

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

**PAPEL DOS BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS NA PREDIÇÃO DE
DESFECHOS ADVERSOS NA ENDOCARDITE INFECCIOSA**

Isabela Galizzi Faé

Belo Horizonte

2025

Isabela Galizzi Faé

**PAPEL DOS BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS NA PREDIÇÃO DE
DESFECHOS ADVERSOS NA ENDOCARDITE INFECCIOSA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestra junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria do Carmo Pereira Nunes

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Belo Horizonte

2025

F147p Fae, Isabela Galizzi.
Papel dos Biomarcadores Inflamatórios na predição de desfechos adversos na Endocardite Infecçiosa [recurso eletrônico]. / Isabela Galizzi Fae. - - Belo Horizonte: 2025.
107f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Maria do Carmo Pereira Nunes.
Coorientador (a): Teresa Cristina de Abreu Ferrari.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Endocardite Bacteriana. 2. Citocinas. 3. Biomarcadores. 4. Mortalidade Hospitalar. 5. Prognóstico. 6. Dissertação Acadêmica. I. Nunes, Maria do Carmo Pereira. II. Ferrari, Teresa Cristina de Abreu. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WG 285

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO
ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às 09h00min do dia vinte de fevereiro de dois mil e vinte e cinco, Av. Prof. Alfredo Balena, 190 - Santa Efigênia, SALA 526 DA FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de ISABELA GALIZZI FAÉ, número de registro 2023654313, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO. A presidência da sessão coube à professora Maria do Carmo Pereira Nunes, Orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes (UFMG) - Orientadora, Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari (UFMG)- Coorientadora, Prof. Rinaldo Focaccia Siciliano (USP) e Profa. Juliana de Assis Silva Gomes Estanislau (UFMG). Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: "Papel dos Biomarcadores Inflamatórios na Predição de Desfechos Adversos na Endocardite Infecciosa". Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar aprovada a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 20 de fevereiro de 2025.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por Teresa Cristina de Abreu Ferrari, Professora do Magistério Superior, em 24/02/2025, às 20:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Juliana de Assis Silva Gomes Estanislau, Membro de comissão, em 25/02/2025, às 16:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Maria do Carmo Pereira Nunes, Coordenador(a), em 25/02/2025, às 21:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Rinaldo Focaccia Siciliano, Usuário Externo, em 25/03/2025, às 09:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 3967899 e o código CRC 6B3ADC13.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Prof^a. Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Fernando Marcos dos Reis

Diretora da Faculdade de Medicina: Prof^a. Alamanda Kfoury Pereira

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Prof^a. Cristina Gonçalves Alvim

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto: Prof^a. Luciana Costa Faria

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto: Prof^a. Gilda Aparecida Ferreira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto:

Prof^a. Adriana Maria Kakehasi

Prof^a. Cláudia Alves Couto

Prof^a. Luciana Costa Faria

Prof^a. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari

Prof^a. Melissa Orlandin Premaor

Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

AGRADECIMENTOS

Um grande feito nunca é realizado sozinho. Além de Deus, que guia cada passo de minha vida, dedico este trabalho às pessoas importantes que me acompanharam durante essa jornada.

Em primeiro lugar, aos meus pais – Celso e Márcia – e ao meu irmão Henrique. Eles são a minha base e o meu porto seguro. Meus pais me ensinaram desde cedo que uma conquista é resultado de empenho, disciplina, determinação e ética.

Ao meu marido Victor Hugo, meu grande companheiro de vida, que sempre apoiou incondicionalmente os meus sonhos. Também professor universitário, foi um grande incentivador deste projeto.

Às minhas grandes mestras, professoras Maria do Carmo Nunes e Teresa Ferrari. A Carminha sempre foi meu exemplo na área de pesquisa. Ela carrega um legado inestimável por estudos internacionalmente reconhecidos em Doença Reumática e Chagas. Teresa, professora com que tive o prazer de conviver desde a Clínica Médica, é das mentes mais brilhantes que já conheci. Tive a oportunidade de discutir e aprender com ela Febre de Origem Indeterminada, além de casos desafiadores na enfermaria do Sétimo Leste do Hospital das Clínicas.

À professora Andrea Teixeira, cujo vasto conhecimento em Imunologia me possibilitou aprofundamento no tema e enriquecimento desta dissertação. Agradeço ainda a toda a equipe do Instituto René-Rachou, a qual me ajudou de maneira excepcional em momentos de necessidade, me abriu portas para que pudesse trabalhar com as amostras e me ensinou a técnica do ensaio *Luminex-27 Plex*.

Ao residente Roni, pela dedicação com o acompanhamento dos pacientes e a solicitação das amostras quando eu não estava no hospital, e aos acadêmicos do projeto pela coleta das amostras, termos de consentimento e preenchimento dos protocolos. Foi uma equipe extremamente organizada e proativa, a qual tive a felicidade de trabalhar em conjunto.

Aos colegas do Projeto de Endocardite, Pedro e Gustavo, pelo enorme aprendizado e auxílio durante esse período. Aos estatísticos Deisy e José Luíz, pelas notáveis análises realizadas que uniram as citocinas aos desfechos clínicos.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, por me mostrarem a base da pesquisa científica e do ensino acadêmico. A todos os funcionários do Hospital das Clínicas, sempre solícitos e atenciosos às demandas que porventura apresentava.

Finalmente, dedico este trabalho aos pacientes, o cerne de toda a nossa dedicação e cuidado. A esperança de uma vida melhor para eles é a inspiração diária que faz todo o nosso esforço valer a pena.

*“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas
ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.”*

(Carl Jung)

RESUMO

Introdução: Apesar dos avanços nos métodos diagnósticos e nas estratégias terapêuticas, a endocardite infecciosa (EI) permanece associada a elevada morbidade e mortalidade. Níveis aumentados de biomarcadores inflamatórios, como as citocinas, têm sido relacionados a desfechos adversos. O presente estudo teve como objetivo avaliar níveis de citocinas em três momentos da internação para predição de desfechos adversos em pacientes com EI.

Métodos: Foram incluídos pacientes diagnosticados com EI de acordo com os Critérios Modificados de Duke de 2023, além de um grupo controle composto por indivíduos saudáveis. Por meio de um ensaio *Luminex* de alta performance, foram analisadas 27 citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento. O desfecho primário foi morte intra-hospitalar e o desfecho secundário um composto de morte, complicações cardíacas e infecciosas relacionadas à EI. Modelos de regressão logística e multinomial foram utilizados para cada citocina, e análises de rede e em *cluster* foram realizadas para identificar potenciais marcadores de mau prognóstico.

Resultados: 372 amostras foram coletadas de 160 pacientes com EI e 49 amostras do grupo controle. A evolução temporal das citocinas revelou que níveis elevados de CCL2 estão associados a morte intra-hospitalar (OR = 1,029, IC 95% 1,026-1,031, $p < 0.001$), e altos níveis de IL-6 com complicações infecciosas (OR = 1,057, IC 95% 1,026-1,090, $p < 0.001$) e complicações totais (OR = 1,144, IC 95% 1,057-1,23, $p < 0.05$). Além disso, elevações de CCL4 e CCL5 predisseram complicações cardíacas (OR = 1,014, IC 95% 1,013-1,016, $p < 0,001$ e OR = 1,010, IC 95% 1,009-1,012, $p < 0.001$, respectivamente). Pacientes com desfechos desfavoráveis apresentaram elevação de CCL5, IL-1Ra e PDGF, bem como redução de IFN- γ e IL-13.

Conclusão: A mensuração de citocinas durante a hospitalização por EI pode auxiliar na identificação de pacientes com alto risco de morte ou complicações relacionadas à doença. Entre elas, a IL-6 mostrou-se fortemente associada a complicações infecciosas e totais, destacando seu potencial como biomarcador prognóstico.

Palavras-chave: Endocardite Infecciosa; Citocinas; Biomarcadores Inflamatórios; Mortalidade Hospitalar; Prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: Despite advances in diagnostic and therapeutic strategies, infective endocarditis (IE) continues to be associated with high morbidity and mortality rates. Elevated levels of inflammatory biomarkers, such as cytokines, have been linked to adverse outcomes. This study aims to evaluate cytokine levels at three time points during hospitalization to predict adverse outcomes in IE patients.

Methods: Patients diagnosed with IE according to the 2023 Duke's Modified Criteria were included, along with a control group of healthy individuals. Using a high-performance *Luminex* assay, 27 cytokines, chemokines, and growth factors were analyzed. The primary outcome was in-hospital mortality, while the secondary endpoint was a composite of in-hospital death, cardiac, or infectious complications. Logistic and multinomial regression models were employed for each cytokine, and network and cluster analyses were conducted to identify potential markers of poor prognosis.

Results: A total of 372 samples were collected from 160 IE patients and 49 samples from the control group. The temporal evolution of cytokines revealed that higher levels of CCL2 were associated with in-hospital mortality (OR = 1.029, 95% CI: 1.026-1.031, $p < 0.001$), and higher levels of IL-6 with infectious complications (OR = 1.057, 95% CI: 1.026-1.090, $p < 0.001$) and with overall complications (OR = 1.144, 95% CI: 1.057-1.23, $p < 0.05$). CCL4 and CCL11 elevation also predicted cardiac complications (OR = 1.014, 95% CI: 1.013-1.016, $p < 0.001$ and OR = 1.010, 95% CI: 1.009-1.012, $p < 0.001$, respectively). Patients with poor outcomes exhibited higher levels of CCL5, IL-1Ra, and PDGF, and lower levels of IFN- γ and IL-13.

Conclusion: Cytokine measurements during hospitalization for IE can help identify patients at high risk of mortality or IE-related complications. Among these, IL-6 is strongly associated with infectious and overall complications, highlighting its potential role as a prognostic biomarker.

