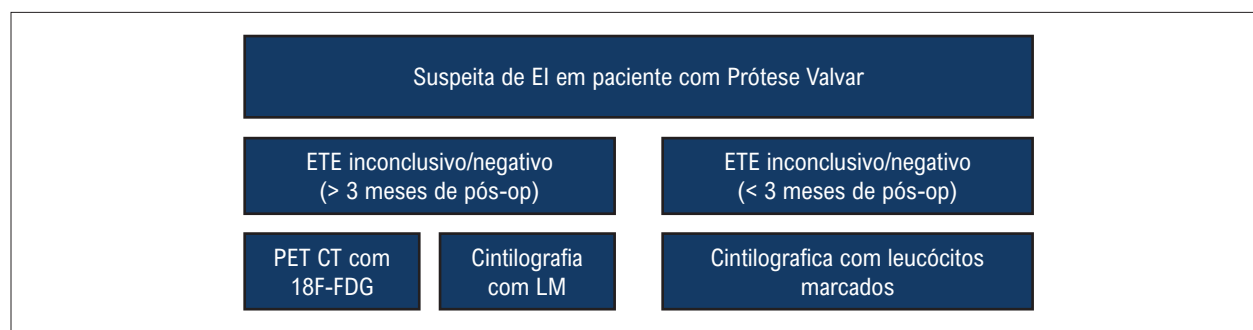


Figura 1 – Pacientes com suspeita de EI em prótese valvar se beneficiam do uso da medicina nuclear após a realização de investigação com, de preferência ETE (adaptado de Habib et al.¹). EI: endocardite infecciosa; ETE: ecocardiograma transesofágico; PET-CT com 18F-FDG: tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluordesoxiglicose; LM: leucócitos marcados.



Figura 2 - PET CT com 18F-FDG demonstrando área de aumento de captação do traçador ao nível de endoprótese valvar aórtica (substituição da válvula aórtica por cateter "valve-in-valve") em paciente com diversas hemoculturas positivas para estreptococos e ecocardiograma transesofágico repetidamente negativo; exame positivo para EI.

por revisões sistemáticas e meta-análises e figura nas diretrizes, incluindo a diretriz brasileira de cardiologia nuclear atualizada em 2020.¹³ A utilização dos exames de PET-CT na avaliação de inflamação cardíaca é uma das novas vertentes da medicina nuclear na era da medicina de precisão, não somente para EI, como para avaliação de miocardite, em especial da sarcoidose cardíaca, e de processos inflamatórios no pericárdio.¹⁴

Quando utilizar a cintilografia com LM no manejo da EI em próteses e dispositivos cardíacos implantáveis

A cintilografia com LM é um método amplamente utilizado para detectar locais de infecção e tem sido empregada na prática clínica há décadas. Atualmente, seu uso é indicado em pacientes com suspeita de EI, em especial naqueles com PVC ou com DCEIs, em que a investigação por métodos de imagem convencionais não for positiva e em que ainda há suspeição clínica no mínimo moderada. Nesta técnica, manipulamos o sangue do próprio paciente de modo asséptico para realizar a marcação dos leucócitos com um radiotraçador, como por exemplo o ^{99m}Tc-HMPAO. Os leucócitos ficam radiomarcados sem perder suas propriedades biológicas de quimiotaxia e diapedese, sendo assim capazes de se acumular ativamente nos sítios de inflamação em atividade após a injeção na corrente circulatória.

No exame cintilográfico com LM, uma amostra de 50 mL de sangue é coletada do paciente, sendo necessária quantidade suficiente de leucócitos; assim, para pacientes com neutropenia ($< 2 \times 10^3$ neutrófilos/mm³), uma amostra a mais de sangue pode ser necessária. Desta forma, a presença de neutropenia é uma limitação para a realização do exame, que também demora mais que o exame de 18F-FDG pois requer todo o processo de marcação dos leucócitos, separação do plasma e isolamento dos leucócitos que ao todo pode demorar cerca de duas horas. Para pesquisa de EI, as imagens cintilográficas são adquiridas após quatro e 24 horas da injeção. Isso é importante pois o critério cintilográfico para a identificação de infecção ativa

é a presença de captação nas imagens de quatro horas e aumento de intensidade nas imagens de 24 horas. Se a captação aparece nas imagens quatro horas e desaparece nas imagens de 24 horas o estudo é classificado como negativo.² O tipo de imagem cintilográfica a ser realizada também é importante. Além das tradicionais imagens de corpo inteiro e estáticas da região de interesse (no caso da endocardite, o tórax) imagens tomográficas SPECT (sigla em inglês para tomografia computadorizada de emissão de fóton único) são indispensáveis para a pesquisa de endocardite. Aparelhos híbridos, que possuem tomografia computadorizada acoplada à cintilografia permitem realização de imagens SPECT-CT. As imagens SPECT-CT são mais sensíveis e específicas que as tradicionais imagens cintilográficas e de grande importância no diagnóstico de EI (Figura 3).

