

Cintilografia com leucócitos marcados para localização de infecção

White blood cell scintigraphy for infection localization

Claudio Tinoco Mesquita^{1,2,3}

Thalita Gonçalves do Nascimento Camilo^{2,3}

Isabella Caterina Palazzo^{2,3}

Nilton Lavatori Correa^{2,3}

Marli Pinto Dominici²

Alan Yazaldi Chambi Cotrado^{2,3}

Fernanda Marcelino Oliveira²

Sheila Helena Barbosa Simas²

Maria Martha Sabrá Terra²

Maria Fernanda Rezende³

Wilter dos Santos Ker^{2,3}

José Galvão-Alves^{4,5,6}

1. Universidade Federal Fluminense – Departamento de Radiologia

2. Hospital Pró-Cardíaco

3. Hospital Vitória e Samaritano da Barra

4. Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

5. Fundação Técnico-Educacional Souza Marques

6. Academia Nacional de Medicina

Correspondência

Claudio Tinoco Mesquita

Hospital Universitário Antônio Pedro

Av. Marquês do Paraná 303, Centro

Niterói - Rio de Janeiro - CEP 24033-900

E-mail: claudiotinocomesquita@id.uff.br

RESUMO

Introdução: A utilização da medicina nuclear tem apresentado um crescimento exponencial na área das doenças infecciosas e inflamatórias, especialmente em virtude de dois exames: 1) a tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês, *positron emission tomography*) com 18F-FDG (FDG = fluoredesoxiglicose), que permite a avaliação metabólica dos tecidos e células com precisão ímpar, e 2) a cintilografia com leucócitos marcados, que emprega a marcação dos leucócitos do próprio paciente para identificação do sítio infeccioso em câmaras de cintilografia convencionais (SPECT – tomografia computadorizada por emissão de fóton único, do inglês *single photon emission computed tomography*). **Objetivos:** revisar as indicações para o uso da cintilografia com leucócitos marcados na localização de processos infecciosos. **Resultados:** As principais indicações para uso da cintilografia com leucócitos marcados são: 1. pesquisa de infecção associada com implantes de materiais protéticos, metálicos ou biológicos como valvas cardíacas protéticas, marcapassos, enxertos vasculares e próteses ortopédicas; 2. osteomielites; 3. endocardite infecciosa; 4. Doença Inflamatória Intestinal; 5. Infecção pós-operatória; e 6. Febre de Origem Obscura e Indeterminada. **Conclusão:** A cintilografia com leucócitos marcados é um exame de grande valia na localização de processos infecciosos, avaliação da sua extensão e acompanhamento da resposta ao tratamento. A medicina nuclear é especialmente útil para detecção de infecções quando os exames de imagens convencionais são limitados ou geram resultados inconclusivos.

Palavras-chave: cintilografia; infecção, leucócitos marcados, febre de origem obscura

ABSTRACT

Introduction: The use of nuclear medicine has shown exponential growth in the area of infectious and inflammatory diseases, especially due to two tests: 1) positron emission tomography (PET) with 18F-FDG (FDG = fluorodeoxyglucose), which allows the metabolic evaluation of tissues and cells with unparalleled precision, and 2) white blood cell scintigraphy, which uses the radiolabeling of the patient's own leukocytes to identify the infectious site in conventional scintigraphy chambers (SPECT, single photon emission computed tomography). **Objectives:** to review the indications for the use of scintigraphy with labeled leukocytes in the localization of infectious processes. **Results:** The main indications for the use of scintigraphy with labeled leukocytes are: 1. investigation of infection associated with implants of prosthetic, metallic or biological materials such as prosthetic heart valves, pacemakers, vascular grafts, and orthopedic prostheses; 2. osteomyelitis; 3. infective endocarditis; 4. Inflammatory Bowel Disease; 5. Postoperative infection; and 6. Fever of unknown origin. **Conclusion:** White Blood Cell Scintigraphy has great value in locating infectious processes, evaluating their extension, and monitoring the response to treatment. Nuclear medicine is especially useful for detecting infections when conventional imaging tests are limited or yielded inconclusive results.

Keywords: scintigraphy; infection, marked leukocytes, fever of obscure origin.

INTRODUÇÃO

A medicina nuclear é uma especialidade médica que utiliza pequenas quantidades de materiais radioativos para realizar exames diagnósticos e tratamentos. Os fármacos empregados na medicina nuclear frequentemente conjugam um elemento radioativo (radionuclídeo) e um ligante que traz a afinidade farmacêutica, sendo o conjunto denominado de radiofármaco. Este uso de fontes radioativas não seladas permite oferecer de modo seletivo radiação a células e tecidos, que de acordo com o tipo de emissão radioativa do radiofármaco pode determinar propriedades diagnósticas ou terapêuticas, com mínima toxicidade. Utilizando radiofármacos com diferentes características fisiológicas, a medicina nuclear é capaz de detectar processos a nível molecular antes de serem observadas alterações estruturais em outros exames de imagem convencionais como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. A utilização da medicina nuclear tem apresentado um crescimento exponencial na área das doenças infecciosas e inflamatórias, especialmente em virtude de dois exames: 1) a tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês, *positron emission tomography*) com ^{18}F -FDG (FDG = fluoredesoxiglicose), que permite a avaliação metabólica dos tecidos e células com precisão ímpar, e 2) a cintilografia com leucócitos marcados, que emprega a marcação dos leucócitos do próprio paciente para identificação do sítio infeccioso em

câmaras de cintilografia convencionais (SPECT – tomografia computadorizada por emissão de fóton único, do inglês *single photon emission computed tomography*).⁽¹⁾ O objetivo deste artigo é abordar o uso da cintilografia com leucócitos marcados na localização de processos infecciosos.