Keywords: Endocarditis; Infective Endocarditis; Cytokines; Inflammation Marker; "Hospital Mortality; Prognosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Formação do trombo.....	21
Figura 2 – Curvas de sobrevivência dos pacientes com EI.....	34
Figura 3 – Desenvolvimento etiopatogênico da EI.....	48
Figura 4 – Fluxograma do estudo.....	60

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios de Duke Modificados atualizados em 2023..	30
Quadro 2 - Fontes celulares, alvos principais e funções de citocinas relevantes no sistema imune.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS

[18]FDG PET/CT – Tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada com flúor-18-fluodesoxiglicose

AUC – Área sob a curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC)

AVE – Acidente vascular encefálico

BNP – Peptídeo natriurético do tipo B

Células NK – Células *natural killer*

DAMPS – Receptores de reconhecimento de padrão molecular associado a danos

DCs – Células dendríticas

DCEI – Dispositivo cardíaco eletrônico implantável

ECOTE – Ecocardiograma transesofágico

ECOTT – Ecocardiograma transtorácico

EI – Endocardite infecciosa

EIHN – Endocardite infecciosa com hemoculturas negativas

ESC – *European Society of Cardiology*

EURO-ENDO – Registro Europeu de Endocardite Infecciosa de 2019

FGF básico – Fator de crescimento básico de fibroblastos

G-CSF – Fator estimulador de colônias granulocíticas

GM-CSF – Fator estimulador de colônias granulocíticas e macrofágicas

HACEK – *Haemophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, e *Kingella kingae*

HR – *Hazard ratio*

IC – Intervalo de confiança

IQ – Intervalo interquartil

IFN- γ – Interferon gama

IL – Interleucina

Ig – Imunoglobulina

IRA – Insuficiência renal aguda

OR – *Odds ratio*

PAMPs – Receptores de reconhecimento de padrão molecular associado ao patógeno

PCR – Proteína C reativa

PCT – Procalcitonina

PDGF – Fator de crescimento derivado de plaquetas

ROC – *Receiver Operating Characteristic*

RVN – Razão de verossimilhança negativa

RVP – Razão de verossimilhança positiva

SPECT/CT – Tomografia computadorizada por emissão de fóton único de glóbulos brancos

TCC – Tomografia computadorizada cardíaca

TGF- β – Fator de crescimento transformador beta

TNF – Fator de necrose tumoral

Tnp – Troponina

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS	16
1.1. Introdução	16
1.2. Antecedentes científicos	18
1.2.1. Endocardite infecciosa	168
1.2.2. A resposta imune e as citocinas	16
1.2.3. Citocina como marcador prognóstico na EI	48
1.3. Referências bibliográficas	51
2. OBJETIVOS	57
2.1. Objetivo geral	57
2.2. Objetivos específicos	57
3. MÉTODO	58
3.1. Desenho do estudo	58
3.2. Definição da amostra	60
3.3. Determinação dos biomarcadores	61
3.4. Análise estatística	61
4. ARTIGO	64
5. MATERIAL SUPLEMENTAR	89
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	92
7. APÊNDICES E ANEXOS	94

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1. Introdução

A endocardite infecciosa (EI) é caracterizada pela infecção do endocárdio e envolve especialmente válvulas cardíacas (nativas ou protéticas), ou dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI)¹. É considerada uma síndrome heterogênea com alta variabilidade de apresentações clínicas^{2,3}. A EI tem um impacto na saúde pública¹, em especial nos países em desenvolvimento⁴, sendo a quarta síndrome infecciosa letal mais comum, após sepse, pneumonia e abscesso intra-abdominal⁵.

A EI está relacionada a uma elevada morbimortalidade, e sua incidência e morbidade permanecem inalteradas – ou até em ascensão – apesar dos avanços nas estratégias diagnósticas e terapêuticas^{4,6,7}. A incidência estimada foi de 13,8 casos por 100.000 pessoas por ano em 2019^{1,2} e a doença está associada à perda de 1723,59 anos de vida ajustados por incapacidade devido às suas complicações², muitas das quais demandam rápido reconhecimento e intervenção cirúrgica^{2,5}. Em termos prognósticos, a mortalidade intra-hospitalar é de aproximadamente 22% e em cinco anos em torno de 45%^{7,8}.

Diversos fatores contribuem para a persistência de um prognóstico reservado na doença, incluindo o aumento da idade dos pacientes acometidos, o que se associa a um maior número de comorbidades^{4,9}. Além disso, observa-se uma mudança no perfil epidemiológico, com o aumento das infecções causadas por *Staphylococcus aureus*, infecções nosocomiais e um aumento no número de pacientes portadores de próteses ou dispositivos cardíacos, que estão mais suscetíveis a infecções relacionadas a esses materiais^{4,6,9,10}.

A multiplicidade de manifestações clínicas da EI guarda relação com grandes variações em seu curso clínico e prognóstico³. Alta hospitalar precoce e monitoramento ambulatorial são recomendados para pacientes estáveis com baixo risco de morte, enquanto estratégias intensivas, incluindo cirurgia cardíaca, podem ser consideradas para pacientes instáveis e de maior

gravidade¹¹.

A avaliação precisa do risco dos pacientes é necessária para que as decisões sejam tomadas de maneira eficaz e precisa¹¹. O aprofundamento no conhecimento da patogenia da doença permitiu uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na lesão tecidual, além da identificação de biomarcadores que se alteram na presença de infecções graves¹².

Durante o curso da EI, o endocárdio pode ser severamente danificado por toxinas de patógenos e mediadores da resposta inflamatória do hospedeiro¹². A inflamação aguda, causada pela liberação de enzimas proteolíticas e espécies reativas de oxigênio por fagócitos, contribui para lesões teciduais e degradação da matriz extracelular¹³. Esses fatores, somados ao recrutamento maciço de leucócitos e à ativação do sistema plasminogênico, favorecem o remodelamento tecidual e a destruição progressiva da válvula¹⁴. O resultado dessas reações é a vegetação séptica, que pode gerar embolizações ou formar abscessos, e a perfuração valvar, que cursa com insuficiência cardíaca aguda¹².

Além disso, alguns microrganismos desencadeiam liberação exacerbada de citocinas pró-inflamatórias e podem levar à "tempestade de citocinas", resultando em síndrome inflamatória sistêmica, choque vasoplégico e lesões orgânicas graves¹³. Dessa forma, muitas das manifestações e complicações da EI podem ser atribuídas à resposta inflamatória exacerbada do indivíduo acometido¹⁵.

As citocinas são proteínas produzidas por células linfoides específicas e por outros tipos celulares para estimular outras células na ativação e regulação da resposta imune¹⁵. Estudos anteriores demonstraram níveis elevados de citocinas inflamatórias nos pacientes com EI, especialmente naqueles que apresentaram desfechos adversos relacionados à doença¹⁶⁻²¹. Entretanto, pouco se sabe a respeito da predição dinâmica das citocinas baseada na resposta ao tratamento.

Presume-se que o reconhecimento de biomarcadores inflamatórios preditores de pior resposta do organismo possa levar à identificação mais precoce dos

indivíduos sob risco de morte ou complicações da EI. A estratificação do risco evolutivo poderá levar à atuação direcionada nos pacientes de maior risco, com um tratamento mais agressivo e cirurgia precoce, reduzindo, assim, sua morbimortalidade². O estudo direcionado das citocinas associadas a maior perfil de risco poderia levar também ao desenvolvimento de novos alvos terapêuticos no futuro²².

Dentro dessa perspectiva, torna-se necessário um maior conhecimento sobre a estratificação evolutiva de biomarcadores, tais como citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento e sua relação com morte e complicações relacionadas à EI durante a internação hospitalar.

1.2. Antecedentes científicos

1.2.1. Endocardite infecciosa

1.2.1.1. Estado da arte na endocardite infecciosa

O primeiro relato de uma doença da valva aórtica compatível com EI foi feito por Lazare Rivière em 1646²³. Em 1806, Jean-Nicolas Corvisart introduziu o termo "vegetação" ao descrever a endocardite da valva mitral. No entanto, o termo "endocardite" só foi adotado em 1835, quando Jean Baptiste Bouillaud nomeou o revestimento interno do coração como "endocárdio"^{23,24}. Um marco na compreensão moderna da EI foi a descrição de William Osler sobre a "endocardite maligna" em 1885, quando ele destacou, em suas palestras de Gulstonian, as grandes dificuldades diagnósticas da doença, muitas vezes consideradas intransponíveis^{23,24}. Posteriormente, em 1910, Emanuel Libman fez contribuições significativas à literatura sobre a microbiologia da doença ao revisar hemoculturas e identificar *Streptococcus viridans* em casos subagudos de endocardite bacteriana²³.

Embora a EI tenha sido descrita pela primeira vez há mais de 350 anos, há ainda um desafio monumental no diagnóstico e na condução dos pacientes devido às mudanças significativas ao longo do último século no que se refere

às características demográficas, fatores de risco e agentes etiológicos¹.

A epidemiologia da doença alterou substancialmente ao longo dos anos, com redução da prevalência de cardiopatia reumática nos países desenvolvidos e aumento proporcional de endocardites associadas a cuidados de saúde^{3,4,9,23}. Apesar disso, em países em desenvolvimento, há ainda um número considerável de EI por acometimento valvar reumático, apresentando-se com formas subclínicas e sendo causada geralmente por *Streptococcus* do grupo *viridans*^{3-6,9}. Por outro lado, em hospitais terciários e em países desenvolvidos, os pacientes frequentemente apresentam formas agudas provocadas por *S. aureus* relacionadas a procedimentos invasivos^{3-7,10}. A EI relacionada aos cuidados de saúde representa 25-30% nas coortes contemporâneas, afetando pacientes com idade mais avançada e maior número de comorbidades^{4,7,9,10}. Esse fator, atrelado a uma maior virulência da bactéria *S. aureus*, explica o prognóstico ainda desfavorável da doença^{5,6}.

O desenvolvimento da EI requer condições que predispõem a bacteremia, presença de fatores de risco cardíacos e/ou fragilidade da resposta imune do hospedeiro².

Em relação à porta de entrada de microrganismos, os locais mais frequentes de disseminação da infecção são pele, cavidade oral (procedimentos dentários), sistemas gastrointestinal ou geniturinário; inoculação direta em pessoas que injetam drogas, uso de cateteres ou qualquer punção vascular desprotegida; além de procedimentos diagnósticos e terapêuticos^{2,9}.

No que tange às condições cardíacas que predispõem colonização por bactérias, elas podem ser classificadas em grupos de alto e intermediário risco². As condições de alto risco são: EI prévia, válvulas protéticas, doença cardíaca congênita e dispositivos de assistência ventricular como terapia de destino. Já no grupo de risco intermediário estão os portadores de doença cardíaca reumática, doença valvar degenerativa, cardiomiopatia hipertrófica, DCEIs e anormalidades congênitas valvares como a válvula aórtica bicúspide².

