



Complexo
HUPES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM CARDIOLOGIA

ADRIANO AUGUSTO TEIXEIRA GUIMARÃES

**DOENÇA DE WHIPPLE E ENDOCARDITE TRICÚSPIDE: UM
RELATO DE CASO**

Salvador
2025

ADRIANO AUGUSTO TEIXEIRA GUIMARÃES

**DOENÇA DE WHIPPLE E ENDOCARDITE TRICÚSPIDE: UM
RELATO DE CASO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Cardiologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Especialista em Cardiologia.

Orientador: Dr. Fábio Figueiredo Costa.

Salvador
2025

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes e sua estimada confiança; aos mestres Fábio Costa e Adriana Latado pelo exemplo, atenção e paciência; aos colegas, parceiros de caminhada e a Ana Rita de Almeida Teixeira, pelo exemplo de espírito indomável.

GUIMARÃES, Adriano Augusto Teixeira. Doença de Whipple e endocardite tricúspide: um relato de caso. 2025. Orientador: Prof. Fábio Figueiredo Costa. 38 Fls. Trabalho de conclusão de curso(Especialização em Cardiologia) – Programa de Residência Médica, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2025.

RESUMO

A doença de Whipple (DW) é uma condição rara, de manifestação clínica variada e diagnóstico difícil. Apesar de ser uma doença de evolução insidiosa é frequentemente negligenciada e, se não tratada, pode evoluir com graves sequelas e até mesmo óbito. O diagnóstico da DW depende de suspeição clínica, exclusão de condições alternativas e do uso de técnicas invasivas, o que torna sua confirmação especialmente difícil nas formas localizadas. Contudo, com o diagnóstico correto e tratamento precoce costuma apresentar bom controle dos sintomas e prognóstico favorável.

Descrevemos o caso de um paciente de 42 anos que apresentava quadro de diarreia crônica há mais de 1 ano, associada à artralgia, perda ponderal e adenopatia mesentérica. A investigação com endoscopia digestiva e biópsia de duodeno confirmou diagnóstico de DW e a avaliação complementar evidenciou quadro associado de endocardite de valva tricúspide. Com o tratamento direcionado o paciente evoluiu com melhora dos sintomas clássicos, bem como regressão das vegetações encontradas, sem necessidade de cirurgia.

Assim, este estudo relata um caso de manifestação clássica da DW associada a endocardite de valva tricúspide isolada em um paciente acompanhado em um hospital de referência em Salvador, Bahia. Além disso, discute desafios associados ao diagnóstico e tratamento da doença de Whipple, especialmente da manifestação cardiovascular principal: a endocardite.

Palavras-chave: Doença de whipple. Tropheryma whipplei. Endocardite. Endocardite infecciosa. Endocardite de valva tricúspide.

GUIMARÃES, Adriano Augusto Teixeira. Whipple's disease and tricuspid valve endocarditis: a case report. 2025. Supervisor: Fábio Figueiredo Costa. 38s. Course conclusion paperwork(Especialization in Cardiology) – Medical Residence Program, University hospital Professor Edgard Santos, Federal University of Bahia. 2025.

ABSTRACT

Whipple's disease (WD) is a rare condition of multiple clinical manifestations and difficult diagnosis. Despite being a disease of insidious evolution, it is frequently neglected and, if not treated, can progress with important sequelae and even death. Diagnosis of WD depends on clinical suspicion, exclusion of alternative conditions and of the use of invasive techniques, which makes its confirmation especially difficult in the localized forms. Although, with correct diagnosis and precocious treatment, it tends to evolve with good control of symptoms and favorable prognosis. We report the case of a male patient of 42 years of age that presented with chronic diarrhea for over 1 year associated with diffuse arthralgia, weight loss and mesenteric adenopathy. The diagnosis of WD was confirmed by digestive endoscopy and duodenal biopsy and complimentary evaluation showed associated tricuspid valve endocarditis. With treatment for WD the patient showed resolution of classic symptomatology as well as regression of the valvular vegetations. This study reports a case of WD with classic manifestation associated with isolated tricúspide valve endocarditis in a patient treated in a reference hospital in Salvador, Bahia, in Brazil. Furthermore, it discusses the challenges associated with the diagnosis and treatment of WD, especially regarding the main cardiovascular manifestation: endocarditis.

Keywords: Whipple's disease. *Tropheryma whipplei*. Endocarditis. Infective endocarditis. Tricuspid valve endocarditis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1

Anatomopatológico - (A) Anatomopatológico de duodeno em coloração PAS, evidenciando macrófagos com citoplasma granuloso positivo para o PAS. Fonte: autoral. (B) Anatomopatológico de duodeno com coloração PAS, com resolução das inclusões plasmocitárias Fonte: autoral..... 23

Figura 2

Ecocardiograma - (C) Ecocardiograma transtorácico evidenciando vegetação de 1,56x0,85cm em face atrial de folheto septal de valva tricúspide. (D) Controle ecocardiográfico, sem evidência de lesões em valva tricúspide. Fonte: ClearCanvas by Sinaptive Medical.....23

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	17
2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	17
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	18
3.1 DESENHO DO ESTUDO	18
3.2 LOCAL/AMOSTRA	18
4 ASPECTOS ÉTICOS	19
5 RELATO DE CASO	20
6 DISCUSSÃO	24
5 CONCLUSÃO	30
6 REFERÊNCIAS	31

1 INTRODUÇÃO

A doença de Whipple foi inicialmente descrita em 1907 pelo médico George H. Whipple, relatando um caso peculiar de um paciente masculino de 36 anos, também médico, que apresentava perda ponderal, diarreia gordurosa e poliartrite e que evoluiu para óbito com o avanço progressivo do quadro. (WHIPPLE, 1907). Whipple inicialmente nomeou a doença de lipodistrofia intestinal dado ao acúmulo de ácidos graxos percebidos entre os espaços linfonodais, sendo descrita apenas em 1949 a condição fundamental para caracterização da doença: o acúmulo de macrófagos preenchidos por material intracelular positivo para o ácido periódico de Schiff (PAS) na lâmina própria do anatomopatológico intestinal (BLACK-SCHAFER, 1949). Apenas em 1992, com o advento da técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR), foi possível identificar o agente etiológico: *Tropheryma whipplei*, bacilo gram-positivo relacionado aos actinomicetos, portador de membrana plasmática trilamelar circundada por parede celular, não álcool-ácido resistente e positivo para PAS. (WILSON et al. 1991; SCHMIDT et al. 1992).

Há pouca informação precisa publicada sobre a epidemiologia da doença de Whipple. Dados disponíveis caracterizam como uma enfermidade rara, com prevalência global estimada em 3 casos por milhão de pessoas (BIAGI et al. 2015). Com base em estudos antigos de biópsias duodenais a incidência anual global estimada é de 12 casos/ano no mundo, acreditando-se ser muito maior após a introdução da pesquisa por PCR nas fezes. (DOLMANS et al. 2017; DUTLY et al. 2001). Uma série de casos feita na Alemanha estima que a incidência anual real seja de 1 a 6 casos por 10.000.000 de indivíduo/ano, no mundo (VON HERBAY et al. 1997).

Predomina no sexo masculino, com proporção de 4 casos para 1 feminino, com idade média de início dos sintomas aos 55 anos, sendo típica de pacientes de ancestralidade europeia (DOLMANS et al. 2017). Pesquisas recentes postulam uma associação entre a doença de Whipple e positividade para HLA-B27, bem como outros alelos HLA(DRB1*13 e DQB1*06), mas sem confirmação de causalidade (BAI et al., 1991; OLIVIERI et al., 2001; MARTINETTI, et al. 2009).

Apesar da manifestação clínica ser muito rara em populações de origem africana e asiática, portadores assintomáticos de *T. whipplei* são frequentes nestes continentes e consistem em reservatório de disseminação do agente (KEITA et al. 2013 e 2015).

T. whipplei é uma bactéria de distribuição universal no ambiente, sendo detectada mais frequentemente em esgotos. É mais frequente em amostras fecais de populações específicas, como trabalhadores de esgoto, conviventes com o vírus HIV e desabrigados (12 a 26%), do que na população geral (1,5-4%) (FENOLLAR et al., 2008; SCHÖNINGER-HEKELE, 2007; DOLMANS et al., 2017).

As manifestações clínicas da doença de Whipple são variadas, sendo esta um dos grandes “mímicos” da clínica médica, mas a manifestação clássica é de quadro prolongado de artralgia, dor abdominal, diarreia e perda ponderal.

Sintomas articulares são frequentes, consistem tipicamente de artralgia de grandes articulações e costuma preceder o diagnóstico em cerca de 6 anos, sendo frequentemente diagnosticada erroneamente como artropatia soronegativa em muitos casos (DOLMANS et al., 2017; PUECHAL, 2001).

Febre não é um achado obrigatório, estando presente em 25-40% dos quadros. (SCHNEIDER et al., 2008; MOOS et al., 2011; GÜNTHER et al., 2015). Linfadenopatia pode estar presente em até 50% dos casos, sobretudo mediastinal e mesentérica (LAGIER et al., 2010).

Sintomas gastrointestinais costumam ocorrer em estágios mais tardios e consistem em dor abdominal tipo cólicas e diarreia intermitente, aquosa ou gordurosa, podendo estar associada inclusive a sangramento gastrointestinal e, quando prolongada, a quadro de má-absorção com perda ponderal, ascite, distensão abdominal e hepatoesplenomegalia (SCHWARTZMAN, 2013).

