

Papel do PET/CT no diagnóstico da Endocardite Infecciosa

The Role of PET/CT in the Diagnosis of Infective Endocarditis

Gabriel Blacher Grossman^{1,2}, Lara Terra F. Carreira³

¹Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil; ²Clínica Cardionuclear, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil; ³Clínica CNC, Cardiologia Nuclear de Curitiba, Curitiba, Paraná, Brasil.

Introdução

A Endocardite Infecciosa (EI) é uma patologia grave, com alta taxa de mortalidade (30-50%) e que permanece um desafio diagnóstico, devido à sua apresentação clínica variável, espectro dos microrganismos envolvidos, às características intrínsecas dos pacientes e ao uso crescente de materiais protéticos e Dispositivos Intracardíacos (DIC).¹ Aproximadamente 20% dos pacientes com EI têm próteses valvares ou DIC,² e o diagnóstico precoce é essencial, pois o atraso ou a inadequação do tratamento podem levar a graves consequências, como danos estruturais perivalvulares extensos e complicações sistêmicas, piorando os resultados dos pacientes e aumentando o risco de recorrência.¹

De acordo com os critérios modificados de Duke, que são os pilares utilizados para o diagnóstico, a EI definitiva é principalmente baseada em hemoculturas positivas com microrganismos típicos e/ou evidência de EI no ecocardiograma. No entanto, apesar dos avanços contínuos nas imagens ecocardiográficas e nas técnicas de microbiologia, o diagnóstico da Endocardite de Prótese Valvar (EPV) e de DIC permanece desafiador, principalmente porque a ecocardiografia e as hemoculturas são inconclusivas em mais de 20% dos casos especialmente nos estágios iniciais da doença.¹

Em pacientes com alto índice de suspeição, um exame ecocardiográfico normal/inconclusivo não exclui o diagnóstico, gerando taxa significativa de casos indefinidos. Para melhorar a precisão dos critérios de Duke, outras modalidades de imagem, como a Tomografia Computadorizada (CT) de múltiplos cortes, a tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluorodeoxiglicose e a Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) ganharam importância.

PET/CT: método e interpretação dos resultados

A Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET, sigla em inglês) acoplada a uma Tomografia Computadorizada (CT, sigla em inglês), ou PET/CT, é um método de imagem que associa a informação do

metabolismo (funcional) à informação anatômica. Isto permite a realização de imagens de fusão e uma localização mais acurada da lesão ou alteração investigada. Este método é de suma importância na Oncologia, para o diagnóstico, o estadiamento e o acompanhamento do tratamento de diversas neoplasias, sendo o principal radiofármaco utilizado a fluorodeoxiglicose, que é um análogo da glicose e por consequência um marcador de metabolismo, ligado ao Flúor 18 (F18-FDG). O PET/CT com F18-FDG também é utilizado para o diagnóstico de doenças neurológicas, como demências, e, em Cardiologia, na avaliação de viabilidade miocárdica, investigação de sarcoidose cardíaca e, mais recentemente para a avaliação de pacientes com suspeita de EI não confirmada por outros métodos.

O preparo para a realização do PET/CT para a avaliação de suspeita de EI é fundamental, para que a acurácia do método seja mantida.¹ Em situações fisiológicas, o miocárdio usa como substrato glicose e ácidos graxos. Como o radiofármaco utilizado para a realização do exame é um análogo da glicose, a captação fisiológica do F18-FDG deve ser suprimida, para adequada avaliação. O objetivo do preparo é que a utilização de glicose pelo miocárdio seja reduzida ou suprimida, tornando os ácidos graxos a principal fonte de energia do miocárdio, para melhor avaliação de eventual anormalidade na prótese ou nos anéis perivalvares ou em DIC. Embora não exista consenso sobre o protocolo padrão de preparo, a supressão da captação do FDG pelo miocárdio usualmente é obtida através de uma dieta rica em gordura e pobre em carboidratos por 24 horas, seguida por um jejum mínimo de 12 horas. A heparina não fracionada aumenta a concentração sanguínea de ácidos graxos. No entanto, a maior parte dos centros não utiliza heparina na rotina de preparo dos pacientes.