Ademais, condições que afetam a competência imunológica do hospedeiro levam a uma maior susceptibilidade a infecções². Dessa forma, diabetes

mellitus, câncer²³, infecção por HIV, uso de terapias imunossupressoras e doença renal com necessidade de hemodiálise são considerados fatores de risco relevantes^{3,25}.

Na tentativa de combater tais estatísticas e lidar com a complexidade envolvida no gerenciamento da EI, a Diretriz da *European Society of Cardiology* (ESC) de EI² reforça a importância do *Endocarditis Team*, cujo objetivo é uma abordagem multidisciplinar para diagnóstico precoce, tratamento antimicrobiano uniforme e monitoramento preciso da doença e de suas complicações, além de tempo otimizado para intervenção cirúrgica. Essa equipe multidisciplinar deve incluir cardiologistas, cirurgiões cardiovasculares, especialistas em doenças infecciosas, microbiologistas, além de outros profissionais de saúde^{2,9,23}.

1.2.1.2. Patogenia

O endocárdio saudável é resistente à bacteremia causada por atividades diárias, como, por exemplo, a escovação dentária⁹. Após uma lesão endotelial cardíaca, há liberação de citocinas inflamatórias e de fatores teciduais, levando à formação de um trombo de plaquetas e fibrina que facilita a aderência bacteriana⁹. O trombo que se forma no endotélio danificado contém grandes quantidades de proteínas plasmáticas, como fibrinogênio, fibronectina, e células sanguíneas, incluindo hemácias, plaquetas e leucócitos, que participam tanto da coagulação quanto da fixação do patógeno^{6,14}.

O dano ao endotélio é causado por esclerose valvar, valvulite reumática ou por atividade bacteriana direta (particularmente de *S. aureus*). Proteínas de adesina, como a proteína de ligação à fibronectina e os fatores de aglomeração estafilocócicas A e B, são os mediadores bacterianos da adesão e os principais determinantes da patogenicidade^{6,9,26}. A colonização bacteriana desencadeia ciclos adicionais de lesão endotelial e deposição de trombo, formando uma vegetação infectada (Figura 1)²⁶. Proteases de patógenos e hospedeiros podem desestabilizar a vegetação que, em adição à função valvar turbulenta, promovem fenômenos embólicos⁶.

Alguns tipos de bactéria produzem biofilme, definido como agregados bacterianos em camadas contendo membrana de polissacarídeo e matriz proteica^{13,15}. Em biofilmes, microrganismos podem adaptar sua função e metabolismo, o que resulta na propagação da EI a partir da adesão bacteriana inicial³. A formação dos biofilmes pode levar a altas taxas de formação de abscessos e promover resistência antimicrobiana^{6,9}.

Portanto, as vegetações crescem por interações entre patógeno e mecanismos imunológicos inatos, que levam não só à fixação do microrganismo, como também de plaquetas, leucócitos e fatores de coagulação²⁶. A investigação dos mecanismos patogênicos poderá levar ao desenvolvimento de novas terapias a serem usadas no tratamento e prevenção da EI³.

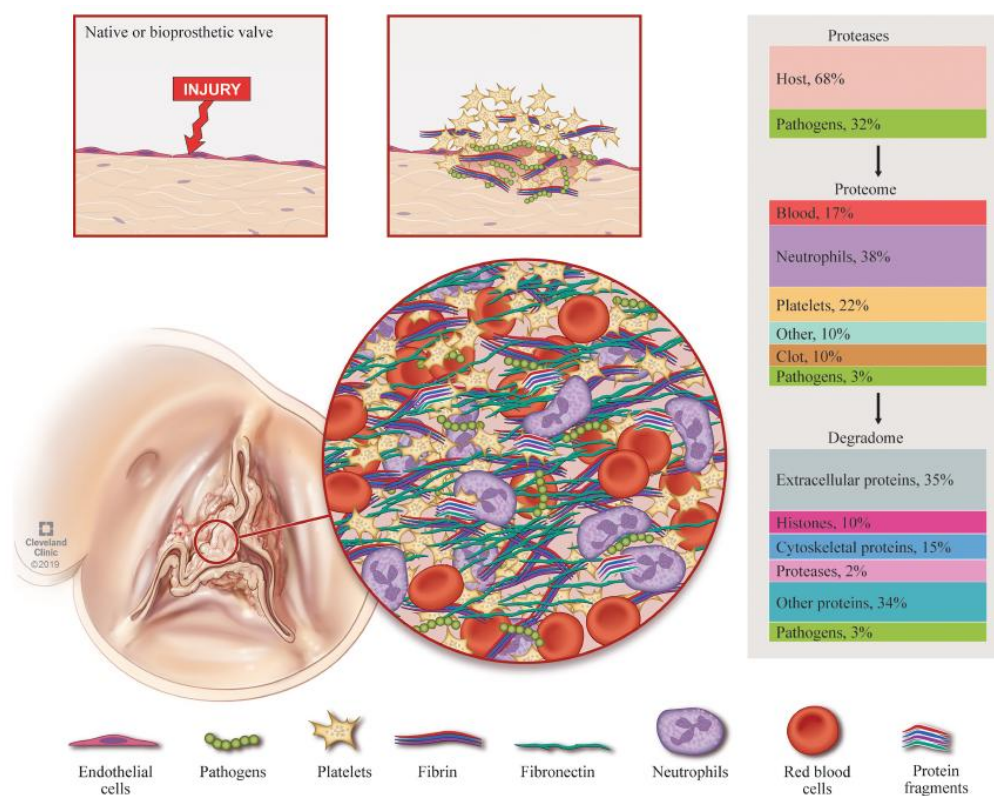


Figura 1: Formação do trombo. Valvas protéticas ou nativas sofrem lesão tecidual ou são infiltradas diretamente por bactérias, expondo componentes pró-trombogênicos e criando um ambiente que favorece a vegetação. A vegetação cresce por meio do conglomerado de patógenos circulantes, fibrina, fibronectina, células sanguíneas, além outros componentes. Fonte: Martin DR, *et al.* Proteomics identifies a convergent innate response to infective endocarditis and extensive proteolysis in vegetation components. JCI Insight, 2020.

1.2.1.3. Manifestações clínicas

A apresentação clínica da EI abrange um grande espectro de sintomas e é influenciada por diversos fatores, os quais incluem: virulência do microrganismo e persistência de bacteremia; extensão da destruição valvar e sequelas hemodinâmicas; extensão perivalvar da infecção; embolização séptica; e consequências dos complexos imunes circulantes e dos fatores imunopatológicos sistêmicos^{2,3,9}.

A EI pode se manifestar como aguda e rapidamente progressiva, mas também como subaguda ou crônica com febre baixa ou ausente e sintomas constitucionais que podem mimetizar outras doenças, como afecções reumatológicas ou neoplasias². Desse modo, a EI deve ser pesquisada em pessoas com febre, bacteremia persistente ou sepse de foco desconhecido, na presença de fatores de risco^{2,9}.

No Registro Europeu de Endocardite Infecciosa (EURO-ENDO) publicado em 2019, febre (77,7%), sopro cardíaco (64,5%) e insuficiência cardíaca (27,2%) foram as manifestações clínicas mais frequentemente encontradas, seguidas de embolizações (25,3%)⁴. Esplenomegalia e alterações cutâneas como petéquias e hemorragias em estilhaço são manifestações adicionais que podem corroborar com o diagnóstico^{2,3}.

Estigmas periféricos como os nódulos de Osler são atualmente observados com menos frequência, mas ainda podem ser encontrados em infecções graves por *S. aureus* e em casos de EI subaguda, causada principalmente por *Streptococcus* spp. Fenômenos vasculares e imunológicos, como hemorragias em estilhaços, manchas de Roth e glomerulonefrite ainda permanecem comuns^{2,4}. Manifestações atípicas de EI podem ser encontradas em idosos e imunossuprimidos².

A apresentação clínica de EI relacionada aos DCEIs é similar àquela dos pacientes com EI valvar, com febre, calafrios e fenômenos embólicos. Sinais de infecção na loja do dispositivo, tais como eritema, dor e secreção purulenta podem ou não estar presentes²⁵.

Em geral, a sensibilidade e a especificidade de qualquer sinal são baixas e o

diagnóstico de EI não deve ser excluído com base apenas no exame clínico^{2,3,9}. É necessário elevado índice de suspeição e baixo limiar de investigação de EI em pacientes de alto risco².

1.2.1.4. Exames laboratoriais

Na avaliação laboratorial dos pacientes com EI, podem ser encontradas anormalidades no hemograma, tais como anemia normocítica e normocrômica, leucocitose com desvio para a esquerda (50-60% dos casos), leucopenia e trombocitopenia (10%), sendo os dois últimos preditores de desfechos adversos³. Além disso, 60% dos pacientes com EI possuem marcadores inflamatórios elevados, tais como proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação³.

Elevação nova da creatinina (10-30% dos pacientes) pode estar relacionada com hipoperfusão tecidual da sepse, insuficiência cardíaca, infarto embólico renal, glomerulonefrite mediada por imunocomplexos e toxicidade da antibioticoterapia e dos agentes de contraste usados em estudos radiológicos³. Já os marcadores de disfunção orgânica, tais como lactato, bilirrubinas, peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e troponina (Tnp) podem estar alterados nos casos mais severos^{2,3}.

Dentre os exames imunológicos, o fator reumatoide pode estar aumentado (5%)⁹, o complemento sérico reduzido e a análise de urina evidenciar hematúria, proteinúria e cilindros leucocitários e hemáticos, sugerindo glomerulonefrite mediada por imunocomplexos³.

Diante da complexa fisiopatologia dos processos pró e anti-inflamatórios, reações humorais e celulares e anormalidades circulatórias e de órgãos envolvidos na EI, diversos marcadores foram estudados para diagnóstico e prognóstico na EI². Para diagnóstico, é necessário ter um teste sensível, de fácil acesso e baixo custo para confirmar a doença antes que os resultados da hemocultura estejam disponíveis²⁷.