Acometimento de sistema nervoso central (SNC) é frequente, chegando a estar presente em até 40% dos casos de manifestação clássica, com incidência aumentando com associação linear com a duração da doença (ECTORS et al., 1992). Acometimento de SNC é frequentemente assintomático, diagnosticado apenas pela realização de PCR para *T. whipplei* no líquido cefalorraquidiano. Quando sintomático, prejuízo cognitivo, demência e alterações do sono são as manifestações mais comuns (BALLY, 2018). Dois achados neurológicos são considerados patognomônicos da doença: miorritmia oculomastigatória e miorritmia óculo-facial-esquelética (BALLY, 2018; LOUIS et al., 1996; DURAND et al., 1997). Pode haver ainda ataxia cerebelar, mioclonus, neuropatia periférica, desordens do neurônio motor superior, disfunção hipotalâmica e sintomas extrapiramidais (COMPAIN et al., 2013; MATTHEWS et al., 2005; GERARD et al., 2002). Pacientes que apresentam sintomas de SNC tem pior

prognóstico, com persistência de sequelas em até 25% dos casos e sobrevida em 4 anos de 75%(SCHNIDER et al., 1996).

Hiperpigmentação cutânea é reportada em 40-45% dos casos e é de patogenia desconhecida (SCHNEIDER et al., 2008; MOOS et al., 2011). Mais raramente pode haver acometimento pleuropulmonar, com relatos de derrame pleural, tosse crônica, hipertensão pulmonar e infiltrado intersticial pulmonar (RIEMER, 1997; URBANSKI, 2012; DAMARAJU, 2015; LAGIER et al., 2016).

O acometimento cardíaco clássico pela doença de Whipple é a endocardite infecciosa, sendo reconhecida por guidelines atuais como um dos principais causadores de endocardite infecciosa com hemoculturas negativas (VICTORIA et al. 2023). O acometimento valvar pelo *T. whipplei* tem comportamento típico da endocardite infecciosa, com destruição valvular e formação de vegetações. À histologia há infiltrado inflamatório com predominância de macrófagos espumosos preenchidos por material granular fortemente positivo para PAS e resistente a diástase, ou positivos para anticorpo anti *T. whipplei* (LEIPIDI, 2004).

Nas séries de casos mais recentes, endocardite infecciosa por *T. whipplei* é descrita como uma manifestação tardia e localizada da doença que costuma ser precedida por sintomas articulares, mas sem sintomas gastrointestinais ou outras manifestações características (FENOLLAR, 2013; GUBLER, 1999; HOUPIKIAN, 2005; SMITH, 200; MARIN, 2007; WEST, 2005). Em contraponto, um estudo antigo de autópsia de corações de pacientes falecidos com diagnóstico de doença de Whipple por biópsia intestinal encontrou alterações valvulares em 53% dos 19 casos analisados (MCALLISTER, 1975). Dentre os casos de endocardite com hemocultura negativa comprovadamente associada a etiologia bacteriana, a prevalência de *T. whipplei* como agente causador varia de 1,9 a 6,3% (FOURNIER et al., 2010; GEISSDORFER et al., 2012; FENOLLAR, 2013; FOURNIER et al., 2017).

Boa parte dos trabalhos que descrevem endocardite infecciosa por *T. whipplei* são relatos de caso, não havendo grande disponibilidade de dados sobre as características do acometimento cardíaco. Um estudo realizado em Marselha, na França, em um centro de referência para endocardite infecciosa com hemoculturas negativas analisou 28 casos de endocardite por doença de Whipple: nesta análise, o sintoma mais frequentemente associado foi artralgia (75% dos casos), seguido por clínica de insuficiência cardíaca (71,5%), febre (39%) e perda de peso (14,3%). Foram encontradas vegetações em 78,6% dos pacientes e o acometimento valvar mais

frequente foi o aórtico isolado (64,2%), seguido por aórtico e mitral simultâneo (21,4%) e mitral isolado (10,8%). Um caso analisado apresentava acometimento simultâneo de valva aórtica e tricúspide. Ainda nesta série, 7 (29,2%) pacientes apresentaram complicações com acidente vascular cerebral isquêmico e 4 (16,6%) com embolização arterial periférica (FENOLLAR, 2013). Uma revisão da literatura de 2018 sobre endocardite provocada por *T. whipplei* compilou dados de trabalhos revisados por pares publicados no PubMed com os termos "tropheryma" e "endocarditis". A análise final incluiu 45 estudos com um total de 169 pacientes, dos quais 52% apresentavam artralgia; 41% insuficiência cardíaca, 25% perda de peso e 21% febre. Neste mesmo estudo 21% dos pacientes tinham doença valvar previamente conhecida e a distribuição do acometimento valvar por endocardite foi a seguinte: 64% aórtica isolada, 23% múltiplas valvas, 20% Mitral isolada e 4% tricúspide isolada (McGEE et al., 2018). Ainda, 3 relatos de caso encontrados nesta revisão descrevem endocardite associada a próteses valvares biológicas (DREIER et al., 2004; KAHN et al., 2023; RANDRIANARISOA, 2025).

Outros relatos de caso encontrados descrevem achados interessantes: 2 estudos descrevem 3 casos de obstruções arteriais como manifestações de aneurismas micóticos associados a *T. whipplei*, incluindo fenômenos de claudicação intestinal por acometimento de tronco celíaco e artéria mesentérica superior, bem como quadros de obstrução arterial periférica com aneurisma de artéria ulnar e femoral (SEDDON, 2017; MENIER, 2023). Outros 3 relatos de caso descrevem episódios de endocardite infecciosa por *T. whipplei* sem manifestações iniciais de insuficiência cardíaca ou diarreia crônica e que receberam diagnóstico inicial de sarcoidose devido a presença de granulomatose não caseosa nos tecidos afetados. Tais pacientes evoluíram com piora após o tratamento inicial, levando ao surgimento de manifestações cardiovasculares que direcionaram ao diagnóstico correto posteriormente, com melhora após tratamento antimicrobiano (SABA et al.; 2005; BENHANMOU et al., 2009; BERENT et al., 2009).

Como a manifestação clínica mais comum envolve sintomas articulares, vários relatos de endocardite por *T. whipplei* descrevem pacientes previamente diagnosticados com artropatia soronegativa, em tratamento com imunossupressores, evoluindo com complicações da doença de Whipple (VÁNCOSA, 2010; ALOZIE, 2015; HANNACHI, 2022; UJAIME, 2023; BACK, 2024; RANDRIANARISOA, 2025). Uma revisão de literatura de 2014 comparou, em forma de caso-controle, relatos de casos

de doença de Whipple inicialmente tratado com Drogas modificadoras de doença (DARMDs) e Inibidores de TNF alfa (iTNFa) versus casos tratados com DARMDs, mas sem iTNFa. Tal estudo descreve que a incidência de endocardite por *T. whipplei* foi significativamente maior no grupo tratado com iTNFa (12,2% Vs 1,6%; $P < 0,05$), bem como outras manifestações severas, sugerindo o uso de tais medicamentos como gatilho para complicações por *T. whipplei* e a necessidade de suspeitar de tal etiologia quando pacientes com artrite soronegativa falham em responder a tal tratamento (MARTH, 2014).

Outras manifestações cardíacas da doença de Whipple incluem miocardite e pericardite constrictiva (ELKINS, 1999; LOCHOUARN, 2014; THORNTON, 2019).

O diagnóstico da doença de Whipple é um desafio clínico já que trata-se de doença rara com múltiplas apresentações possíveis. A doença deve ser considerada em todo paciente que apresenta os 4 sintomas cardinais (Artralgia, diarreia, dor abdominal e perda de peso) após a exclusão de condições mais comuns (APSTEIN, 2025). Doença de Whipple deve ser lembrada como diagnóstico alternativo sobretudo nos quadros de poliartrite soronegativa refratária a tratamento, febre de origem indeterminada, serosite crônica, doença progressiva de sistema nervoso central, linfadenopatia generalizada e endocardite com hemoculturas negativas. Ainda, é recomendado que todo paciente com diagnóstico de doença de Whipple realize pesquisa por PCR do líquido cefalorraquidiano para afastar acometimento de sistema nervoso central (FENOLLAR, 2013; MARTH, 2014; APSTEIN, 2025). Associação com deficiência vitamínica, anemia ferropriva, hipoalbuminemia e linfopenia relativa deve elevar o grau de suspeição (APSTEIN, 2025).

Para pacientes com sintomas gastrointestinais a endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsia de intestino delgado para histológico com PAS é a estratégia inicial de escolha. Caso os resultados iniciais sejam indeterminados, deve ser realizada pesquisa por PCR da amostra duodenal e coletados espécimes de outros locais acometidos, tais como líquido sinovial, líquido cefalorraquidiano, linfonodos e valvas cardíacas. Neste cenário, o diagnóstico é confirmado quando dois testes diferentes (PCR, PAS ou imuno-histoquímica) são positivos na mesma amostra ou quando dois testes de espécimes diferentes são positivos (APSTEIN, 2025).

Já para os casos em que não há acometimento gastrointestinal, anatomopatológico do tecido afetado com coloração por PAS, pesquisa por PCR e imunohistoquímica devem ser realizados. Se positivos, deve ser realizada a pesquisa intestinal para confirmação diagnóstica (APSTEIN, 2025).

