

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ISABELLA BRAGA TINOCO DA SILVA
GABRIEL SANTIAGO MOREIRA

**EMBOLIA ESPLÊNICA NA ENDOCARDITE INFECCIOSA: REVISÃO
SISTEMÁTICA DA LITERATURA COM ÊNFASE EM DIAGNÓSTICO
RADIOLÓGICO E HISTOPATOLÓGICO**

Duque de Caxias
2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ISABELLA BRAGA TINOCO DA SILVA
GABRIEL SANTIAGO MOREIRA

**EMBOLIA ESPLÊNICA NA ENDOCARDITE INFECCIOSA: REVISÃO
SISTEMÁTICA DA LITERATURA COM ÊNFASE EM DIAGNÓSTICO
RADIOLÓGICO E HISTOPATOLÓGICO**

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de
Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de
Medicina.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Cristiane da Cruz Lamas

Duque de Caxias
2021

S586e Silva, Isabella Braga Tinoco da.
Embolia esplênica na endocardite infecciosa: revisão sistemática da literatura com ênfase em diagnóstico radiológico e histopatológico / Isabella Braga Tinoco da Silva, Gabriel Santiago Moreira. – Duque de Caxias, 2021. 65 f. : il. ; 30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) – Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências da Saúde, 2021.
“Orientadora: Prof.^a Cristiane da Cruz Lamas”.
Referências: f. 51-57.

1. Medicina. 2. Cardiologia. 3. Endocardite infecciosa. 4. Embolia esplênica. I. Moreira, Gabriel Santiago. II. Lamas, Cristiane da Cruz. III. Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”. IV. Título.

CDD – 610

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ISABELLA BRAGA TINOCO DA SILVA
GABRIEL SANTIAGO MOREIRA

**EMBOLIA ESPLÊNICA NA ENDOCARDITE INFECCIOSA: REVISÃO
SISTEMÁTICA DA LITERATURA COM ÊNFASE EM DIAGNÓSTICO
RADIOLÓGICO E HISTOPATOLÓGICO**

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2021

Duque de Caxias
2021

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao nosso bom, justo e fiel Deus por seu auxílio em todos os nossos dias até que se complete sua obra em nossas vidas, por sua misericórdia que se renova a cada manhã e por sua aliança eterna em Cristo Jesus.

Agradecemos a nossa família por toda educação, paciência e investimento desde o nosso nascimento e por todo suporte ao longo desses seis anos. Essa meta não seria cumprida se vocês não tivessem acreditado em nosso potencial.

Agradecemos as bibliotecárias do Instituto Nacional de Cardiologia Francijane Conceição e Cyntia Aguiar por terem brilhantemente nos auxiliado na implementação das estratégias de busca dessa revisão sistemática.

Somos imensamente gratos a nossa professora orientadora Dr^a Cristiane da Cruz Lamas por sua disponibilidade, intenso envolvimento com o projeto e excelência em ensino ao longo de nossa graduação e iniciação científica.

RESUMO

Introdução: A Endocardite Infecciosa (EI) é a infecção do endocárdio caracterizada por febre, sopro e embolização para diversos órgãos. Embolia esplênica ocorre em cerca de 1/3 das EI esquerdas. **Objetivos:** Realizar revisão sistemática da literatura sobre aspectos radiológicos e histopatológicos da embolia esplênica na EI. **Métodos:** As palavras-chave “Endocarditis”, “Spleen”, “Splenic emboli”, “Splenic embolism”, “Embolism”, “Tomography”, “Imaging”, “Pathology”, “Histopathology”, “Positron Emission Tomography”, “Computed Tomography” e equivalentes em português foram utilizadas no Embase, PubMed, Bireme e Scielo. Critérios de inclusão: idade a partir de 18 anos, período de 2000 a 09 de março de 2021 e publicações em inglês ou português. Critérios de exclusão: revisões não sistemáticas, relatos de caso e publicações com foco em embolias não esplênicas. **Resultados:** As estratégias de busca identificaram 1.973 artigos; 1.849 foram excluídos por não elegibilidade verificada pela leitura do título e 71 pela leitura dos resumos. Após a leitura integral, 32 artigos foram excluídos, totalizando 21 artigos elegíveis. As EIs esquerdas avaliadas nos estudos variaram de 6 a 3.116 casos e a média de idade de 43,02 a 70 anos. Os homens foram os mais acometidos. Os exames para detecção de embolias foram: ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética, PET/CT, SPECT/CT e Ultrassonografia com contraste por microbolhas. O número de embolias esplênicas variou de 1,4% a 71,7%, e a frequência mediana foi de 25%. Gram positivos foram a etiologia mais frequente. Dados histopatológicos foram escassos. **Conclusão:** Embolia esplênica na EI tem frequência elevada em estudos tomográficos.

Palavras-chave: Endocardite infecciosa, embolia, baço, embolia esplênica, histopatologia.

ABSTRACT

Introduction: Infective endocarditis (IE) is an endocardial infection characterized by fever, murmur and embolization to several organs. Splenic embolism occurs in about 1/3 of left-sided IE. **Objectives:** A systematic review of the literature on radiological and histopathological aspects of splenic embolism in IE. **Methods:** The keywords “Endocarditis”, “Spleen”, “Splenic emboli”, “Splenic embolism”, “Embolism”, “Tomography”, “Imaging”, “Pathology”, “Histopathology”, “Positron Emission Tomography”, “Computed Tomography” and its Portuguese equivalents were used to search Embase, PubMed, Bireme and Scielo database. Inclusion criteria were age from 18 years old, from January 2000 to March 9, 2021, and publications in English or Portuguese. Exclusion criteria were non-systematic literature reviews, case reports and publications focusing on non-splenic embolisms. **Results:** Search strategies identified 1,973 articles; 1,849 were excluded due to non-eligibility verified by reading the title and 71 by reading the abstracts. After reading the publications in full, 32 articles were excluded, totaling 21 eligible articles. The number of left-sided IE evaluated in the studies ranged from 6 to 3,116 cases and the mean age ranged from 43.02 to 70 years. Males were the most affected. The exams used to detect embolisms were ultrasonography, computed tomography (CT), magnetic resonance, PET/CT, SPECT/CT and contrast-enhanced ultrasonography. Splenic embolisms ranged from 1.4% to 71.7% and its median frequency was 25%. Gram positives were the leading etiologic agents. Histopathological data were scarce. **Conclusion:** Splenic embolism in left-sided IE has a high frequency in tomographic studies. **Keywords:** Infectious endocarditis, embolism, spleen, splenic embolism, histopathology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Lesão valvar na tomografia computadorizada cardíaca.....	24
Figura 2: Lesão valvar no PET/CT de corpo inteiro.....	25
Figura 3: Imagem de PET/CT cardíaco.....	26
Figura 4: Imagem de SPECT/CT cardíaco.....	26
Figura 5: Imagem ultrassonográfica do infarto esplênico.....	28
Figura 6: Imagem tomográfica de infarto esplênico.....	29
Figura 7: Imagem tomográfica de abscesso e infarto esplênicos.....	30
Figura 8: Imagem tomográfica de múltiplos abscessos esplênicos.....	30
Figura 9: Imagem de embolia esplênica no PET/CT.....	31
Figura 10: Aspecto macroscópico do infarto esplênico em baços excisados.....	33
Figura 11: Achados histopatológicos de infarto esplênico.....	34
Figura 12: Fluxograma de seleção das publicações encontradas pelas estratégias de busca utilizadas nas bases de dados.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Critérios modificados de Duke com sugestões estabelecidas pela diretriz da Sociedade europeia de cardiologia publicada em 2015.....	21
Tabela 2: Classificação da endocardite infecciosa a partir dos Critérios modificados de Duke.....	22
Tabela 3: Indicações cirúrgicas na endocardite infecciosa e sua prioridade.....	35
Tabela 4: Artigos selecionados a partir da estratégia de busca 1.....	43
Tabela 5: Artigos selecionados a partir da estratégia de busca 2.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

18F-FDG	18F-fluorodeoxiglicose
AHA	Associação americana de cardiologia
CEUS	Ultrassonografia com contraste por microbolhas
DeCS	Descritores em ciências da saúde
ECOTE	Ecocardiograma transesofágico
ECOTT	Ecocardiograma transtorácico
EI	Endocardite infecciosa
ESC	Sociedade europeia de cardiologia
HACEK	<i>Haemophilus spp.</i> , <i>Aggregatibacter spp.</i> , <i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Kingella spp.</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IC	Insuficiência cardíaca
ICE	Colaboração internacional em endocardite
MeSH	Títulos de assuntos médicos
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PCR-T	Proteína C reativa titulada
PET/CT	Tomografia por emissão de pósitron/Tomografia computadorizada
PRISMA	Itens Preferidos para Revisões Sistemáticas e Meta-análises
RM	Ressonância magnética
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SPECT/CT	Tomografia por emissão de fóton único/Tomografia computadorizada
<i>spp.</i>	espécies de
SUV	Valores de captação padronizados
TC	Tomografia computadorizada
UFC	Unidades formadoras de colônia
UH	Unidades Hounsfield
US	Ultrassonografia
VRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a vancomicina
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	11
2 – REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1 – DEFINIÇÃO.....	13
2.2 – EPIDEMIOLOGIA.....	13
2.3 – FISIOPATOLOGIA.....	15
2.4 – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS.....	16
2.5 – MICROBIOLOGIA.....	18
2.6 – DIAGNÓSTICO.....	20
2.7 – EMBOLIA ESPLÊNICA.....	26
2.8 – PATOLOGIA E HISTOPATOLOGIA DO BAÇO.....	32
2.9 – TRATAMENTO.....	34
3 – OBJETIVOS	39
4 – MATERIAL E MÉTODOS	40
5 – RESULTADOS	42
6 – DISCUSSÃO	48
7 – CONCLUSÃO.....	50
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
9- ANEXOS.....	61

1 – INTRODUÇÃO

A endocardite infecciosa (EI) é uma doença de elevada morbimortalidade que decorre da infecção do endocárdio e cuja expressão patológica mais frequente são as vegetações (1). Sua frequência vem aumentando devido à realização de procedimentos relacionados a assistência em saúde intra e extrahospitalares e ao envelhecimento da população. (2–4)

A história clínica de EI é variável podendo ter apresentação como doença aguda ou subaguda, a depender do agente etiológico, da presença ou não de doença cardíaca pré-existente, de outras comorbidades e da presença ou não de válvulas protéticas ou dispositivos intracardíacos (5). O quadro agudo avança rapidamente, apresentando-se com início súbito de febre alta e calafrios e complicações sistêmicas como embolização a distância e insuficiência cardíaca aguda. Esta apresentação por si só é indistinguível de outras causas como sepse, estafilococcia sem endocardite e meningococemia e o paciente usualmente busca auxílio médico em curto período. Em contraste, a EI subaguda apresenta sintomas inespecíficos, como febre, fadiga, dispneia ou perda de peso ao longo de várias semanas a meses (5), mimetizando quadros como tuberculose, HIV/SIDA, neoplasia, doenças reumatológicas, dentre outros.

A EI pode ser classificada quanto à etiologia como adquirida na comunidade, nosocomial ou não nosocomial e quanto ao tempo de evolução como aguda ou subaguda (sendo 4 semanas o ponto de corte). Isso está diretamente relacionado aos agentes etiológicos classicamente descritos, de modo que na forma subaguda predominam os estreptococos do grupo *viridans* e na aguda o *Staphylococcus aureus*.(3)

O diagnóstico de EI é feito através dos critérios modificados de Duke propostos em 1994, modificados em 2000, que foram criados com a finalidade de reduzir o tempo entre a suspeita e o início da antibioticoterapia, sistematizando critérios maiores e menores (6,7). Recentemente revisto pela European Society of Cardiology (ESC) em 2015 adicionando novos critérios maiores de imagem para o diagnóstico de EI como a evidência de endocardite por PET/CT ou SPECT/CT (se a válvula protética acometida tiver sido implantada há menos de 3 meses) e a presença de lesão paravalvar por TC cardíaca; propõe ainda, como critérios menores, a presença de fenômenos embólicos observados em crânio ou órgãos intra-abdominais como o baço. (4)

Os fenômenos embólicos são intrínsecos à fisiopatologia da doença e os sítios de embolia são diversos, a depender da localização da infecção, de modo que a EI de válvulas mitral e aórtica resulta em embolização sistêmica e a EI direita (válvulas tricúspide e pulmonar) emboliza para os pulmões (8). Os exames de imagem usados para pesquisa de embolias são: Ultrassonografia (US), Tomografia computadorizada (TC), Ressonância magnética (RM) abdominais e os exames nucleares (SPECT/CT e PET/CT), esse último possui a maior especificidade para diagnóstico dos abscessos esplênicos, mas ainda é pouco disponível. A TC de abdome com contraste é o exame mais utilizado para rastreamento de embolias, sendo sua interpretação evolutiva importante na decisão terapêutica (conservadora com antibióticos ou esplenectomia). (9,10)

A literatura mostra que cerca de 1/3 dos pacientes com EI esquerda tem embolização para o baço, documentadas por US ou TC (4,11). A sensibilidade da US foi de 9% e da TC de cerca de 35% para pacientes assintomáticos (12). Deste modo, percebe-se que não se deve aguardar o surgimento de sintomatologia para realizar o rastreamento desses pacientes já que o diagnóstico dessas lesões pode implicar em alteração de conduta (12–14). Por outro lado, a documentação na literatura dos achados histopatológicos de baços excisados por embolia na EI é escassa, mas nos estudos disponíveis observou-se a presença de abscessos ou infartos abscedados em > 70% das amostras e também são frequentemente encontrados durante a autópsia de pacientes que morreram como resultado de EI, mas também podem estar clinicamente ocultos. Os abscessos esplênicos tendem a ser clinicamente aparentes, com dor, febre e leucocitose. (5)

Devido a frequência de embolias na EI para o baço e sua potencial gravidade, e relativa escassez de estudos sobre o assunto, nosso objetivo é realizar uma revisão sistemática da literatura quanto aos achados esplênicos radiológicos e histológicos e determinar estratégias de tratamento medicamentoso e cirúrgico.