A cintilografia com ^{99m}Tc-HMPAO-leucócitos marcados possui diversas indicações na avaliação de EI. Em 2015, o método foi formalmente incluído nas diretrizes da ESC como parte do algoritmo diagnóstico de EI nos pacientes com PCV ou DCEI e suspeita da doença, como um critério maior de Duke modificado.¹ Segundo o *guideline*, a cintilografia com ^{99m}Tc-HMPAO-leucócitos marcados é indicada ao paciente com suspeita de EI e ecocardiograma inconclusivo ou com achado duvidoso visto que pode mudar os pacientes da categoria de possível endocardite (pelo critério de Duke) para endocardite definida em até 25% dos pacientes. Outra indicação do método no contexto da EI é a pesquisa de eventos embólicos em sítios extracardíacos. Foram descritos na literatura achados cintilográficos de doença embólica/infecção metastática em pulmão, baço e tecido ósseo/articular⁶. Para a pesquisa de EI relacionada à prótese valvar, a cintilografia com SPECT-CT ^{99m}Tc-HMPAO-leucócitos marcados teve sensibilidade de 86% e especificidade de 97%.¹⁵ A sensibilidade do exame aumenta quando há presença de abscesso perivalvar, chegando a 100%.⁵ Para endocardite associada a DCEIs, a cintilografia com SPECT-CT ^{99m}Tc-HMPAO-leucócitos marcados teve 94% de sensibilidade, 100% de

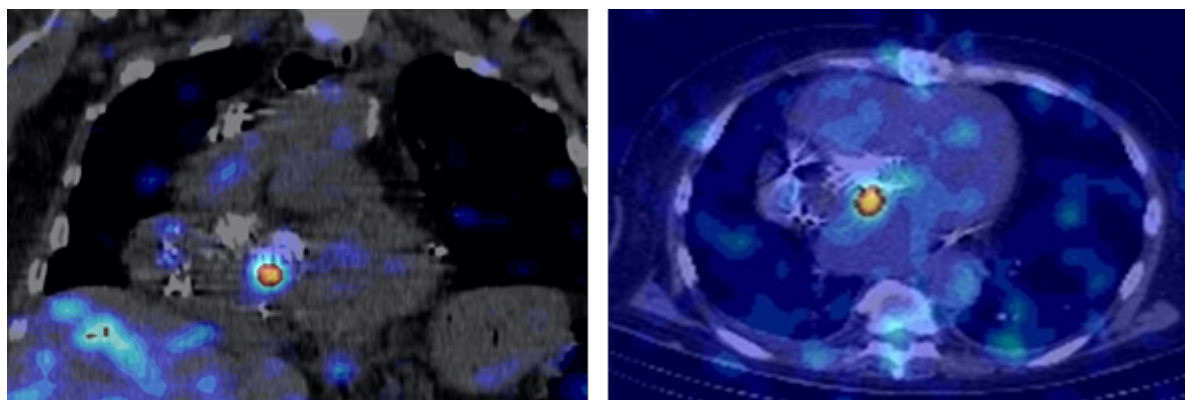


Figura 3 – Imagem de SPECT-CT de uma cintilografia com ^{99m}Tc-HMPAO-leucócitos marcados nas projeções coronal (A) e axial (B) com acúmulo focal em prótese valvar aórtica implantada por via percutânea

especificidade, valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 94%.¹⁶ Além disso, nesses casos, a cintilografia ajuda a documentar a extensão da infecção, se exclusiva ao gerador ou se há acometimento dos cabos. Quando a cintilografia é positiva, os pacientes têm maior mortalidade intra-hospitalar e mais complicações.⁸ A literatura recomenda uso do PET-CT com 18F-FDG como primeira linha, visto sua maior sensibilidade em relação a cintilografia. A cintilografia possui maior especificidade e é principalmente útil quando há história de procedimento cirúrgico recente (últimos dois meses) devido a maior chance de falso-positivos no PET-CT com 18F-FDG.¹⁷