BASES FISIOPATOLÓGICAS PARA USO DOS LEUCÓCITOS NA DETECÇÃO DO PROCESSO INFECCIOSO

A utilização de leucócitos para realizar exames de imagem tem fundamentação no papel central que estas células desempenham nos processos infecciosos. Os neutrófilos são os leucócitos responsáveis pela linha de frente de resposta para combate a grande número de patógenos, em especial às bactérias, tendo um ciclo médio de vida de duas semanas, com uma circulação no sangue periférico de uma semana. Em doenças inflamatórias ou infecciosas, em virtude do estímulo quimiotático ocorre a migração de neutrófilos para o local da inflamação. Utilizando a marcação de neutrófilos com materiais radioativos é possível se observar a localização de processos infecciosos através do acúmulo progressivo dos leucócitos nas áreas de infecção ativa.⁽²⁾ A quimiotaxia em infecções pode ser tão intensa a ponto de levar ao acúmulo de até 10% dos leucócitos circulantes, o que torna o exame bastante sensível para detecção de infecções em sítios em que não haja acúmulo fisiológico do traçador, como coração e tecidos periprotéticos.

ASPECTOS TÉCNICOS PARA MARCAÇÃO DE LEUCÓCITOS

A marcação de leucócitos é um procedimento técnico complexo e laborioso, devendo ser realizada em ambiente estéril por profissionais treinados.⁽³⁾ Requer a manipulação de amostras de sangue que serão reinjetadas no próprio paciente, por isto demanda uma padronização de protocolo e adesão às boas práticas de manipulação de amostras em ambiente estéril. Geralmente o procedimento de marcação dos leucócitos é realizado em uma capela de fluxo de laminar, onde é realizada a separação dos leucócitos através de um gradiente de difusão e a posterior marcação com um radiofármaco de forma a que os leucócitos não percam as suas funções biológicas normais.

Os leucócitos marcados para uso clínico em exames de medicina nuclear empregam cinco grupos distintos de radiofármacos:

- ¹¹¹In-Oxima
- ^{99m}Tc-HMPAO
- ^{99m}Tc-Coloides Estanhosos
- ^{99m}Tc-Anticorpos monoclonais
- ¹⁸F-FDG

Cada um dos radiofármacos tem características específicas, como por exemplo os anticorpos monoclonais que realizam a marcação *in vivo*, sem a necessidade da retirada de sangue e separação da fração leucocitária. Os leucócitos marcados com ¹¹¹In-Oxima são muito úteis para infecções

de baixo grau e, em especial, nas infecções abdominais, pois não têm significativa eliminação pelo trato gastrointestinal. A baixa disponibilidade do ¹¹¹Indio e o custo mais elevado do radioelemento fazem esta técnica menos utilizada.

Os leucócitos marcados com ¹⁸F-FDG apresentam a vantagem da utilização da câmara de PET-CT para aquisição de imagens, o que confere maior resolução espacial e capacidade de quantificação mais acurada da intensidade de captação, entretanto o exame não é de fácil acesso e a meia-vida curta de duas horas do traçador ¹⁸F impede a realização de imagens de 24 horas. A ausência de captação gastrointestinal e renal e a menor captação cerebral e miocárdica tornam os leucócitos marcados com ¹⁸F-FDG um método de imagem particularmente interessante para a avaliação de doenças infecciosas intra-abdominais, renais, cardíacas e cerebrais. Apesar dos poucos estudos, este traçador tem se mostrado bastante promissor, com elevada sensibilidade e especificidade.⁽⁴⁾

Atualmente, no Brasil, as técnicas mais empregadas para uso clínico de marcação de leucócitos utilizam o radiofármaco ^{99m}Tecnécio, que tem um melhor perfil físico de energia e meia-vida de seis horas e é mais disponível para os serviços de medicina nuclear. Publicações de sociedades e agências internacionais abordam os detalhes técnicos da marcação de leucócitos para os leitores que tiverem interesse.^(3,5)

TÉCNICA DE AQUISIÇÃO DE IMAGENS

Antes da realização do exame sempre há um questionamento sobre a utilização de antibióticos e seu efeito na acurácia do exame. Não existe consenso na literatura sobre o efeito da interferência dos antibióticos nos resultados do exame, sendo que de modo geral para os pacientes que estão em uso de antibióticos propomos a suspensão da realização do exame por uma a duas semanas após a retirada da terapia, quando for possível, ou, no caso de resultados duvidosos do estudo em pacientes em uso de antibióticos, a repetição do teste duas semanas depois.⁽⁵⁾ Para estudos de leucócitos marcados com ^{99m}Tc , quando se deseja explorar a possibilidade de infecção abdominal são recomendadas imagens precoces da região (< 60 min) pois atividade intestinal normal é observada em 20% a 30% das crianças em uma hora e 2% a 6% de adultos em três a quatro horas após a injeção do traçador. De acordo com a indicação clínica, imagens de corpo inteiro, planares e, se apropriado, SPECT (ou SPECT/ CT) devem ser realizadas em três a quatro horas e 20–24 horas (imagens tardias). As imagens tardias são úteis para confirmação do acúmulo progressivo dos leucócitos nos sítios de infecção e redução da atividade de fundo. São especialmente úteis nos casos de infecções em dispositivos protéticos e implantados, como marcapassos.⁽⁵⁻⁹⁾

INDICAÇÕES CLÍNICAS

As principais indicações clínicas para a cintilografia com leucócitos marcados estão dispostas na Tabela 1.