Para pacientes que apresentam endocardite de forma isolada, o diagnóstico de doença de Whipple como causa é especialmente desafiador, sendo normalmente fechado através do anatomopatológico com PAS e pesquisa por PCR e imunohistoquímica do material valvar explantado (WENDLER, 1995; LEIPIDI, 2004; APSTEIN, 2025). Em um trabalho recente, a análise de 41 válvulas explantadas de pacientes com endocardite com hemocultura negativas, com causa infecciosa confirmada por anatomopatológico, cultura do material permitiu isolamento do agente em apenas 5 (12%) dos casos. Neste mesmo trabalho, 36 espécimes foram submetidos a pesquisa de unidade 16s do rDNA por PCR, permitindo isolamento do agente etiológico em 25 (70%) dos casos (VAZQUEZ, 2021).

O diagnóstico da doença de Whipple permanece dependente de exames invasivos. Um trabalho de 2021 tentou identificar possíveis marcadores sorológicos para diagnóstico. O melhor marcador encontrado foi a pesquisa para o transportador de açúcar ABC, TWT328, com sensibilidade(S) de 61%, especificidade(E) de 87%, Valor preditivo positivo(VPP) de 61%, Valor preditivo negativo (VPN) de 87% e Razão de verossimilhança positiva de 4,69. O mesmo estudo descreveu um padrão reprodutível de proteínas imunorreativas para pacientes com infecção isolada do sistema nervoso central, com S: 100%; E: 93%; VPP: 55,5%; VPN: 100% e razão de verossimilhança positiva de 13,51, encorajando o desenvolvimento de métodos não invasivos para diagnóstico desta manifestação (KOWALCZEWSKA, 2008). Outro trabalho avaliou o uso de pesquisa por PCR na saliva e fezes, classificando os casos como fortemente suspeitos quando a sintomatologia era da forma clássica, mas com pouca sensibilidade para as manifestações localizadas da doença (FENOLLAR, 2008). Ainda, um relato de caso mais recente descreve o uso de Sequenciamento metagenômico de cfDNA plasmático confirmando diagnóstico de endocardite por *T. whipplei*, sem explante da valva acometida, com boa resposta ao tratamento direcionado (ISSA et al., 2025).

Sem tratamento antimicrobiano a doença de Whipple é de evolução progressiva e potencialmente fatal (SCHNEIDER, 2008). Testes de susceptibilidade *in vitro* demonstraram susceptibilidade de *T. whipplei* para Doxiciclina, Macrolídeos,

Cetolídeos, Aminoglicosídeos, Penicilina, Rifampicina, Teicoplanina, Cloranfenicol e Sulfametoxazol com Trimetropin. A combinação entre Doxiciclina e Hidroxicloroquina demonstra efeito bactericida. Em contrapartida, *T. whipplei* demonstra resistência intrínseca a fluoroquinolonas devido à substituição de aminoácidos codificados pelos genes *gyrA* e *parC*, bem como a ausência do gene que codifica a Dihidrofolato redutase, alvo do Trimetropin, sendo a ação do Sulfametoxazol com Trimetropin devida exclusivamente à ação do Sulfametoxazol (MASSELOT et al., 2003; BOULOS et al., 2004 e 2005).

Para a forma clássica da doença de Whipple ou para formas crônicas localizadas, sem acometimento de sistema nervoso central ou endocardite, recomenda-se tratamento por via oral com Doxicilina 100mg duas vezes ao dia mais Hidroxicloroquina 200mg duas vezes ao dia por 12 meses (APSTEIN, 2025).

Para pacientes com acometimento de sistema nervoso central, incluindo assintomáticos, é recomendado tratamento com Ceftriaxona intravenosa na dose de 2g por dia, ou Penicilina G intravenosa na dose de 4.000.000UI a cada 4 horas por 14 dias, seguida por Sulfametoxazol + Trimetropim, 800 + 160mg duas vezes ao dia por 12 meses. Nestes casos, para pacientes com sintomas severos, tratamento adjunto com corticosteroides pode ser benéfico, com dosagens similares àquelas para meningite tuberculosa (APSTEIN, 2025).

Para pacientes com endocardite infecciosa, recomenda-se Ceftriaxona intravenosa na dose de 2g por dia ou Penicilina G intravenosa, 2.000.000UI a cada 4 horas por 28 dias, seguida por Sulfametoxazol + Trimetropim, 800 + 160mg duas vezes ao dia por 12 meses. Ressecção cirúrgica da válvula afetada é indicada conforme diretrizes para endocardite (APSTEIN, 2025).

Para pacientes com acometimento de sistema nervoso central ou com endocardite e que não podem utilizar Ceftriaxona ou Penicilina, pode ser utilizado Meropenem na dose de 1g a cada 8 horas por 14 a 28 dias a depender da localização (APSTEIN, 2025).

A maioria dos pacientes tratados de forma adequada evoluem bem, com melhora dramática dos sintomas após 7 a 21 dias. (DURAND et al. 1997). Diarreia, febre e dor articular costumam resolver em cerca de 1 semana, enquanto outros sintomas podem demorar meses. Sintomas envolvendo olhos, coração e sistema nervoso central são mais difíceis de tratar e estão associados a taxas maiores de recorrência e mortalidade (DOLMANS et al., 2017).

Recomenda-se que a resposta ao tratamento seja monitorizada através de medidas de hematócrito, peso e resolução dos sintomas iniciais. Não há dados que orientem novas pesquisas para *T. whipplei* para monitorizar resposta ao tratamento (APSTEIN, 2025). Algumas revisões sugerem biópsia de intestino delgado seriada a cada 6 a 12 meses nos primeiros 5 anos, e então a cada 3 a 5 anos ou em caso de recidiva de sintomas (DOLMANS et al. 2017; APSTEIN, 2025).

A associação com pesquisa por PCR positiva pode ter algum valor preditivo para recorrência após tratamento: em um trabalho de 1997 a pesquisa por PCR foi positiva em 29 dos 30 pacientes testados com histopatológico confirmando doença (sensibilidade: 96,6% e especificidade: 100%). Neste trabalho, foram coletas espécimes de 17 pacientes após o tratamento. Após seguimento médio por 119 meses, não houve recorrência em nenhum dos 5 pacientes que eram PCR negativos, mas houve em 7 dos 12 pacientes que eram PCR positivos (RAMZAN et al., 1997). Para pacientes com pesquisa positiva por PCR no líquido cefalorraquidiano, há recomendação de repetir PCR a cada 2 a 3 meses até negatificação, com nova avaliação em caso de surgimento de novos sintomas (APSTEIN, 2025).

Síndrome Inflamatória de reconstituição imune (SIRI) pode surgir nas primeiras semanas após início do tratamento antibiótico, chegando a afetar cerca de 10% dos pacientes que apresentam quadro clássico. Consiste em recorrência de febre e outros sintomas localizatórios, como artrite, pleurodinia, eritema nodoso e orbitopatia inflamatória, com relatos de perfuração intestinal e até morte (FEURLE et al., 2010). SIRI pode ocorrer independentemente da efetividade do tratamento e pode ser diferenciada de recidiva de doença pela negatividade na análise por PCR do local afetado (APSTEIN, 2025). Estão sob maior risco de desenvolver SIRI os pacientes com acometimento de sistema nervoso central e aqueles que receberam tratamento imunossupressor por período estendido antes do diagnóstico de doença de Whipple para tratamento presuntivo de doença reumatológica, com suspensão de tais remédios após o início da antibioticoterapia (FEURLE et al., 2010; BIAGI et al., 2012). Um estudo comparou análises histológicas e imunológicas de pacientes tratados após manifestação clássica de doença de Whipple e concluiu que *T. whipplei* deve exercer efeito imunossupressor sobre linfócitos T CD4, sugerindo contagem local e periférica de Linfócitos T CD4 como possíveis preditores de SIRI (MOOS et al., 2013).

Pacientes que manifestam SIRS podem se beneficiar de tratamento com corticoterapia oral, com possibilidade do uso de Talidomida caso os sintomas persistam (FEURLE et al., 2010; LAGIER, 2010; BIAGI et al., 2012; LE BLAY, 2013).

Doença de Whipple é associada a risco permanente de infecção por *T. whipplei* e, portanto, recorrências são comuns, sendo reportadas em 17 a 35% dos pacientes (FLEMING et al., 1988; DURAND, 1997; LAGIER et al., 2011). Para pacientes que falham em responder ao tratamento inicial, ou para aqueles que apresentam recorrência precoce, há recomendação de tratamento intravenoso com Penicilina G, 4.000.000UI a cada 4 horas ou Ceftriaxona 2g a cada 12 horas por 4 semanas, seguida por tratamento oral com Doxiciclina, 100mg a cada 12 horas somada a Hidroxicloroquina 200mg a cada 12 horas ou Sulfametoxazol com Trimetopim, 800mg+160mg a cada 12 horas por mais 12 meses (APSTEIN, 2025). No caso de pacientes que apresentam recorrência tardia, após vários anos, é mais provável tratar-se de nova infecção, sendo recomendado tratamento como primeiro episódio (APSTEIN, 2025).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Relatar um caso complexo de endocardite infecciosa de valva tricúspide causada por *Tropheryma whipplei* em um paciente acompanhado em um hospital de referência de Salvador, Bahia.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um relato de caso de um paciente com endocardite infecciosa atendido no Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) e no Ambulatório Professor Francisco Magalhães Neto (AMN) na cidade de Salvador-Bahia. Para o referencial teórico, foram realizadas buscas eletrônicas nas plataformas PubMed e Scielo, utilizando as palavras-chave “Doença de whipple”; “Whipple’s disease”; “Tropheryma whipplei”; “Endocardite”; “Endocarditis” e “infective endocarditis”, bem como leitura de referências de interesse citadas nos trabalhos encontrados, mas que não estavam entre os trabalhos resgatados por pesquisa.