A procalcitonina (PCT) é um precursor da calcitonina, apresenta elevação em infecções bacterianas sistêmicas e reduz com antibioticoterapia²⁷. Em uma

metanálise incluindo 1006 pacientes com suspeita EI, a PCT apresentou área sob a curva da *Receiver Operating Characteristic* (em inglês *area under ROC curve* – AUC) para diagnóstico de EI de 0,77 (intervalo de confiança - IC 95%: 0,73-0,8), com sensibilidade e especificidade combinadas de 0,64 (IC 95%: 0,52-0,74) e 0,73 (IC 95%: 0,58-0,84), respectivamente. A razão de verossimilhança positiva (RVP) foi de 2,35 (IC 95%: 1,4-3,95) e a razão de verossimilhança negativa (RVN) de 0,64 (IC 95%: 0,32-0,73)²⁸. Dessa forma, apesar da promessa inicial, os ensaios de PCT possuem baixa confiabilidade. O teste não é sensível nem específico para o diagnóstico de EI e, portanto, não pode ser usado como triagem ou ferramenta de exclusão^{27,28}.

A PCR mostrou precisão um pouco melhor no diagnóstico de EI, mas ainda com baixa acurácia²⁷. Na mesma metanálise, a AUC foi de 0,8 (IC 95%: 0,77-0,84), com sensibilidade e especificidade combinadas de 0,75 (IC 95%: 0,62-0,85) e 0,73 (IC 95%: 0,61-0,82), respectivamente. A RVP encontrada foi de 2,81 (IC 95%: 1,7-4,65) e RVN de 0,34 (IC 95%: 0,19-0,6). Dessa forma, a RVP não é suficiente para confirmação diagnóstica, mas a RVN é moderada para exclusão de EI²⁸.

Apesar de os biomarcadores não serem suficientemente acurados para no diagnóstico da EI^{28,29}, eles possuem papel de auxiliar na estratificação do risco inicial e no monitoramento à resposta da terapia antibiótica^{2,30,31}.

O valor elevado de PCR nos primeiros três dias da admissão mostrou ser um preditor independente para desfechos adversos, incluindo risco de eventos embólicos, intervenção cirúrgica e mortalidade intra-hospitalar^{27,31}. Já a PCT manteve-se elevada em infecções descontroladas, auxiliando na decisão de cirurgia cardíaca em conjunto com os critérios tradicionais³².

Os marcadores BNP e NT-pro-BNP são indicadores de disfunção cardíaca, enquanto a Tpn sérica reflete injúria miocárdica³. Tais exames podem estar aumentados em consequência ao estresse cardíaco, tais como insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, abscesso e choque séptico, sendo associados a um pior prognóstico^{2,3,33}.

No estudo de Kahveci *et al.*, o NT-pro-BNP foi o único marcador que mostrou

ser preditor independente do desfecho primário morte intra-hospitalar e cirurgia cardíaca precoce, com [*hazard ratio* (HR) = 1,5 IC 95%: 1,2-1,9, $p < 0,001$]. Apesar da baixa taxa de eventos no estudo, a combinação do NT-pro-BNP com a Tnp mostrou um valor incremental para estratificação do risco. Todos os pacientes que apresentaram NT-pro-BNP $> 1500 \text{ pg/mL}$ e Tnp $\geq 0,03 \text{ ng/mL}$ à admissão apresentaram o desfecho primário, enquanto os que obtiveram marcadores com valor inferior ao ponto de corte sobreviveram³³.

Já a coorte de Siciliano *et al.* acompanhou a concentração de biomarcadores inflamatórios no dia da admissão e no sétimo dia de antibioticoterapia para predição de mortalidade intra-hospitalar. No dia zero, a AUC dos marcadores com melhor acurácia foram: Tpn 0,812 (IC 95%: 0,7-0,92), IL-6 0,734 (IC 95%: 0,63-0,84) e BNP 0,727 (IC 95%: 0,6-0,85). Já no sétimo dia, a AUC dos que melhor predisseram o desfecho foram, respectivamente: BNP 0,823 (IC 95%: 0,69-0,96), Tpn 0,814 (IC 95%: 0,67-0,96), PCT 0,802 (IC 95%: 0,63-0,98) e PCR 0,759 (IC 95%: 0,62-0,9)³⁰.

Apesar de os marcadores citados serem utilizados com frequência para diagnóstico e prognóstico, eles possuem especificidade limitada e, assim, faz-se necessária investigação de biomarcadores mais precisos para identificação de pacientes com EI complicada^{16,34}.

1.2.1.5. Microbiologia

Ainda que tenham ocorrido mudanças na prevalência dos agentes causadores da EI nos últimos anos, a distribuição global dos microrganismos manteve-se com os cocos gram-positivos ocupando a principal posição^{3,9,10}. Cerca de 80–90% das EI são causadas por cocos gram-positivos dos gêneros *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Enterococcus*. Dentre esses patógenos, *S. aureus* é a bactéria causadora mais frequentemente isolada, sendo responsável por até 30% dos casos de infecção em países desenvolvidos^{2,4,6,9,10}.

Na coorte EURO-ENDO, as culturas foram positivas em 79% dos pacientes (21% de EI com hemoculturas negativas). Dentre os microrganismos mais

frequentemente encontrados foram *Staphylococcus* (44% dos casos), *Streptococcus* orais (12,4%), *Enterococcus* (15,8%) e *S. gallolyticus* (6.6%)⁴.

Em relação aos *S. aureus*, os principais indivíduos afetados são os que apresentam exposição aos cuidados de saúde, como hemodiálise, cateter venoso e DCEIs, além dos pacientes com uso de drogas injetáveis. O *S. aureus* pode acometer valvas nativas ou protéticas e cursa com apresentação aguda e com manifestações tóxicas sistêmicas proeminentes^{3,6,9}.

A família dos *Staphylococcus* coagulase-negativos, que inclui espécies como *S. epidermidis*, *S. lugdunensis* e *S. capitis*, destaca-se como um grupo de bactérias comensais da pele. Esses microrganismos frequentemente acometem pacientes com cateteres e dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEIs), sendo os principais patógenos associados à EI precoce de valva protética. Assim como *S. aureus*, possuem a capacidade de formar biofilmes e causar embolizações sépticas, embora, em geral, apresentem maior resistência à terapia antimicrobiana^{3,6,9}.

Em países de baixa renda, os *Streptococcus*, especialmente o *S. viridans*, são ainda os principais causadores de EI adquirida na comunidade. O *S. viridans* guarda relação direta com a febre reumática, sendo normalmente encontrado na flora da mucosa oral humana. Cursa com quadro clínico subagudo de EI, com febrícula, sudorese noturna e astenia³. Há também os *Streptococcus* do grupo D (como o *S. gallolyticus*), cuja porta de entrada costuma ser gastrointestinal, podendo estar relacionados a tumor colônico subjacente^{3,6,9}.

Já os *Enterococcus* geralmente têm como fonte de bacteremia afecções geniturinárias ou uso de cateteres venosos centrais, sendo encontrados em pacientes idosos ou gravemente enfermos³. O tipo mais comum é o *E. faecalis*, porém quando o acometimento é por *E. faecium* cursa com alta resistência a vancomicina, ampicilina e a aminoglicosídeos, o que leva à dificuldade de erradicação apenas com antibioticoterapia^{6,9}.

O restante das causas de EI é representado por uma mistura de bactérias fastidiosas (como o grupo conhecido com o mnemônico HACEK, composto por *Haemophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium*

hominis, *Eikenella corrodens*, e *Kingella kingae*), bactérias zoonóticas (por exemplo, *Coxiella burnetii*, *Brucella* e *Bartonella*) e fungos (*Candida* spp. e *Aspergillus* spp.)^{2,6}. Há também casos de bacilos gram-negativos aeróbios, geralmente associados ao cuidado de saúde, sendo uma causa importante de sepse por EI³.

Define-se EI com hemoculturas negativas (EIHN) aquela que não apresenta crescimento de microrganismos nos métodos tradicionais de hemocultura³. Essa condição deve-se ao uso prévio de antibioticoterapia, à infecção por microrganismos que crescem lentamente (como os gram-negativos do grupo HACEK) ou ao acometimento por patógenos que são encontrados em métodos não usuais de culturas (por exemplo, fungos)^{2,3}.

A depender da epidemiologia local, testes sorológicos para *C. burnetii*, *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella* spp. e *Legionella pneumophila* devem ser realizados, além de ensaios específicos de reação em cadeia da polimerase para *Tropheryma whipplei*, *Bartonella* spp. e fungos do sangue e do tecido³.

Novas técnicas baseadas em ensaios genéticos têm surgido para aumentar a sensibilidade no diagnóstico de EIHN^{3,35}. *Amplicon* e sequenciamento metagenômico livre de hipóteses são testes rápidos e eficazes, produzindo resultados em 24-48 horas após o início de um ensaio, mas com a desvantagem de possuírem custo elevado. Embora a utilização do *amplicon* ou do sequenciamento metagenômico em pacientes com EIHN ainda necessite de mais estudos, na atualização dos Critérios de Duke de 2023 foi proposto que a positividade do teste seja incorporada como um Critério Maior de Duke, comparável ao imunoensaio ou à reação em cadeia da polimerase^{2,35}.

1.2.1.6. Exames de imagem

A demonstração de envolvimento endocárdico com presença de vegetações, extensão perivalvar da infecção ou alteração da integridade de uma valva nativa ou protética é considerada como Critério Maior de Duke para o diagnóstico de EI^{2,3}.

O ecocardiograma deve ser a primeira ferramenta diagnóstica por imagem tanto na EI valvar, quanto na EI por DCEIs^{2,25}. O ecocardiograma transtorácico (ECOTT) apresenta sensibilidade em torno de 75% e especificidade de 90% para valvas nativas^{3,9} e sensibilidade inferior a 50% para próteses valvares. Já o ecocardiograma transesofágico (ECOTE) resolve potenciais limitações do ECOTT, tais como janela corporal, doença pulmonar e interferência acústica, sendo mais acurado, especialmente em casos de próteses valvares^{2,3}. O ECOTE apresenta sensibilidade e especificidade acima de 90% para valvas nativas e, para valvas protéticas, sensibilidade de 80-95% e especificidade maior que 90%³.

Os achados ecocardiográficos também possuem implicações prognósticas, auxiliando no acompanhamento do paciente durante a terapia antimicrobiana². São causas de complicações locais pela EI a insuficiência valvar, que inclui perfuração, prolapso, *flail* ou deiscência de válvula protética, e a extensão perivalvular da infecção, que engloba abscesso, pseudoaneurisma e fístula. Em ambos os casos, a correção cirúrgica é mandatória^{2,5}.