A utilização clínica da cintilografia com leucócitos marcados tem se expandido em decorrência do maior número de procedimentos cirúrgicos com implantes de materiais protéticos, metálicos ou biológicos como valvas cardíacas protéticas, marcapassos, enxertos vasculares e próteses ortopédicas. A presença desses materiais estranhos ao organismo dificulta a avaliação acurada dos processos infecciosos pelas técnicas radiológicas tornando o exame com medicina nuclear útil. Em 2015 a Sociedade Europeia de Cardiologia incorporou o PET CT com ^{18}F -FDG e cintilografia com leucócitos marcados no algoritmo de investigação de endocardite infecciosa em próteses e na presença de dispositivos cardiovasculares implantados. Isto se deveu pela acurácia das técnicas nucleares e pela constatação de que a investigação pela ecocardiografia redonda em até 30% de exames inconclusivos nestas situações.⁽²¹⁾ Na Figura 1 temos um exemplo de um caso de endocardite infecciosa em prótese valvar aórtica com hemoculturas positivas para *S. aureus* e ecocardiografia transesofágica inconclusiva.

A infecção em enxertos vasculares tem na cintilografia com leucócitos marcados uma poderosa ferramenta diagnóstica. A maioria dos estudos aponta uma

sensibilidade e especificidade de 90% para a detecção de infecção em próteses vasculares. Algumas condições podem levar a falsos positivos, como trombose intraprotética,

pseudoaneurismas, hematomas e linfoceles; entretanto são casos raros.⁽¹⁹⁾ Na Figura 2 ilustramos um caso de infecção em uma endoprótese de aorta abdominal.

Tabela 1

Indicações para uso da cintilografia com leucócitos marcados

Condição Clínica	Indicação específica	Características operacionais
Osteomielite	• Osteomielite de ossos periféricos • Suspeita de osteomielite • Avaliação de resposta ao tratamento • Espondilodiscite • Infecção de tecidos paravertebrais	Acurácia superior a 90% ^(1,5,10)
Infecções em próteses ortopédicas	• Suspeita de afrouxamento séptico • Avaliação de resposta ao tratamento	Acurácia entre 88% e 98% ⁽¹¹⁾
Doença inflamatória intestinal	• Avaliação de atividade de doença • Avaliação de resposta ao tratamento • Diagnóstico diferencial entre estenoses inflamatórias e fibróticas	Acurácia superior a 90% ⁽¹²⁾
Endocardite infecciosa	• Infecção em próteses valvares • Infecção em dispositivos implantáveis como marcapassos, ressincronizadores, desfibriladores e dispositivos de assistência circulatória • Infecção em valvas cardíacas nativas • Diagnóstico diferencial de endocardite marântica • Avaliação de embolia séptica • Avaliação de resposta ao tratamento	Sensibilidade entre 70% a 80% e especificidade entre 80% a 100% ^(6,8,13-15) . Tamanho da vegetação e localização tem impacto significativo no caso de valvas nativas.
Infecção pós-operatória	• Febre de origem indeterminada • Diagnóstico diferencial de suspeita de abscessos e coleções líquidas	Acurácia > 90% ⁽¹⁶⁾
Febre de origem obscura	• Avaliação de sítio desconhecido de infecção	Sensibilidade de 60% e especificidade de 70% ⁽¹⁷⁾
Infecções de enxertos vasculares	• Avaliação de infecção em próteses vasculares • Avaliação de resposta ao tratamento	Acurácia superior a 90% ⁽¹⁸⁻²⁰⁾

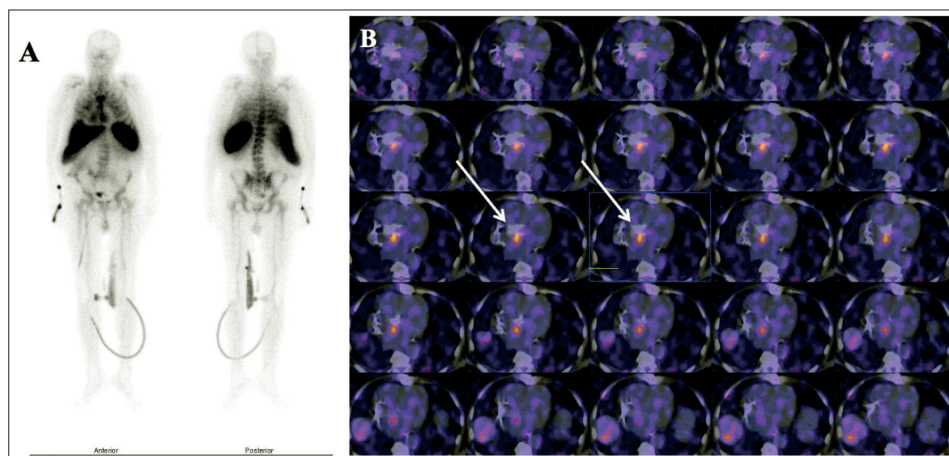


Figura 1

Cintilografia com leucócitos marcados. Realizadas imagens de corpo inteiro (A) e SPECT-CT (B) de áreas de interesse que evidenciaram captação do radiotraçador na topografia de prótese valvar aórtica compatível com infecção na prótese valvar aórtica.