Após a injeção do radiofármaco, o paciente permanece em repouso por 60 minutos. Em seguida, são obtidas imagens para a avaliação de focos de captação do radiofármaco na região da prótese ou dos DICs (desfibrilador implantável, marca-passo ou cabos do eletrodo). As imagens de corpo inteiro são particularmente importantes para o diagnóstico de embolia séptica, muitas vezes sendo a única evidência para o diagnóstico de EI. Devido à captação fisiológica cerebral do FDG, o PET/CT com F18-FDG não é adequado para a avaliação de embolia séptica cerebral, sendo a ressonância magnética o método de escolha para este cenário clínico. A média de dose de radiação é de 5 a 15 mSv.

A interpretação das imagens é realizada por meio das análises visual e quantitativa.¹ Na análise visual, deve-se levar em consideração a captação do radiofármaco no miocárdio adjacente à válvula e os artefatos causados pela presença de material metálico das próteses valvares. Podem ser observados diferentes padrões de captação, focal ou difusa perivalvar, com intensidades variáveis, devendo-se também levar em

Palavras-chave

Endocardite; Tomografia Computadorizada; Diagnóstico.

Correspondência: Gabriel Blacher Grossman •
Rua Ramiro Barcelos 910/201 Porto Alegre, RS, Brasil, CEP 90035-004.
E-mail: ggrossman@terra.com.br

DOI: 10.5935/2318-8219.20190037

Artigo de Revisão

consideração o tempo de uso de antibioticoterapia. Para diminuir a variabilidade de interpretação, tem sido sugerida a realização de análise quantitativa utilizando-se o mesmo método que se usa para a análise de imagens de PET em Oncologia, denominado *standard uptake value* (SUV máximo), que depende de uma série de variáveis, como a quantidade de radiofármaco injetado e as características dos equipamentos, ou a relação do SUV da área de interesse analisada com o pool sanguíneo (SUV ratio). No entanto, a padronização destes valores ainda não é definitiva.

Falso-positivos

Existem fatores confundidores que devem ser levados em consideração para uma interpretação adequada do exame. O período entre a cirurgia e o exame é importante, pois o trauma cirúrgico provoca alterações inflamatórias que podem provocar captação aumentada do radiofármaco e, conseqüentemente, um falso-positivo. No entanto, não existe consenso sobre o tempo de pós-operatório ideal para reduzir a chance de um falso-positivo, sendo que alguns autores sugerem período mínimo de 3 meses. A supressão inadequada da captação fisiológica do FDG também pode provocar achados falso-positivos. Erros de processamento na fusão das imagens da PET e da TC, bem como movimento do paciente durante a aquisição das imagens, também podem provocar erros de interpretação.

Falso-negativos

Por outro lado, o uso de antibioticoterapia prolongada (por mais de 2 semanas) pode reduzir a resposta inflamatória, provocando falso-negativo. Vegetações pequenas, com muita mobilidade, podem não ser visualizadas pelo PET/CT, devido ao limite da resolução e espacial do equipamento. Vegetações muito fibrosas que isolam o germe causador da infecção e por conseqüência a resposta inflamatória também podem não apresentar hipercaptação do F18-FDG.

Valor clínico do PET/CT na Endocardite Infecçiosa

Em um dos primeiros estudos relevantes sobre o tema, Pizzi et al.² avaliaram 92 pacientes com suspeita de EPV ou de DIC. Os autores demonstraram que o acréscimo do resultado do estudo de PET/CT aos critérios de Duke modificados e aos resultados do ecocardiograma permitiu uma revisão dos casos classificados como possível EI em 90% deles e permitiu diagnóstico conclusivo em 95% das vezes. Além disto, houve aumento significativo da acurácia diagnóstica com o uso da PET/CT. A inclusão de TC com angiografia agregou maior valor diagnóstico à PET/CT. A mesma autora demonstrou recentemente o incremento na acurácia diagnóstica com o uso da PET/CT em pacientes adultos com cardiopatia congênita e suspeita de EI ou infecção em dispositivo cardíaco, após utilizados os critérios de Duke modificados.³ Existem alguns fatores confundidores que podem afetar a acurácia do método para o diagnóstico de EI. Swart et al.⁴ avaliaram a acurácia da PET/CT para o diagnóstico de EI em 160 pacientes com prótese valvar. Foi utilizado um grupo controle negativo de 77 pacientes com prótese valvar que realizaram estudo de PET/CT com F18-FDG por outra indicação. Quando fatores confundidores foram controlados excluindo pacientes com baixa atividade inflamatória,