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Definição:

A Endocardite infecciosa (EI) é uma condição grave, multissistêmica e de alta letalidade ocasionada pela infecção do endocárdio, superfície de revestimento dos ventrículos, átrios e das valvas cardíacas, cuja expressão patológica mais frequente são as vegetações. (2–4,15)

2.2 Epidemiologia:

A incidência de EI é variável em todo o mundo, sendo descrita por Holland et al em 1.5-11.6 casos a cada 100.000 pessoas, por Hoen & Duval em 3-9 casos a cada 100.000 e por Baddour et al em 3-7 a cada 100.000. A doença em válvulas nativas prevalece no sexo masculino, que representa mais que o dobro do número de casos em mulheres, e a idade média dos adultos ao diagnóstico está entre 44 a 57 anos, considerando as diferenças socioeconômicas e da pirâmide etária entre os países. (2,16–20,81)

Os principais fatores de risco associados são a valvopatia reumática, as cardiopatias congênitas, a calcificação valvar relacionada ao envelhecimento, as valvas protéticas, os cateteres intravasculares, a hemodiálise, os dispositivos intracardíacos, o uso de drogas intravenosas e a imunossupressão (16,19). Nos países desenvolvidos a valvopatia reumática sofre queda sistemática ao longo dos anos e pode ser relacionado a menos de 5-10% dos casos, enquanto a incidência de EI relacionada às próteses e aos cuidados em saúde segue ocupando seu espaço. Em contrapartida, nos países não desenvolvidos, a Febre reumática permanece como a principal predisposição valvar, sendo descrita em até dois terços dos quadros de EI definitiva. O prolapso de valva mitral, apesar de descrito em 7-30% dos casos, ainda carece de mais estudos para elucidar sua real contribuição para EI. (16–20)

Os estreptococos do grupo *viridans*, germes de importância histórica na descrição da EI, seguem como principal agente etiológico na América do Sul de um modo geral, dado corroborado na coorte multicêntrica do grupo ICE envolvendo 2.781 casos de EI definitiva distribuídos em todos os continentes (18,21). Em contrapartida, sua frequência em queda tanto nos EUA e Europa é descrita em importantes publicações, como as últimas diretrizes da ESC,

AHA e por Slipczuk et al, sendo esta última uma revisão sistemática que descreve as mudanças epidemiológicas da doença nas últimas cinco décadas. (2,3,17,18)

Em países desenvolvidos, a EI passou por uma mudança epidemiológica ao longo dos anos marcada por um aumento significativo da parcela de casos causados por *Staphylococcus aureus*, germe com importante associação a quadros de maior gravidade, mortalidade e custos durante a internação. Essa transição epidemiológica pode ter se apoiado na prevalência de doenças crônicas não transmissíveis em ascensão, na parcela considerável de indivíduos dependentes de serviços em saúde como a hemodiálise e a terapia imunossupressora, a implantação de dispositivos intracardíacos e intravasculares e no envelhecimento da população. Não obstante, a maior parte dos estudos que descreve esse aumento foi realizada em hospitais de ensino e instituições terciárias dos Estados Unidos da América e Europa, o que pode ter restringido a população estudada a casos mais graves, excluindo a análise dos *viridans* presentes em centros de menor complexidade. (2,3,17,18)

A transição demográfica observada em alguns países, impulsionada pelas melhores condições de vida, resulta no envelhecimento da população, um fator de suma importância para as EIs causadas por enterococos, que acompanham esse aspecto populacional e são tipicamente associados a idosos, diabéticos, predisposição valvar, hemodiálise e manipulação do trato genitourinário. A alta prevalência de germes multidroga resistentes no grupo, torna a antibioticoterapia um desafio. (17,18)

Acompanhando esse cenário, a porcentagem de EI causada por estafilococos coagulase-negativos tem aumentado, sendo estes especialmente relacionados a cateteres intravasculares e próteses vasculares, tornando ainda mais relevante a necessidade de respeito às medidas de combate a infecções hospitalares. (17,18)

As hemoculturas negativas também sofrem influência do nível de desenvolvimento socioeconômico local, de modo que nos países desenvolvidos, as tecnologias e técnicas laboratoriais, cada vez mais precisas, têm impactado a EI com a redução na proporção de hemoculturas negativas, direcionando a investigação etiológica para outros exames como as Sorologias e a Reação em cadeia da polimerase (PCR), especialmente das vegetações excisadas

cirurgicamente. No entanto, no Brasil e equivalentes, a dificuldade técnica para diagnóstico precoce, o uso empírico de antibióticos e a prevalência considerável de Febre reumática e de precária saúde bucal dão às hemoculturas negativas uma posição de destaque, sendo as seguintes prevalências descritas na literatura: Brasil 15,5 a 40%, África do Sul 55%, Paquistão 48% e 50% na Turquia, contrastando com os 9% dos britânicos (17,18,21). Lamas et al descrevem ainda que, dentre os indivíduos com hemoculturas negativas que foram submetidos a cirurgia cardíaca, os estreptococos *viridans* foram os germes mais identificados pela técnica de PCR da valva. (22)

2.3 Fisiopatologia:

As vegetações são constituídas por um agregado de plaquetas ativadas, hemácias, fibrina e outras proteínas que se agrupam após o turbilhonamento sanguíneo intracardíaco gerado pelo atrito entre o sangue e a superfície alterada do endocárdio. Esta alteração permite a expressão de proteínas da matriz extracelular, culminando na ativação do fator tecidual e, conseqüentemente, da via extrínseca da cascata de coagulação. Esse contexto pode ser observado em portadores de cardiopatias congênita (como a valva aórtica bicúspide e a comunicação interventricular) ou adquirida (como a valvopatia reumática e a degeneração calcífica do idoso), pela presença de um dispositivo intracardíaco (como marcapassos, cardiodesfibriladores ou ressincronizadores cardíacos) e pela instalação de uma prótese valvar. (3,16,23)

A inflamação local sem lesão valvar estrutural também pode provocar EI, uma vez que o processo inflamatório gera expressão de proteínas de adesão (família $\beta 1$ das integrinas), as quais combinam-se às fibronectinas circulantes na corrente sanguínea. Estas funcionam como ponto de ancoragem para germes expressores de proteínas ligadoras de fibronectina em sua membrana, *Staphylococcus spp.* em sua maioria, permitindo a colonização endotelial. (3,16,19)

Quando patógenos com capacidade de adesão, usualmente bactérias, ganham a corrente sanguínea, colonizam a vegetação ou diretamente o endocárdio e passam a se replicar, dá-se início à ativação da cascata inflamatória com progressiva destruição das estruturas cardíacas adjacentes, levando a deiscência e formação de abscesso paravalvares, aumento das proporções da vegetação, agravo da função valvar, aumento do risco de embolia e diminuição do contato

das bactérias com os nutrientes presentes no sangue, reduzindo a taxa metabólica bacteriana, o que explica a menor capacidade antimicrobiana de algumas classes de antibióticos na EI. Esse cenário resulta clinicamente na tríade composta por febre, sopro cardíaco e fenômenos embólicos, reconhecida por Sir William Osler em 1885. (3,16,19)

O mecanismo fisiopatológico dos microrganismos intracelulares, como *Coxiella burnetii* e *Bartonella spp.* difere um pouco do acima apresentado, sendo caracterizado pela necessidade da presença de macrófagos teciduais no sítio de colonização, os quais fagocitam esses agentes a fim de eliminá-los. No entanto, essas bactérias sobrevivem aos mecanismos de destruição intracelulares e desenvolvem seus mecanismos de virulência, produzindo EI com hemoculturas classicamente negativas e estimulando a síntese de imunoglobulinas específicas, importantes no diagnóstico pela sorologia. (16,20)

Diversos germes podem atingir a circulação sanguínea após atividades diárias (como a mastigação e a escovação dentária), procedimentos em saúde (como extração dentária e hemodiálise) ou por disseminação a partir de outro foco infeccioso. Contudo, para que ocorra EI, é necessária uma predisposição valvar estrutural ou inflamatória, bacteremia significativa estimada em 10^5 a 10^8 UFC/mililitro em modelos experimentais e virulência intrínseca do patógeno, como produção de proteínas de adesão e resistência ao sistema complemento. Isso porque o endocárdio saudável possui resistência intrínseca à colonização bacteriana e o sistema imune é ativado após uma bacteremia a fim de promover clareamento bacteriano, tornando restrito o grupo dos patógenos capazes de induzir EI. (3,16,20)

2.4 Manifestações clínicas e laboratoriais:

Do ponto de vista clínico, a EI é uma doença rica nos mais diversos sinais e sintomas, o que torna seu diagnóstico diferencial amplo, devendo ser sempre lembrada nos pacientes com bacteremia persistente sem foco definido. O tempo de evolução da doença possui boa correlação com os agentes etiológicos e com a apresentação clínica, de modo que a EI aguda é mais dramática, apresentando-se com um quadro rapidamente progressivo de febre, calafrios, sepse, toxemia, insuficiência valvar grave e insuficiência cardíaca. Por outro lado, o diagnóstico da EI bacteriana subaguda costuma ser tardio e os pacientes se apresentam com um quadro arrastado de sintomas sistêmicos inespecíficos, além das manifestações clássicas da doença. (3,5,23)

A febre é descrita em até 90% dos doentes, sendo o achado mais comum; pode estar associada a outros sinais e sintomas inespecíficos como: astenia, perda de peso, mialgia, cefaleia, dispneia, artralgia e sudorese noturna. O acometimento direto do endocárdio, mais especificamente das valvas cardíacas, desencadeia alterações na dinâmica do fluxo sanguíneo intracardíaco, o que se traduz em sopros de regurgitação valvar, identificáveis à ausculta em torno de 85% dos casos. Na pele, mucosas e fâneros podem ser observadas petéquias e pequenos focos hemorrágicos subungueais. (18,23,24)

As lesões de Janeway (lesões maculares ou nodulares purpúricas em extremidades palmo-plantares), os nódulos de Osler (nódulos dolorosos em polpas digitais) e as manchas de Roth (lesões hemorrágicas retinianas) também são manifestações descritas nos episódios de EI e, embora pouco frequentes na prática clínica, são sinais clássicos, ditos Oslerianos, da doença, especialmente na forma subaguda, sendo relevantes para aumentar a suspeição clínica em indivíduos sem diagnóstico definitivo. A primeira é um fenômeno embólico, enquanto os dois últimos são resultado da deposição tecidual de imunocomplexos formados a partir da intensa atividade inflamatória, que pode perdurar por semanas a meses. (4,18,25)

A Insuficiência cardíaca é a complicação mais comum da doença, ocorrendo em 42-60% dos pacientes com EI de valva nativa esquerda e representa a principal indicação de cirurgia cardíaca. É desencadeada pela destruição grave das valvas aórtica e mitral que pode resultar em perfuração valvar, ruptura de folhetos e cordoalhas, formação de fistulas intracardíacas e mais raramente obstrução do óstio valvar. Pode se apresentar clinicamente com dispneia, edema agudo de pulmão e choque cardiogênico. O ecocardiograma é útil para avaliação hemodinâmica inicial, bem como para o acompanhamento evolutivo durante o tratamento. A gravidade da insuficiência cardíaca é o mais importante preditor de mortalidade intra-hospitalar e em até 1 ano após o quadro, destacando-se os episódios moderados e graves. (3,4,26)

Os eventos neurológicos podem ser observados em 24-40% dos pacientes e resultam prioritariamente dos eventos embólicos e dos aneurismas micóticos em menor frequência. As manifestações clínicas são diversas e incluem acidentes vasculares isquêmicos ou hemorrágicos, ataque isquêmico transitório, aneurismas sintomáticos e assintomáticos, abscesso, meningite, encefalopatia tóxica e convulsão. Os aneurismas micóticos são dilatações

arteriais causadas pela infecção da parede vascular, cujo predomínio ocorre em regiões de bifurcação e podem sofrer ruptura, com consequente sangramento intracraniano. O início precoce da antibioticoterapia adequada é a principal estratégia para diminuir a incidência do acometimento do sistema nervoso central. Naqueles com sangramento o prognóstico é reservado, devendo a cirurgia cardíaca ser repensada quando houver indicação, tendo em vista a necessidade de anticoagulação para a circulação extracorpórea. (3,16,20)

Laboratorialmente a EI se manifesta com elevação de biomarcadores como a Proteína-C reativa titulada (PCR-T), a Velocidade de hemossedimentação (VHS) e a Procalcitonina, no entanto, esses ganham destaque em diversas doenças inflamatórias sistêmicas e, portanto, têm baixo valor preditivo positivo e perdem em especificidade para EI. Contudo, podem ser úteis como critérios menores adicionais para o diagnóstico definitivo, sendo também importantes para a estratificação de risco e avaliação da resposta terapêutica. (4,19,23,27,28)

É possível, além disso, observar alterações do Hemograma relacionadas a estados inflamatórios sistêmicos, como anemia, leucocitose, leucopenia e/ou trombocitose. No exame qualitativo de urina, piúria e hematúria microscópica de origem glomerular podem ser explicadas pela deposição de imunocomplexos e/ou embolização séptica próprias da fisiopatologia da doença. (4,28)

Trata-se, portanto, de uma condição de difícil diagnóstico por suas manifestações clínicas e laboratoriais serem muito similares as de outras doenças, como neoplasias, doenças reumatológicas e outras infecções.

2.5 Microbiologia:

A EI é classificada quanto ao tempo de evolução em aguda (< 4 semanas) e subaguda (> 4 semanas), o que implica em diferenças clínicas e importante correlação microbiológica, de modo que a maioria dos casos subagudos é causada por estreptococos do grupo *viridans*, enquanto *Staphylococcus aureus* lidera entre os quadros agudos. (5)

Os Gram positivos são os principais germes causadores de EI, sendo 80% dos casos com hemoculturas positivas causados por estafilococos, estreptococos e enterococos.

Staphylococcus aureus é um germe com incidência em ascensão que pode causar EI em indivíduos com ou sem fatores de risco, sendo o uso de drogas injetável uma importante fonte de bacteremia. Suas cepas resistentes a Oxacilina denominadas *Meticillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) e à Vancomicina, *Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus* (VRSA), são um desafio terapêutico em todo o mundo. (3,16,18,19)

Os estafilococos coagulase negativos (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lugdunensis* e *Staphylococcus capitis*) são germes comensais da pele, o que facilita sua colonização dos dispositivos intracardíacos e a infecção precoce de valvas protéticas por contaminação cirúrgica. Podem ser também correlacionados à infecção hospitalar de valvas nativas e multirresistência antimicrobiana. (3,19)

Os estreptococos do grupo *viridans* (*Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mutans* e *Streptococcus anginosus*) são um grupo misto de germes que colonizam a cavidade oral e os tratos gastrointestinal e genitourinário, tendo boa sensibilidade às penicilinas. A Abiontrophia e Granulicatella podem ser encontradas em algumas publicações pois pertenciam ao subgrupo das variantes nutricionais dos estreptococos até sua reclassificação em outra espécie. Os estreptococos do grupo D (*Streptococcus gallolyticus* e *Streptococcus bovis*) são germes comensais do trato intestinal e possuem correlação com portadores de tumor colônico, que funciona como fonte da bacteremia. Entre os enterococos, os mais isolados são o *Enterococcus faecalis* e o *Enterococcus faecium*, importantes em indivíduos idosos, diabéticos, naqueles em hemodiálise e nas manipulações de trato genitourinário. (3,17,19)

Restam ainda os fungos e os microrganismos fastidiosos, que recebem esse nome por seu crescimento exigir tempo prolongado ou meios de culturas especiais, tendo em vista suas exigências nutricionais específicas. Neste grupo são descritos: *Bartonella spp.*, *Brucella spp.*, *Coxiella burnetii*, gram negativos do grupo HACEK (*Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter* ou *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*) e a *Tropheryma whipplei*. (2,3,16,20)

2.6 Diagnóstico:

O diagnóstico é estabelecido a partir da combinação de dados clínicos, microbiológicos e ecocardiográficos reunidos pelos critérios modificados de Duke (tabela 1), os quais foram criados em 1994 com a finalidade de reduzir o tempo entre a suspeita e o início da antibioticoterapia, sistematizando critérios maiores e menores (6,7). Os critérios de Duke dividem os pacientes em 3 categorias: “EI definitiva”, “EI provável” e “EI rejeitada”, que podem ser observadas na tabela 2.

Em 2000, os critérios de Duke sofreram revisão, sob a perspectiva de que a sensibilidade do Ecocardiograma transesofágico (ECOTE) para detectar vegetações, especialmente em pacientes com valvas protéticas, é maior que a do Ecocardiograma transtorácico (ECOTT), tornando-o uma alternativa útil nos pacientes com ECOTT sem imagem compatível com os critérios maiores. Dessa maneira, sugeriu-se a retirada de “Ecocardiograma consistente com EI, mas não cumprindo o critério principal” dentre os critérios menores (6). Além disso, as hemoculturas positivas para *S. aureus* ou para enterococos, na ausência de foco primário, passam a não depender da origem comunitária da bacteremia, sendo também contemplada como critério maior a sorologia com altos títulos para *Coxiella burnetii*, agente zoonótico de difícil cultivo. (6)

O ecocardiograma é o exame de imagem de escolha e deve ser realizado em todos os casos suspeitos de EI, sendo o ECOTT a primeira escolha. O ECOTT detecta vegetações com sensibilidade para valva nativa de 70%, para valva protética de 50% e com especificidade de 90%, enquanto o ECOTE detecta com 96%, 92% e 90%, respectivamente. Em relação aos abscessos intracardíacos, a sensibilidade do ECOTT é de 50% e a do ECOTE 90%, mas ambos possuem especificidade de 90%. Os três principais achados ecocardiográficos elencados nos critérios diagnósticos são: vegetação, abscesso ou pseudoaneurisma e nova deiscência de válvula protética (4). Os achados que podem ser confundidos com uma vegetação incluem: Fibroelastoma papilar, Doença mixomatosa da válvula mitral, Endocardite trombótica não bacteriana e trombo. (4,8,15,16)

Tabela 1: Critérios modificados de Duke com sugestões da diretriz da ESC de 2015.