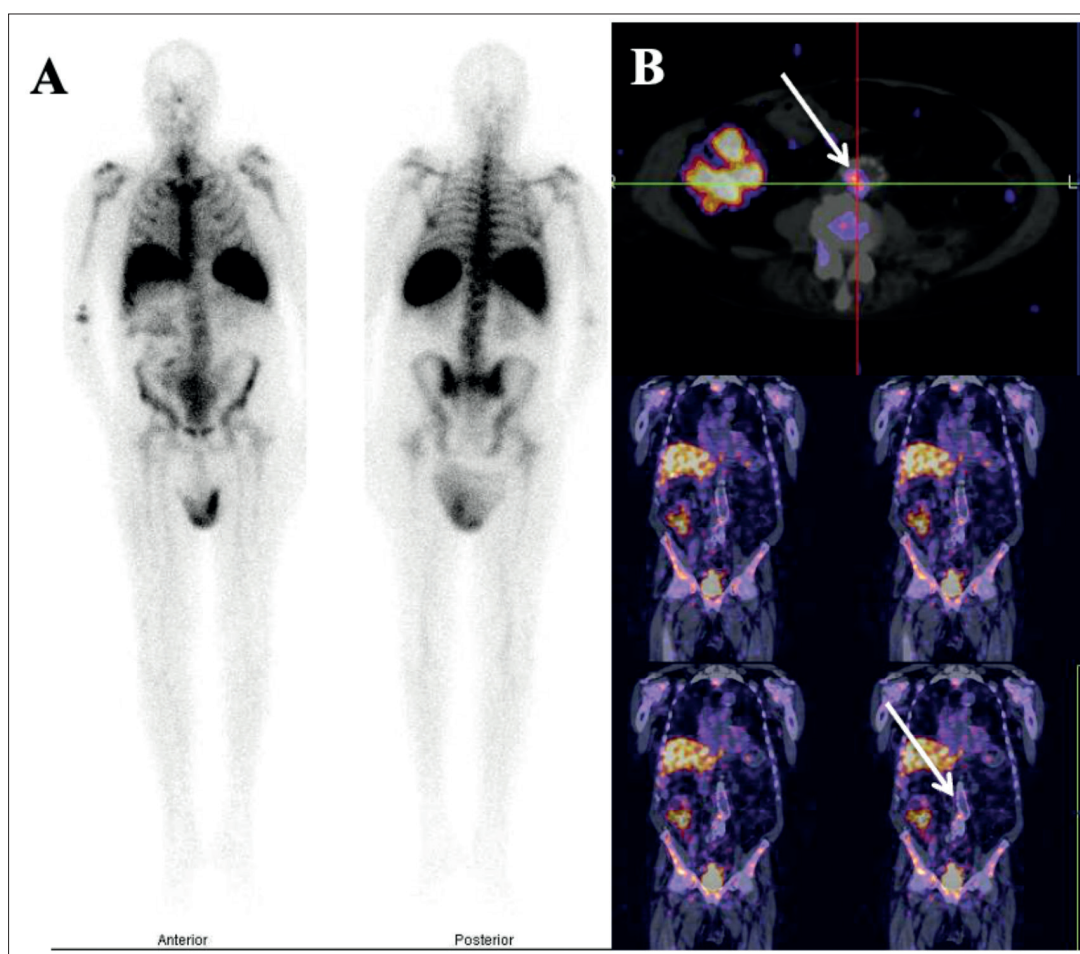


Figura 2

Paciente de 86 anos, com quadro de febre e episódios de bacteremia. Cintilografia com leucócitos marcados com ^{99m}Tc . Realizadas imagens de corpo inteiro (A) e SPECT-CT (B) de regiões de interesse demonstrando captação anormal do traçador em topografia de endoprótese de aorta abdominal compatível com processo infeccioso no enxerto.

As infecções pós-operatórias são situações de diagnóstico complexo, com a necessidade de punções de coleções líquidas para confirmação. A utilização da cintilografia com leucócitos marcados auxilia na avaliação do potencial de uma coleção ser infecciosa e no melhor local para a punção. Em casos de localizações de difícil acesso a realização da cintilografia é muito útil, sendo também empregada no acompanhamento da resposta ao tratamento. Na Figura 3 ilustramos um caso de mediastinite após cirurgia cardíaca.

Nas infecções abdominais a cintilografia com leucócitos marcados pode auxiliar em diversas condições, como nas coleções líquidas pancreáticas, suspeitas de abscessos e

mesmo casos de colecistite de difícil diagnóstico. A técnica cintilográfica padrão para o diagnóstico de colecistite em pacientes com ultrassonografia não diagnóstica é a cintilografia das vias biliares, entretanto em casos em que o diagnóstico não está claro ou mesmo em que haja suspeição de outro foco como causa do processo infeccioso a cintilografia com leucócitos marcados tem se mostrado útil.⁽²²⁾ Na Figura 4 podemos observar o caso de um paciente com múltiplas comorbidades em que a suspeição de colecistite litiásica foi evidenciada pelo acúmulo de leucócitos na projeção das paredes da vesícula que foi confirmada no ato operatório.