O tamanho da vegetação ao ecocardiograma, definido como comprimento máximo da vegetação, é uma medida essencial que também orienta na tomada de decisão cirúrgica² e possui implicação prognóstica^{36,37}. Valores acima de 10 mm em seu maior eixo predizem de maneira independente o risco de embolização^{2,3}. A coorte de Nunes *et al.* evidenciou que o tamanho da vegetação ao diagnóstico de EI também é um fator de risco independente para morte intra-hospitalar [*odds ratio* (OR) = 1,15, IC 95%: 1,03–1,28]³⁶. Um resultado semelhante foi encontrado em outro estudo de Nunes *et al.*, no qual o tamanho da vegetação acima de 13mm se mostrou como o único preditor independente de morte intra-hospitalar na análise multivariada (HR = 1,05, IC 95%: 1,003–1,110)³⁷.

Em alguns cenários clínicos, outras modalidades de imagem são necessárias para confirmar ou excluir o diagnóstico de EI, para caracterizar a extensão das lesões cardíacas e para diagnosticar complicações². Métodos como tomografia computadorizada cardíaca (TCC) e a tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada (PET/CT) com flúor-18-fluodesoxiglicose

([18F]FDG) têm ganhado importância, sendo considerados como Grau de Recomendação I na atual diretriz da ESC de 2023².

A TCC é recomendada para valvas nativas ou protéticas quando o ECOTE não é conclusivo ou factível. Esse exame mostrou maior acurácia para diagnóstico nos casos de próteses valvares ou de complicações perivalvares, no entanto, o ECOTE continua sendo superior para detecção de lesões valvares, especialmente em vegetações menores que 10 mm².

O [18F]FDG PET/CT tem se destacado na detecção de EI em DCEIs e próteses valvares, visto que a sensibilidade do ECOTE mostra-se menor nesses pacientes^{2,25}. Uma metanálise envolvendo 13 estudos com [18F]FDG PET/CT evidenciou uma sensibilidade e especificidade combinadas de 76,8% (IC 95%: 71,8-81,4%, $p < 0,01$) e 77,9% (IC 95%: 71,9%-83,2%, $p < 0,01$) respectivamente para diagnóstico de EI. Já para EI relacionada a valvas protéticas, o exame apresentou sensibilidade e especificidade combinadas de 80,5% (IC 95%: 74-86%, $p < 0,01$) e 73,1% (IC 95%: 63,8%-81,2%, $p < 0,01$), respectivamente. Dessa forma, o [18F]FDG PET/CT se mostrou útil como ferramenta auxiliar no diagnóstico de casos difíceis de EI, particularmente quando envolvem próteses valvares³⁸.

Outros métodos de imagem incluem o eletrocardiograma, que em geral apresenta sinais inespecíficos, mas pode indicar extensão perivalvar de infecção em casos de bloqueio atrioventricular novo, graças à proximidade entre o nó atrioventricular e a inserção do folheto da valva tricúspide, a raiz da aorta e o anel mitral^{2,3}. Já a ressonância magnética cardíaca fornece avaliação espacial da anatomia valvar e de complicações cardíacas, mas seu papel é inferior ao de outros exames, como a TCC². Há também a tomografia computadorizada por emissão de fóton único SPECT/CT de glóbulos brancos, uma técnica de imagem nuclear alternativa para o diagnóstico de IE, quando [18F]FDG PET/CT não está disponível ou não há experiência com o método².

1.2.1.7. Diagnóstico

Os Critérios de Duke representaram um marco na compreensão da EI,

promovendo investigações que transformaram o diagnóstico e o manejo da doença²³.

Os Critérios de Duke foram propostos em 1994 e, devido à crescente popularidade do ECOTE e à baixa especificidade dos critérios em contextos como a EI causada por *C. burnetii* (febre Q), foram revisados e modificados no ano 2000³⁵. Apesar de apresentarem uma especificidade superior a 90%, os Critérios de Duke Modificados ainda careciam de sensibilidade, em torno de 80%^{3,35}. Em 2015, a ESC propôs mudanças nos Critérios de Duke Modificados³⁹, no entanto, avanços recentes exigiam modificações adicionais.

Desde a adoção dos Critérios de Duke, a microbiologia, a epidemiologia e o tratamento da EI evoluíram significativamente³⁵. Por exemplo, DCEIs agora estão associados a pelo menos 10% dos casos contemporâneos de EI, representando um fator de risco significativo para infecção³⁵. Novas ferramentas microbiológicas têm expandido a detecção de agentes etiológicos da EI, incluindo imunoenaios enzimáticos para espécies de *Bartonella*, reação em cadeia de polimerase, sequenciamento de *amplicon*/metagenômico e hibridização *in situ*. Além disso, o advento da [18]FDG PET/CT e da TCC levaram a um impacto significativo no aumento da detecção de imagens sugestivas de EI em pacientes com ECOTE negativos, especialmente nos casos de DCEIs e válvulas protéticas².

Reconhecendo essas mudanças, em 2023, a Sociedade Internacional de Doenças Infecciosas Cardiovasculares publicou o *2023 Duke-ISCVID Criteria*³⁵. Essa atualização proporcionou ganho substancial na sensibilidade diagnóstica, mantendo a elevada especificidade dos Critérios de Duke Modificados.

Quadro 1- Critérios de Duke Modificados atualizados em 2023:

1. Critérios Maiores

<p>1.1. Hemoculturas positivas para EI</p>	<p>a) Microrganismos que tipicamente causam EI em duas ou mais hemoculturas separadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estreptococos orais, <i>Streptococcus gallolyticus</i>, grupo HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Enterococcus faecalis</i>. <p>b) Microrganismos consistentes com EI em hemoculturas persistentemente positivas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duas ou mais hemoculturas positivas de amostras de sangue coletadas com intervalo acima de 12 horas. • Três hemoculturas ou a maioria delas se quatro ou mais hemoculturas coletadas separadamente (com a primeira e a última amostras coletadas com intervalo maior ou igual a uma hora). <p>c) Uma cultura positiva para <i>Coxiella burnetii</i> ou anticorpos IgG com títulos acima de 1:800.</p>
<p>1.2. Imagem positiva para EI</p>	<p>Lesões anatômicas ou metabólicas valvares, perivalvares, paraprotéticas ou de corpo estranho com características de EI detectadas por qualquer uma das seguintes técnicas de imagem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiograma (transtorácico ou transesofágico); • Tomografia computadorizada cardíaca; • [18]FDG PET/CT; • SPECT/CT de glóbulos brancos.
<p>2. Critérios Menores</p>	
<p>2.1. Condição predisponente</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Condições cardíacas predisponentes de alto, intermediário risco ou uso de drogas endovenosas injetáveis
<p>2.2. Febre</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Definida como temperatura acima de 38°C

<p>2.3. Fenômenos vasculares embólicos (incluindo casos assintomáticos detectados apenas em exames de imagem)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Êmbolos / infartos e abscessos (sistêmicos ou pulmonares); • Complicações sépticas osteoarticulares hematogênicas (por exemplo, espondilodiscite); • Aneurismas infecciosos ou micóticos (embolização para o <i>vasa vasorum</i> de artérias cerebrais, levando à fragilidade e posterior ruptura do vaso); • AVE isquêmico ou hemorrágico; • Hemorragias conjuntivais; • Lesões de Janeway (máculas hemorrágicas indolores com predileção para palma das mãos e planta dos pés, sequelas de embolização séptica).
<p>2.4. Fenômenos imunológicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonefrite; • Nódulos de Osler (lesões nodulares eritematosas geralmente localizadas nas polpas dos dedos das mãos e dos pés, resultado da deposição de imunocomplexos circulantes e vasculite local); • Manchas de Roth (hemorragias retinianas com centro pálido de fibrina, também relacionada à vasculite por imunocomplexos) • Fator reumatoide positivo.
<p>2.5. Evidências microbiológicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Culturas positivas que não preenchem os critérios maiores; • Evidência sorológica de infecção ativa por microrganismo consistente com EI.
Classificação da EI	
<p>EI definitiva</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dois critérios maiores; • Um critério maior e pelo menos três menores; • Cinco critérios menores.
<p>EI possível</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Um critério maior e um ou dois menores; • Três ou quatro critérios menores.
<p>EI rejeitada</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ausência de critérios suficientes para EI definitiva ou possível, independentemente de haver ou não outro diagnóstico alternativo.

Legenda: [18]FDG PET/CT: Tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada com flúor-18-fluodesoxiglicose; AVE: acidente vascular encefálico; EI: endocardite infecciosa; HACEK: *Haemophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, e *Kingella kingae*; SPECT/CT: Tomografia computadorizada por emissão de fóton único de glóbulos brancos. Fonte: Adaptado de Delgado V, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis, Eur Heart J, 2023; e Fowler VG, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria, Clin Infect Dis, 2023.

1.2.1.8. Manejo

O objetivo principal do tratamento com antibióticos é erradicar a infecção, incluindo a esterilização de vegetações⁵, devendo ser iniciado imediatamente após as coletas de hemoculturas nos casos de alta suspeição de EI^{2,3,9}. A terapia antimicrobiana deve ser parenteral (pelo menos inicialmente), prolongada e bactericida^{2,5}. Os regimes antibióticos empíricos são baseados em diretrizes, no entanto, o envolvimento de microbiologistas locais é fortemente recomendado⁹.

Desafios no tratamento antimicrobiano incluem a alta densidade bacteriana local, a atividade metabólica bacteriana reduzida no interior de biofilmes e a imunidade prejudicada do hospedeiro⁵. O envolvimento do *Endocarditis Team* é fundamental na tomada de decisão sobre o esquema antimicrobiano e a indicação cirúrgica, além de auxiliar no manejo de complicações^{2,5,9,23}.

A cirurgia cardíaca na EI tem como base erradicação da infecção e reconstrução da anatomia cardíaca⁹, sendo indicada principalmente em três situações: insuficiência cardíaca, infecção descontrolada e prevenção de embolização séptica². A coorte EURO-ENDO evidenciou uma taxa de cirurgia cardíaca de 51,2% em pacientes hospitalizados, sendo indicadas por complicações infecciosas em 64,2% dos casos, hemodinâmicas em 46,3% e embólicas em 32,1%. A taxa de complicações infecciosas nessa coorte foi superior àquelas dos demais estudos, provavelmente por uma proporção maior de próteses valvares com extensão perivalvar da infecção⁴.