definida como PCR < 40mg/L (por exemplo, secundária ao uso prolongado de antibióticos) e o uso de adesivos cirúrgicos, a sensibilidade, especificidade, e os valores preditivos positivo e negativo foram de 91%, 95%, 95% e 91%, respectivamente, por análise visual. A análise semiquantitativa utilizando relação válvula/atividade na aorta descendente > 2 apresentou sensibilidade de 100% e especificidade de 91%. Cabe ressaltar que, nesse estudo, a cirurgia recente não afetou a acurácia diagnóstica.

Kouijzer et al.⁵ analisaram o valor da PET/CT com F18-FDG para o diagnóstico de EI em válvulas nativas. Foram avaliados 88 pacientes com suspeita de EI. De dez pacientes com diagnóstico definido de EI de acordo com os critérios de Duke modificados, apenas três pacientes apresentaram captação anormal de F18-FDG. Nos pacientes que não preenchiam critérios para EI, 90% dos exames foram normais. Os autores concluíram que embora um resultado negativo não exclua EI, quando o PET/CT demonstrar captação do radiofármaco pode auxiliar no diagnóstico de EI se existir suspeita pelos critérios de Duke modificados. Além disto, este método pode ser útil na detecção de infecção metastática.

Em revisão do valor diagnóstico do 18F-FDG-PET/CT para a detecção de êmbolos periféricos e focos infecciosos secundários em pacientes com endocardite infecciosa e infecções por DIC, Mikail et al.⁶ encontraram que a detecção de focos sépticos extracardíacos é crucial, afetando substancialmente o resultado e o tratamento dos pacientes, reforçando a utilidade clínica do 18F-FDG-PET/CT neste cenário clínico. Os autores concluíram que abordagem multimodal, combinando a alta sensibilidade do 18F-FDG-PET/CT com a imagem morfológica, parece promissora.

Em uma revisão sistemática e uma metanálise avaliando a acurácia diagnóstica do PET/CT com F18-FDG para o diagnóstico de EI, a sensibilidade do PET/CT foi de 81%, a especificidade de 85% e houve uma muito boa acurácia diagnóstica com área sob a curva ROC de 0,9.⁷ A sensibilidade e especificidade da cintilografia com leucócitos marcados foi de 86% e 97%, respectivamente, com excelente acurácia diagnóstica, apresentando área sob a curva ROC de 0,96. Nesta revisão e metanálise, a cintilografia com leucócitos marcados demonstrou uma sensibilidade similar à da PET/CT e especificidade superior - resultado este que pode ser explicado pelo fato de esta técnica demonstrar apenas locais com infecção e não inflamação, ao contrário do PET/CT com F18-FDG. No entanto, a cintilografia com leucócitos marcados necessita de manipulação de componentes sanguíneos e é uma técnica demorada, que pode durar até 24 horas, ao contrário da PET/CT, que dura, em média, 2 horas.

Mahmood et al.⁸, em metanálise recente, avaliaram a acurácia da PET/CT na avaliação de possível endocardite. Eles identificaram 13 estudos envolvendo 537 pacientes. A sensibilidade agrupada da PET/CT para o diagnóstico de EI foi de 76,8 e a especificidade foi de 77,9%. A acurácia foi maior nas endocardites de PV, com sensibilidade de 80,5% e especificidade de 73,1%. Focos extracardíacos adicionais de infecção foram encontrados em 17% dos pacientes na PET/CT de corpo inteiro. Os autores concluíram que a PET/CT é uma ferramenta diagnóstica adjunta útil na avaliação de casos desafiadores de EI, particularmente em EPV. Também tem o potencial de detectar focos extracardíacos clinicamente relevantes de infecção, levando a esquemas de tratamento e intervenções cirúrgicas mais apropriadas