Critérios maiores	
1- Hemoculturas positivas para EI:	
1.1 Microrganismos típicos para EI identificados em 2 amostras diferentes: -Estreptococos do grupo <i>viridans</i> -<i>Streptococcus gollolyticus</i> (<i>Streptococcus bovis</i>) -Gram negativos do grupo <i>HACEK</i> -<i>Staphylococcus aureus</i> -Enterococo adquirido na comunidade sem foco infeccioso primário 1.2 Microrganismos compatíveis com EI persistentemente identificados: - ≥ 2 hemoculturas positivas de amostras diferentes coletadas em intervalo >12 horas; - Germes contaminantes da pele: 3 hemoculturas positivas dentre 3 amostras ou maioria das hemoculturas positivas dentre ≥ 4 amostras com intervalo de coleta entre primeira e última amostra ≥ 1 hora; 1.3 <i>Coxiella burnetii</i>: Hemocultura positiva ou Sorologia IgG positiva em $> 1:800$ diluições;	
2- Ecocardiograma (ao menos 1):	
Vegetação, abscesso, pseudoaneurisma, fístula intracardíaca, perfuração valvar ou aneurisma, nova deiscência parcial de valva protética;	
3- Exames nucleares:	
PET/CT: Atividade anormal em torno do sítio de implantação de próteses inseridas há mais de 3 meses	SPECT/CT: Leucócitos radiomarcados.
4- Tomografia computadorizada cardíaca:	
Lesões paravalvares definitivas.	
Critérios menores	
1- Predisposição:	2- Febre:
- Prótese valvar ou lesão valvar associada a regurgitação ou turbilhonamento; -Uso de drogas intravenosas	- Temperatura > 38 graus Celsius;
3- Fenômenos vasculares:	4- Fenômenos imunológicos:
- Embolias arteriais; - Infartos pulmonares sépticos; - Aneurismas micóticos; - Hemorragia intracraniana; - Hemorragias conjuntivais; - Lesões de Janeway;	- Glomerulonefrite; - Nódulos de Osler; - Manchas de Roth; - Fator reumatóide positivo;
5- Microbiologia:	
- Hemocultura positiva, mas não contemplada pelos critérios maiores; - Sorologia consistente com infecção ativa por microrganismo causador de EI;	

Fonte: Adaptado de Habib et al, 2015

Tabela 2: Classificação da EI a partir dos Critérios modificados de Duke.

EI definitiva:	
1- Critério patológico: - Vegetação ou abscesso intracardíaco com sinais de EI ativa em estudo histopatológico OU - Microrganismo identificado por cultura ou estudo histológico de vegetação, abscesso intracardíaco ou de vegetação que embolizou;	
2- Critério clínico: - 2 critérios maiores OU 1 critério maior e 3 menores OU 5 critérios menores;	
EI possível	EI rejeitada
- 1 critério maior e 1 critério menor OU - 3 critérios menores;	- Outro diagnóstico confirmado OU - Sintomas sugestivos de EI resolvidos com ≤ 4 dias de antibioticoterapia OU - Sem evidência de EI na cirurgia ou autópsia;

Fonte: Adaptado de Habib et al, 2015

Torna-se necessário, portanto, lançar mão do ECOTE nos pacientes com alta suspeita clínica cujo ECOTT foi negativo ou não preencheu critério maior, se ECOTT com imagem de má qualidade, nos portadores de valva protética, naqueles com complicações intracardíacas e nos pacientes com condições que dificultam tecnicamente o ECOTT (como a obesidade). Ambos podem ser negativos no início da EI, sendo recomendada sua repetição em 5 a 10 dias naqueles com alta suspeição clínica. Nos episódios de bacteremia aguda por *S. aureus*, também é recomendada a realização do ecocardiograma pela importante associação (em torno de 25-30% dos casos) do patógeno com a EI. (4,15,16,19)

As hemoculturas são importantes ferramentas para a identificação do agente etiológico e da sensibilidade antimicrobiana, devendo ser colhidas 3 amostras antes do início da antibioticoterapia, de modo que a primeira e última tenham um intervalo de 1 hora e, nos quadros subagudos, de 6 horas segundo a diretriz britânica. São repetidas após 2 a 3 dias de antibioticoterapia a fim de avaliar a resposta terapêutica. No adulto, as amostras devem ser distribuídas, idealmente, em 2 frascos, sendo um para germes anaeróbios e o outro para os aeróbios, contendo 10 mililitros cada. As amostras de sangue devem ser colhidas de diferentes sítios de punção venosa periférica a partir de técnica estéril para evitar a contaminação por

germes comensais da pele. Nos pacientes sépticos, devem ser colhidas 2 amostras com intervalo de 1 hora a fim de não atrasar o início da antibioticoterapia de amplo espectro. (2,4,15)

Em cerca de 12 a 60% de todos os casos de EI as hemoculturas são negativas. A principal justificativa consiste no uso de antimicrobianos antes da coleta das amostras, evento frequente descrito por Siciliano et al em 47% dos casos de seu estudo. No entanto, os fungos e os germes fastidiosos também devem ser lembrados, tendo em vista seu difícil cultivo em meios convencionais. Assim, as diretrizes sugerem que se lance mão das seguintes estratégias para identificação desses agentes etiológicos nos pacientes com hemoculturas persistentemente negativas: sorologias para *Coxiella burnetti*, *Bartonella spp.*, *Aspergillus spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella spp.* e *Legionella pneumophila* e/ou a PCR de sangue periférico para identificação do material genético de *Tropheryma whipplei*, *Bartonella spp.* e fungos, respeitando-se a epidemiologia local. Apesar de não implicar em maior mortalidade, as hemoculturas negativas estão mais associadas a insuficiência cardíaca, principal indicação cirúrgica na EI. (2,4,21,22)

A sensibilidade e especificidade dos critérios de Duke são elevadas. A sensibilidade é descrita como 80%, no entanto, sofre uma queda considerável para o diagnóstico precoce e nos pacientes com valva protética. Nesse sentido, quando as hemoculturas iniciais são negativas e as imagens ecocardiográficas são duvidosas ou não preenchem critério maior em pacientes com alta suspeição clínica, a diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) de 2015 propõe sua repetição, além de associação a novos exames como: Tomografia computadorizada, Ressonância magnética, PET/CT e SPECT/CT, úteis para aumentar a sensibilidade diagnóstica dos critérios de Duke e para identificação de complicações embólicas. É importante salientar que, embora o PET/CT tenha sido incorporado aos critérios de Duke, sua imagem, de forma isolada, não define o diagnóstico de EI. (4,16)

A detecção ecocardiográfica das lesões cardíacas pelos métodos de imagem, para além de seu papel diagnóstico, possibilita estabelecer um parâmetro hemodinâmico do paciente através da avaliação do grau de insuficiência e estenose valvares, ao passo que a análise anatômica possibilita a detecção de lesões de folheto como vegetações, perfuração, aneurisma e lesão perivalvar (abscesso, pseudoaneurisma e fistulas intracardíacas). Abscessos e

pseudoaneurismas podem ter difícil visualização ecocardiográfica, sendo por vezes necessário o emprego da tomografia. (29)

A Tomografia computadorizada cardíaca (figura 1) tem excelente resolução espacial permitindo a visualização de complicações paravalvulares, como abscesso ou aneurisma e tem menos artefato de imagem da válvula protética quando comparada à ecocardiografia transesofágica. Nos casos de EI de válvula aórtica, a imagem na Tomografia cardíaca demonstra um bom estudo anatômico local, auxiliando também no planejamento cirúrgico e na identificação de infartos e doenças pulmonares na EI direita. No entanto, tem a desvantagem de ser menos sensível que o ECOTE para detectar pequenas vegetações. (1,8)



Figura 1: Tomografia computadorizada cardíaca com contraste iodado revelando vegetação de 11mm em prótese valvar aórtica (seta vermelha). Fonte: extraído de Mgbojikwe et al, 2019 (30).

O diagnóstico de EI de válvulas protéticas e dispositivos intracardíacos através do PET/CT vem sendo empregado progressivamente. Esta é uma modalidade de exame híbrido que une a Tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a TC, permitindo a sobreposição das imagens metabólicas do PET com as anatômicas da TC a fim de localizar com precisão os focos de hipermetabolismo. O exame utiliza um radiomarcador análogo à glicose chamado 18-fluorodeoxiglicose (18F-FDG) que é consumido inespecificamente por células com alta taxa metabólica situadas em áreas de intensa inflamação, que no contexto da EI são os leucócitos ativados. As imagens geradas a partir dessa captação são interpretadas de forma qualitativa pela comparação visual entre o padrão metabólico de captação do tecido com lesão suspeita e tecidos saudáveis ou pela análise semiquantitativa usando valores de captação padronizados, denominados Standardized uptake values (SUVs). (4,14,31–33)

Trata-se da principal técnica utilizada para detectar inflamação relacionada à infecção, demonstrada pelo aumento da captação do radiomarcador. Alguns fatores como uso de antimicrobiano prévio, vegetação pequena e hiperglicemia podem alterar a captação, assim como há captação aumentada ao redor de uma válvula implantada, o que pode gerar confusão nos pacientes com EI de prótese recém-instalada. As imagens do PET/CT podem ser observadas nas figuras 2 e 3. (29,34)

A tomografia por emissão de fóton único (SPECT/CT) é também uma técnica híbrida que une as imagens da Cintilografia com as da TC e utiliza o radiomarcador de leucócitos Tecnécio-99m. É altamente específica para infecção porque detecta os granulócitos recrutados para o local da infecção, conferindo importante valor diagnóstico nos casos de incerteza para EI em próteses e nos dispositivos cardíacos implantáveis. Na endocardite infecciosa, a cintilografia com SPECT/CT positiva correlaciona-se com alta atividade infecciosa e prevê mau prognóstico. As imagens podem ser observadas na figura 4. (35,36)

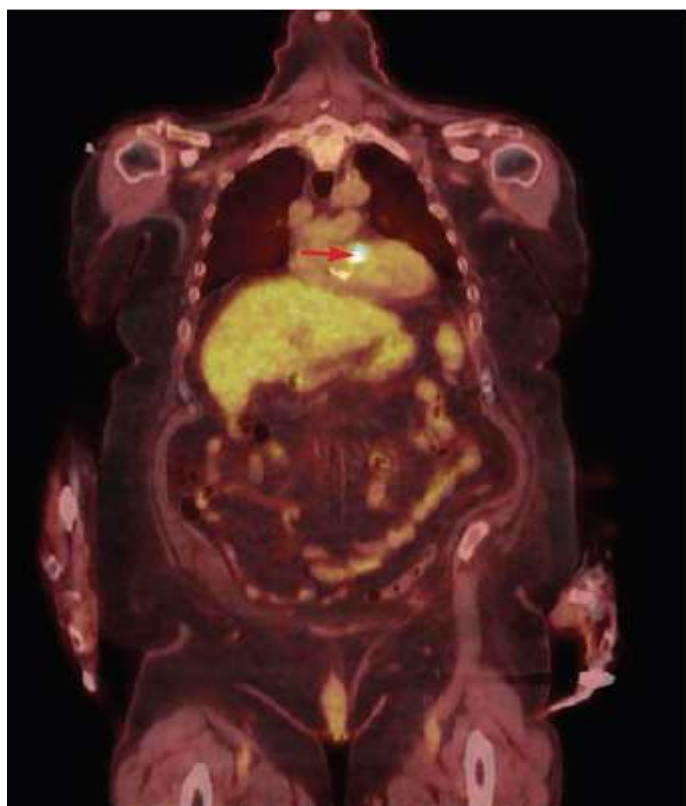


Figura 2: PET/CT de corpo inteiro do mesmo paciente da figura 1 revela hipermetabolismo paravalvar de 13mm (seta vermelha). Fonte: extraído de Mgbojikwe et al, 2019 (30).

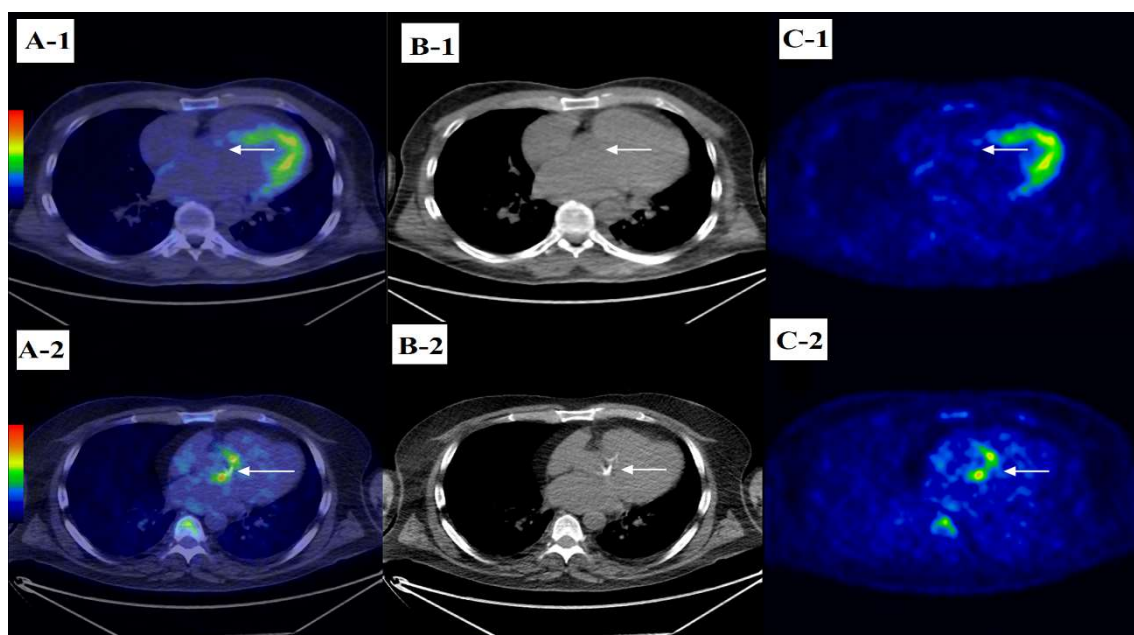


Figura 3: Imagens do PET/CT de dois pacientes com diagnóstico de EI definitiva pelos critérios de Duke. A letra "A" indica o exame combinado PET/CT, a "B" apenas a TC e a "C" o PET isolado. No paciente 1 o exame foi negativo (captação fisiológica) e no 2 há hipermetabolismo valvar. Fonte: adaptado de Salomäki et al, 2017 (37).

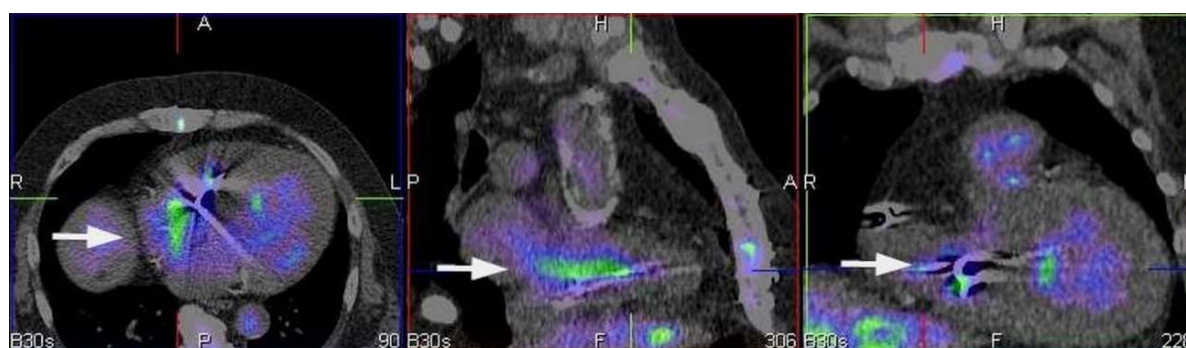


Figura 4: SPECT/CT revela acúmulo de leucócitos radiomarcados ao redor de eletrodo (setas brancas), confirmando diagnóstico de EI associada a dispositivo implantável. Fonte: extraído de Holcman et al, 2018 (36).