A metanálise de Narayanan *et al.* que engloba 21 estudos mostrou que a realização de cirurgia cardíaca nos primeiros sete dias após o diagnóstico (precoce) comparada com oito a vinte dias (convencional) foi superior em reduzir mortalidade por todas as causas, com OR = 0,61 (IC 95%: 0,39-0,96), assim como mostrou benefícios a longo prazo⁴⁰. Tal resultado foi reforçado pela metanálise de Liang *et al.*, com redução de morte intra-hospitalar e de morte em seis meses para cirurgia antes do término da terapia antimicrobiana [OR = 0,57 (IC 95%: 0,42-0,77) e OR = 0,57 (IC 95% 0,43-0,77), respectivamente]⁴¹.

Apesar do alto risco cirúrgico apresentado pelos pacientes com EI, as

evidências atuais indicam que, quando realizada de forma adequada e no momento correto, a cirurgia pode proporcionar um aumento na sobrevivência de até 20% no primeiro ano². A curva de Kaplan-Meier revelou, na coorte EURO-ENDO, um bom prognóstico tanto para pacientes que não necessitaram de intervenção cirúrgica quanto para aqueles que foram submetidos à cirurgia conforme as recomendações das diretrizes, com resultados comparáveis entre os dois grupos. Por outro lado, pacientes em que a cirurgia foi indicada, mas não realizada, apresentaram uma mortalidade significativamente maior⁴. Esses achados destacam a importância de uma abordagem precoce e agressiva em pacientes que desenvolvem complicações associadas à EI^{2,4}.

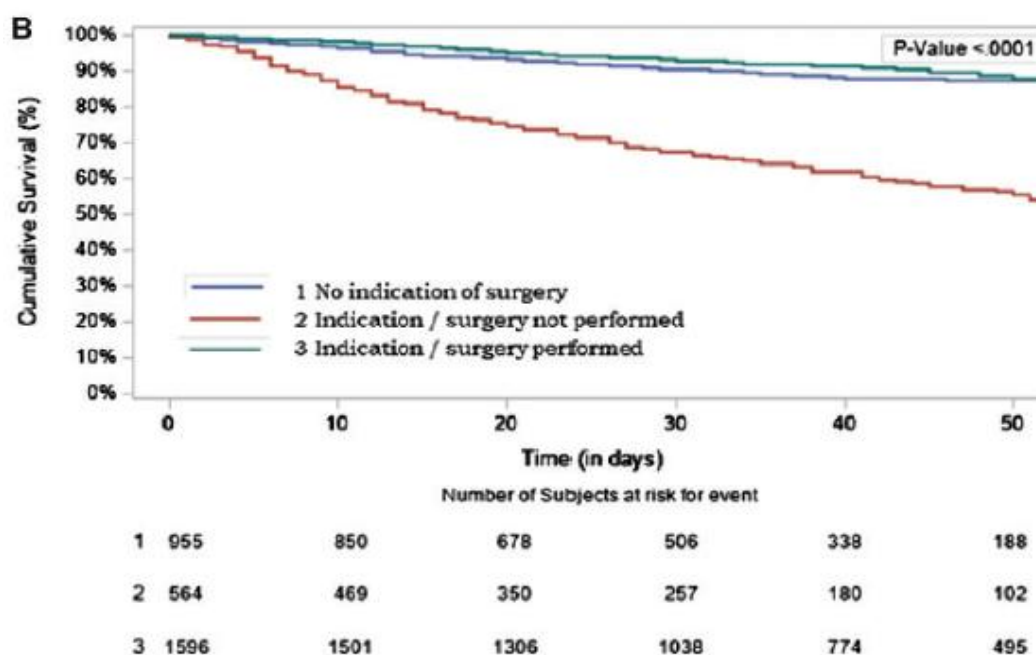


Figura 2 – Curvas de sobrevivência dos pacientes com EI. Pacientes que não necessitaram intervenção cirúrgica cardíaca (linha azul), dos que a cirurgia foi indicada e realizada (linha verde) e dos que a cirurgia foi indicada, mas não foi realizada (linha vermelha). Fonte: Habib G, *et al.* Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO registry: a prospective cohort study. Eur Heart J. 2019.

1.2.1.9. Complicações

As principais complicações na EI podem ser resumidas em:

Insuficiência cardíaca: com prevalência nas coortes entre 19-73%, é a complicação mais comum e está associada de maneira independente com morte intra-hospitalar e em um ano, sendo o tratamento cirúrgico o único eficaz e com melhora da sobrevida². É causada principalmente por perfuração, ruptura do folheto valvar ou de cordoalha, levando a uma regurgitação valvar nova ou piora da preexistente e, subsequentemente, à insuficiência cardíaca aguda^{2,3}. Até metade dos pacientes com insuficiência cardíaca aguda desenvolve choque cardiogênico dentro de 72h da admissão, sendo que o choque cardiogênico pode ser a primeira apresentação da EI em até 5% dos casos².

Infecção não-controlada: uma das complicações mais comuns da EI, necessitando tratamento cirúrgico, visto que apenas antimicrobianos não são suficientes para erradicar a infecção. É definida como: infecção persistente ou sepse apesar da terapia antibiótica; infecção localmente não controlada; ou infecção por microrganismos resistentes ou muito virulentos².

- Infecção persistente: febre e hemoculturas persistentemente positivas após sete dias de tratamento antibiótico apropriado. Importante excluir de fontes extra cardíacas de infecção, flebites e reações adversas a antibióticos^{2,3}.
- Infecção localmente não-controlada: aumento do tamanho da vegetação, formação de abscessos, pseudoaneurismas, fístulas e bloqueio atrioventricular novo².
- Infecção por microrganismos resistentes ou virulentos: infecções por fungos, bactérias gram-negativas não HACEK e bactérias multirresistentes, como *S. aureus* resistentes à meticilina e *Enterococcus* resistentes à vancomicina².
- Choque séptico: pode acometer 5-10% dos pacientes e cursa com alta morbimortalidade. Seus fatores de risco incluem infecções por *S. aureus* e bactérias gram-negativas aeróbicas, bacteremia persistente, infecção

nosocomial, insuficiência renal aguda (IRA), diabetes *mellitus*, embolização cerebral e grandes vegetações².

Embolizações: acometem de 20-50% dos pacientes, sendo o risco 10 a 20 vezes maior no início da terapia antimicrobiana em comparação com o período após duas semanas do início do tratamento². O cérebro e o baço são os locais mais frequentes de embolia na EI do coração esquerdo, enquanto a embolia pulmonar é mais comum em EI de tricúspide e de DCEIs². A cirurgia está geralmente recomendada na presença de vegetações móveis e de grandes dimensões (maior ou igual a 10 mm), particularmente após um evento embólico que ocorreu durante o tratamento com antibioticoterapia adequada³.

Manifestações neurológicas: complicações sintomáticas ocorrem em até 35% dos pacientes, enquanto as silenciosas em até 80% dos pacientes². O acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico e o ataque isquêmico transitório são as apresentações mais comuns^{2,3}. Outras manifestações incluem o AVE hemorrágico (intracerebral, subaracnóideia), meningite, abscesso cerebral, encefalopatia e aneurismas infecciosos. A EI por *S. aureus* é mais frequentemente associada a complicações neurológicas em comparação com a EI causada por outros microrganismos².

Insuficiência renal aguda (IRA): acomete até 18% dos pacientes⁴ e possui etiologia multifatorial: glomerulonefrite por imunocomplexos, infarto renal por êmbolos sépticos; comprometimento hemodinâmico com sepse ou insuficiência cardíaca, nefrotoxicidade de antibióticos e contraste utilizado em exames de imagem. A IRA está associada ao aumento da morbimortalidade, bem como do tempo de hospitalização².

1.2.1.10. Prognóstico

Apesar de avanços significativos, mais de um terço dos pacientes afetados por EI morre no primeiro ano após a hospitalização⁴². Em diversas coortes foram analisados preditores de mortalidade intra-hospitalar e a longo prazo na EI^{4,9,10,42,43}.

No EURO-ENDO, os preditores de morte intra-hospitalar pela análise

multivariada foram um alto número de comorbidades (índice de Charlson elevado), creatinina acima de 2 mg/dL, insuficiência cardíaca, tamanho da vegetação maior que 10 mm, AVE^{4,42} e falha na realização de cirurgia apesar de indicação pela diretriz⁴. Outros preditores de morte citados em estudos são idade avançada, EI de válvula protética, complicação perivalvar^{9,10}, infecção por *S. aureus*^{9,43} diabetes *mellitus*, eventos embólicos e APACHE II score elevado⁴³.

Em EI relacionada a DCEIs, pacientes que não têm remoção completa do dispositivo, particularmente por serem muito frágeis, apresentam mortalidade muito elevada²⁵. Não está claro na literatura se a mortalidade elevada nas EI por DCEIs é devido à infecção em si ou à presença de múltiplas comorbidades em pacientes que desenvolvem infecção por DCEIs (por exemplo, insuficiência cardíaca, doença renal, uso de corticosteroides e diabetes)²⁵.

Com o objetivo de determinar fatores de pior prognóstico em diferentes momentos da internação, no estudo de Sy *et al.* foram avaliados pacientes com EI em dois centros (coortes de derivação e validação) e identificados preditores independentes de mortalidade em seis meses no 1º, 8º e 15º dia de hospitalização. Na análise multivariada, número elevado de comorbidades, insuficiência cardíaca e trombocitopenia foram preditores independentes nos três momentos. Já idade avançada, taquicardia e IRA previram o desfecho no 1º dia, enquanto eventos embólicos graves e IRA no dia 8º dia. A mortalidade em seis meses foi de 2,4% em pacientes considerados de baixo risco nos três tempos e de 78,2% em pacientes classificados como de alto risco em qualquer avaliação¹¹.

A estratificação de risco individualizada pode ser alcançada por meio da integração de escores clínicos, achados em exames de imagem e resultados de biomarcadores⁹. O desenvolvimento de um modelo integrado e dinâmico é fundamental para prever o risco de morte e complicações durante a internação, melhorando o gerenciamento clínico dos pacientes com IE¹¹.

1.2.2. A resposta imune e as citocinas

A resposta imune é definida como reação a microrganismos e moléculas reconhecidas como estranhas, independentemente da consequência fisiológica ou patológica de tal reação^{13,15}. As células do sistema imune podem interagir umas com as outras e com outras células do hospedeiro por meio de citocinas^{13,44}.