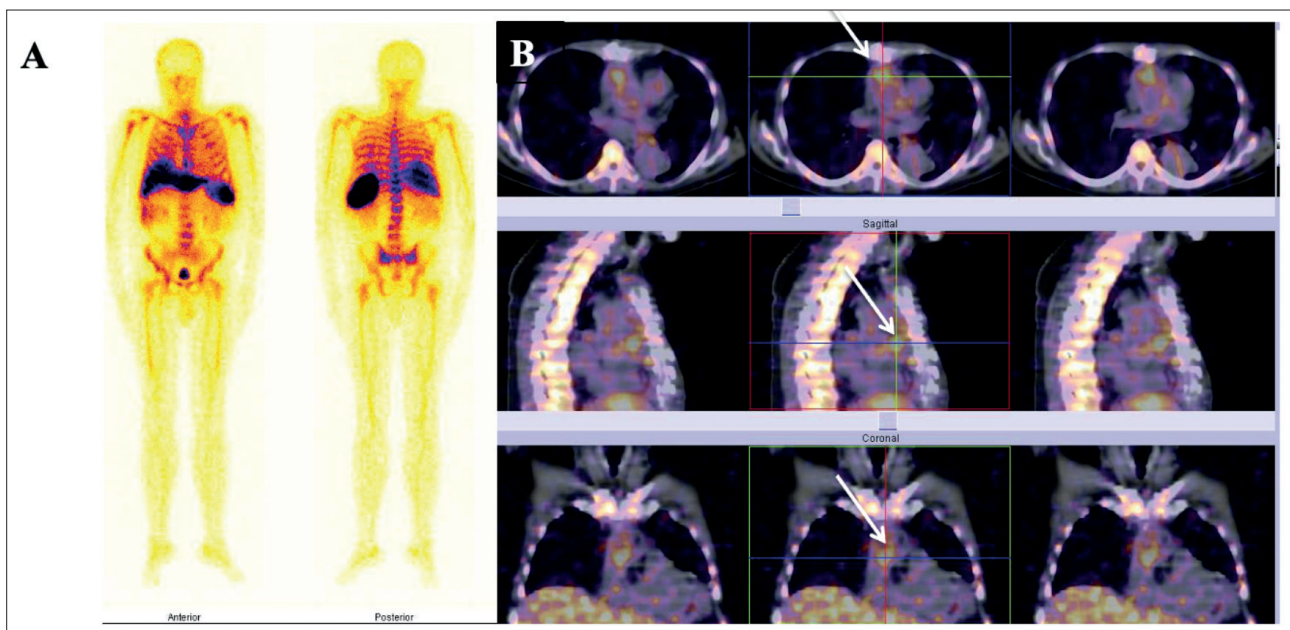


Figura 3

Paciente de 67 anos em pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica, com suspeita de processo infeccioso. Cintilografia com leucócitos marcados. Realizadas imagens de corpo inteiro (A) e SPECT-CT (B) de regiões de interesse. As imagens cintilográficas revelam aumento da captação em topografia de mediastino anterior revelando processo infeccioso na região descrita.

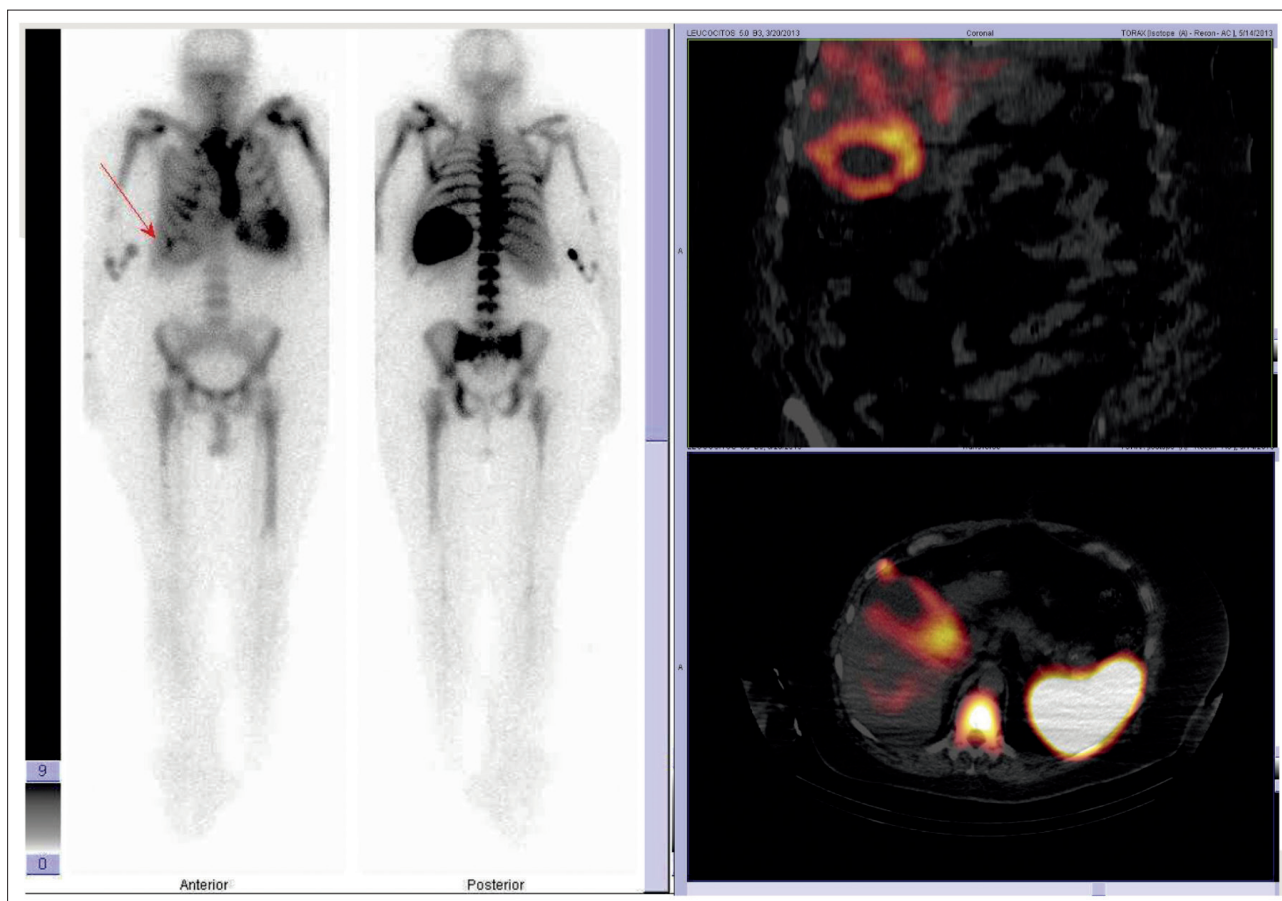


Figura 4

Paciente, masculino, 65 anos, admitido com febre esporádica noturna e quadro de dor abdominal de leve intensidade. Ao exame ultrassonográfico apesar da presença de litíase biliar não foram detectados outros achados sugestivos de colecistite. Cintilografia com leucócitos marcados demonstrando acúmulo de leucócitos nas paredes da vesícula biliar, mais intensamente na região infundibular. Cirurgia confirmou colecistite aguda.