2.7 Embolia esplênica:

A vegetação pode fragmentar-se e gerar êmbolos sépticos com capacidade de produzir isquemia e infecção à distância. Na EI esquerda isso ocorre em cerca de 20 a 50% de todos os casos, sendo os locais mais acometidos o sistema nervoso central e o baço. Em contrapartida, na EI direita os pulmões passam a ser o principal alvo embólico, dando origem a Pneumonias multilobares. Os fatores de risco descritos para a ocorrência de embolizações são: o tamanho –

a partir de 10-13mm – e a mobilidade da vegetação, embolias prévias, EI multivalvar, acometimento de valva mitral e o agente responsável pela infecção – *S. aureus*, estreptococos do grupo *bovis* e *Candida spp.* são os mais envolvidos. Após 2 semanas de antibioticoterapia, o risco de novas embolias cai drasticamente, o que reforça a necessidade de diagnóstico e tratamento precoces dessa condição. (4,9,10,12,13,38)

A embolia esplênica ocorre em cerca de 30-35% dos casos e pode desencadear infarto e o abscesso, sendo este relativamente raro e ambos associados a aumento do risco de morte. As evidências clínicas que levam à suspeita de abscesso consistem em febre recorrente, dor abdominal, esplenomegalia e persistência da bacteremia. Entretanto, esses achados são inespecíficos e cerca de 20 a 50% dos pacientes com complicação embólica são assintomáticos, sendo esta uma justificativa plausível para a solicitação sistemática de exames de imagem, apesar de seu impacto prognóstico ser ainda incerto. Nesse sentido, as contribuições das diretrizes europeias em 2015 são bastante evidentes, uma vez que, com a imagem de lesões embólicas, será acrescentado um critério menor, contribuindo para o diagnóstico definitivo, especialmente naqueles com EI possível. (4,10,12–14,38–40)

Os exames de imagem que podem ser usados para pesquisa de embolias são: Ultrassonografia (US), Tomografia computadorizada (TC), Ressonância magnética (RM) abdominais e os exames nucleares (SPECT/CT e PET/CT), de modo que sua combinação aumenta a sensibilidade diagnóstica. (4,9,10)

A US abdominal é um exame rápido, barato, beira leito e não invasivo no qual o infarto esplênico é descrito como uma lesão hipoeicoica triangular com base voltada para a periferia e com bordas bem delimitadas, de modo muito semelhante à descrição tomográfica. Ao doppler observa-se uma redução da perfusão local, no entanto, a presença de fluxo não exclui o diagnóstico visto que há uma tendência evolutiva de destruição do êmbolo, reestabelecendo-se o fluxo local por queda na resistência vascular (41–43). Ao se instalar a fibrose, assume-se uma imagem nodular de menores proporções. Os abscessos são descritos como imagens focais de ecogenicidade variada (anecoica, hipoeicoica ou mista), ovaladas ou fusiformes, de parede irregular e que pode apresentar níveis hidroaéreos e septações, além de reforço acústico posterior leve a moderado. Nos pacientes com gás dentro do abscesso, pode-se observar focos

hiperecogênicos em meio à coleção. Ao doppler também apresenta padrão avascular. A sensibilidade para detecção dessas lesões depende do examinador, o que torna o exame menos preciso que os demais exames. (10,13,41–43)

A US com contraste por microbolhas (CEUS) utiliza um meio de contraste chamado SonoVue™, de origem italiana, capturado especificamente pelos macrófagos esplênicos que não se dispersa pelo espaço intersticial, de modo que nos infartos e abscessos não há realce pelo contraste. Essa técnica permitiu um aumento importante do ganho diagnóstico ultrassonográfico, tornando os laudos mais uniformes e reprodutíveis, além de elevar a sensibilidade e especificidade a valores similares aos da TC e RM. É, dessa forma, opção interessante naqueles que não podem ser expostos à radiação como as gestantes. A figura 5 ilustra as lesões ultrassonográficas descritas. (43,44)

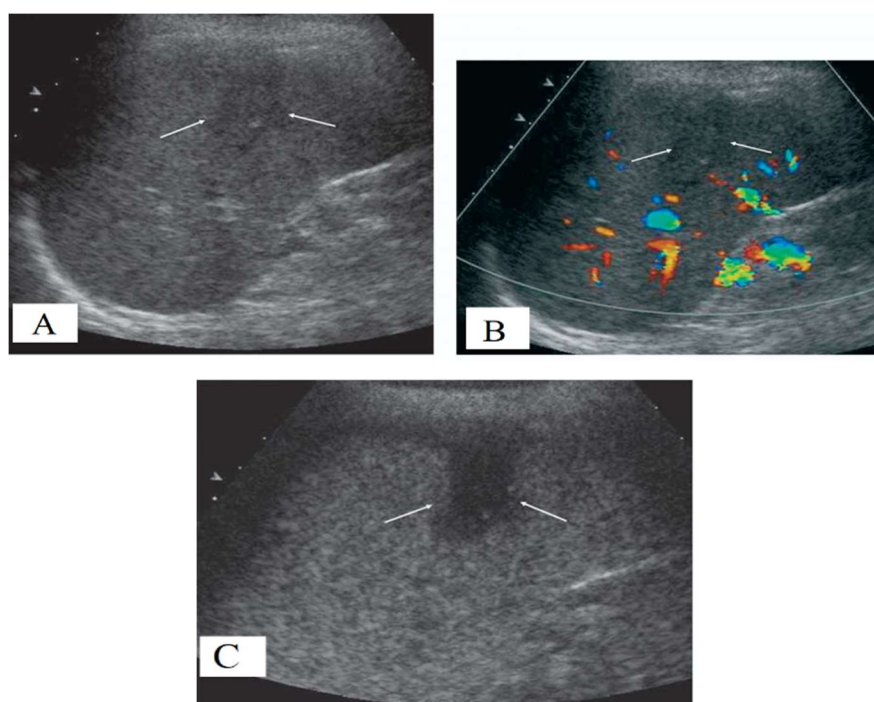


Figura 5: As setas brancas indicam em A imagem hipoecoica periférica bem definida em formato de cunha. Na B a técnica de dopplerfluxometria não há fluxo sanguíneo na área. Em C pode ser observada a imagem descrita em A, sem captação de contraste, após administração de contraste por microbolhas. Fonte: adaptado de Peddu et al, 2004 (45).

Na Tomografia computadorizada sem contraste o parênquima esplênico normal é descrito como uma víscera homogênea com coeficiente de atenuação intermediário em torno de 40-60 Unidades Hounsfield (UH). Após o primeiro minuto da administração de contraste, na fase

arterial e na fase portal inicial, uma captação não homogênea de contraste pode ser observada, com posterior homogeneização na fase venosa. Em contrapartida, os infartos esplênicos são lesões hipodensas triangulares com base voltada para a periferia (em formato de cunha), de tamanho variado, com localização predominantemente periférica e sem realce pelo contraste (figura 6). Na fase hiperaguda, podem ser observadas áreas hiperdensas entremeadas ao infarto que correspondem a pequenos focos hemorrágicos. Posteriormente, eles se tornam menores, fibróticos e mais densos, com rara progressão para abscessos (5% dos casos). Os infartos podem acometer todo o baço quando a artéria esplênica é obstruída e/ou desencadear ruptura esplênica, hemorragias subcapsulares, e intraperitoneais; esta última com potencial risco de choque hemorrágico. Os hematomas são descritos como lesões hiperdensas (60-80 UH) sem captação de contraste. (10,39,42,43,45-48)

Os infartos e os abscessos esplênicos podem ser considerados fases evolutivas diferentes de uma embolização, visto que os abscessos podem ser formados por um êmbolo séptico ou por um infarto asséptico, sendo sua distinção radiológica difícil nas fases iniciais. Os abscessos esplênicos são descritos como lesões hipodensas (20-40 UH) de localização central, cujo centro é necrótico e fluido (figuras 7 e 8). Quando uma cápsula é formada, ocorre o clássico realce periférico pelo contraste de leve intensidade. A presença de gás é rara e confere maior acurácia diagnóstica. As infecções fúngicas costumam gerar lesões múltiplas e pequenas (até 2cm) pouco realçadas pelo contraste, similares às causadas pelas micobactérias, o que pode gerar subdiagnóstico. O acompanhamento evolutivo das imagens tomográficas pode elucidar a diferença entre as duas lesões, mas isso atrasa o diagnóstico e a abordagem da complicação, aumentando o risco de desfechos desfavoráveis. (10,39,42,43,45-48)

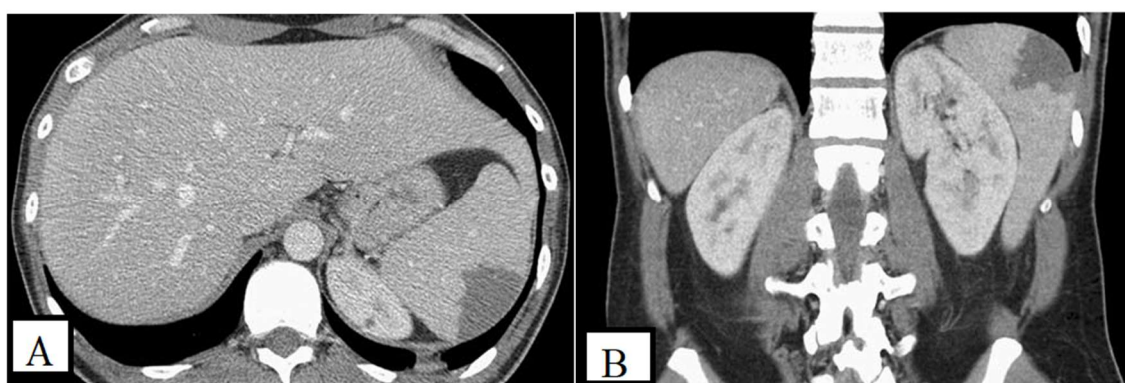


Figura 6: TC de abdome com contraste revela imagem hipodensa em formato triangular com base voltada para a periferia, representando infarto esplênico. Fonte: adaptado de Colen et al, 2008 (46).

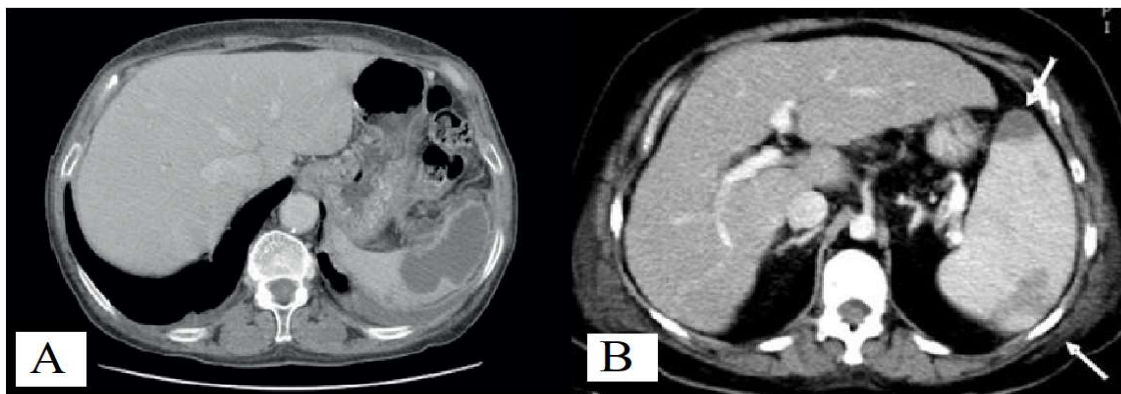


Figura 7: TC de abdome revela abscesso esplênico em A e infartos esplênicos em B (setas brancas). Fonte: adaptado de Méndez et al 2004 e Niececki et al 2019 (10,43).

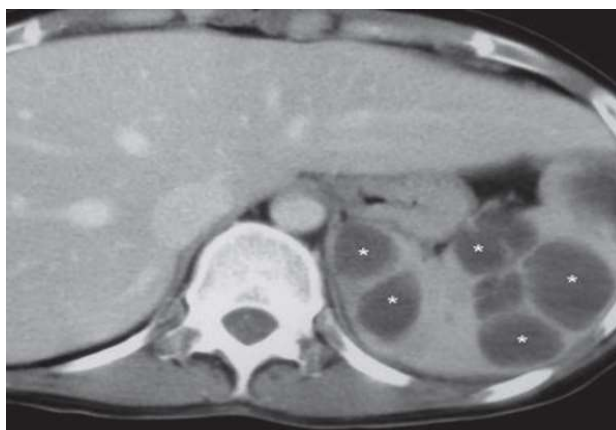


Figura 8: Corte axial de TC de abdome com contraste revela múltiplos abscessos esplênicos. Fonte: extraído de Vancauwenberghe et al 2015 (42).

A Ressonância magnética é uma ferramenta de grande valia para a identificação de embolias intra-abdominais, com menor toxicidade e maior sensibilidade que a TC convencional, mas possui a desvantagem de gerar desconforto nos pacientes pelo tempo de duração do exame. Em T1, o parênquima esplênico normal possui menor intensidade que o fígado e maior intensidade que os músculos esqueléticos, já em T2 é hiperintenso em relação ao fígado. A intensidade de sinal dos infartos varia de acordo com sua duração, de modo que lesões recentes são hiperintensas em T1 e as subagudas ou crônicas hipointensas. Os abscessos são descritos como lesões fluidas de baixa intensidade em T1 e de alta intensidade em T2, com possível captação de contraste periférico pela cápsula e/ou pela inflamação reativa perilesional. (13,42,43,48)

No trabalho de Iung et al, a RM mostrou-se precisa para o diagnóstico das embolias cerebrais e possibilitou o diagnóstico em alguns casos de EI provável a partir da identificação de embolias periféricas. No entanto, a RM não contribuiu para mudança de conduta das embolias abdominais, os pacientes com indicação de cirurgia de emergência não foram incluídos e a correlação entre a realização sistemática de RM e os desfechos clínicos daqueles com evento embólico não foi avaliada. (13)

Os achados do PET/CT demonstram uma maior captação do ^{18}F -FDG nas áreas acometidas pela embolia (figura 9), contudo, existem limitações como a dificuldade de localização de êmbolos sépticos nos tecidos com alta captação fisiológica, nos estados hiperglicêmicos de pacientes críticos, onde ocorre possível competição entre o marcador e a glicose e nas infecções metastáticas menores de 5 mm, abaixo do limite de resolução espacial dos scanners atuais. O estudo TEPvENDO alocou 129 indivíduos que realizaram PET/CT de corpo inteiro em oito hospitais franceses, dentre os quais foi encontrado hipermetabolismo esplênico em 73% de um modo geral, em 82% daqueles com EI definitiva e 41% dos com EI descartada, confirmando o potencial diagnóstico do exame, como também seu potencial de confusão. (4,31,49)

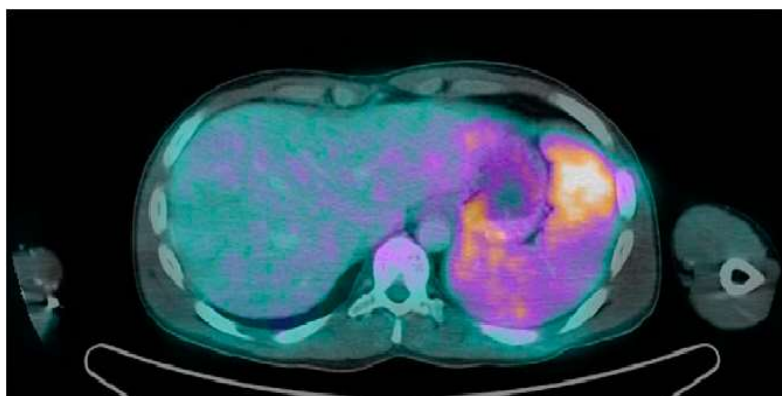


Figura 9: PET/CT revela hipermetabolismo esplênico em paciente com EI e embolia esplênica. Fonte: extraído de Kestler et al 2014 (50).