Uma das maiores vantagens da cintilografia com LM é sua alta especificidade para EI relacionada a prótese ou dispositivos, principalmente quando comparada ao PET-CT com 18F-FDG, e a realização de pesquisa para EI mais precocemente que o PET no-CT paciente com procedimento cirúrgico recente. Ainda em comparação ao PET-CT com 18F-FDG não há necessidade de dieta especial ou jejum. Uma outra vantagem é a cobertura da realização do exame na saúde suplementar, enquanto o PET-CT não está incluído no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

Limitações para o uso da cintilografia com LM na prática clínica, como a necessidade de manipulação do sangue do paciente, o volume mínimo de sangue suficiente para marcação, a estrutura física (capela de fluxo e centrífuga para marcação dos leucócitos). Ainda, enquanto na cintilografia com LM é necessário realizar imagem em dois tempos (4 e 24 horas), enquanto o PET-CT com 18F-FDG realiza apenas uma imagem de cerca de 60 minutos. Outras situações clínicas que podem limitar o método reduzindo a sua sensibilidade são: neutropenia, uso de antibióticos e esteroides, tipo de patógeno (melhor para infecções mediadas por neutrófilos) e vegetações pequenas (<6 mm).⁶

Finalmente, tal como a PET-CT, a cintilografia com LM é um exame que emprega radiação ionizante, a qual é uma contraindicação na gravidez. Pacientes que amamentam devem ser orientadas a suspender a amamentação por 24 horas principalmente pela exposição do bebê à radiação quando no colo da mãe.

Comparando as técnicas: PET CT com 18F-FDG versus cintilografia com LM

Como escolher entre as técnicas nucleares quando ambas (PET CT e cintilografia com LM) estiverem disponíveis? Instituições que são referência para pacientes com suspeita de EI devem dispor de ambas as técnicas, as quais são complementares entre si, em especial nos casos complexos e nos casos de cirurgias recentes. A decisão de qual exame utilizar em cada paciente deve ser individualizada. Devemos levar em consideração as características técnicas, os custos, a disponibilidade, a expertise do grupo e a gravidade do paciente. De um modo geral o PET CT com 18F-FDG tem sido o exame de preferência na literatura pela sua ampla disponibilidade em países do primeiro mundo, onde o fator custo é de menor importância frente a uma

doença tão letal como a EI.¹⁸ O que leva a esta predileção pela PET CT como exame nuclear de escolha são as suas características operacionais. Rouzet et al.¹⁹ fizeram um estudo comparativo da F-FDG PET com a cintilografia com leucócitos em pacientes com próteses valvares, demonstrando que o PET oferece alta sensibilidade para a detecção de infecção ativa em pacientes com suspeita de endocardite de válvula protética e ecocardiografia inconclusiva.¹⁹ Entretanto, a cintilografia com LM ofereceu uma especificidade maior para o diagnóstico de EI em especial no período dos dois primeiros meses após cirurgia cardíaca. A comparação direta entre as técnicas nucleares em pacientes com dispositivos implantáveis foi realizada por Calais et al.²⁰ que comparou o PET CT com 18F-FDG com a cintilografia com LM. Quarenta e oito pacientes foram submetidos a ambas as técnicas. A sensibilidade diagnóstica, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo foram, respectivamente, 80%, 91%, 80% e 91% para PET CT com 18F-FDG e 60%, 100%, 100% e 85% para cintilografia com SPECT-CT com LM. A PET-CT foi mais sensível que a cintilografia com LM, porém a última foi significativamente mais específica.²⁰