Gomes et al.⁹ estudaram o valor da imagem adicional à

ecocardiografia em pacientes selecionados por um fluxograma previamente proposto. As técnicas de imagem foram comparadas frente a frente em 46 pacientes que receberam ecocardiografia (transtorácica mais transesofágica), Angiotomografia Computadorizada com Múltiplos Detectores (MDCTA) e F18-FDG-PET/CT. Os autores observaram sensibilidade de 86% para pacientes sem prótese e de 100% naqueles com prótese, quando ecocardiograma, MDCTA e FDG-PET/CT foram combinados para o diagnóstico de infecção por endocardite/dispositivo intracardíaco. A ecocardiografia teve melhor desempenho na avaliação de vegetações, anormalidades morfológicas/deiscência de válvulas, defeitos de septo e formação de fístula. A MDCTA apresentou melhor desempenho na avaliação de abscessos e infecção do dispositivo de assistência ventricular. A FDG-PET/CT

apresentou melhor desempenho na avaliação de infecção por DIC, focos infecciosos extracardíacos e diagnósticos alternativos. Os autores concluíram que ecocardiograma, MDCTA e FDG-PET/CT fornecem informações diagnósticas complementares relevantes, particularmente em pacientes com material protético intracardíaco.

Recentemente, o uso da PET/CT foi incorporado nas diretrizes europeias para o manejo de EI.¹⁰ O uso da PET/CT é sugerido quando a suspeita clínica é alta para a EPV ou de DIC, mas não existe definição diagnóstica com a avaliação clínica e ecocardiograma e nem para a avaliação de embolia séptica. Além de auxiliar a confirmação diagnóstica quando existe suspeita clínica sem definição por outros métodos de imagem, a PET/CT com F18-FDG ajuda a excluir EI quando o resultado é negativo (Figuras 1, 2 e 3). Devem-se levar em consideração