Portanto, a TC de abdome com contraste, por sua disponibilidade e boa resolução de imagem, é o exame de escolha para rastreamento de embolias, sendo sua interpretação evolutiva importante na decisão terapêutica: conservadora com antibióticos ou cirúrgica por esplenectomia. No entanto, o uso de contraste deve ter indicação cuidadosa dado o risco de

Lesão renal aguda pela Nefropatia induzida pelo contraste iodado, além da disfunção renal relacionada à terapia prolongada com antibióticos e às complicações intrínsecas à doença, como a Glomerulonefrite difusa aguda por deposição de imunocomplexos, a Seps e a disfunção cardíaca. (4,9,10,14,46,48)

2.8 Patologia e histopatologia do baço:

O advento da ecocardiografia, especialmente a transtorácica, reduziu a porcentagem de indivíduos com diagnóstico de EI estabelecido somente através da cirurgia cardíaca ou da autópsia. No entanto, quando o diagnóstico e o tratamento não são estabelecidos a tempo, a EI pode desencadear morte súbita e uma autópsia pode se fazer necessária. Bussani et al em um estudo na Itália dos anos 1983 a 2006, descrevem uma prevalência de 0,8% casos de EI dentre 50.403 autópsias realizadas, dos quais 7,7% embolizaram para o baço. Guerrero et al descrevem que dentre 68 autópsias de pacientes com EI, 38% não tiveram seu diagnóstico estabelecido em vida, 32% tinham infarto esplênico e 7% abscesso esplênico. Nessa segunda série de autópsias os dados são semelhantes à prevalência descrita em indivíduos vivos. (51–54)

O número de esplenectomias diagnósticas também sofreu redução com o advento da medicina nuclear e as técnicas de punção guiada por imagem. Os baços que sofreram embolia costumam estar aumentados e a definição de esplenomegalia padrão-ouro exige sua excisão, consistindo em um peso de 50 a 250g, considerando-se a tendência de sua involução em idades mais avançadas. O aspecto macroscópico de baços excisados acometidos por infarto pode ser visto na figura 10. Poucas descrições microscópicas estão disponíveis, até mesmo em trabalhos que falam sobre a histopatologia do baço de forma geral. (51–55)

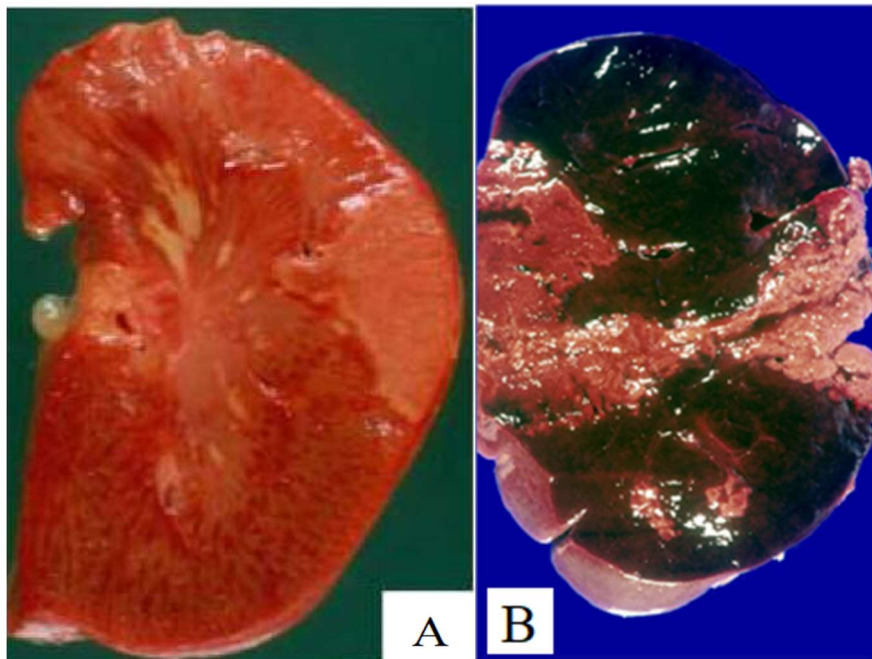


Figura 10: Em A e B pode-se observar o aspecto macroscópico do infarto esplênico. Fonte: adaptado de Bussani et al 2019 e Guerrero et al 2012 (51,54).

A documentação na literatura dos achados histopatológicos de baços excisados por embolia na EI é escassa, tampouco está claro a concordância dos achados radiológicos tomográficos face ao histopatológico de baços excisados. Em estudo do Instituto Nacional de Cardiologia com 257 casos de EI entre os anos 2006 e 2016, 89 tinham embolia esplênica e observou-se a presença de abscessos ou infartos abscedados em mais de 70% das amostras e, menos frequentemente, infartos extensos (81). Çulhaci et al descrevem, por meio de estudos histológicos de quatro lesões abscedadas, a presença de necrose central e uma infiltração inflamatória intensa consistindo em células polimorfonucleares e macrófagos carregados de hemossiderina, dilatação vascular e proliferação fibroblástica na periferia (56). A infecção sistêmica causada pela EI bem como a embolia esplênica pode causar uma hiperplasia folicular reativa que morfologicamente, é frequentemente associado a graus variáveis de congestão, proliferação difusa de células blásticas, plasmócitos e de neutrófilos (chamados de baço séptico ou esplenite aguda séptica). Os achados histopatológicos podem ser encontrados na figura 11. (82)

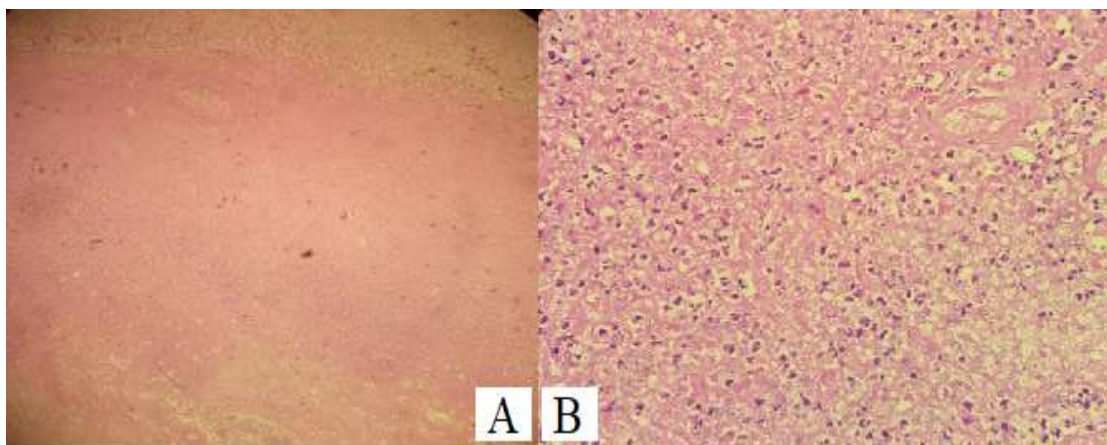


Figura 11: Em A observa-se largo infarto esplênico em hematoxilina eosina (aumento 4x). Em B aumento de 40x revela debris celular e infiltrado neutrofilico. Imagem cedida pela Dr^a Monica Zappa, patologista do Instituto Nacional de Cardiologia.

Nesse contexto, mais estudos são necessários para determinar o adequado manejo de pacientes com embolia esplênica e sua correlação com a programação de cirurgia para troca ou reparo valvares.

2.9 Tratamento:

O manejo da EI requer uma equipe multidisciplinar denominada “Endocarditis Team” pela última diretriz européia, composta minimamente por um infectologista, um cardiologista e um cirurgião cardíaco. Todos os pacientes devem receber antibioticoterapia, que pode não ser suficiente considerando-se que 40-50% das EIs esquerdas tem indicação cirúrgica. (4,16,57)

A resposta aos antimicrobianos é rápida, girando em torno de 3-5 dias, e sua ausência deve levantar a suspeita de complicações associadas, como o abscesso perivalvar ou intra-abdominal, infecção de cateter vascular e resistência antimicrobiana. Os antibióticos são usados para erradicação dos germes, mas algumas condições intrínsecas à doença podem atrapalhar sua eficácia, justificando a antibioticoterapia prolongada, são elas: a alta densidade bacteriana, o metabolismo bacteriano lento dentro das vegetações e a proteção física das bactérias conferida pelas vegetações. (4,16,57)

A duração deve ser suficiente para erradicar completamente as bactérias localizadas no sangue e dentro das vegetações. O uso de drogas sinérgicas pode potencializar o efeito bactericida e encurtar a duração do tratamento. A duração deve ser contada a partir da

documentação de hemoculturas negativas e varia entre 2 a 6 semanas para as valvas nativas e no mínimo 6 semanas para as próteses. (4,16,57)

A escolha dos antimicrobianos deve ser pautada nos resultados das hemoculturas e antibiogramas correspondentes. No entanto, alguns dias podem ser necessários até seu resultado, justificando a antibioticoterapia empírica que deve considerar os dados epidemiológicos do paciente e do local de aquisição, este último mais importante nos quadros hospitalares. É importante considerar que as EIs de valvas protéticas com menos de um ano de instalação costumam ser ocasionadas por germes hospitalares, enquanto aquelas com mais de um ano de instalação por germes semelhantes aos de valva nativa (4,16,57). Os antibióticos isoladamente podem não ser suficientes, estando as indicações para cirurgia cardíaca e sua prioridade elucidadas na tabela 3.

Tabela 3: Indicações cirúrgicas e sua prioridade.

Indicações de Cirurgia	Prioridade
Insuficiência Cardíaca	
Regurgitação aguda grave de VN ou VP aórtica ou mitral, obstrução ou fístula gerando edema pulmonar refratário ou choque cardiogênico	Emergencial
Regurgitação grave de VN ou VP aórtica ou mitral causando insuficiência cardíaca ou ecocardiograma com sinais de pouca tolerância hemodinâmica	Urgente
Infecção Incontrolável	
Infecção local incontrolável (abscesso, pseudoaneurisma, vegetação)	Urgente
Infecção fúngica ou por microrganismo multirresistente	Urgente/ Eletivo
Bacteremia persistente em uso apropriado de antimicrobianos e adequado controle de focos metastáticos	Urgente
Prevenção de Eventos Embólicos	
VP com EI causada por estafilococos ou BGNNH	Urgente/ Eletivo
VN ou VP aórtica ou mitral com vegetações maiores que 10 mm após 1 ou mais fenômenos embólicos mesmo com tratamento antimicrobiano adequado	Urgente
VN ou VP aórtica ou mitral com vegetações maiores que 10 mm, associado com estenose valvar grave ou regurgitação	Urgente
VN ou VP com vegetações maiores que 15 mm	Urgente

VN: Valva nativa. VP: Valva protética. BGNNH: Bacilos Gram negativos não HACEK. Fonte: adaptado de Habib et al., 2015.

A cirurgia apresenta maiores benefícios para prevenção de embolias se for indicada nas duas primeiras semanas do início da antibioticoterapia, considerando a queda substancial desses eventos após esse período.

Dada a frequência das embolias para o baço, o manejo dessa complicação é importante, mas ainda não há um consenso na literatura acerca da terapia de escolha. Desse modo, existem duas opções: a terapia conservadora com antibióticos e a cirúrgica com esplenectomia (nome do procedimento cirúrgico de excisão do baço). Os autores que aconselham a remoção da víscera ressaltam o risco de se ocorrer ruptura de baço, bacteremia persistente e uma nova EI, devendo-se realizar o procedimento de maneira precoce. Usualmente a terapia de escolha são os antimicrobianos associados ao acompanhamento evolutivo pela TC, devendo a esplenectomia ser considerada nos casos de ruptura esplênica iminentes como em grandes infartos ou abscessos maiores que 200cm³ que respondem mal a antibioticoterapia isolada. (4,10,58,59)

A drenagem percutânea tem maior probabilidade de sucesso quando é realizada nas seguintes condições: coleção de abscesso unilocular ou bilocular, parede lisa e sem septações internas, conteúdo liquefeito o suficiente para ser drenado e até 2 coleções de localização periférica ou nos polos médio e inferior do baço. Abscessos multiloculares com septações espessas ou detritos necróticos respondem mal à drenagem percutânea (60). Além disso, existem complicações devido a localização anatômica do baço, como a lesão do cólon, estômago, rim esquerdo e pâncreas. A complicação mais comum é o sangramento que pode ser observado por estudo de imagem após o procedimento, não sendo necessária intervenção. No entanto, alguns pacientes requerem esplenectomia de emergência devido à instabilidade hemodinâmica ou em alguns casos esplenectomia após o procedimento de drenagem mal-sucedido. (61,62)

A esplenectomia deve ser idealmente realizada antes da cirurgia valvar segundo as mais recentes diretrizes, a fim de evitar uma possível contaminação da valva protética a ser instalada a partir de nova bacteremia oriunda do baço. Caso não haja urgência para a cirurgia cardíaca, as duas cirurgias podem ser feitas em tempos cirúrgicos diferentes. (4,10)

Apesar de ser uma possibilidade, a cirurgia valvar e a esplenectomia são raramente realizadas durante o mesmo tempo operatório, devendo-se levar em conta o aumento da morbidade cirúrgica, a necessidade de duas equipes cirúrgicas disponíveis (uma de cirurgia geral para excisão esplênica e outra para troca valvar) simultaneamente e a maior alteração na dinâmica ventilatória pós-operatória, propiciando maior tempo de ventilação mecânica. A drenagem percutânea é uma alternativa para candidatos a cirurgia, mas impossibilitados pelo alto risco. (4,10,58)

A segurança da esplenectomia é controversa, de modo que Ting et al relatam eventos embólicos esplênicos em 19 pacientes dos 37 submetidos a TC, dos quais 10 foram submetidos a esplenectomia, sendo a mortalidade perioperatória de 30%. No entanto, Akhyari et al indicam que a Esplenectomia no mesmo tempo cirúrgico da troca valvar é segura e tem baixa mortalidade, descrita em 0% (zero em 18) no perioperatório e 5,6% (um em 18) em até 180 dias. É importante ressaltar que o primeiro teve um baixo número de esplenectomias (n = 10) e foi realizado nos anos 80, de modo a não considerar as técnicas cirúrgicas minimamente invasivas hoje disponíveis. (58,59)

As principais complicações após a esplenectomia são infecciosas, uma vez que o baço é um órgão linfóide com participação no controle das imunidades inata (polpa vermelha) e adquirida (polpa branca), promovendo especialmente a opsonização e destruição dos germes encapsulados (pneumococo, meningococo e hemófilos) e a potencialização da resposta imune às vacinas polissacarídicas. A polpa vermelha do baço funciona ainda como filtro que depura as hemácias e plaquetas envelhecidas, permitindo que seus microcomponentes sejam reaproveitados para confecção de novas células, de modo que sua excisão contribui para um estado pró-trombótico por trombocitose transitória (600.000 a 800.000 plaquetas/mm³). (63–66)

A infecção fulminante pós-esplenectomia é uma emergência médica que engloba sepse, pneumonia e meningite causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*, cuja prevalência predomina nos primeiros dois a três anos após a cirurgia, mas com risco mais elevado que o da população geral por toda a vida. O principal agente etiológico identificado nos episódios é o *S. pneumoniae* (50% dos casos) e a

apresentação clínica inicial consiste em febre, sintomas gastrointestinais e dor difusa que podem rapidamente progredir para choque séptico e coagulação intravascular disseminada. A mortalidade gira em torno de 50-70%. Considerando o curso rápido e fulminante do quadro, pacientes esplenectomizados devem receber antibioticoterapia empírica com boa cobertura para germes encapsulados em caso de febre. (63–66)

A profilaxia do quadro tem como principal pilar a vacinação contra os germes encapsulados e contra o vírus *Influenza*, tendo em vista o risco de infecção secundária por pneumococo na Gripe. Nas cirurgias eletivas as vacinas devem ser aplicadas idealmente duas semanas antes do procedimento e nas de urgência/emergência duas semanas depois pela menor resposta imunogênica no pós-operatório. Vale ressaltar que nos indivíduos sem baço as vacinas polissacarídicas suscitam menor resposta imune, fazendo-se necessário o uso de vacinas conjugadas, as quais possuem proteínas acopladas aos antígenos bacterianos, o que promove melhor imunogenicidade. Além disso, os pacientes devem ser educados a respeito de sua condição e orientados a procurar atendimento médico em caso de sintomas. (63,64,66)

3 – OBJETIVOS

3.1 GERAL

Realizar a revisão sistemática da literatura sobre embolia para baço no cenário da endocardite infecciosa, com ênfase nos métodos diagnósticos utilizados e nos achados histopatológicos.

3.2 ESPECÍFICOS

3.2.1 Pontuar as principais características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com embolia esplênica na EI;

3.2.2 Identificar os agentes etiológicos mais envolvidos;

3.2.3 Analisar os métodos radiológicos utilizados para detecção de embolia esplênica;

3.2.4 Analisar os aspectos da histopatologia da embolia para baço na EI;

4 – MATERIAIS E METÓDOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão sistemática da literatura cuja metodologia se sucedeu conforme as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). (67)

A busca pela literatura disponível ocorreu nas plataformas: Embase, PubMed, Bireme e Scielo. As palavras-chave selecionadas para busca foram: “Endocarditis”, “Spleen”, “Splenic emboli”, “Splenic embolism”, “Embolism”, “Tomography”, “Imaging”, “Pathology”, “Histopathology”, “Positron Emission Tomography”, “Computed Tomography” e seus equivalentes em português, sendo utilizadas para a consulta no Medical Subject Headings (MeSH) e nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Duas estratégias de busca foram criadas a partir combinação dos termos em cada grupo e entre os grupos de palavras foi realizada a partir dos operadores *booleanos* “OR” e “AND”, respectivamente (anexo 1).