Os dados do caso foram coletados após o esclarecimento do paciente e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) através de anamnese, exame físico e avaliação dos exames complementares realizados partir de revisão do prontuário eletrônico em uso no HUPES, o Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHUX). Os exames de imagem realizados foram recuperados através de revisão de lâminas e do sistema “ClearCanvas by Sinaptive Medical”, outro sistema eletrônico utilizado no HUPES.

3.2 LOCAL/AMOSTRA

O HUPES faz parte da Universidade Federal da Bahia (UFBA) e é composto pelo hospital principal, o AMN e Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira (CPPHO). Trata-se de uma das principais unidades de saúde do estado da Bahia, sendo referência para pacientes que necessitam de acompanhamento com especialidades clínicas ou cirúrgicas de média e alta complexidade, seja no segmento ambulatorial, nas unidades de internamento em enfermarias ou unidades de terapia intensiva. Os locais onde a pesquisa foi realizada envolvem o hospital principal e o AMN.

4 ASPECTOS ÉTICOS

Conforme determina a Resolução nº 466/12, o projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPES, em parecer número nº 6,819,975 e CAAE nº 79270824.0.0000.00049. A coleta de dados foi iniciada após aprovação do projeto pelo CEP e após a assinatura do TCLE pelo paciente em questão.

Os riscos associados à pesquisa são pequenos e relativos ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados. Esse risco foi minimizado, uma vez que os autores se mantiveram em absoluto sigilo das informações, além de não exposição da identificação do paciente e acesso restrito aos dados mediante login e senha pessoais.

5 RELATO DE CASO

Paciente masculino, 42 anos, natural de São Paulo - SP e procedente de Salvador, na Bahia, previamente portador de déficit cognitivo de causa congênita com retardo mental moderado, admitido no Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (HUPES/UFBA) em Julho de 2022 por quadro de diarreia há 1 ano associada a perda ponderal.

Genitora do paciente refere quadro de diarreia líquida iniciada há cerca de 1 ano da admissão referindo média de 6 episódios por dia, com evolução para conteúdo pastoso após tratamento empírico contra parasitoses em Fevereiro de 2022. Relata perda de mais de 10Kg no período e refere quadro associado de tosse seca recorrente, com vômitos esporádicos nos episódios mais intensos. Refere episódio isolado de sensação febril (temperatura não aferida) há cerca de 3 meses associada a calafrios, com melhora após uso de Dipirona e banhos frios, mas com recorrência similar há 4 dias da admissão. Relata ainda quadro prolongado de artralgia em articulações do quadril, joelhos, tornozelos e punhos, associada a ressecamento e descamação da pele.

Paciente portador de déficit cognitivo por doença congênita, em uso regular de Risperidona, sem menção de piora do quadro de base com a história atual, com relato de crise convulsiva na infância, negando recorrências. Relata ainda passado de adenoidectomia aos 4 anos de idade e correção cirúrgica de hérnia inguinoescrotal à direita em Janeiro de 2022. Refere ainda história familiar de tia e prima com diagnóstico de doença de Crohn e pai e tios paternos tabagistas, falecidos por neoplasia maligna de pulmão.

Na admissão apresentava xerodermia com leve descamação em braços e dorso. Ausculta respiratória apresentava murmúrios vesiculares bem distribuídos e a cardíaca era normal, sem evidência de sopros. O exame abdominal era inocente, com abdome plano, flácido, com ruídos hidroaéreos presentes e indolor à palpação superficial e profunda, com espaço de Traube livre à percussão, sem visceromegalias palpáveis. O exame de extremidades era normal, sem evidência de edema de extremidades e sem sinais flogísticos em articulações.

Apresentava exames laboratoriais de Junho de 2022 sem evidências de anemia, sem alterações de função renal ou eletrólitos, sem alterações de perfil hepático, função hepática ou enzimas pancreáticas e com sorologias negativas para

Hepatite B, Hepatite C, Sífilis, HIV e HTLV. Apresentava ainda radiografia de tórax de Junho de 2022 com imagem nodular inespecífica de 2 cm em base de hemitórax direito e tomografia de abdome e pelve de Outubro de 2021 que evidenciava hérnia inguinoescrotal direita com borramento líquido associado e linfonodomegalias retroperitoneais em região para-aórtica(maior medindo 1,3cm).

Por quadro de perda ponderal e febre recorrente, realizou exames complementares que evidenciavam PCR elevada (56,9) e albumina reduzida (2,0), sem evidências de anemia ou disfunção renal, com enzimas hepáticas e pancreáticas dentro da normalidade, sem alterações de bilirrubinas ou do valor total de proteínas séricas e sem alterações de função tireoidiana. Realizou ainda PPD, não reator. Realizou tomografia de tórax que demonstrou pequenos nódulos com densidade de partes moles no segmento apical do lobo superior direito e segmento superior do lobo inferior esquerdo, o maior medindo 0,4 cm, de natureza indeterminada e nódulo calcificado no segmento superior do lobo inferior esquerdo, medindo 0,3 cm (residual). Realizou tomografia contrastada de abdome que mostrou hepatoesplenomegalia e múltiplas linfonodomegalias periaortocavais e na raiz do mesentério, formando, inclusive, conglomerados linfonodais, exibindo centros hipoatenuantes (necrose? infiltração gordurosa?).

Prosseguiu investigação com endoscopia digestiva alta e colonoscopia, que evidenciaram pangastrite erosiva plana de leve intensidade, pólipos gástricos (Paris 0-1s) e linfangiectasia duodenal, sem achados na colonoscopia, sendo coletadas amostras para anatomopatológico.

Recebeu alta para seguimento ambulatorial, sendo convocado para novo internamento em Agosto de 2022 após resultado do exame anatomopatológico da amostra de duodeno que evidenciou área com macrófagos com citoplasma eosinofílico e granuloso positivos para ácido periódico de Schiff (PAS) com e sem diastase, compatível com doença de Whipple (Figura 1 – A). Realizou rastreio para acometimento extra-intestinal com Ecocardiograma transtorácico evidenciando imagem ecogênica aderida a face atrial de folheto septal de valva tricúspide, medindo 1,5x0,8cm e outra em face atrial de folheto anterior da mesma valva, medindo 0,7x1,1cm, correspondendo a vegetações, sem acometimento de outras valvas (Figura 2 – C). Realizou ainda tomografia de crânio para rastreio de acometimento de sistema nervoso central, sem achados específicos de acometimento por doença de Whipple. Discutido caso com a infectologia, sendo adotada estratégia de cobertura

empírica para acometimento de Sistema nervoso central por indisponibilidade de pesquisa líquórica por PCR. Paciente realizou fase de indução com Ceftriaxona 2g por dia, via intravenosa, por 4 semanas, recebendo alta com prescrição de manutenção com Sulfametoxazol + Trimetopim, 400+80mg, 02 comprimidos, via oral, a cada 12 horas por mais 1 ano.

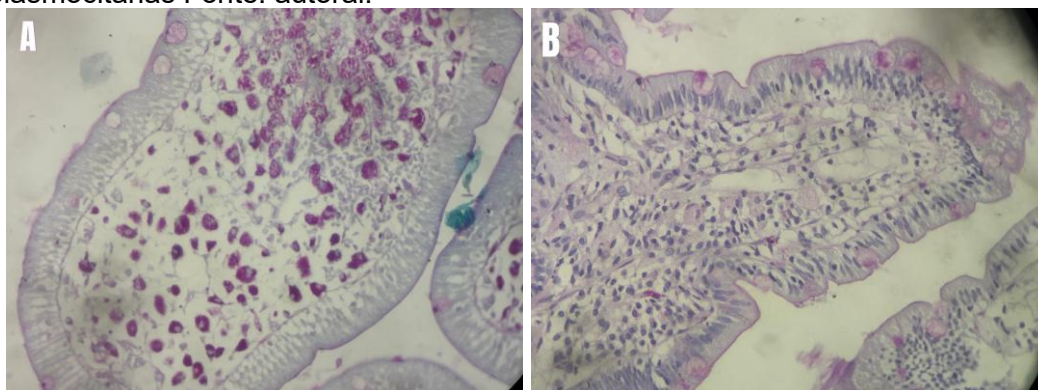
Durante seguimento ambulatorial evoluiu com melhora do padrão diarreico, apresentando dejeções 1-2 vezes por dia, pastosas a bem formadas, negando febre, artralgia, dor abdominal e presença de sangue e pus nas fezes. Realizou novo Ecocardiograma trans torácico em Dezembro de 2022 que evidenciou melhora parcial, demonstrando valva tricúspide espessada com imagem penducular única, algodonosa e móvel aderida a face atrial do folheto anterior, medindo 1,3 x 0,8 cm. Novo exame realizado em Dezembro de 2023 descreve valva tricúspide de morfologia normal, sem evidência de vegetações ou novas disfunções valvares.