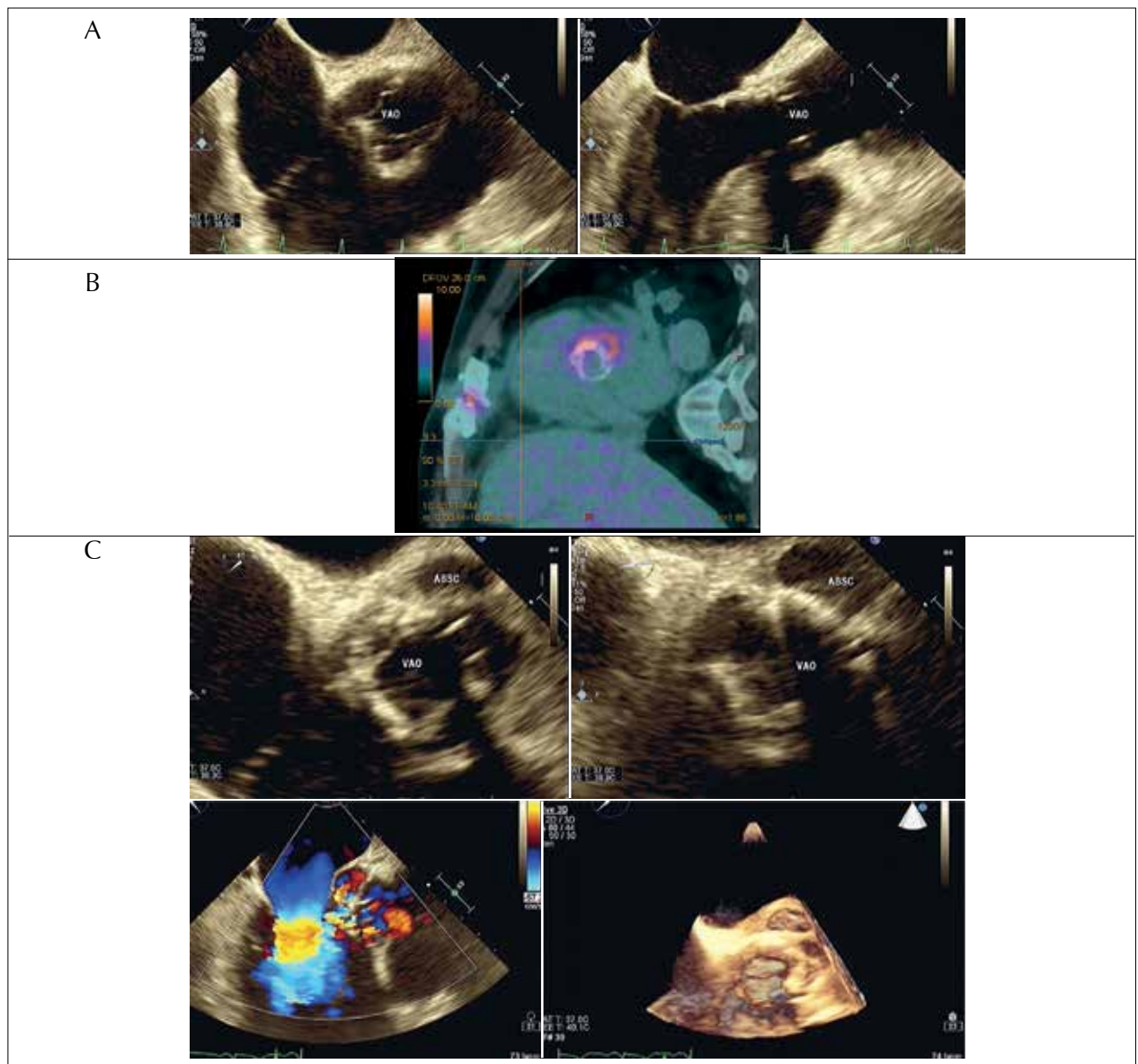


Figura 1 – Paciente masculino, 66 anos, com história de colocação de prótese aórtica biológica em 2003 e 2015, internou com febre e suspeita de endocardite infecciosa em 2016. Ecocardiograma inicial não demonstrou alterações significativas (A). PET/CT com F18-FDG demonstrou captação perivalvar do radiofármaco (B). Ecocardiograma 1 mês após demonstrou abscesso perivalvar (C).