As coleções líquidas pancreáticas podem estar presentes em 50% dos pacientes com pancreatite aguda e ocasionalmente podem complicar com infecções, que são mais comumente diagnosticadas com métodos radiológicos convencionais e punção com agulha fina. Estudos mais recentes têm apontado um grande potencial para o uso dos exames com leucócitos marcados como forma de detectar infecções em coleções líquidas pancreáticas e peripancreáticas.⁽²³⁾

Na Figura 5 ilustramos uma cintilografia com leucócitos marcados de uma paciente com pseudocisto pancreático infectado por *Pseudomonas aeruginosa*. Outra complicação possível de ser encontrada em pacientes com pancreatite é a extensão do processo enzimático e posterior infecção por contiguidade do músculo psoas. Na Figura 6 ilustramos um caso de abscesso do músculo psoas em paciente com pancreatite e pseudocisto.

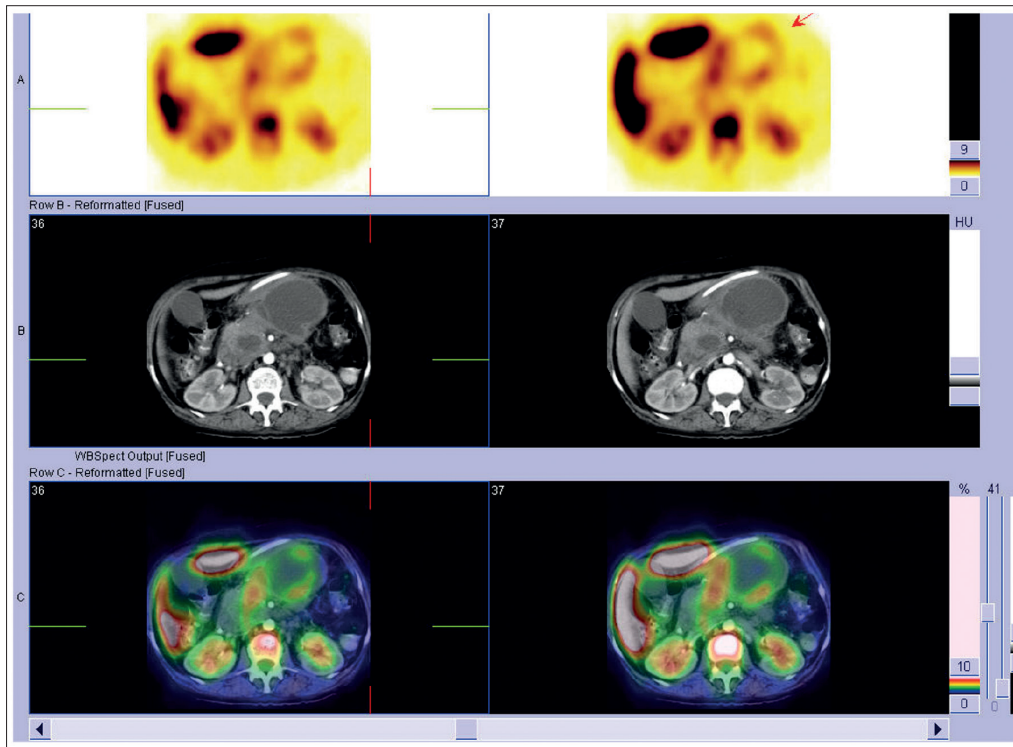


Figura 5

Paciente com 50 anos de idade, feminina, evoluindo com febre e sinais de infecção na segunda semana de pancreatite aguda. As imagens de SPECT-CT demonstram acúmulo do radiotraçador nas paredes de pseudocisto que se confirmou infectado por *Pseudomonas aeruginosa*.