Realizou investigação em paralelo pela pneumologia por quadro de nódulo pulmonar inespecífico e tosse, realizando angiotomografia arterial de tórax em Fevereiro de 2023, sendo diagnosticado quadro de tromboembolismo pulmonar crônico, o que motivou prescrição de Rivaroxabana 20mg/dia.

Foi reinternado em Março/2024 para realizar nova endoscopia com biópsia duodenal para controle de cura. Exame evidencia pangastrite enantemasosa leve e formação diverticular peripapilar, sem evidências de linfangiectasia. Anatomopatológico duodenal com pesquisa negativa para doença de Whipple (Figura 1 – B). Realizou ainda enterorressonância magnética em Abril de 2024 que evidenciou redução comparativa das linfonodomegalias mesentéricas e retroperitoneais em relação a exame prévio.

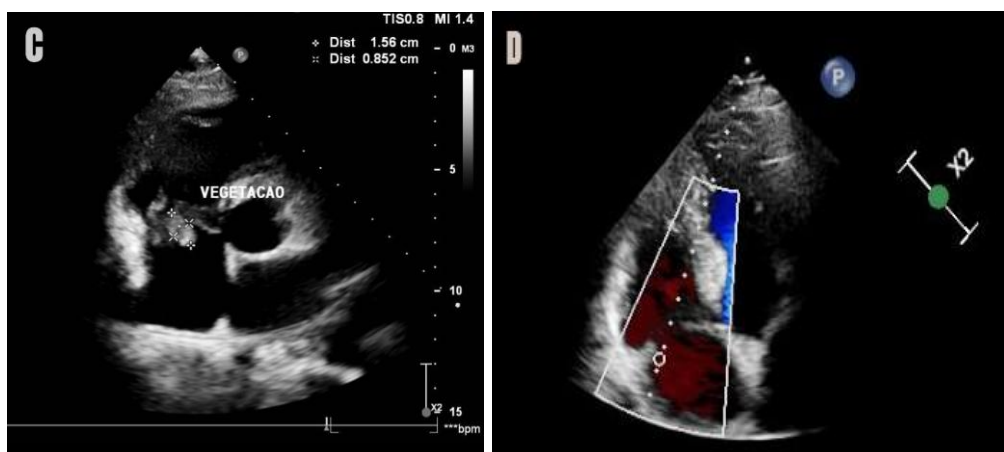
Após resultados descritos, foi reavaliado pela infectologia, sendo decidido pela suspensão do tratamento antimicrobiano, completado 1 ano de uso. Paciente mantém seguimento regular no ambulatório Magalhães Neto da Universidade Federal da Bahia (HUPES/UFBA) com equipes de cardiologia, pneumologia e infectologia, estando em bom estado clínico, com peso mantido, negando novos episódios de diarreia crônica, artralgia e febre, sem novas queixas de tosse e dispneia. Último ecocardiograma, realizado em julho de 2024, descreve morfologia valvar normal, sem evidência de vegetações ou lesão estrutural outra que sugira recorrência de doença (Figura 2 – D).

Figura 1 – (A) Anatomopatológico de duodeno em coloração PAS, evidenciando macrófagos com citoplasma granuloso positivo para o PAS. Fonte: autoral. (B) Anatomopatológico de duodeno com coloração PAS, com resolução das inclusões plasmocitárias. Fonte: autoral.



Fonte: Elaboração própria

Figura 2 – (C) Ecocardiograma transtorácico evidenciando vegetação de 1,56x0,85cm em face atrial de folheto septal de valva tricúspide. (D) Controle ecocardiográfico, sem evidência de lesões em valva tricúspide. Fonte: *ClearCanvas by Synaptive Medical*.



Fonte: Synaptive Medical, 2025.

6 DISCUSSÃO

Este relato descreve o caso de um paciente com apresentação clássica da doença de Whipple, caracterizada por manifestação crônica de diarreia, perda de peso e artralgia, confirmada por achados histopatológicos de biópsia duodenal, além de constatação de endocardite infecciosa de valva tricúspide.

Conforme a revisão realizada por Dolmans (2017), trata-se de doença que afeta tipicamente homens de meia idade, na proporção de 4 para 1 em relação a mulheres, idade média de início dos sintomas em torno dos 55 anos e ancestralidade europeia (DOLMANS et al., 2017). Tal descrição é compatível com o paciente que relatamos, salvo pelos fatores de risco esperados, como exposição a esgotos, convivência com o vírus HIV e ser desabrigado. Estudos contemporâneos descrevem fatores de risco bem estabelecidos para o porte de *T. whipplei*, como trabalho em esgotos, conviventes com vírus HIV e desabrigados (12 a 26% vs 1,5 a 4% em relação à população geral), mas nosso paciente não possuía nenhuma de tais exposições (FENOLLAR et al., 2008; SCHÖNINGER-HEKELE, 2007; DOLMANS et al. 2017). Há ainda a associação descrita entre a doença de Whipple e positividade para HLA-B27, HLA-DRB1*13 e HLA-DQB1*06, mas não houve pesquisa para tais marcadores em nosso paciente (BAI et al., 1991; OLIVIERI et al., 2001; MARTINETTI, et al. 2009).

Nosso caso apresentava manifestações clínicas compatíveis com a forma clássica da doença de Whipple, sugerindo acometimento por tempo prolongado (SCHWARTZMAN, 2013). Houve relato compatível com episódios febris, mas sem documentação, contudo, ao contrário do intuitivo, febre não é um achado obrigatório na doença de Whipple, estando presente em apenas 25-40% dos casos nas séries descritas (SCHNEIDER et al., 2008; MOOS et al., 2011; GÜNTHER et al., 2015). A artralgia apresentada era compatível com o esperado na doença de Whipple, semelhante ao acometimento pelas artropatias inflamatórias idiopáticas (DOLMANS et al. 2017; PUECHAL, 2001). Havia ainda xerodermia com descamação e linfadenopatia retroperitoneal paraaórtica, esta última vista em tomografia de abdome, também achados comuns da manifestação clássica, estando presentes em 40-45% e até 50% dos casos, respectivamente (SCHNEIDER et al., 2008; LAGIER et al., 2010; MOOS et al., 2011).

Chama a atenção, contudo, a apresentação simultânea de endocardite e o acometimento isolado da valva tricúspide. Devido à raridade da doença, são poucos

os trabalhos que descrevem as características da endocardite por *T. whipplei* e os que existem tem amostragem relativamente pequena. Ainda assim tais trabalhos descrevem os casos de endocardite por *T. whipplei* frequentemente associados a artralgia, insuficiência cardíaca e febre, sendo a associação com sintomas clássicos da doença uma manifestação incomum de uma afecção rara. Fenollar e outros (2013) realizaram um estudo em Marselha, na França, em um centro de referência para endocardite infecciosa com hemoculturas negativas, analisando 28 casos de endocardite por doença de Whipple e encontraram associação com artralgia em 75% dos casos, seguido por clínica de insuficiência cardíaca em 71,5%, febre em 39% e perda de peso 14,3%. Ainda nesta série, 29,2% dos pacientes apresentaram complicação com acidente vascular cerebral isquêmico e 16,6% com embolização arterial periférica (FENOLLAR et al., 2013). Uma revisão mais atual da literatura de 2018 realizada por McGee e outros (2018) incluiu 45 estudos com um total de 169 pacientes e apresentou resultados semelhantes. Neste trabalho 52% apresentavam artralgia; 41% insuficiência cardíaca, 25% perda de peso e 21% febre (McGEE et al., 2018).

Acometimento isolado de valvas direitas não é uma manifestação comum de endocardite infecciosa, compreendendo cerca de 10% dos casos e sendo associada a fatores de risco específicos, como uso de substâncias injetáveis, presença de dispositivos intracardíacos ou defeitos congênitos (CHU et al., 2025). Tal realidade não parece ser diferente para os casos provocados por *T. whipplei*. Conforme a revisão de McGee e outros (2018) citada acima, 64% dos casos tem acometimento de valva aórtica isolada, 23% de múltiplas valvas, 20% Mitral isolada e apenas 4% tricúspide isolada (McGEE et al., 2018).

No caso que descrevemos a suspeita de doença de Whipple existiu desde o início, considerando a manifestação clássica apresentada. Uma vez afastadas outras causas mais comuns com PPD não reator e sorologias virais negativas, o diagnóstico final foi fechado através de endoscopia digestiva alta e baixa com biópsia de duodeno. O exame demonstrou achado macroscópico de linfangiectasia duodenal, sem achados à colonoscopia. O anatomopatológico evidenciou macrófagos com citoplasma eosinofílico e granuloso positivos para ácido periódico de Schiff (PAS) com e sem diástase, negativos ao Ziehl-Nielsen, compatível com a suspeita. Uma vez diagnosticada a doença, rastreio para acometimento extra intestinal foi realizado com

tomografia de crânio, sem achados, e ecocardiograma, que evidenciou vegetação em valva tricúspide.