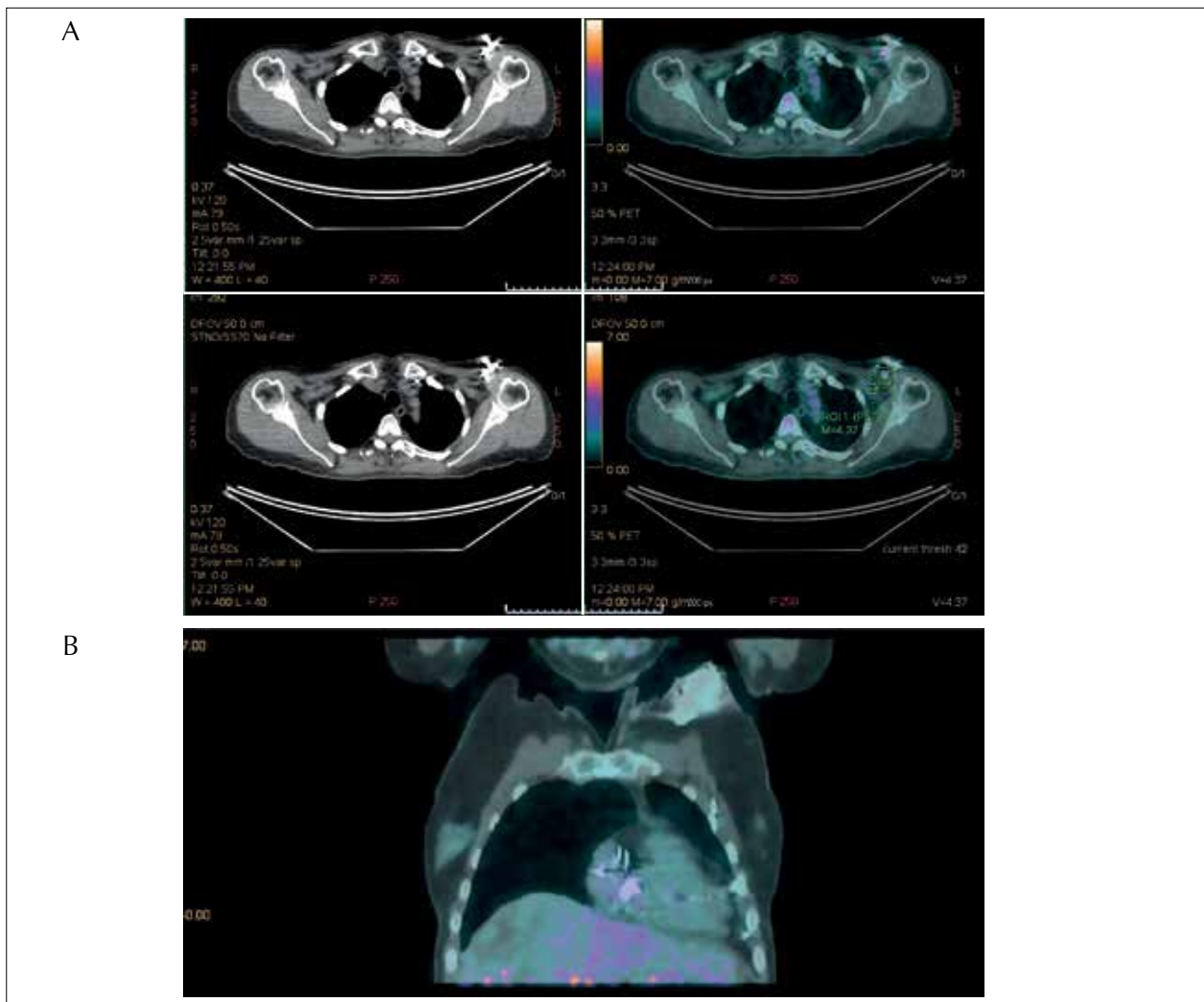


Figura 2 – Paciente masculino, 55 anos, diabético, com prótese biológica tricúspide e marca-passo com cabos transvenoso e epicárdico. Apresentou sinais clínicos de infecção na loja de marca-passo. PET/CT com 18-FDG foi realizado para excluir infecção nos cabos do marca-passo. Observou-se captação aumentada de F18-FDG na loja de marca-passo confirmando o diagnóstico de infecção local (A). Os cabos do marca-passo não apresentaram captação excluindo o diagnóstico de infecção dos cabos (B).

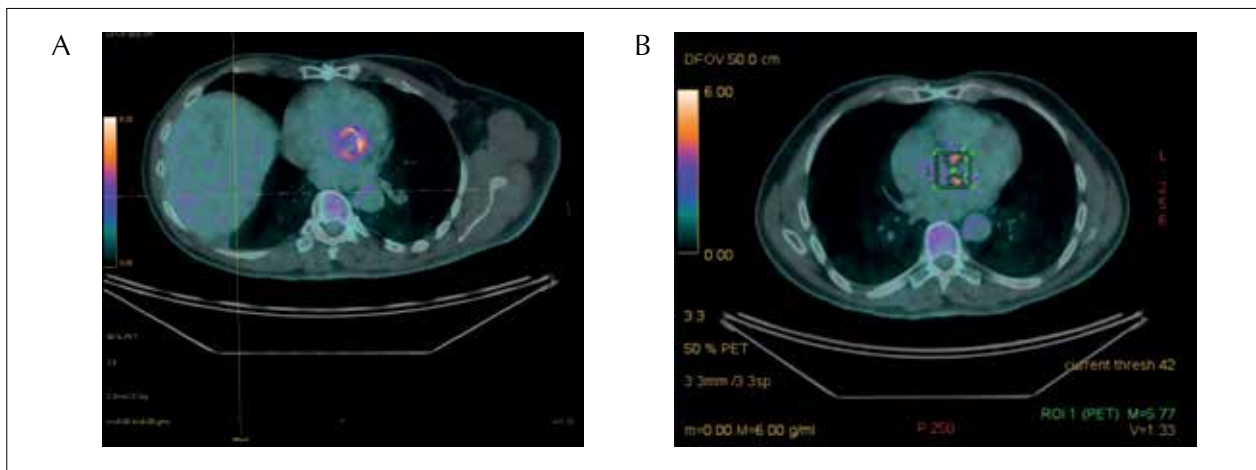


Figura 3 – Paciente masculino, 68 anos, com prótese aórtica biológica e história de febre e sudorese e ecocardiograma transthorácico sem alterações. (A) PET/CT com F18-FDG demonstrou captação perivalvar do radiofármaco (B) A análise quantitativa demonstrou SUV de 5,77