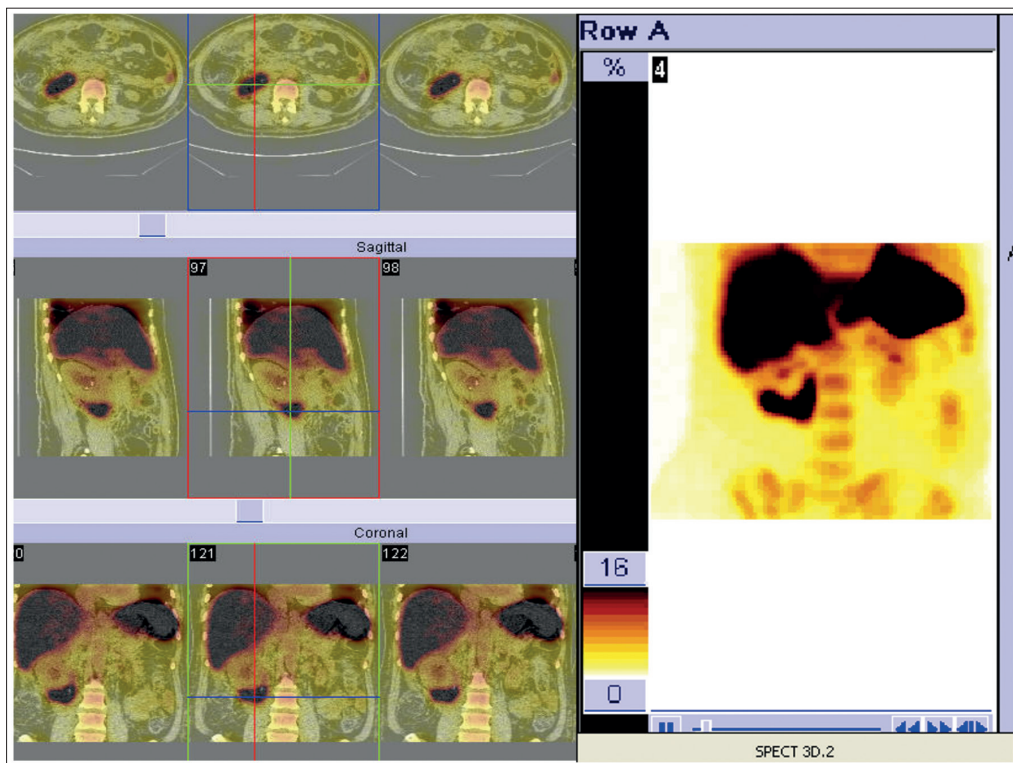


Figura 6

Paciente com 44 anos de idade, masculino, evoluindo com febre e sinais de sepse após episódio de pancreatite aguda. As imagens de SPECT-CT demonstram acúmulo do radiotraçador no músculo psoas direito. Foi confirmada a presença de abscesso drenado por via percutânea.

Uma das indicações mais frequentes para uso da cintilografia com leucócitos marcados é para avaliação de osteomielite, seja em ossos não violados ou em ossos manipulados ou com próteses. A cintilografia com leucócitos marcados é útil, pois consegue identificar com excelente sensibilidade e especificidade a presença de infecção óssea, através do acúmulo aumentado do traçador, geralmente com intensidade maior e extensão incongruente em comparação com a cintilografia óssea. Nos casos em que exista a presença de dispositivos protéticos pode haver uma expansão da medula óssea vermelha que alberga fisiologicamente leucócitos.^(24,25) Nestes casos é frequentemente necessária a complementação com a realização da cintilografia de medula óssea, que comparada com a cintilografia com leucócitos marcados mostra, nos casos de infecção, que os leucócitos se acumulam em regiões em que não há medula óssea ativa. Na Figura 7 ilustramos através de um diagrama que os casos de infecção em próteses ou em ossos manipulados têm captação aumentada com leucócitos marcados e ausência de captação nas imagens da medula óssea com enxofre coloidal (SC 99mTc).

Devido à menor familiaridade dos médicos com a medicina nuclear é importante o conhecimento das suas potencialidades a fim de não se deixar de oferecer exames que possam levar a diagnósticos que causem impacto na evolução clínica. A discussão da utilização racional dos exames de medicina nuclear em equipes multidisciplinares é uma

importante forma de selecionar os pacientes com maior benefício para uso da técnica.

CONCLUSÃO

A cintilografia com leucócitos marcados é um exame de grande valia na localização de processos infecciosos, avaliação da sua extensão e acompanhamento da resposta ao tratamento. A medicina nuclear é especialmente útil para detecção de infecções quando os exames de imagens convencionais são limitados ou geram resultados inconclusivos.

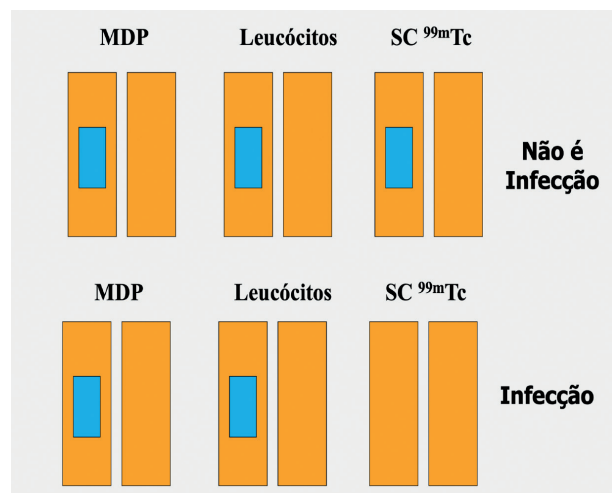


Figura 7

Diagrama ilustrando a diferença nos exames de medicina nuclear entre infecção e outras anormalidades que possam causar aumento da captação na cintilografia óssea (99mTc-MDP – metilenodifosfonato de sódio), como fraturas ou próteses ósseas. A cintilografia com leucócitos marcados demonstra aumento de captação tanto em condições de hiperproliferação da medula óssea como em infecções. A cintilografia da medula óssea com enxofre coloidal (SC 99mTc) é importante nestes casos para diferenciar as condições, pois nos casos de infecção não está aumentada em comparação com a hiperproliferação onde a captação está normal e congruente com a cintilografia com leucócitos. Obs.: em azul as áreas de aumento de captação com os diferentes traçadores.