Nesta revisão não encontramos guidelines de sociedades que protocolassem a investigação para doença de Whipple. As melhores fontes foram revisões recentes, bem conduzidas, com sugestões de fluxogramas diagnósticos (DOLMANS, 2017; APSTEIN, 2025). Para pacientes com sintomas gastrointestinais endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsia de intestino delgado para histológico com PAS e pesquisa por PCR é a estratégia inicial de escolha. Nos casos onde não há acometimento gastrointestinal, anatomopatológico do tecido afetado com coloração por PAS, pesquisa por PCR e imunohistoquímica devem ser realizados. (APSTEIN, 2025).

Para pacientes que apresentam endocardite o diagnóstico de doença de Whipple como causa é especialmente desafiador, sendo normalmente fechado através do anatomopatológico com PAS e pesquisa por PCR e imunohistoquímica do material valvar explantado (WENDLER, 1995; LEIPIDI, 2004; APSTEIN, 2025). Vazquez e outros (2021) demonstraram a importância da pesquisa por PCR neste cenário: a análise de 41 válvulas explantadas de pacientes com endocardite com hemocultura negativas, com causa infecciosa confirmada por anatomopatológico, cultura do material permitiu isolamento do agente em apenas 5 (12%) dos casos. Neste mesmo trabalho, 36 espécimes foram submetidos a pesquisa de unidade 16s do rDNA por PCR, permitindo isolamento do agente etiológico em 25 (70%) dos casos (VAZQUEZ, 2021).

Para nosso paciente não foi indicada abordagem cirúrgica, sendo o diagnóstico etiológico da endocardite feito empiricamente através do resultado da biópsia duodenal e da melhora com o tratamento direcionado com Sulfametoxazol + Trimetopim. Um dos grandes desafios do diagnóstico da doença de Whipple é sua dependência de exames invasivos. Kowalczevska e colaboradores (2008) tentaram identificar possíveis marcadores sorológicos para diagnóstico. O melhor marcador encontrado foi a pesquisa para o transportador de açúcar ABC, TWT328, com sensibilidade (S) de 61%, especificidade (E) de 87%, Valor preditivo positivo (VPP) de 61%, Valor preditivo negativo (VPN) de 87% e Razão de verossimilhança positiva de 4,69. O mesmo estudo descreveu um padrão reprodutível de proteínas imunorreativas para pacientes com infecção isolada do sistema nervoso central, com S: 100%; E: 93%; VPP: 55,5%; VPN: 100% e razão de verossimilhança positiva de 13,51 (KOWALCZEWSKA, 2008).

Outros trabalhos avaliaram possíveis métodos não invasivos para o diagnóstico. Fenollar e colegas (2008) avaliaram a pesquisa por PCR na saliva e fezes, classificando os casos como fortemente suspeitos quando resultado positivo e sintomatologia clássica, mas com pouca sensibilidade para as manifestações localizadas (FENOLLAR, 2008). Issa e colaboradores (2025) apresentaram um relato de caso mais recente onde o sequenciamento metagenômico de cfDNA plasmático foi utilizado para confirmar o diagnóstico de endocardite por *T. whipplei*, sem explante da valva acometida, com boa resposta ao tratamento direcionado (ISSA et al., 2025). Tais estudos encorajam o desenvolvimento de métodos não invasivos para diagnóstico das manifestações localizadas, tecnologia que seria especialmente útil nos casos em que a indicação de explante valvar é incerta ou quando há necessidade de afastar acometimento de sistema nervoso central, como no que descrevemos.

O tratamento atualmente recomendado para a forma clássica da doença de Whipple é Doxicilina, via oral, 100mg duas vezes ao dia mais Hidroxicloroquina, via oral, 200mg duas vezes ao dia por 12 meses (APSTEIN, 2025). Como o caso que apresentamos estava associado a endocardite e não foi possível afastar acometimento de sistema nervoso central, adotou-se uma estratégia terapêutica que cobria essas condições: Ceftriaxona intravenosa na dose de 2g por dia por 4 semanas, seguida por Sulfametoxazol + Trimetopim, 800 + 160mg duas vezes ao dia por 12 meses (APSTEIN, 2025). Apesar da grande vegetação vista, não foi indicada abordagem cirúrgica considerando elevado risco associado à manipulação isolada da valva tricúspide.

Sem tratamento antimicrobiano a doença de Whipple é de evolução progressiva e potencialmente fatal, mas boa parte dos pacientes que recebem tratamento adequado evoluem bem, com melhora dramática dos sintomas após 7 a 21 dias. (DURAND et al. 1997; SCHNEIDER, 2008). Diarreia, febre e dor articular costumam ter resolução precoce, em 1 semana, enquanto sintomas envolvendo olhos, coração e sistema nervoso central são de convalescência mais lenta e estão associados a recorrência e pior prognóstico (DOLMANS et al., 2017).

Doença de Whipple é associada a risco permanente de infecção por *T. whipplei* e, portanto, recorrências são relatadas em até 17 a 35% dos pacientes (FLEMING et al., 1988; DURAND, 1997; LAGIER et al., 2011). Conforme proposto por textos de revisão, recomenda-se que a resposta ao tratamento seja monitorizada através de medidas de hematócrito, peso e resolução dos sintomas iniciais. Biópsia de intestino

delgado pode ser seriada a cada 6 a 12 meses nos primeiros 5 anos, e então a cada 3 a 5 anos ou em caso de recidiva de sintomas (DOLMANS et al. 2017; APSTEIN, 2025). Positividade na pesquisa por PCR pode ter algum valor preditivo para recorrência após tratamento, sobretudo no líquido cefalorraquidiano (RAMZAN et al., 1997; APSTEIN, 2025). Como não há recomendação específica para o seguimento de endocardite por *T. whipplei* e devido a limitações do serviço, realizamos seguimento com ecocardiografia semestral.

Ao longo do primeiro ano de acompanhamento, nosso paciente evoluiu bem, com melhora expressiva da artralgia e diarreia, apresentando ganho de peso, sem evidência de síndrome inflamatória de reconstituição imune. Nova endoscopia digestiva com biópsia duodenal após 1 ano de tratamento revelou melhora do aspecto de linfangiectasia e aspecto anatomopatológico negativo para doença de Whipple. A melhora ecocardiográfica também foi evidente, com desaparecimento da vegetação tricúspide, sem surgimento de novas lesões em exames seriados a cada 6 meses até a presente data.

Na revisão teórica realizada para este trabalho, outros 5 relatos de caso de endocardite de valva tricúspide por *T. whipplei* foram encontrados. Destes, 1 caso apresentava acometimento aórtico e tricúspide e outro apresentava acometimento mitral e tricúspide. Estes dois casos se manifestaram com febre, artralgia e insuficiência cardíaca e necessitaram de abordagem cirúrgica para tratamento da endocardite, sendo que o paciente com acometimento mitral realizou troca valvar mitral com remoção da vegetação tricúspide, sem abordagem desta valva (AÏOUAZ et al., 2005; LAHOUD et al., 2014). Os outros 3 casos encontrados descreviam acometimento tricúspide isolado. 1 destes casos se manifestou com artralgia, febre, lesões cutâneas, perda de peso, adenopatia mesentérica, ascite e hepatomegalia granulomatosa, sendo inicialmente suspeitado de Sarcoidose como causa, com investigação diagnóstica revisitada após apresentar clínica de insuficiência cardíaca, confirmando doença de Whipple através de biópsias de duodeno e lesões cutâneas (BERENT et al., 2009). Os outros 2 casos relatados apresentavam perda ponderal como sintoma marcado. Gabus e colegas (2010) descrevem um caso de caquexia que evolui com sintomas de insuficiência cardíaca e vegetação de 2,5cm em valva tricúspide, com diagnóstico fechado através de pesquisa por PCR de sangue e líquido pleural. O caso apresentado por Ferrari e colegas (2001) tratava de paciente feminina com clínica muito similar ao nosso (artralgia, dor abdominal, diarreia crônica e perda

de peso, sem insuficiência cardíaca), confirmado por biópsia de duodeno (FERRARI e al. 2001; GABUS et al., 2010).

Chama a atenção que os 3 casos descritos com acometimento tricúspide isolado, similar ao que descrevemos, evoluíram com melhora da endocardite apenas com antibioticoterapia, sem necessidade de manipulação cirúrgica. Ao rigor das recomendações modernas, endocardite infecciosa que se manifesta com insuficiência cardíaca tem classe I de recomendação para manipulação cirúrgica, bem como vegetações grandes, maiores de 10mm, tem classe de recomendação I a IIb a depender da associação com fenômenos embólicos ou outras indicações cirúrgicas (VICTORIA et al., 2023; PRAZ et al., 2025). Contudo, o acometimento tricúspide isolado é especialmente desafiador no que tange à indicação cirúrgica, visto que abordagem neste cenário é considerada de alto risco, estando associada a taxas de mortalidade hospitalar de 8 a 10% (DREIFUS, 2020; SCOTTI, 2022). Neste sentido, notamos que nosso caso, bem como os outros 3 casos de acometimento tricúspide isolado, apresentou melhora expressiva com tratamento antimicrobiano sem necessidade de abordagem cirúrgica, apesar de haver critérios para tal indicação. Tal experiência sugere que a endocardite tricúspide isolada por *T. whipplei* possa estar associada a melhor prognóstico com tratamento farmacológico, fortalecendo a tentativa de tratamento conservador nestes casos.