Conclusões

A medicina nuclear está definitivamente incorporada na investigação diagnóstica de EI em pacientes com PVCs ou DCEIs. A 18F-FDG PET CT oferece alta sensibilidade para a detecção de infecção ativa em casos em que a ecocardiografia é inconclusiva ou negativa. A cintilografia de LM oferece uma especificidade mais elevada que a 18F-FDG PET CT para o diagnóstico de EI e deve ser considerada em casos de achados inconclusivos de 18F-FDG PET, nos casos de suspeita de falso-positivo ou nos primeiros dois meses após a cirurgia cardíaca.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Mesquita CT, Rezende MF; redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mesquita CT, Rezende MF, Yahir DS, Palazzo IC.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por CNPq.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongioni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Infective Endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319.
- Sousa C, Pinto FJ. Infective Endocarditis: Still More Challenges Than Convictions. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(5):976-88. doi: 10.36660/abc.20200798.
- Moore B, Cao J, Kotchekova I, Celermajer DS. Incidence, Predictors and Outcomes of Infective Endocarditis in a Contemporary Adult Congenital Heart Disease Population. *Int J Cardiol*. 2017;249:161-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.08.035.
- Ando T, Ashraf S, Villablanca PA, Telila TA, Takagi H, Grines CL, et al. Meta-Analysis Comparing the Incidence of Infective Endocarditis Following Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol*. 2019;123(5):827-32. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.11.031.
- Maciel AS, Silva RMFLD. Clinical Profile and Outcome of Patients with Cardiac Implantable Electronic Device-Related Infection. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1080-8. doi: 10.36660/abc.20190546.
- Ivanovic B, Trifunovic D, Matic S, Petrovic J, Sacic D, Tadic M. Prosthetic Valve Endocarditis - A Trouble or a Challenge? *J Cardiol*. 2019;73(2):126-33. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.08.007.
- Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, Burri H, Nielsen JC, Bongioni MG, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) International Consensus Document on How to Prevent, Diagnose, and Treat Cardiac Implantable Electronic Device Infections-Endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID), and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;41(21):2012-32. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa010.
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;162(2):e183-e353. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.04.002.
- Vries EF, Roca M, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the Labelling of Leucocytes with (99m)Tc-HMPAO. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(4):842-8. doi: 10.1007/s00259-010-1394-4.
- Kooshki N, Grambow-Velilla J, Mahida B, Benali K, Nguyen C, Cimadevilla C, et al. Diagnostic Performance of White Blood Cell SPECT Imaging Against Intra-Operative Findings in Patients with a Suspicion of Prosthetic Valve Endocarditis. *J Nucl Cardiol*. 2022;29(2):528-34. doi: 10.1007/s12350-021-02674-y.
- Erba PA, Sollini M, Conti U, Bandera F, Tascini C, De Tommasi SM, et al. Radiolabeled WBC Scintigraphy in the Diagnostic Workup of Patients with Suspected Device-Related Infections. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(10):1075-86. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.08.001.
- Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonier L, et al. Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Diagnosis of Prosthetic Valve Endocarditis: Increased Valvular 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake as a Novel Major Criterion. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2374-82. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.092.
- Mastrocola LE, Amorim BJ, Vitola JV, Brandão SCS, Grossman GB, Lima RSL, et al. Update of the Brazilian Guideline on Nuclear Cardiology - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(2):325-429. doi: 10.36660/abc.20200087.
- Mesquita CT, Ker WDS, Azevedo JC. Nuclear Cardiology in 2020 - Perspectives of the New SBC Guideline. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(2):196-8. doi: 10.36660/abc.20190874.
- Kooshki N, Grambow-Velilla J, Mahida B, Benali K, Nguyen C, Cimadevilla C, et al. Diagnostic Performance of White Blood Cell SPECT Imaging Against Intra-Operative Findings in Patients with a Suspicion of Prosthetic Valve Endocarditis. *J Nucl Cardiol*. 2022;29(2):528-34. doi: 10.1007/s12350-021-02674-y.
- Erba PA, Conti U, Lazzeri E, Sollini M, Doria R, De Tommasi SM, et al. Added Value of 99mTc-HMPAO-labeled Leukocyte SPECT/CT in the Characterization and Management of Patients with Infectious Endocarditis. *J Nucl Med*. 2012;53(8):1235-43. doi: 10.2967/jnumed.111.099424.
- Holcman K, Szot W, Rubiś P, Leśniak-Sobelga A, Hlawaty M, Wiśniewska-Śmialek S, et al. 99mTc-HMPAO-labeled Leukocyte SPECT/CT and Transthoracic Echocardiography Diagnostic Value in Infective Endocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(4):749-58. doi: 10.1007/s10554-018-1487-x.
- Holcman K, Rubiś P, Ząbek A, Ćmiel B, Szot W, Boczar K, et al. The Prognostic Value of 99mTc-HMPAO-Labeled Leucocyte SPECT/CT in Cardiac Device-Related Infective Endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(8):1739-51. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.01.025.
- Rouzet F, Chequer R, Benali K, Lepage L, Ghodbane W, Duval X, et al. Respective Performance of 18F-FDG PET and Radiolabeled Leukocyte Scintigraphy for the Diagnosis of Prosthetic Valve Endocarditis. *J Nucl Med*. 2014;55(12):1980-5. doi: 10.2967/jnumed.114.141895.
- Calais J, Touati A, Grall N, Laouénan C, Benali K, Mahida B, et al. Diagnostic Impact of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography and White Blood Cell SPECT/Computed Tomography in Patients with Suspected Cardiac Implantable Electronic Device Chronic Infection. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7):e007188. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007188.