REFERÊNCIAS

1. Palestro CJ. Radionuclide imaging of musculoskeletal infection: A Review. Vol. 57, *Journal of Nuclear Medicine*. Society of Nuclear Medicine Inc.; 2016. p. 1406-12.
2. Becker W, Meller J. The role of nuclear medicine in infection and inflammation. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2001 Dec;1(5):326–33. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309901001463>
3. Iaea. IAEA HUMAN HEALTH SERIES No. 5 Radiolabelled Autologous Cells: Methods and Standardization for Clinical Use. 2015.
4. Meyer M, Testart N, Jreige M, Kamani C, Moshebah M, Muoio B, et al. Diagnostic performance of PET or PET/CT Using 18F-FDG labeled white blood cells in infectious diseases: A systematic review and a bivariate meta-analysis. Vol. 9, *Diagnostics*. MDPI AG; 2019.
5. Signore A, Jamar F, Israel O, Buscombe J, Martin-Comin J, Lazzeri E. Clinical indications, image acquisition and data interpretation for white blood cells and anti-granulocyte monoclonal antibody scintigraphy: an EANM procedural guideline. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018 Sep 1;45(10):1816-31.
6. Holcman K, Rubiś P, Stępień A, Graczyk K, Podolec P, Kostkiewicz M. The diagnostic value of 99mTc-HMPAO-labelled white blood cell scintigraphy and 18F-FDG PET/CT in cardiac device-related infective endocarditis-a systematic review. Vol. 11, *Journal of Personalized Medicine*. MDPI; 2021.
7. Holcman K, Małecka B, Rubiś P, Zabek A, Szot W, Boczar K, et al. The role of 99mTc-HMPAO-labelled white blood cell scintigraphy in the diagnosis of cardiac device-related infective endocarditis. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2020 Sep 1;21(9):1022-30.
8. Holcman K, Rubiś P, Zabek A, Ćmiel B, Szot W, Boczar K, et al. The Prognostic Value of 99mTc-HMPAO-Labeled Leucocyte SPECT/CT in Cardiac Device-Related Infective Endocarditis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020 Aug 1;13(8):1739-51.
9. Małecka BA, Zabek A, Dębski M, Szot W, Holcman K, Boczar K, et al. The usefulness of SPECT-CT with radioisotope-labeled leukocytes in diagnosing lead-dependent infective endocarditis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2019 Jan 1;28(1):113-9.
10. Govaert GAM, Bosch P, IJpma FFA, Glauche J, Jutte PC, Lemans JVC, et al. High diagnostic accuracy of white blood cell scintigraphy for fracture related infections: Results of a large retrospective single-center study. *Injury*. 2018 Jun 1;49(6):1085-90.
11. Blanc P, Bonnet E, Giordano G, Monteil J, Salabert AS, Payoux P. The use of labelled leucocyte scintigraphy to evaluate chronic periprosthetic joint infections: a retrospective multicentre study on 168 patients. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2019 Sep 1;38(9):1625-31.
12. Chroustová D, El-Lababidi N, Trnka J, Černá L, Lambert L. Scintigraphy with 99mTc-HMPAO labeled leukocytes is still an accurate and convenient tool to rule out suspected inflammatory bowel disease in children. *Nuclear Medicine Review*. 2019 Jul 31;22(2):69-73.
13. 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* [Internet]. 2017;17(1):e1–14. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30141-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30141-4)
14. Erba P a, Conti U, Lazzeri E, Sollini M, Doria R, de Tommasi SM, et al. Added value of 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med* [Internet]. 2012 Aug [cited 2014 Jun 19];53(8):1235–43. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22787109>
15. 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. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2019 Apr 15;35(4):749-58.

16. Palestro CJ, Love C, Tronco GG, Tomas MB. Role of Radionuclide Imaging in the Diagnosis of Postoperative Infection 1 [Internet]. Vol. 20, RadioGraphics. 2000. Disponível em: www.rsna.org
17. Palestro CJ, Love C. Nuclear Medicine Imaging in Fever of Unknown Origin: The New Paradigm. *Current Pharmaceutical Design*. 2018 Apr 19;24(7):814-20.
18. Khaja MS, Sildiroglu O, Hagspiel K, Rehm PK, Cherry KJ, Turba UC. Prosthetic vascular graft infection imaging ☆. *Journal of Clinical Imaging* [Internet]. 2013;37(2):239–44. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2012.07.008>
19. Liberatore M, Iurilli A, Ponzo F. Clinical usefulness of technetium-99m-HMPAO-labeled leukocyte scan in prosthetic vascular graft infection. *Journal of nuclear ...* [Internet]. 1998 [cited 2014 Nov 18]; Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/med/9591592>
20. Chrabanski O, Golab T. Infection of aortobifemoral bypass graft implanted 20 years ago proved by labeled leukocytes SPECT-CT. Vol. 24, *Nuclear Medicine Review*. Via Medica; 2021. p. 115-7.
21. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta J-P, del Zotti F, et al. 2015. ESC Guidelines for the management of infective endocarditis [Internet]. *European Heart Journal*. 2015. ehv319 p. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehv319> \n<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2015/08/28/eurheartj.ehv319.abstract>
22. D Fink-Bennett, K Clarke., D Tsai, P Nuechterlein, G Gora. Indium-111-leukocyte imaging in acute cholecystitis. *J Nucl Med*. 1991;803-4.
23. Dhaka N, Samanta J, Kochhar S, Kalra N, Appasani S, Manrai M, et al. Pancreatic fluid collections: What is the ideal imaging technique? Vol. 21, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2015. p. 13403-10.
24. Palestro CJ. Radionuclide imaging of osteomyelitis. In: *Seminars in Nuclear Medicine*. W.B. Saunders; 2015. p. 32-46.
25. Lauri C, Tamminga M, Glaudemans AWJM, Juárez Orozco LE, Erba PA, Jutte PC, et al. Detection of osteomyelitis in the diabetic foot by imaging techniques: A systematic review and meta-analysis comparing mri, white blood cell scintigraphy, and FDG-PET. *Diabetes Care*. 2017 Aug 1;40(8):1111-20.