Denominamos estratégia 1 aquela que buscava essencialmente informações sobre endocardite e embolia esplênica por critérios radiológicos. A estratégia 2 reuniu dados patológicos sobre EI e baço. Outras publicações foram incluídas a partir da seleção manual entre as referências bibliográficas dos artigos selecionados pelos critérios de inclusão. Além disso, artigos de revisão sobre Endocardite foram buscados a partir da plataforma PubMed a fim de compor o embasamento teórico.

Os dados da busca dos artigos encontrados foram extraídos e organizados em planilhas no programa Excel com as seguintes informações: título, autores, ano e volume da publicação, periódico e idioma. Os critérios de inclusão foram: idade a partir de 19 anos, publicações nos últimos 20 anos (de janeiro de 2000 ao dia 09 de março de 2021) e publicações na língua inglesa ou portuguesa. Os critérios de exclusão foram: revisões não sistemáticas da literatura, relatos de caso, publicações com foco em embolias não esplênicas, publicações em anais de congresso e publicações sem relato de embolia esplênica.

A elegibilidade foi avaliada por dois revisores independentes (GSM e IBTS) em duas etapas. Na primeira, as publicações duplicadas entre as estratégias de busca foram excluídas e os artigos cujo título se aproximava aos objetivos do presente trabalho foram selecionados. O

artigo foi considerado elegível se fosse escolhido por, pelo menos, um dos autores. Na segunda fase, os resumos correspondentes foram lidos, sendo excluídos aqueles que preenchiam os critérios de exclusão pré-definidos, em seguida, os artigos foram lidos na íntegra para confirmar sua elegibilidade. As discordâncias foram resolvidas por consenso e um terceiro revisor (CCL) foi consultado quando o consenso não foi possível.

5 – RESULTADOS

As estratégias de busca em bases eletrônicas identificaram um total de 1.973 artigos, dos quais 1.849 foram excluídos por incompatibilidade identificada pela leitura do título e 71 pelo resumo. Após a leitura integral das publicações, 32 artigos foram excluídos, totalizando 21 artigos elegíveis encontrados pelas estratégias de busca. Apenas uma publicação foi incluída a partir da busca manual entre as referências bibliográficas dos artigos selecionados na segunda fase, totalizando 22 artigos incluídos nesta revisão. A figura 11 representa o fluxograma criado para esta revisão a partir da metodologia PRISMA.

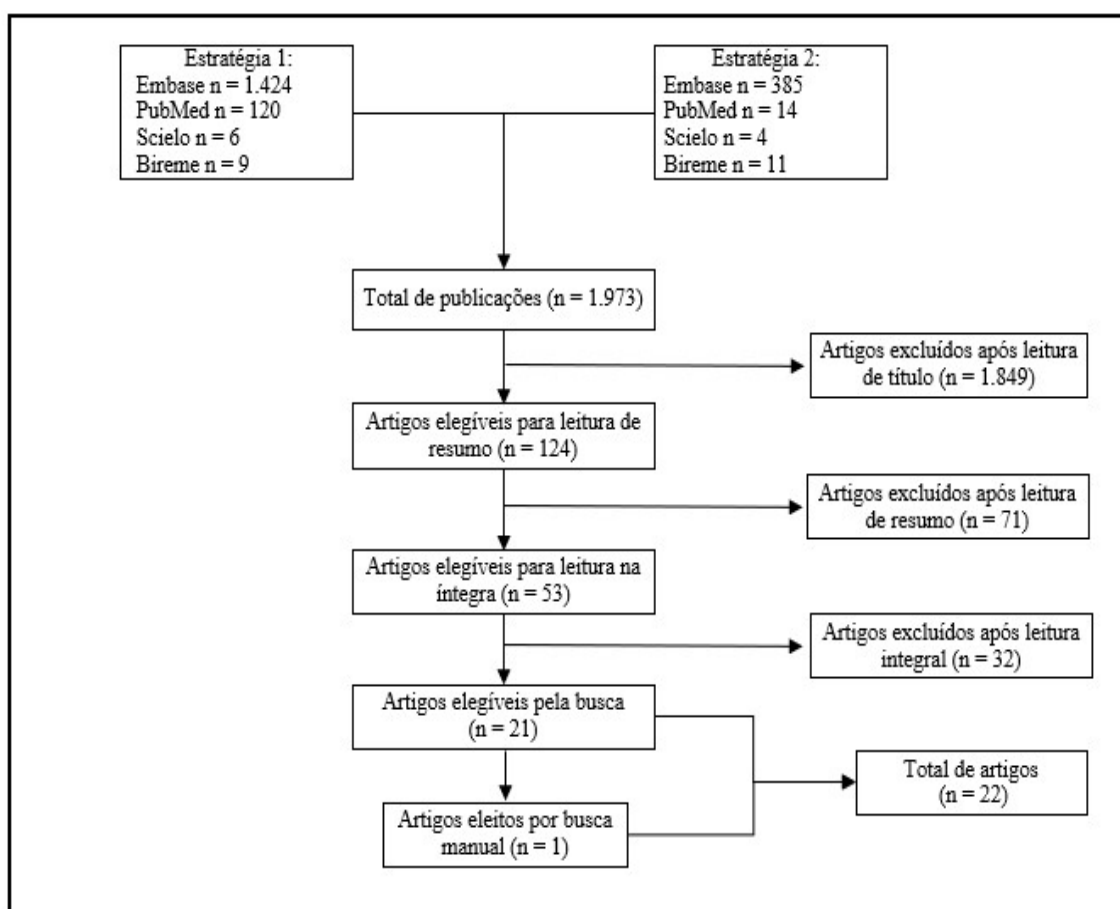


Figura 12: Fluxograma de seleção de publicações a partir das estratégias de busca 1 e 2.

A tabela 4 apresenta os resultados obtidos a partir da estratégia 1 (exames de imagem) e contempla 20 artigos e a tabela 5 os da estratégia 2 (patologia e histopatologia).

Tabela 4: Estudos selecionados a partir da estratégia de busca 1 (embolia esplênica e métodos radiológicos na EI).											
Autor, ano e país	Nº EI esquerda	Idade média $\pm$ DP (anos)	Homens (%)	Embolia esplênica n (%)	Exame	Agentes etiológicos	Tamanho vegetação (mm)	Embolia SNC n (%)	IC n (%)	Cirurgia cardíaca n (%)	Óbito hospitalar (%)
Luaces Méndez et al, 2004, Espanha	338	58,5 $\pm$ 15,5	64,8%	34/338 (10%)	USG ou TC	SA 17,4%, V 16,5%	>10	77/338 (22,7%)	140/338 (41,4%)	181/338 (53,5%)	31,6%
Aalaiei-andalabi et al, 2017, EUA	46	43.02 $\pm$ 17.2	69,6%	33/46 (71,7%)	TC	SA 36,95%, V 26,08%, EC <i>faecalis</i> 19,56%	>20	29/46 (63%)	11/46 (23,9%)	100%	8,69%
Monteiro et al, 2017, Brasil	119/136	45.2 $\pm$ 16.4	64,7%	44/136 (32,8%)	TC	SA 9,8%, V 28,2%	16	32/136 (23,5%)	75/136 (55,1%)	98/136 (72%)	24%
Lecomte et al, 2018, França	477/522	69	76,2%	131/522 (25,1%)	TC	SA 32,5%, V 16,2%	ND	ND	57/522 ^d (17,8%)	ND	20,6%
Parra et al, 2018, Espanha	147	65	70,7%	44/147 (29,9%)	TC	SA 20,4%, E 41,2%	>15	37/147 (25,1%)	55/147 (37,4%)	72/147 (48,9%)	23,1%
Selton-Suty et al, 2018, França	186	61,3 $\pm$ 16,8	68%	44/186 (25%)	TC	EA 33%, E 44%	>15	52/186 (28%)	58/186 (31%)	89/186 (48%)	16%
Di Salvo G et al, 2001, França	178	57,6 $\pm$ 15	74,7%	14/178 (7,8%)	TC	E 43%, EA 24,2%	10-15	27/178 (15,1%)	ND	109/178 (61%)	10,7%
Takahashi et al, 2017, Japão	166	63 $\pm$ 17	54%	5/23 ^a (21,7%)	TC ou RM	SA 16%, V 34%	>10	28 (17%)	15/23 ^a (65%)	87/166 (52%)	19%
Habib et al, 2019, Estados Unidos da América	3116	59.25 $\pm$ 18.03	68,9%	176/788 (22,3%)	TC, PET/ TC SPECT /TC	SA 31,4%, V 12,4%, EC 15,8%	>10	350/788 (44,4%)	849/3116 (27,2%)	1596/ 3116 (51,2%)	17,1%

Kouijzer et al, 2018, Países baixos	18/88 ^b	68,9	60%	3/48 ^c (7,9%)	PET/ TC	SA 30%, E 50%, EC 20%	ND	ND	ND	ND	ND
Salomäki et al, 2017, Finlândia	13/23	59	92,3%	1/23 (4,3%)	PET/ TC	SA 38,4% V 15,3% EC <i>faecalis</i> 15,3%	ND	0	ND	4/12	21,7%
Boursier et al, 2019, França	88/129	65	82%	62/88 (71%)	PET/ TC	ND	ND	ND	ND	0/186	ND
San et al, 2019, França	173	67	70%	24 ^a /173 (13,8%)	PET/ TC	SA 25%, E 28%	>10	17/22 ^a (77%)	66/173 (38%)	93/173 (54%)	8%
Holle et al, 2020, Dinamarca	178	66 ± 14,4	75%	11/166 (6%)	PET/ TC	SA 24%, E 37%, EC 20%	>10	ND	33/178 ^a (19%)	71/178 (40%)	7%
Kestler M et al, 2014, Espanha	38/47	61,3 ± 19	63,8%	3/42 (7,1%)	PET/ TC	Gram positivos 70%	ND	3/42 (7,1%)	ND	30/47 (63,8%)	4,2%
Asmar A et al, 2014, Dinamarca	72	63 ± 17	71%	1/72 (1,4%)	PET/ TC	SA 33%, EA coagulase- negativo 10%	ND	ND	15/72 (22%)	29/71 (40%)	15%
Bonfiglioli et al, 2013, Itália	29/71	55	87,5%	1/71 (1,4%)	PET/ TC	SA 47%, V 17,6%, EC 11,7%	ND	3/71 (4,2%)	ND	ND	ND
Erba PA et al, 2012, Itália	51/131	66 ± 16,6	86/131 65,6%	4/51 (7,8%)	SPECT /TC	SA 47%, E 21%	ND	3/51 (5,8%)	ND	ND	ND
Van Riet J et al, 2010, Bélgica	24	70 ± 2,44	60%	6/25 (25%)	SPECT /TC	E 40%, EC 36%	20	ND	ND	17/24 (71%)	ND
Menozi G et al, 2014 Itália	6/21	52 ± 18.33	47,6%	6/21 (28,5%)	CEUS	SA 16,6% V 33,3%	ND	ND	ND	ND	ND

Tabela 5: Estudos selecionados a partir da estratégia de busca 2.

Autor, ano e país	Pacientes estudados	Método de análise	Idade média (anos)	Homens (%)	Agentes etiológicos	Válvula n (%)	Doença valvar prévia	Embolia esplênica n (%)	Aspecto do baço n (%)	Embolia SNC n (%)
Guerrero M. et al, 2019, Espanha	68	Autópsia	46,6	50%	SA: 19 (27%) EA coagulase-negativo: 8 (11,7%)	VM: 24 (68%) VAo: 19 (27,9%)	50 (73,75%)	27 (39,7%)	Infarto: 22/27 (32,3%) Abscesso: 5/27 (7,3%)	20 (29,4%)
Berlot et al, 2014, Itália	12	Autópsia	66	100%	ND	VM: 3 (25%) VAo: 2 (16%)	6 (12%)	2 (16,6%)	ND	5 (41,6%)

Tabelas 4 e 5:

- a. Novas embolias;
 - b. 18 EIs definitivas de 88 pacientes submetidos a PET/TC
 - c. Dentre 88 pacientes, 48 tinham focos metastáticos de infecção;
 - d. IC prévia
- E- estreptococo;
EA- estafilococo;
IC- Insuficiência cardíaca;
VM- Valva mitral;
EC- enterococos;
ND- Não disponível;

DP- desvio padrão;
SA- *Staphylococcus aureus*;
VAo- Valva aórtica;
CEUS- Ultrassonografia com contraste por microbolhas;
V- *Viridans*;
SNC- Sistema nervoso central;
mm- milímetros;

O número de EIs esquerdas variou de 6 a 3.116 casos e a idade média dos pacientes variou de 43,02 a 70 anos. O sexo masculino foi o mais acometido em todos os estudos (54 a 92,3%), exceto no estudo de Menozzi et al onde apenas 47,6% eram homens, mas deve-se considerar o pequeno número de pacientes elencados ($n = 6$), estando em confronto com estudos multicêntricos como o de Habib et al que considerou 3.116 indivíduos, dos quais 68,9% eram homens. (68,69)

Os exames de imagem utilizados para detecção de embolias foram: USG (10), TCs (9,10,12,38,68,70–73), RM (73), PET/CT (32,37,49,50,68,74–77), SPECT/CT (68,78,79) e CEUS (69); três estudos lançaram mão de mais de um exame (10,68,73). O número de embolias esplênicas variou de 1,4% a 71,7%, o que pode ser explicado pelo não rastreamento sistemático de embolias intra-abdominais, por considerar apenas pacientes sintomáticos (38,74) e por alguns estudos terem elegido pacientes sem o diagnóstico de EI definitiva e não terem discriminado quantas embolias ocorreram em cada grupo (EI e não EI) (49,74,77), tornando obrigatório o cálculo percentual a partir do n total. É importante notar que nos estudos que utilizaram TC como método diagnóstico para embolias esplênicas, a maior parte encontrou cerca de 25% de frequência da mesma (com uma variação de 21,7% a 32,8%) (9,12,68,70,71,73), excetuando-se os dois estudos que mostraram frequências extremas de 7,9 e 71% (38,72). As embolias para sistema nervoso central não foram descritas em 7 estudos (32,49,69,70,74,76,78), mas nos que a fizeram houve variação de 5,8 a 77% (9,10,12,38,50,68,71–73,75,77,79), sendo menos frequentes que as esplênicas por 6 vezes (9,12,37,38,73,79).

Os Gram positivos lideraram dentre os agentes etiológicos, sendo os estafilococos descritos em 9,8% a 47%, os estreptococos em 12,4% a 50% e os enterococos em 11,7% a 36% dos casos. Apenas Boursier et al não fizeram a descrição etiológica (49). O tamanho da vegetação relacionada a eventos embólicos variou de 10 a 20 milímetros, não havendo esta descrição em 9 estudos (37,49,50,69,70,74,76,77,79).