5 CONCLUSÃO

A doença de Whipple é uma doença rara, de manifestação clínica variável e de diagnóstico difícil, sendo provavelmente uma condição subdiagnosticada. Os casos apresentam desafio diagnóstico tanto pelo grande número de diagnósticos diferenciais como pela dependência de exames invasivos, sobretudo nas formas localizadas da doença. É preciso suspeição clínica elevada para uma investigação direcionada e precoce, com início rápido de tratamento, para, assim, melhorar o prognóstico da população afetada.

O paciente relatado neste estudo apresentou quadro clássico de doença de Whipple associado a endocardite infecciosa de valva tricúspide, onde o diagnóstico final foi fechado através da junção de achados clínicos, endoscópicos e anatomopatológicos de duodeno característicos da doença, após a exclusão de condições alternativas. O paciente segue em acompanhamento com as equipes de cardiologia, infectologia, gastroenterologia e pneumologia do HUPES/UFBA com melhora sintomática, boa recuperação e sem sinais de recorrência.

6 REFERÊNCIAS

- WHIPPLE, G. H. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bull Johns Hopkins Hospital*. 1907;18:382.
- BLACK-SCHAFFER, B. The tinctoral demonstration of a glycoprotein in Whipple's disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 72:225.
- WILSON, K. H. et al. Phylogeny of the Whipple's disease-associated bacterium. *Lancet*. 1991, 338:474.
- SCHMIDT, R. D. A. et al. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 1992; 327:293.
- DOLMANS, R. A. et al. Clinical Manifestations, Treatment, and Diagnosis of *Tropheryma whippelii* Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2017. Apr;30(2): 529-555.
- BIAGI F., BALDUZZI, D., DELVINO, P., SCHIEPATTI, A., KLERSY, C., CORAZZA, G. R. 2015. Prevalence of Whipple's disease in north-western Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 34:1347–1348. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2357-2>.
- DUTLY, F., ALTWEGG, M. Whipple's disease and "Tropheryma whippelii." *Clin Microbiol Rev* 14:561–583. <https://doi.org/10.1128/CMR.14.3.561-583>. 2001.
- VON HERBAY, A., OTTO, H. F., STOLTLE, M., BORCHARD, F., KIRCHNER, T., DITTON, H. J., MAINWALD, M. Epidemiology of Whipple's disease in Germany. Analysis of 110 patients diagnosed in 1965-95. *Scand J Gastroenterol* 32:52–57. <https://doi.org/10.3109/00365529709025063>.
- BAI, J. C., MOTA, A. H., MAURÍÑO, E. et al. Class I and class II HLA antigens in a homogeneous Argentinian population with Whipple's disease: lack of association with HLA-B 27. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:992.
- OLIVIERI, I., BRANDI, G., PADULA, A., et al. Lack of association with spondyloarthritis and HLA-B27 in Italian patients with Whipple's disease. *J Rheumatol* 2001; 28:1294.
- MARTINETTI, M., BIAGI, F., BADULLI, C., et al. The HLA alleles DRB1*13 and DQB1*06 are associated to Whipple's disease. *Gastroenterology* 2009; 136:2289.

KEITA, A. K. et al. Looking for *Tropheryma whipplei* source and reservoir in rural Senegal. *Am J Trop Med Hyg* 2013. 88:339-343.

KEITA, A. K. et al. High prevalence of *Tropheryma whipplei* in Lao kindergarten Children. *PLoS Negl Trop Dis* 2015.9:e0003538.

FENOLLAR, F.; TRANI, M. et al. Prevalence of Asymptomatic *Tropheryma whipplei* Carriage among humans and nonhumans primates. *J Infect Dis*. 2008; 197:880.

SCHÖNINGER-HEKELE, M. et al. *Tropheryma whipplei* in the environment: survey of sewage plant influxes and sewage plant Workers. *Appl Environ Microbiol*. 2007; 73:2033.

PUECHAL, X. 2001. Whipple disease and arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 13:74–79. <https://doi.org/10.1097/00002281-200101000-00012>

SCHNEIDER, T.; MOOS, V. et al. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:179.

MOOS, V.; SCHNEIDER, T. Changing paradigms in Whipple's disease and infection with *Tropheryma whipplei*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30:1151.

GÜNTHER, U.; MOOS, V. et al. Gastrointestinal diagnosis of classical Whipple disease: clinical, endoscopic, and histopathologic features in 191 patients. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e714.

LAGIER, J. C.; LEIPIDI, H. et al. Systemic *Tropheryma whipplei*: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89:337.

SCHWARTZMAN, S., SCHWARTZMAN, M. 2013. Whipple's disease. *Rheum Dis Clin North Am* 39:313–321. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2013.03.005>.

ECTORS, N. et al. Whipple's disease: a histological, immunocytochemical and electronmicroscopic study of the immune response in the small intestinal mucosa. *Histopathology* 1992; 21:1.

BALLY, J. F. et al. Systematic review of movement disorders and oculomotor abnormalities in Whipple's disease. *Mov Disord* 2018; 33:1700.

LOUIS, E. D.; LYNCH, T. et al. Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol* 1996; 40:561.

DURAND, D. V.; LECOMTE, C. et al. Whipple disease. Clinical review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple Disease. Société Nationale Française de Médecine Interne. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76:170.

COMPAIN, C. et al. Central nervous system involvement in Whipple disease: clinical study of 18 patients and long-term follow-up. *Medicine (Baltimore)*. 2013; 92:324–330. <https://doi.org/10.1097/ MD.0000000000000010>.

MATTHEWS, B. R.; JONES, L. K. et al. Cerebellar ataxia and central nervous system whipple disease. *Arch Neurol* 2005; 62:618.

GERARD, A. et al. Neurologic presentation of Whipple disease: report of 12 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:443.

SCHNIDER, P. J. Long-term follow-up in cerebral Whipple's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996; 8:899–903.

RIEMER, H. HAINZ, R. et al. Severe pulmonary hypertension reversed by antibiotics in a patient with Whipple's disease. *Thorax* 1997; 52:1014.

URBANSKI, G. et al. Whipple disease revealed by lung involvement: a case report and literature review. *Chest* 2012; 141:1595.

DAMARAJU, D.; STAINER, T.; WADE, J. et al. CLINICAL PROBLEM-SOLVING. A Surprising Cause of Chronic Cough. *N Engl J Med* 2015; 373:561.

LAGIER, J. C.; PAPAIZIAN, L. FENOLLAR, F. et al. *Tropheryma whipplei* DNA in bronchoalveolar lavage samples: a case control study. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22:875.

VICTORIA, D. et al. ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM), *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 39, 14 October 2023, Pages 3948–4042, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad193>

FENOLLAR, F. et al. *Tropheryma whipplei* endocarditis. *Emerg Infect Dis* 2013; 19:1721–1730. <https://doi.org/10.3201/eid1911.121356>.

GUBLER, J. G. et al. Whipple endocarditis without overt gastrointestinal disease: report of four cases. *Ann Intern Med* 1999;131:112–116. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-2-199907200-00007>.

HOUPIKIAN, P. et al. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:162–173. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000165658.82869.17>.

Smith, M. A. et al. Whipple endocarditis without gastrointestinal disease. *Ann Intern Med* 2000;132:595. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-7-200004040-00025>.

MARIN, M. et al. Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa del Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain. *Tropheryma whipplei* infective endocarditis as the only manifestation of Whipple's disease. *J Clin Microbiol*, 2007; 45:2078–2081. <https://doi.org/10.1128/JCM.00096-07>. 152.

WEST, D.; HUTCHEON, S. et al. Whipple's endocarditis. *J R Soc Med* 2005;98:362–364. <https://doi.org/10.1258/jrsm.98.8.362>

MCALLISTER, H. A.; FENOGLIO, J. J. Cardiac Involvement in Whipple's Disease. *Circulation*, 1975; vol 52:152-6

FOURNIER, P. E.; THUNY, P. E. Et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis* 2010;51:131–140. <https://doi.org/10.1086/653675>.

GEISSDORFER, W.; MOOS, V.; MOTER, A. et al. High frequency of *Tropheryma whippelii* in culture-negative endocarditis. *J Clin Microbiol* 2012; 50:216–222. <https://doi.org/10.1128/JCM.05531-11>.

FOURNIER, P. E.; GOURIET, F. et al. Blood culture-negative endocarditis Improving the diagnostic yield using new diagnostic tools *Medicine* 2017;96:47(e8392).

McGEE, M.; BRIENESSE, S.; CHONG, B.; LEVENDEL, A.; LAI, K.; *Tropheryma whippelii* Endocarditis: Case Presentation and Review of the Literature. *Open Forum infectious diseases*. 2018 DOI: 10.1093/ofid/ofy330

LEIPIDI, H.; FENOLLAR, F.; DUMLER, J. S. et al. Cardiac Valves in Patients with Whipple Endocarditis: Microbiological, Molecular, Quantitative Histologic, and Immunohistochemical Studies of 5 Patients. *The Journal of Infectious Diseases* 2004;190:935–45.