fatores que podem provocar falso-positivo ou negativo, como procedimento cirúrgico recente para a colocação da prótese valvar ou DIC ou uso de antibioticoterapia por mais de 2 semanas. A utilização da PET/CT para a avaliação de EI em válvulas nativas é limitada. Poucos estudos analisaram o método neste cenário clínico, demonstrando baixa sensibilidade mas boa especificidade para o diagnóstico de EI. Devido à mobilidade da válvula nativa e, muitas vezes, pelo fato de as vegetações serem pequenas, a detecção de EI fica prejudicada nestes casos, assim como na fase subaguda da doença. Um resultado de PET/CT negativo, portanto, não exclui EI, mas resultado positivo pode auxiliar quando a suspeita clínica é alta, e outros métodos não confirmaram o diagnóstico. A avaliação do corpo inteiro também permite a detecção de embolia séptica.

Referências

1. Swart LE, Scholtens AM, Tanis W, Nieman K, Bogers AJJC, Verzijlbergen FJ, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission/computed tomography and computed tomography angiography in prosthetic heart valve endocarditis: from guidelines to clinical practice. *Eur Heart J*. 2018 Nov 1;39(41):3739-49.
2. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, Cuéllar-Calabria H, Ferreira-González I, González-Alujas MT, et al. Improving the Diagnosis of Infective Endocarditis in Prosthetic Valves and Intracardiac Devices with ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography: Initial Results at an Infective Endocarditis Referral Center. *Circulation*. 2015 Sep 22;132(12):1113-26.
3. Pizzi MN, Dos-Subirà L, Roque A, Fernández-Hidalgo N, Cuéllar-Calabria H, Pijuan Domènech A, et al. ¹⁸F-FDG-PET/CT angiography in the diagnosis of infective endocarditis and cardiac device infection in adult patients with congenital heart disease and prosthetic material. *Int J Cardiol*. 2017 Dec 1;248:396-402.
4. Swart LE, Gomes A, Scholtens AM, Sinha B, Tanis W, Lam MGEH, et al. Improving the Diagnostic Performance of ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography/Computed Tomography in Prosthetic Heart Valve Endocarditis. *Circulation*. 2018 Oct 2;138(14):1412-1427.
5. Kouijzer IJE, Berrevoets MAH, Aarntzen EHJC, de Vries J, van Dijk APJ, Oyen WJG, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography combined with computed tomography as a diagnostic tool in native valve endocarditis. *Nucl Med Commun*. 2018 Aug;39(8):747-52.
6. Mikail N, Benali K, Mahida B, Vigne J, Hyafil, Rouzet F, et al. ¹⁸F-FDG-PET/CT Imaging to Diagnose Septic Emboli and Mycotic Aneurysms in Patients with Endocarditis and Cardiac Device Infections. *Curr Cardiol Rep*. 2018 Mar 6;20(3):14.
7. Juneau D, Golfam M, Hazra S, Erthal F, Zuckier LS, Bernick J, et al. Molecular Imaging for the diagnosis of infective endocarditis: A systematic literature review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018 Feb 15;253:183-8.
8. Mahmood M, Kendi AT, Ajmal S, Farid S, O'Horo JC, Chareonthaitawee P, et al. Meta-analysis of ¹⁸F-FDG PET/CT in the diagnosis of infective endocarditis. *J Nucl Cardiol*. 2017 Oct 30.
9. Gomes A, van Geel PP, Santing M, Prakken NHJ, Ruis ML, van Assen S, et al. Imaging infective endocarditis: Adherence to a diagnostic flowchart and direct comparison of imaging techniques. *J Nucl Cardiol*. 2018 Jul 31. [Epub ahead of print]
10. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni 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 Nov 21;36(44):3075-128.

Conclusão

A incorporação da PET/CT na avaliação de pacientes com suspeita de Endocardite Infecçiosa tem um nicho bem definido. Este método diagnóstico deve ser utilizado quando existe uma alta suspeita clínica sem confirmação diagnóstica com os métodos tradicionais em paciente com prótese valvar ou dispositivo intra-cardíaco, sendo também útil na avaliação de embolia séptica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Grossman G. Obtenção de dados: Grossman G. e Carreira L. Redação do manuscrito: Grossman G. e Carreira L. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Grossman G. e Carreira L.