A prevalência de insuficiência cardíaca, principal indicação de cirurgia cardíaca na EI, em decorrência da EI variou de 17,8% a 65% dos casos, sendo um dos estudos com descrição de IC prévia (70) e nove sem relato de IC nova ou prévia (37,49,50,69,72,74,77–79). A indicação de cirurgia cardíaca variou de 40 a 100% e há de se considerar que alguns estudos

usaram como critério de exclusão indicação cirúrgica de urgência e emergência, o que pode ter subestimado sua real porcentagem. A mortalidade hospitalar variou de 4,2 a 31,6% e 6 estudos não fizeram essa descrição. (49,69,74,77–79)

Em relação aos dados histopatológicos encontrados na tabela 5, observa-se que o método de avaliação dos baços foi realizado no *post mortem* de todos os pacientes estudados, variando de 12 a 68 indivíduos com idade média entre 46,6 a 66 anos e predominantemente homens. Os agentes etiológicos mais frequentes foram *S. aureus* (27%) e estafilococos coagulase negativo (11,7%) porém estes dados são referentes somente a um estudo (54). As válvulas mais acometidas foram a mitral com variação de (25% a 68%) e aórtica (27,9% a 16%), as doenças valvares prévias eram prevalentes em uma variação de 12% a 73,75%. A embolia esplênica ocorreu com variação significativa (12% a 39,7%) do grupo estudado. A histopatologia do baço foi descrita em apenas um artigo, demonstrando-se a frequência de infartos em 32,3% e abscessos em 16,6% (54). A embolia para o sistema nervoso central foi estudada em ambos os artigos com uma prevalência de 29,4% a 41,6%. (54,80)

6 – DISCUSSÃO

A EI permanece como uma doença com graves complicações e considerável morbimortalidade, cuja frequência vem aumentando devido à realização de procedimentos relacionados a assistência em saúde intra e extrahospitalares e ao envelhecimento da população. Não obstante, ainda que os centros hospitalares iniciem o tratamento adequado e os doentes estejam sob vigilância clínica, fenômenos embólicos podem ocorrer por serem intrínsecos à fisiopatologia da EI, sendo predominantes entre a segunda e quarta semanas de doença e menos frequentes após o início da antibioticoterapia. (2,4,9)

Deve-se considerar também que cerca de metade dos pacientes com endocardite esquerda são candidatos à abordagem valvar cirúrgica como parte do tratamento da EI, a qual aumenta o risco de sangramento intra-abdominal e choque hemorrágico nos pacientes com embolia para o baço por conta da exposição à circulação extracorpórea, que altera a pressão intra-abdominal e requer anticoagulação. Dessa forma, a embolização sistêmica é fator de alta relevância para traçar a melhor conduta terapêutica por seu impacto na evolução clínica, mortalidade e prognóstico a longo prazo. (14)

Existem diversos exames de imagens com excelentes sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de embolias, no entanto, a literatura diverge quanto a indicação de rastreamento sistemático de embolias esplênicas tendo em vista seu impacto incerto no manejo e na mortalidade. Monteiro et al destacam a necessidade de rastreamento de fenômenos embólicos por imagem em todos os pacientes, principalmente naqueles que se submeterão à cirurgia cardíaca, uma vez que em seu trabalho encontraram lesões tomográficas em mais de 50% de todos os pacientes analisados ($n = 134$), sendo a frequência maior entre os pacientes assintomáticos (71,7%) em comparação aos sintomáticos (28,2%) (12). Em contrapartida, Iung et al defendem em seu trabalho com 58 EIs que a realização de RM para busca de embolias abdominais não contribuiu para mudança de conduta quando estas foram encontradas (34%). (13)

Os 20 artigos selecionados pela primeira estratégia foram muito heterogêneos na seleção de pacientes, no método de imagem utilizado e, conseqüentemente, em seus resultados, sendo a maioria realizado em países europeus desenvolvidos e poucos com um “N” significativo, o que pode dificultar a transposição de seus resultados para a população latino-americana, em

especial a brasileira, e a criação de protocolos para rastreio de embolias esplênicas. O PET/CT foi elencado pelas diretrizes europeias como método diagnóstico para EI, contudo notamos através dos diversos estudos que os protocolos de realização do exame foram muito variáveis e que foi realizado muitas vezes em pacientes em que havia dificuldade no diagnóstico de endocardite. Deste modo, a padronização dos laudos foi difícil, uma vez que há o dilema das captações teciduais fisiológicas e inflamatórias como fatores de confusão para o diagnóstico de embolias. De maneira importante, deve-se considerar a pouca disponibilidade deste método de imagem no contexto de saúde pública.

Quanto à conduta, a American Heart Association (AHA) e a European Society of Cardiology (ESC) recomendam a esplenectomia em caso de ruptura esplênica ou presença de abscesso com resposta inadequada a antimicrobianos antes da cirurgia valvar, devido à possibilidade de bacteremia persistente e reinfeção da nova válvula, excetuando-se os casos de urgência. No entanto, as indicações, os benefícios e o momento correto para realização de esplenectomia (antes, durante ou após a cirurgia cardíaca) ainda são controversos e escassos na literatura, o que torna tal abordagem um fator desafiador para a equipe multiprofissional. (2–4,38)

É necessário considerar que a esplenectomia agrega maior morbidade durante a internação e aumenta o risco de infecções graves por germes encapsulados durante toda a vida. Desse modo, a antibioticoterapia com acompanhamento evolutivo da lesão por exame de imagem e a drenagem percutânea guiada por imagem podem ser opções interessantes nos pacientes com prognóstico mais desfavorável, contudo, novamente, não existe um consenso quanto essas condutas. (61–64)

Nesse contexto, há de se constatar a escassez de dados literários quanto a frequência e conduta diante da embolização esplênica, um dos sítios de embolização mais frequentes na EI esquerda. Dessa maneira, a proposta do presente estudo é preencher essa lacuna na literatura e promover o debate sobre o real impacto da embolização esplênica e as melhores condutas diagnósticas e terapêuticas nesse cenário.

7 – CONCLUSÃO

A EI esquerda, associada a embolismo esplênico, foi mais prevalente em homens entre a quinta e sexta décadas de vida e a mortalidade variou de 4,2 a 31,6%, semelhante ao descrito na literatura.

Os agentes etiológicos mais frequentemente encontrados foram os Gram positivos, especialmente os estafilococos e os estreptococos.

Os métodos radiológicos utilizados para detecção de embolia esplênica foram: US, US com contraste por microbolhas (CEUS), TC, RM, PET/CT e SPECT/CT, sendo a TC o de maior disponibilidade e, portanto, técnica de escolha na maior parte dos trabalhos encontrados. Embolia esplênica foi detectada por TC com uma mediana de frequência de 25% nos estudos.

Os achados histopatológicos na embolia esplênica analisados demonstraram uma maior frequência de infartos em relação aos abscessos, mas sua real prevalência pode ter sido subestimada pelo rastreio não sistemático.

Após a revisão sistemática da literatura observou-se a escassez de dados sobre embolia esplênica, sendo ainda mais acentuada na procura de dados histopatológicos.

Conclui-se que, embora a EI tenha incidência ascendente na população, os estudos sobre uma de suas complicações mais frequentes são insuficientes para determinar o impacto de seu rastreio sistemático na mortalidade, bem como para se estabelecer correlação entre os achados radiológicos e histopatológicos.

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management Considerations in Infective Endocarditis: A Review. *JAMA*. 2018 Jul 3;320(1):72.
2. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Oct 13;132(15):1435–86.
3. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2009 Oct 1;30(19):2369–413.
4. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, 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.
5. Ibrahim AM, Siddique MS. Subacute Bacterial Endocarditis Prophylaxis. [Updated 2020 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532983/>
6. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases*. 2000 Apr 1;30(4):633–8.
7. Durack SDT, Lukes AS, Bright DK. New Criteria for Diagnosis of Infective Endocarditis: Utilization of Specific Echocardiographic Findings. *The American Journal of Cardiology*. 1994;96(3):200–9.

8. Sordelli C, Fele N, Mocerino R, Weisz S, Ascione L, Caso P, et al. Infective endocarditis: Echocardiographic imaging and new imaging modalities. *J Cardiovasc Echography*. 2019;29(4):149.
9. Parra JA, Hernández L, Muñoz P, Blanco G, Rodríguez-Álvarez R, Vilar DR, et al. Detection of spleen, kidney and liver infarcts by abdominal computed tomography does not affect the outcome in patients with left-side infective endocarditis. *Medicine*. 2018 Aug;97(33):e11952.
10. Méndez ML, Vilacosta I, Sarriá C, Fernández C, Román JAS, Sanmartín JV, et al. Hepatosplenic and Renal Embolisms in Infective Endocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2004 Dec;57(12):1188–96.
11. Trouillet' JL, Hoen B, Battik R, Miche PL, Canavy I, Brochet E, et al. Les atteintes splhiques au tours des endocardites infectieuses. *Lá Revue de Médecine Interne*. 1999 Mar;20(3):258–63.
12. Monteiro TS, Correia MG, Golebiovski WF, Barbosa GIF, Weksler C, Lamas CC. Asymptomatic and symptomatic embolic events in infective endocarditis: associated factors and clinical impact. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2017 May;21(3):240–7.
13. Iung B, Klein I, Mourvillier B, Olivot J-M, Detaint D, Longuet P, et al. Respective effects of early cerebral and abdominal magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2012 Aug 1;13(8):703–10.
14. Duval X, Iung B. Extracardiac Imaging of Infective Endocarditis. *Curr Infect Dis Rep*. 2017 Jul;19(7):24.
15. Gould FK, Denning DW, Elliott TSJ, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, 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. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012 Feb 1;67(2):269–89.

16. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Dec 22;2(1):16059.
17. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, et al. Infective Endocarditis Epidemiology Over Five Decades: A Systematic Review. Schlievert PM, editor. *PLoS ONE*. 2013 Dec 9;8(12):e82665.
18. Murdoch DR. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 9;169(5):463.
19. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *The Lancet*. 2016 Feb;387(10021):882–93.
20. Hoen B, Duval X. Infective Endocarditis. *N Engl J Med*. 2013 Apr 11;368(15):1425–33.
21. Siciliano RF, Mansur AJ, Castelli JB, Arias V, Grinberg M, Levison ME, et al. Community-acquired culture-negative endocarditis: clinical characteristics and risk factors for mortality. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014 Aug;25:191–5.
22. Lamas CC, Fournier P-E, Zappa M, Brandão TJD, Januário-da-Silva CA, Correia MG, et al. Diagnosis of blood culture-negative endocarditis and clinical comparison between blood culture-negative and blood culture-positive cases. *Infection*. 2016 Aug;44(4):459–66.
23. McDonald JR. Acute Infective Endocarditis. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2009 Sep;23(3):643–64.
24. Gross NJ, Tall R. Clinical Significance of Splinter Haemorrhages. *BMJ*. 1963 Dec 14;2(5371):1496–8.
25. Fareedy SB, Rajagopalan P, Schmidt EC. Janeway lesions: a valuable clinical sign in patients with infective endocarditis. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2016 Jan;6(2):30660.

26. Salgado ÂA, Lamas CC, Bóia MN. Endocardite infecciosa: o que mudou na última década? Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto [Internet]. 2013 Aug 20 [cited 2021 Jun 4];12(3). Available from: <http://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/7088>
27. Lamas CC, Eykyn SJ. Suggested Modifications to the Duke Criteria for the Clinical Diagnosis of Native Valve and Prosthetic Valve Endocarditis: Analysis of 118 Pathologically Proven Cases. CLIN INFECT DIS. 1997 Sep;25(3):713–9.
28. Silverman ME, Upshaw CB. Extracardiac Manifestations of Infective Endocarditis and Their Historical Descriptions. The American Journal of Cardiology. 2007 Dec;100(12):1802–7.
29. Salaun E, Habib G. Beyond Standard Echocardiography in Infective Endocarditis: Computed Tomography, 3-Dimensional Imaging, and Multi-Imaging. Circ: Cardiovascular Imaging [Internet]. 2018 Mar [cited 2021 Jun 3];11(3). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.118.007626>
30. Mgbojikwe N, Jones SR, Leucker TM, Brotman DJ. Infective endocarditis: Beyond the usual tests. CCJM. 2019 Aug;86(8):559–67.
31. Sprinz C, Altmayer S, Zanon M, Watte G, Irion K, Marchiori E, et al. Effects of blood glucose level on 18F-FDG uptake for PET/CT in normal organs: A systematic review. Chen K, editor. PLoS ONE. 2018 Feb 27;13(2):e0193140.
32. Holle SLK, Andersen MH, Klein CF, Bruun NE, Tønder N, Haarmark C, et al. Clinical usefulness of FDG-PET/CT for identification of abnormal extra-cardiac foci in patients with infective endocarditis. Int J Cardiovasc Imaging. 2020 May;36(5):939–46.
33. Camargo EE. Experiência inicial com PET/CT. Radiol Bras [Internet]. 2005 Feb [cited 2021 Jun 3];38(1). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842005000100001&lng=pt&tlng=pt

34. 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*. 2019 Jun;26(3):922–35.
35. Gomes A, Glaudemans AWJM, Touw DJ, van Melle JP, Willems TP, Maass AH, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017 Jan;17(1):e1–14.
36. Holcman K, Szot W, Rubiś P, Leśniak-Sobelga A, Hlawaty M, Wiśniowska-Śmiałek S, et al. 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT and transthoracic echocardiography diagnostic value in infective endocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 Apr;35(4):749–58.
37. Salomäki SP, Saraste A, Kemppainen J, Bax JJ, Knuuti J, Nuutila P, et al. 18F-FDG positron emission tomography/computed tomography in infective endocarditis. *J Nucl Cardiol*. 2017 Feb;24(1):195–206.
38. Aalaei-Andabili SH, Martin T, Hess P, Hoh B, Anderson M, Klodell CT, et al. Management of Septic emboli in patients with infectious endocarditis. *J Card Surg*. 2017 May;32(5):274–80.
39. Hasan LZ, Shrestha NK, Dang V, Unai S, Pettersson G, El-Hayek K, et al. Surgical infective endocarditis and concurrent splenic abscess requiring splenectomy: a case series and review of the literature. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2020 Aug;97(4):115082.
40. Yellapu V, Ackerman D, Longo S, Stawicki SP. Septic Embolism in Endocarditis: Anatomic and Pathophysiologic Considerations. In: Firstenberg MS, editor. *Advanced Concepts in Endocarditis* [Internet]. InTech; 2018 [cited 2021 Jun 3]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/advanced-concepts-in-endocarditis/septic-embolism-in-endocarditis-anatomic-and-pathophysiologic-considerations>
41. Andrews MW. Ultrasound of the Spleen. *World J Surg*. 2000 Feb;24(2):183–7.

42. Vancauwenberghe T, Snoeckx A, Vanbeckevoort D, Dymarkowski S, Vanhoenacker F. Imaging of the spleen: what the clinician needs to know. *smedj*. 2015 Mar;56(03):133–44.
43. Nieciecki M, Kozuch M, Czarniecki M, Mlosek RK, Michno A, Olszewski W, et al. How to diagnose splenic abscesses? *Acta Gastroenterol Belg*. 2019 Sep;82(3):421–6.
44. Yang R, Lu Q, Xu J, Huang J, Gao B, Zhang H, et al. Value of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Differential Diagnosis of Focal Splenic Lesions. *CMAR*. 2021 Apr;Volume 13:2947–58.
45. Peddu P, Shah M, Sidhu PS. Splenic abnormalities: a comparative review of ultrasound, microbubble-enhanced ultrasound and computed tomography. *Clinical Radiology*. 2004 Sep;59(9):777–92.
46. Colen TW, Gunn M, Cook E, Dubinsky T. Radiologic manifestations of extra-cardiac complications of infective endocarditis. *Eur Radiol*. 2008 Nov;18(11):2433–45.
47. Kamaya A, Weinstein S, Desser TS. Multiple Lesions of the Spleen: Differential Diagnosis of Cystic and Solid Lesions. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2006 Oct;27(5):389–403.
48. Tonolini M, Bianco R. Nontraumatic splenic emergencies: cross-sectional imaging findings and triage. *Emerg Radiol*. 2013 Aug;20(4):323–32.
49. Boursier C, Duval X, Mahida B, Hoen B, Goehringer F, Selton-Suty C, et al. Hypermetabolism of the spleen or bone marrow is an additional albeit indirect sign of infective endocarditis at FDG-PET. *J Nucl Cardiol* [Internet]. 2020 Feb 10 [cited 2021 Jun 3]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12350-020-02050-2>
50. Kestler M, Muñoz P, Rodríguez-Créixems M, Rotger A, Jimenez-Requena F, Mari A, et al. Role of ¹⁸F-FDG PET in Patients with Infectious Endocarditis. *J Nucl Med*. 2014 Jul;55(7):1093–8.