DREIER, J.; SZABADOS, F. et al. *Tropheryma whippelii* Infection of an Acellular Porcine Heart Valve Bioprosthesis in a Patient Who Did Not Have Intestinal Whipple's Disease. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, Oct. 2004, p. 4487–4493

KAHN, J. M.; Ennis, D. M.; Dennis, G. D. Prosthetic valve endocarditis secondary to *Tropheryma whippelii* in a patient with chronic polyarthritis. 2023, *Journal of Cardiothoracic Surgery* <https://doi.org/10.1186/s13019-023-02287-1>

SEDDON, O.; HETTIARACHCHI, I. Whipple's endocarditis presenting as ulnar artery aneurysm; if you don't look, you won't find. 2017. doi:10.1136/bcr-2017-221327

MENIER, C. A.; RHEAUME, P. et al. Two consecutive cases of mycotic aneurysms resulting from Whipple disease. *Journal of Vascular Surgery Cases, Innovations and Techniques*. 2023, Vol 9, Number 3.

SABA, M.; ROLLOT, F. et al. Maladie de Whipple diagnostiquée primitivement sarcoidose. 2005. *Presse Med* 2005; 34: 1521-4.

BENHANMOU, Y.; LACHKAR, S. et al. Une myocardite à deux visages: maladie de Whipple ou sarcoïdose? *La Revue de médecine interne* 30 (2009) 430–433

BERENT, R.; AUER, J. LASSNIG, E. et al. Whipple's disease: misdiagnosed as sarcoidosis with further tricuspid valve endocarditis and pulmonary embolism – a case report. 2009. PMID: 21686811

RANDRIANARISOA, R. M. F.; et al. A newcase of *Tropheryma whipplei* infective endocarditis. 2025. *Oxford Medical Case Reports*, 2025, 8, 715–718

VÁNCSEA, A.; SZODORAY, P.; KOVÁCS, I. Et al. Whipple's disease endocarditis following anti-TNF therapy for atypical rheumatoid arthritis. doi:10.1016/j.jbspin.2010.07.004

ALOZIE, A.; ZIMPFER, A.; KÖLLER, K. et al. Arthralgia and blood culture-negative endocarditis in middle Age Men suggest tropheryma whipplei infection: report of two cases and review of the literature. *BMC Infectious Diseases* (2015) 15:339 DOI 10.1186/s12879-015-1078-6.

HANNACHI, N.; ARREGLE, F.; LEIPIDI, H. et al. A Massive Number of Extracellular *Tropheryma whipplei* in Infective Endocarditis: A Case Report and Literature Review. 2022. *Front. Immunol.* 13:900589. doi: 10.3389/fimmu.2022.900589

UJAIME, Z.; BJURSTEN, H.; VUCICEVIC, S. et al. Treatment refractory arthritis and stroke – A case of infective endocarditis caused by *Tropheryma whipplei*. IDCases Volume 32, 2023, e01800

BACK, W.; MEADE, J.; ARIF, S. et al. Whipple's Disease Endocarditis Following Immunomodulatory Treatment for Arthritis: A Case Report and Screening Recommendation. 2024. Cureus 16(8): e67472. DOI 10.7759/cureus.67472

MARTH, T. Complicated Whipple's disease and endocarditis following tumor necrosis factor inhibitors. World J Cardiol 2014 December 26; 6(12): 1278-1284.

ELKINS, C.; SHUMAN, T. A. et al. Cardiac Whipple's Disease Without Digestive Symptoms. Ann Thorac Surg 1999;67:250±1

LOCHOUARN, M.; LAGIER, J.-C.; RAOULT, D.; PULCINI, C. A case of Whipple's disease evolving over 30 years. Médecine et maladies infectieuses 44 (2014) 331–333.

THORNTON, C. S.; WANG, Y. et al. Another Whipple's triad? Pericardial, myocardial and valvular disease in an unusual case presentation from a Canadian perspective. BMC Cardiovascular Disorders (2019) 19:312 <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1257-2>

APSTEIN, M. D. et al. Whipple's disease. Up to Date. Oct 17, 2025.

WENDLER, D.; MENDOZA, E.; SCHLEIFFER, T. et al. *Tropheryma whippelii* endocarditis confirmed by polymerase chain reaction. Eur Heart J 1995; 16:424.

KOWALCZEWSKA, M.; FENOLLAR, F.; VILLARD, C; AZZA, S.; ROUX, M.; RAOULT, D. An immunoproteomic approach for identification of clinical biomarkers of Whipple's Disease. Proteomics clin appl. 2008, 2, 504-516.

FENOLLAR, F. LAQUIRA, S. LEIOLDI, H. et al. Value of *Tropheryma whipplei* Quantitative Polymerase Chain Reaction Assay for the Diagnosis of Whipple Disease:

Usefulness of Saliva and Stool Specimens for First-Line Screening. 2008, Clinical Infectious Diseases 2008;47:659–67

ISSA, N.; NASEER, Z.; MANGANO, A.; BERNSTEIN, N. Whipple's endocarditis diagnosed non-invasively with plasma microbial cell-free DNA sequencing. IDCases 41 (2025) e02308

MASSELOT, F.; BOULOS, A.; MAURIN, M. et al. Molecular evaluation of antibiotic susceptibility: *Tropheryma whipplei* paradigm. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:1658.

BOULOS, A.; ROLAIN, J. M.; RAOULT, D. Antibiotic susceptibility of *Tropheryma whipplei* in MRC5 cells. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:747.

BOULOS, A.; ROLAIN, J. M.; MALLET, M. N.; RAOULT, D. Molecular evaluation of antibiotic susceptibility of *Tropheryma whipplei* in axenic medium. J Antimicrob Chemother 2005; 55:178.

RAMZAN, N. N.; LOFTUS, E. Jr.; BURGART L. J., et al. Diagnosis and monitoring of Whipple disease by polymerase chain reaction. Ann Intern Med 1997; 126:520.

Feurle GE, Moos V, Schinnerling K, Geelhaar A, Allers K, Biagi F, Blaker H, Moter A, Loddenkemper C, Jansen A, Schneider T. 2010. The immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple disease: a cohort study. Ann Intern Med 153:710–717. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-11-201012070-00004>.

BIAGI, F.; TROTTA, L.; DI STEFANO, M.; BALDUZZI, D.; MARCHESE, A.; VATTIATO, C.; BIANCHI, P. I.; FENOLLAR, F.; CORAZZA, G. R. Previous immunosuppressive therapy is a risk factor for immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple's disease. 2012. Dig Liver Dis 44:880–882. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.05.008>.

MOOS, V.; FEURLE, V.; SCHINNERLING, K; et al. Immunopathology of immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple's disease. 2013. J Immunol 190:2354–2361. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202171>.

LAGIER, J. C.; FENOLLAR, F.; LEIPIDI, H.; et al. Successful treatment of immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple's disease using thalidomide. 2010. *J Infect* 60:79–82. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2009.09.017>.

LE BAY, P.; RAKOTONIRAINY, H.; et al. A severe Whipple disease with an immune reconstitution inflammatory syndrome: an additional case of thalidomide efficiency. 2014. *Joint Bone Spine* 81:260–262. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.10.007>.

LAGIER, J. C.; FENOLLAR, F.; LEIPIDI, H.; RAOULT, D. Evidence of lifetime susceptibility to *Tropheryma whipplei* in patients with Whipple's disease. 2011. *J Antimicrob Chemother* 66:1188–1189. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr032>.

FLEMING, J. L.; WIESNER, R. H.; SHORTER, R. G. et al. Whipple's disease: clinical, biochemical, and histopathologic features and assessment of treatment in 29 patients. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:539.

AÏOUAZ, H.; CÉLARD, M.; PUGET, M. et al. Endocardites de la maladie de Whipple: cinq observations et revue de la littérature Whipple's disease endocarditis: report of 5 cases and review of the literature. *La revue de médecine interne* 26 (2005) 784–790.

LAHOUD, R.; KWON, D. H.; TAN, C. D. KLEIN, A. L. All in the Farm. An Unusual Case of Endocarditis and Pericarditis. 2014. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 63, No. 10, 2014.

CHU, V. H.; SCHRANZ, A. J. Right-sided native valve infective endocarditis. Up to Date. Sept 11, 2025.

BERENT, R.; AUER, J.; LASSNIG, E. et al. Whipple's disease: misdiagnosed as sarcoidosis with further tricuspid valve endocarditis and pulmonary embolism – a case report. *BMJ Case rep*. 2009:2009:bcr07.2008.0441. doi: 10.1136/bcr.07.2008.0441. Epub 2009 Jun 1.

FERRARI, M. L.; VILELA, E. G.; FARIA, L. C. et al. Whipple's disease. Report of five cases with diferente clinical features. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. 43(1): 45-50. January-February. 2001.

GABUS, V. et al. Tropheryma whipplei tricuspid endocarditis: a case report and review of the literature. Gabus et al. Journal of Medical Case Reports 2010, 4:245. <http://www.jmedicalcasereports.com/content/4/1/245>.

PRAZ, F. et al. 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the task force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) European Heart Journal, Volume 46, Issue 44, 21 November 2025, Pages 4635–4736, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf194>

DREYFUS, J.; FLAGIELLO, M.; BAZIRE, B.; et al. Isolated tricuspid valve surgery: impact of aetiology and clinical presentation on outcomes. Eur Heart J 2020;41:4304–17. [10.1093/eurheartj/ehaa643](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa643)

SCOTTI, A.; STURLA, M.; GRANADA, J. F.; KODALI, S. K.; COISNE, A.; MANGIERI, A. et al. Outcomes of isolated tricuspid valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 5,316 patients from 35 studies. EuroIntervention 2022;18:840–51. [10.4244/EIJ-D-22-00442](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00442)