As citocinas são proteínas secretadas pelas células do sistema imune que regulam e coordenam as respostas imunes inata e adaptativa. Elas desempenham papéis essenciais, como promover o crescimento e a diferenciação de células, ativar funções efetoras de linfócitos e fagócitos e direcionar o movimento celular. As quimiocinas são um subgrupo importante de citocinas especializado na regulação da migração celular¹³. Já os fatores de crescimento são citocinas que promovem ou inibem o crescimento celular, estando diretamente relacionados à inflamação sistêmica e ao processo de cicatrização^{16,45}. Dada sua relevância na resposta imune, as citocinas têm sido alvos estratégicos no desenvolvimento de fármacos eficazes para o tratamento de doenças que afetam o sistema imunológico¹³.

1.2.2.1. Resposta imune inata

O sistema imune inato fornece a primeira linha de defesa do hospedeiro contra os microrganismos, antes das respostas imunes adaptativas terem tempo suficiente de se desenvolver^{13,15,44}.

A resposta imune inata envolve diversos componentes que atuam de maneira coordenada para prevenir e combater infecções. As superfícies epiteliais funcionam como barreiras físicas que impedem a entrada de patógenos. Células sentinela, como macrófagos, células dendríticas (DCs) e mastócitos, desempenham papel crucial na detecção de microrganismos que atravessam os epitélios, iniciando as respostas do hospedeiro^{13,15}.

Além disso, leucócitos, incluindo neutrófilos, macrófagos derivados de monócitos, células *natural killer* (NK) e outros, migram para os tecidos

infectados, onde eliminam os microrganismos invasores. As proteínas plasmáticas, como as do sistema complemento, têm funções essenciais no recrutamento de fagócitos para os locais de infecção, na opsonização e na destruição dos patógenos¹³.

O sistema imune inato utiliza receptores que reconhecem padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), características essenciais à sobrevivência dos microrganismos, mas ausentes nas células dos mamíferos. Além disso, esses receptores detectam moléculas associadas a dano celular (DAMPs), produzidas pelo hospedeiro em situações de lesão ou estresse celular. Entre esses receptores, os *Toll-like receptors* (TLRs) se destacam como a família mais importante. Localizados tanto na superfície celular quanto nos endossomos, os TLRs reconhecem uma ampla gama de ligantes, incluindo componentes da parede celular bacteriana e ácidos nucleicos de origem microbiana, desempenhando papel crucial na ativação das respostas imunes inatas^{13,44}.

O principal meio utilizado pelo sistema imune inato para lidar com infecções e lesões teciduais é por indução de inflamação aguda. Esse processo consiste no acúmulo de leucócitos, proteínas plasmáticas (como complemento, anticorpos e reagentes de fase aguda, incluindo PCR) e líquido derivado do sangue no sítio de infecção. A inflamação aguda se desenvolve rapidamente, em questão de minutos a horas, e pode durar dias. No entanto, quando a infecção não é eliminada ou a lesão persiste, ocorre a transição para a inflamação crônica. Esse estado é caracterizado pelo recrutamento contínuo de monócitos e linfócitos, resultando em remodelamento tecidual, angiogênese e fibrose¹³.

Durante a inflamação, neutrófilos e monócitos migram do sangue para os sítios inflamatórios, guiados por citocinas e quimiocinas produzidas pelas células teciduais em resposta a PAMPs e DAMPs. Essas células desempenham papéis cruciais: fagocitam e eliminam microrganismos por meio da produção de espécies reativas de oxigênio, óxido nítrico e enzimas nos fagolisossomos. Além disso, macrófagos e DCs produzem citocinas que amplificam a inflamação e promovem o reparo tecidual nos locais de infecção¹³.

As citocinas desempenham um papel central na resposta inflamatória. Exemplos de citocinas relacionadas à inflamação aguda incluem o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-1 (IL-1) e IL-6¹³. Essas moléculas possuem ações locais, como estimular fagócitos e recrutar neutrófilos, e efeitos sistêmicos, como indução de febre, síntese de proteínas de fase aguda e, em casos de liberação excessiva, choque séptico^{13,15}.

Além de sua função na imunidade inata, as moléculas produzidas durante essas respostas podem estimular e modular a imunidade adaptativa. Citocinas associadas à imunidade inata, como TNF, IL-17, IL-5 e interferon-gama (IFN- γ), também são produzidas por linfócitos T durante as respostas adaptativas, promovendo interações entre os dois braços da imunidade¹³.

1.2.2.2. Resposta imune adaptativa

A resposta imune adaptativa é mediada por linfócitos, células capazes de reconhecer antígenos de maneira específica. A imunidade adaptativa pode ser dividida em humoral (mediada por linfócitos B) e celular (mediada por linfócitos T)^{13,44}.

Na imunidade mediada por células, os linfócitos T desempenham um papel central ao reconhecerem antígenos microbianos associados às células do hospedeiro. Esse reconhecimento ocorre por meio de peptídeos derivados de proteínas estranhas que estão ligados a proteínas do complexo principal de histocompatibilidade, expressas na superfície de outras células¹³.

Os linfócitos T *naive*, que são linfócitos T maduros ainda não expostos a antígenos, se ativam ao entrarem em contato com antígenos específicos e se diferenciam em células efetoras. Essas células efetoras, quando reexpostas aos microrganismos associados a células, são reativadas, permitindo que destruam células infectadas diretamente ou auxiliem os fagócitos na eliminação dos patógenos¹³.

Os linfócitos T efetores podem ser divididos em três subtipos principais:

Células T auxiliares (CD4+): Sua principal função é ativar e coordenar a

resposta imune adaptativa por meio da liberação de citocinas, modulando tanto a atividade de outros linfócitos quanto de células fagocíticas.

Células T citotóxicas (CD8+): São responsáveis por reconhecer e eliminar células infectadas por vírus ou transformadas em células tumorais.

Células T reguladoras: Atuam no controle da resposta imune, prevenindo reações excessivas ou autoimunes⁴⁴.

Esse sistema altamente coordenado garante uma resposta específica contra infecções intracelulares e contribui para o equilíbrio imunológico geral¹³.

Os linfócitos T auxiliares CD4+ inicialmente surgem como células Th0, respondendo a antígenos e se diferenciando em subtipos Th1 ou Th2. Na fase Th0, produzem citocinas associadas a ambas as respostas, como IL-2, IFN- γ e IL-4¹⁵.

Resposta Th1: a resposta Th1 tende a ser a primeira a se desenvolver e é crucial para amplificar reações inflamatórias locais. Essa resposta promove ativação de macrófagos, células NK e células T citotóxicas CD8+; estímulo ao crescimento de células B e T; além de secreção de citocinas como IL-12, IL-2, IFN- γ e TNF^{13,15,44}.

O IFN- γ , também conhecido como fator de ativação de macrófagos, desempenha um papel central nessa resposta, reforçando a produção de IL-12 e perpetuando um ciclo autossustentável de ativação Th1¹⁵.

A resposta Th1 é essencial para a eliminação de infecções intracelulares (vírus, bactérias, parasitas) e fungos, mas também está associada a doenças inflamatórias autoimunes mediadas por células. As células Th1 são inibidas pela IL-10, uma citocina produzida pelas células Th2^{13,15}.

Resposta Th2: a resposta Th2 ocorre na ausência de sinais como IL-12 e IFN- γ provenientes da imunidade inata. A IL-4 é a principal citocina que sustenta e reforça essa via. Essa resposta é predominantemente sistêmica, pois requer que o antígeno alcance os linfonodos e seja apresentado às células Th2 por DCs, macrófagos ou células B, iniciando um circuito antígeno-específico^{13,15}.

Esse circuito resulta no crescimento e expansão clonal de células T auxiliares e células B específicas para o mesmo antígeno. As células Th2 secretam citocinas como IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, que promovem respostas humorais. Essas respostas são essenciais para combater infecções extracelulares e mediar imunidade alérgica^{13,15}.

As respostas Th1 e Th2 são antagonistas: o desenvolvimento de células Th2 é inibido pelo IFN- γ produzido na resposta Th1, enquanto a IL-10 liberada pelas células Th2 suprime a atividade das células Th1¹⁵.

Resposta Th17: a diferenciação de células Th17 é estimulada por citocinas como IL-6 e IL-23, sendo associada à inflamação crônica. As células Th17 produzem citocinas pró-inflamatórias, como IL-17, desempenhando papel fundamental na defesa contra patógenos extracelulares, incluindo bactérias e fungos. Além disso, elas são cruciais para a imunidade de mucosas, promovendo inflamação mediada por neutrófilos^{13,15}.

Células T reguladoras (Tregs): as células T reguladoras expressam os receptores CD4+ e CD25+ e possuem funções supressoras antígeno-específicas. Elas limitam as respostas Th1 e Th2, prevenindo o desenvolvimento de respostas autoimunes, principalmente por meio da produção de fator de crescimento transformador-beta (TGF- β) e IL-10. As Tregs ajudam a manter as respostas de células T sob controle e promovem o desenvolvimento de células de memória, contribuindo para a homeostase imunológica^{13,44}.

Interações e polarização das subpopulações: as subpopulações Th1, Th2 e Th17 são polarizadas pela produção de suas próprias citocinas, que aumentam seu desenvolvimento enquanto inibem as outras subpopulações. Em contraste, as células Tregs exercem papéis essenciais na supressão de respostas imunes excessivas, garantindo a manutenção do equilíbrio imunológico¹³.

1.2.2.3. Quimiocinas

As quimiocinas são uma classe de citocinas, cuja função nas reações inflamatórias é atuar no recrutamento dos leucócitos circulantes dos vasos

sanguíneos para os sítios extravasculares. Suas duas principais subfamílias são as quimiocinas CC (ou β), compostas por duas cisteínas adjacentes e nomeadas de CCL1 até CCL28, e as CXC (ou α), caracterizadas por duas cisteínas separadas por um aminoácido, designadas de CXCL1 até CXCL17^{13,15}.

As quimiocinas aumentam a adesão dos leucócitos ao endotélio; auxiliam na migração dos leucócitos através dos vasos e em direção ao sítio de infecção ou tecido danificado; participam do desenvolvimento dos órgãos linfoides; e atuam na migração das DCs dos sítios de infecção para os linfonodos drenantes ^{13,15}.