51. Bussani R, De-Giorgio F, Pesel G, Zandonà L, Sinagra G, Grassi S, et al. Overview and Comparison of Infectious Endocarditis and Non-infectious Endocarditis: A Review of 814 Autoptic Cases. *In Vivo*. 2019;33(5):1565–72.
52. Suttie AW. Histopathology of the Spleen. *Toxicol Pathol*. 2006 Aug;34(5):466–503.
53. Palmiere C, Tettamanti C, Scarpelli MP, Tse R. The forensic spleen: Morphological, radiological, and toxicological investigations. *Forensic Science International*. 2018 Oct;291:94–9.
54. Fernández Guerrero ML, Álvarez B, Manzarbeitia F, Renedo G. Infective Endocarditis at Autopsy: A Review of Pathologic Manifestations and Clinical Correlates. *Medicine*. 2012 May;91(3):152–64.
55. Cronin CC, Brady MP, Murphy C, Kenny E, Whelton MJ, Hardiman C. Splenectomy in patients with undiagnosed splenomegaly. *Postgraduate Medical Journal*. 1994 Apr 1;70(822):288–91.
56. Ulhaci N, Meteoojlu I, Kacar F, Ozba S. Abscess of the spleen. *Pathol Oncol Res*. 2004;10(4):234–6.
57. Lamas C. Endocarditis treatment. *HVT*. 2018 Jun 3;2(Issue 2):36.
58. Akhyari P, Mehrabi A, Adhiwana A, Kamiya H, Nimptsch K, Minol J-P, et al. Is simultaneous splenectomy an additive risk factor in surgical treatment for active endocarditis? *Langenbecks Arch Surg*. 2012 Dec;397(8):1261–6.
59. Ting W, Silverman NA, Arzouman DA, Levitsky S. Splenic Septic Emboli in Endocarditis. *Circulation*. 1990;82(5Suppl):IV105-9.
60. Thanos L, Dailiana T, Papaioannou G, Nikita A, Koutrouvelis H, Kelekis DA. Percutaneous CT-Guided Drainage of Splenic Abscess. *American Journal of Roentgenology*. 2002 Sep;179(3):629–32.
61. Davido B, Dinh A, Rouveix E, Crenn P, Hanslik T, Salomon J. Abscess de la rate : du diagnostic au traitement. *La Revue de Médecine Interne*. 2017 Sep;38(9):614–8.

62. Lieberman S, Libson E, Sella T, Lebensart P, Sosna J. Percutaneous Image-Guided Splenic Procedures: Update on Indications, Technique, Complications, and Outcomes. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2007 Feb;28(1):57–63.
63. Buzelé R, Barbier L, Sauvanet A, Fantin B. Medical complications following splenectomy. *Journal of Visceral Surgery*. 2016 Aug;153(4):277–86.
64. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *The Lancet*. 2011 Jul;378(9785):86–97.
65. Dragomir M, Emil Dragoş G, Elena Manga G, A. Călin G, Vasilescu C. Patients After Splenectomy: Old Risks and New Perspectives. *chr*. 2016;111(5):393.
66. Weledji EP. Benefits and risks of splenectomy. *International Journal of Surgery*. 2014 Feb;12(2):113–9.
67. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Ann Intern Med*. 2009 Aug 11;151(4):264–9.
68. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *European Heart Journal*. 2019 Oct 14;40(39):3222–32.
69. Menozzi G, Maccabruni V, Gabbi E, Leone N, Calzolari M. Contrast-enhanced Ultrasound Evaluation of Splenic Embolization in Patients with Definite Left-Sided Infective Endocarditis. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2013 Nov;39(11):2205–10.
70. Raphaël L, Nahéma I, Benjamin G, Paul LT, Nathalie A, Thierry LT, et al. Risk-benefit assessment of systematic thoracoabdominopelvic CT scan in infective endocarditis. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Oct 15;69(9):1605–12.
71. Selton-Suty C, Maigrat C-H, Devignes J, Goehringer F, Erpelding M-L, Alla F, et al. Possible relationship between antiphospholipid antibodies and embolic events in infective endocarditis. *Heart*. 2018 Mar;104(6):509–16.

72. Salvo GD, Habib G, Pergola V, Avierinos J-F, Philip E, Casalta J-P, et al. Echocardiography Predicts Embolic Events in Infective Endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001 Mar 15;37(4):1069–76.
73. Takahashi Y, Izumi C, Miyake M, Imanaka M, Kuroda M, Nishimura S, et al. Diagnostic accuracy of the Embolic Risk French Calculator for symptomatic embolism with infective endocarditis among Japanese population. *Journal of Cardiology*. 2017 Dec;70(6):607–14.
74. Kouijzer IJE, Berrevoets MAH, Aarntzen EHJG, 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. *Nuclear Medicine Communications*. 2018 Aug;39(8):747–52.
75. San S, Ravis E, Tessonier L, Philip M, Cammilleri S, Lavagna F, et al. Prognostic Value of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Infective Endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019 Aug;74(8):1031–40.
76. Asmar A, Ozcan C, Diederichsen ACP, Thomassen A, Gill S. Clinical impact of 18F-FDG-PET/CT in the extra cardiac work-up of patients with infective endocarditis. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2014 Sep 1;15(9):1013–9.
77. Bonfiglioli R, Nanni C, Morigi JJ, Graziosi M, Trapani F, Bartoletti M, et al. 18F-FDG PET/CT diagnosis of unexpected extracardiac septic embolisms in patients with suspected cardiac endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Aug;40(8):1190–6.
78. Van Riet J, Hill EE, Gheysens O, Dymarkowski S, Herregods M-C, Herijgers P, et al. 18F-FDG PET/CT for early detection of embolism and metastatic infection in patients with infective endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jun;37(6):1189–97.
79. Erba PA, Conti U, Lazzeri E, Sollini M, Doria R, De Tommasi SM, et al. Added Value of ^{99m}Tc-HMPAO–Labeled Leukocyte SPECT/CT in the Characterization and Management of Patients with Infectious Endocarditis. *J Nucl Med*. 2012 Aug;53(8):1235–43.

80. Berlot G, Calderan C, Fiorenza C, Cappelli D, Addesa S, Bussani R. Infective and non-infective endocarditis in critically ill patients: a clinical–pathological study. *Intern Emerg Med*. 2014 Oct;9(7):773–8.
81. Silva BC, Zappa M, Barbosa GIF, Golebiovski W, Weksler C, Lamas C. Splenic embolism in patients with infective endocarditis in a cardiac surgery referral center. In: 14th International Symposium on Modern Concepts in Endocarditis and Cardiovascular Infections, June 2017, Dublin.
82. Juan Rosai. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 10th Ed. England. Elsevier, 2011, 1903-1904 p.

9 – ANEXOS

Anexo 1: Estratégias de busca, termos DeSH e MeSH em bases correspondentes.

	TERMOS DECS	TERMOS ALTERNATIVOS	TERMOS MESH	ENTRY TERMS
BLOCO 1	Endocardite (decs)		Endocarditis (mesh)	Endocarditides Infective Endocarditis Endocarditides, Infective Endocarditis, Infective Infective Endocarditides
BLOCO 2	Baço (decs)		Spleen (mesh)	
	Êmbolos esplênicos		splenic emboli	
	Embolia esplênica		splenic embolism	
	Embolia (decs)		Embolism (mesh)	Embolisms Embolus
BLOCO 3	Tomografia (decs)		Tomography (mesh)	Tomographies
	Imagem		Imaging	
	Tomografia Computadorizada com Tomografia por Emissão de Pósitrons	CT-PET CT-PET Scan PET CT PET CT Scan Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons	Positron Emission Tomography Computed Tomography	PET-CT Scan PET-CT Scans Scan, PET-CT Scans, PET-CT PET CT Scan CT Scan, PET

		Tomografia Computadorizada- Tomografia por Emissão de Pósitrons Tomografia por Emissão de Pósitrons com Tomografia Computadorizada		CT Scans, PET PET CT Scans Scan, PET CT Scans, PET CT CT PET Positron Emission Tomography- Computed Tomography PET-CT CT PET Scan CT PET Scans PET Scan, CT PET Scans, CT Scan, CT PET Scans, CT PET
	Tomografia por Emissão de Pósitrons	PET Scan Tomografia de Emissão de Pósitrons	Positron-Emission Tomography	Positron Emission Tomography Positron-Emission Tomography Imaging Imaging, Positron- Emission Tomography Positron Emission Tomography Imaging Positron-Emission Tomography Imagings Tomography Imaging, Positron- Emission Tomography, Positron-Emission

				Tomography, Positron Emission PET Scan PET Scans Scan, PET PET Imaging Imaging, PET PET Imagings
BLOCO 4	Patologia (decs)	Citopatologia Patologia Celular	Pathology (mesh)	Pathologies
	Histopatologia		histopathology	
PUBMED 1	(((((((endocarditis[MeSH Terms]) OR (Endocarditides[Title/Abstract])) OR ("Infective Endocarditis"[Title/Abstract])) OR ("Endocarditis, Infective"[Title/Abstract])) AND ((((((Spleen[MeSH Terms]) OR ("splenic emboli"[Title/Abstract])) OR ("splenic embolism"[Title/Abstract])) OR (Embolism[MeSH Terms])) OR (Embolisms[Title/Abstract])) OR (Embolus[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((endocarditis[MeSH Terms]) OR (Endocarditides[Title/Abstract])) OR ("Infective Endocarditis"[Title/Abstract])) OR ("Endocarditis, Infective"[Title/Abstract])) AND ((((((Spleen[MeSH Terms]) OR ("splenic emboli"[Title/Abstract])) OR ("splenic embolism"[Title/Abstract])) OR (Embolism[MeSH Terms])) OR (Embolisms[Title/Abstract])) OR (Embolus[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((Tomography[MeSH Terms]) OR (Tomographies[Title/Abstract])) OR (Imaging[Title/Abstract])) OR (" Positron Emission Tomography Computed Tomography"[MeSH Terms])) OR ("PET-CT Scan"[Title/Abstract])) OR ("PET-CT Scans"[Title/Abstract])) OR ("Scan, PET-CT"[Title/Abstract])) OR ("Scans, PET-CT"[Title/Abstract])) OR ("PET CT Scan"[Title/Abstract])) OR ("CT Scan, PET"[Title/Abstract])) OR ("CT Scans, PET"[Title/Abstract])) OR ("PET CT Scans"[Title/Abstract])) OR ("Scan, PET CT"[Title/Abstract])) OR ("Scans, PET CT"[Title/Abstract])) OR ("CT PET"[Title/Abstract])) OR ("Positron Emission Tomography-Computed Tomography"[Title/Abstract])) OR ("PET-CT"[Title/Abstract])) OR ("CT PET Scan"[Title/Abstract])) OR ("CT PET Scans"[Title/Abstract])) OR ("PET Scan, CT"[Title/Abstract])) OR ("PET Scans, CT"[Title/Abstract])) OR ("Positron-Emission Tomography"[MeSH Terms])) OR ("Positron Emission Tomography"[Title/Abstract])) OR ("Positron-Emission Tomography Imaging"[Title/Abstract])) OR ("Imaging, Positron-Emission Tomography"[Title/Abstract])) OR ("Positron Emission Tomography Imaging"[Title/Abstract])) OR ("Tomography, Positron-Emission"[Title/Abstract])) OR ("Tomography, Positron Emission"[Title/Abstract])) OR ("PET Scan"[Title/Abstract])) OR ("PET Scans"[Title/Abstract])) OR ("Scan, PET"[Title/Abstract])) OR ("PET Imaging"[Title/Abstract])) OR ("Imaging, PET"[Title/Abstract])) OR ("PET Imagings"[Title/Abstract]))			120 ITENS

	Filters: Adult: 19+ years, from 2000 - 2021	
PUBMED 2	(((((endocarditis[MeSH Terms]) OR (Endocarditides[Title/Abstract])) OR ("Infective Endocarditis"[Title/Abstract])) OR ("Endocarditis, Infective"[Title/Abstract])) AND (((((Spleen[MeSH Terms]) OR ("splenic emboli"[Title/Abstract])) OR ("splenic embolism"[Title/Abstract])) OR (Embolism[MeSH Terms])) OR (Embolisms[Title/Abstract])) OR (Embolus[Title/Abstract])) AND (((("Pathology"[MeSH Terms]) OR (pathology[Title/Abstract])) OR (Pathologies[Title/Abstract])) OR (histopathology[Title/Abstract]) AND ((2000:2021[pdat]) AND (alladult[Filter])))) Filters: Adult: 19+ years, from 2000 - 2021	14 ITENS
EMBASE 1	('endocarditis'/exp OR 'endocardial inflammation' OR 'endocarditis' OR 'paraneoplastic endocarditis' OR 'parietal fibroplastic endocarditis') and ('spleen'/exp OR 'spleen' OR 'splenic embolism' OR 'splenic emboli' OR 'embolism'/exp OR 'embolism' OR 'embolism recurrence' OR 'embolus') and ('tomography'/exp OR 'elliptical tomography' OR 'laminagraphy' OR 'laminography' OR 'narrow angle zonography' OR 'planigraphy' OR 'planography' OR 'planigraphy' OR 'polytomography' OR 'radiotomography' OR 'tomography' OR 'transverse section imaging' OR 'zonography' OR 'imaging'/exp OR 'imaging' OR 'positron emission tomography'/exp OR 'pet scan' OR 'pet scanning' OR 'p.e.t.' OR 'positron emission tomographic scan' OR 'positron emission tomographic scanning' OR 'positron emission tomography' OR 'positron tomography' OR 'positron-emission tomography' OR 'tomography, positron' OR 'positron emission tomography-computed tomography'/exp OR 'computer assisted positron emission tomography' OR 'positron emission computed tomography' OR 'positron emission tomography computed tomography' OR 'positron emission tomography, computer assisted' OR 'positron emission tomography-computed tomography' OR 'positron-emission tomography and computed tomography') AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND (2000:py OR 2001:py OR 2002:py OR 2003:py OR 2004:py OR 2005:py OR 2006:py OR 2007:py OR 2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py)	1.424 ITENS
EMBASE 2	('endocarditis'/exp OR 'endocardial inflammation' OR 'endocarditis' OR 'paraneoplastic endocarditis' OR 'parietal fibroplastic endocarditis') and ('spleen'/exp OR 'spleen' OR 'splenic embolism' OR 'splenic emboli' OR 'embolism'/exp OR 'embolism' OR 'embolism recurrence' OR 'embolus') AND ('pathology'/exp OR 'clinical pathology' OR 'pathobiology' OR 'pathologic institute' OR 'pathology' OR 'pathology institute' OR 'pathology, clinical' OR 'pathology, surgical' OR 'histopathology'/exp OR 'histopathological study' OR 'histopathology' OR 'neurohistopathology') AND ((2000:py OR 2001:py OR 2002:py OR 2003:py OR 2004:py OR 2005:py OR 2006:py OR 2007:py OR 2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim)	385 ITENS

BIREME 1	(endocardite OR endocarditis) AND (baço OR "êmbolos esplênicos" OR "embolia esplênica" OR embolia OR spleen OR "splenic emboli" OR "splenic embolism" OR embolism) AND (tomografia OR tomography OR imagem OR imaging OR "Tomografia Computadorizada com Tomografia por Emissão de Pósitrons" OR "pet scan" OR "pet-scan" OR "Positron Emission Tomography Computed Tomography" OR "Tomografia por Emissão de Pósitrons" OR "Positron-Emission Tomography") AND (db:("LILACS" OR "IBECS" OR "BINACIS" OR "SMS-SP" OR "SES-SP" OR "coleccionaSUS" OR "INDEXPSI") AND limit:("adult")) AND (year_cluster:[2000 TO 2021])	9 ITENS
BIREME 2	(endocardite OR endocarditis) AND (baço OR "êmbolos esplênicos" OR "embolia esplênica" OR embolia OR spleen OR "splenic emboli" OR "splenic embolism" OR embolism) AND (patologia OR pathology OR histopatologia OR histopathology) AND (db:("LILACS" OR "IBECS" OR "BINACIS" OR "SMS-SP" OR "CUMED" OR "SES-SP" OR "coleccionaSUS") AND limit:("adult")) AND (year_cluster:[2000 TO 2021])	11 ITENS
SCIELO 1	(endocardite OR endocarditis) AND (baço OR "êmbolos esplênicos" OR "embolia esplênica" OR embolia OR spleen OR "splenic emboli" OR "splenic embolism" OR embolism) AND (tomografia OR tomography OR imagem OR imaging OR "Tomografia Computadorizada com Tomografia por Emissão de Pósitrons" OR "pet scan" OR "pet-scan" OR "Positron Emission Tomography Computed Tomography" OR "Tomografia por Emissão de Pósitrons" OR "Positron-Emission Tomography")	6 ITENS
SCIELO 2	(endocardite OR endocarditis) AND (baço OR "êmbolos esplênicos" OR "embolia esplênica" OR embolia OR spleen OR "splenic emboli" OR "splenic embolism" OR embolism) AND (patologia OR pathology OR histopatologia OR histopathology)	4 ITENS