1.2.2.4. Fatores de crescimento

Algumas citocinas atuam como fatores de crescimento, sobrevivência e diferenciação de linfócitos T, desempenhando papéis na proliferação de células T estimuladas pelo antígeno e na manutenção de células T reguladoras funcionais. Como exemplo, a IL-2, citocina anteriormente chamada de fator de crescimento de células T, pode sustentar a proliferação das células T, atuando nas mesmas células que a produziram ou em células adjacentes¹³.

Ademais, algumas citocinas podem também proporcionar proliferação e a maturação de células precursoras na medula óssea, sendo chamadas de fatores estimuladores de colônia. Essas moléculas são produzidas por células estromais e macrófagos na medula óssea e possuem a capacidade de estimular o crescimento e o desenvolvimento de várias colônias leucocitárias ou eritroides a partir da medula, sendo caracterizadas como citocinas hematopoiéticas⁴⁴. Exemplos disso são o fator estimulador de colônias granulocíticas e macrófágicas (GM-CSF) e o fator estimulador de colônias granulocíticas (G-CSF)¹³.

1.2.2.5. Funções de citocinas relevantes

As funções específicas de algumas das citocinas mais relevantes na resposta imune estão descritas no Quadro 2.

Quadro 2: Fontes celulares, alvos principais e funções de citocinas relevantes no sistema imune

Mediador	Fonte celular	Alvo principal	Função
Quimiocinas			
CCL11 (Eotaxina)	Macrófagos, células endoteliais, células T, fibroblastos, plaquetas	Leucócitos: quimiotaxia, ativação e migração para os tecidos	Recrutamento de eosinófilos, basófilos e linfócitos Th2
CXCL8 (IL-8)			Recrutamento de neutrófilos
CCL3 (MIP-1 α)			Recrutamento de diversos leucócitos
CCL4 (MIP-1 β)			Recrutamento de células T, células dendríticas, monócitos e NK
CCL2 (MCP-1)			Recrutamento de diversos leucócitos
CCL5 (RANTES)			Recrutamento de diversos leucócitos
CXCL10 (IP-10)			Recrutamento de células T efetoras
Citocinas inflamatórias			
IL-1 β	Macrófagos, fibroblastos, células endoteliais e epiteliais	Ativação de células T, células B, neutrófilos, macrófagos	Inflamação, coagulação (células endoteliais), febre (hipotálamo), síntese de proteínas de fase aguda (fígado), diferenciação de Th17 (células T)
IL-6	Macrófagos, células endoteliais, células T	Células T e B, hepatócitos	Síntese de proteínas de fase aguda (fígado), proliferação de células produtoras de anticorpo (células B), diferenciação de células T auxiliares produtoras de IL-17 (diferenciação de Th17)
TNF- α	Macrófagos, fibroblastos,	Ativação de células	Inflamação, sepse, coagulação, febre (ação hipotalâmica),

	células epiteliais e células endoteliais	endoteliais, neutrófilos, células T, células NK	caquexia (ação no músculo e tecido adiposo)
IL-12	Macrófagos, células dendríticas	Células Th1 CD4, células NK	Diferenciação de Th1, síntese de IFN- γ , atividade citotóxica aumentada
IFN- γ	Células Th1 CD4, células NK	Macrófagos, células T, células B	Ativação de macrófagos pela via clássica; inflamação Th1; inibição de resposta Th2; promoção de mudança para classe IgG
IL-15	Macrófagos e outras células	Células T e células NK	Proliferação de células NK, e de células T, com produção de células CD8+ de memória
IL-17	Células T (Th17)	Células epiteliais, endoteliais e fibroblásticas	Recrutamento de neutrófilos e monócitos para os sítios de inflamação, resposta Th17, destruição de bactérias e fungos extracelulares
Citocinas reguladoras			
IL-1Ra	Macrófagos	Diversas células	Antagonista competitivo de IL-1
IL-4	Células T CD4+ (Th0 e Th2), mastócitos	Células B e T	Crescimento de células T e B; resposta Th2 (ativação de macrófagos pela via alternativa); produção de IgG, IgA e IgE; erradicação helmíntica
IL-5	Células T CD4+ (Th2)	Linfócitos B, eosinófilos	Crescimento e diferenciação de células B; resposta Th2; produção de IgG, IgA e IgE; ativação de eosinófilos e erradicação helmíntica
IL-9	Células T CD4+	Mastócitos, células B, células T e	Ativação e sobrevivência das células-alvo; inflamação crônica

		células teciduais	
IL-13	Células T CD4+ (Th2), células NK, células imunes inatas, mastócitos	Células B, células epiteliais, macrófagos	Aumento da produção de muco; resposta Th2 (ativação de macrófagos pela via alternativa); troca de isotipo para IgE nas célula B
IL-10	Células CD4+ (Th2), macrófagos	Células Th1 CD4, Células B	Inibição da resposta Th1 (<i>feedback</i> negativo), crescimento de células B
Fatores de crescimento			
FGF-básico	Fibroblastos, células endoteliais	Fibroblastos, células endoteliais, outras células envolvidas na regulação do crescimento celular e angiogênese	Cicatrização de feridas, angiogênese, proliferação celular
PDGF	Plaquetas, células endoteliais, macrófagos, fibroblastos		Cicatrização de feridas, proliferação celular, produção de matriz extracelular
VEGF	Principalmente células endoteliais		Migração e proliferação de células endoteliais, angiogênese, amplifica a resposta do FGF-básico
G-CSF	Macrófagos, fibroblastos, células endoteliais	Células-tronco	Maturação induzida de granulócitos
GM-CSF	Células T, macrófagos, células endoteliais, fibroblastos		Crescimento e diferenciação de progenitores imaturos; maturação induzida de granulócitos e monócitos; ativação de macrófagos
IL-7	Células estromais da medula óssea,		Proliferação dos progenitores de células T e B iniciais; sobrevivência de células T <i>naive</i>

	fibroblastos		e de memória
IL-2	Células T CD4+ (Th0 e Th1)	Linfócitos T, linfócitos B e células NK	Proliferação e diferenciação em células efetoras e de memória (células T); ativação de NK; proliferação de células B

Legenda: FGF básico: fator de crescimento básico de fibroblastos; G-CSF: fator estimulador de colônias granulocitárias; GM-CSF: fator estimulador de colônias granulocíticas e macrófágicas; IFN- γ : interferon-gama; Ig: imunoglobulina; IL: interleucina; IL-1Ra: antagonista do receptor de IL-1; PDGF: fator de crescimento derivado de plaquetas; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular. Fonte: Adaptada de Abbas A, *et al.* Imunologia celular e molecular, 9. ed. 2019; Murray PR, *et al.*; Microbiologia médica, 6. ed. 2009; e Vascular Endothelial Growth Factor Mediates Angiogenic Activity During the Proliferative Phase of Wound Healing. Nissen NN, *et al.* The American Journal of Pathology. 1998;152(6):1445-52.

1.2.2.6. Consequências patológicas da inflamação

As respostas inflamatórias e de fase aguda, embora essenciais para combater infecções, podem causar danos teciduais e sistêmicos significativos. Embora a IL-1, IL-6 e TNF- α promovam respostas protetoras a uma infecção local, essas mesmas respostas podem colocar a vida em risco quando ativadas por infecção sistêmica¹⁵.

O lipopolissacarídeo produzido pelas bactérias gram-negativas, chamado de endotoxina, é um potente ativador de reações inflamatórias e de fase aguda. As endotoxinas podem promover a liberação de TNF- α , IL-1, IFN- γ e IL-12 no sangue, provocando sintomas de sepse¹⁵.

Certas toxinas bacterianas são denominadas superantígenos por ativarem um número muito elevado de clones de células T CD4+ de maneira não específica e simultânea, com subsequente produção de grandes quantidades de citocinas e culminando em síndrome inflamatória sistêmica. Um exemplo de superantígeno que leva à “tempestade de citocinas” é a toxina da síndrome do choque tóxico do *S. aureus*^{13,15}.

Além disso, anticorpos produzidos contra os antígenos bacterianos que

Figura 3: Desenvolvimento etiopatogênico da EI. A adesão bacteriana é o evento inicial da cascata. O primeiro passo desse processo envolve a ativação das células da imunidade inata, como polimorfonucleares, monócitos e macrófagos. A inflamação aguda é mediada pela produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8, além de integrinas, fator tecidual e moléculas de adesão. Essas substâncias atraem monócitos e plaquetas para o local da infecção. À medida que a resposta imune progride, ocorre o envolvimento dos linfócitos por meio da resposta imune adaptativa com liberação de citocinas adicionais, como TNF- α e INF- γ . Fonte: Nappi F, *et al.* Infective Endocarditis in High-Income Countries. *Metabolites*. 2022.

Biomarcadores inflamatórios foram avaliados em diversos estudos na busca de contribuições no diagnóstico e manejo da EI^{16-19,46-48}.

Na comparação com infecções não-endocardite e pacientes saudáveis, os níveis de citocinas IL-1 β , TNF- α e IL-12 foram significativamente mais altos nos pacientes com EI. Essas citocinas pró-inflamatórias se mostraram elevadas também no subgrupo de EI por *S. aureus*, com níveis baixos de IL-10, uma citocina imuno-regulatória. Os resultados deixam evidente a natureza pró-inflamatória da EI¹⁸.

Em outro estudo, investigou-se os valores de citocinas em pacientes com EI nas primeiras 72 horas de internação, comparando-os com um grupo controle de indivíduos saudáveis. Os resultados mostraram que os níveis de IL-12 e IL-1 β estavam significativamente mais elevados em pacientes com EI por *S. aureus*. Além disso, os níveis de IL-10 apresentaram correlação positiva com o tamanho da vegetação observado no ecocardiograma¹⁷.

Na coorte de Ris *et al.*, foram avaliados biomarcadores inflamatórios na predição do desfecho morte intra-hospitalar na EI. As amostras foram coletadas até sete dias do início da antibioticoterapia e submetidas a um ensaio com 27 citocinas. Por meio de análise multivariada, técnicas de *machine learning* e construção de árvore de decisão, o estudo revelou que níveis de IL-15 e de CCL4 foram preditores do desfecho primário. O grupo de alto risco, definido como PCR \geq 72mg/L, IL-15 \geq 5,6fg/mL e CCL4 \geq 6,35fg/mL, apresentou 88% de morte intra-hospitalar, enquanto o grupo de baixo risco teve apenas 8% de morte ($p \leq 0,001$)¹⁶.

Na avaliação de biomarcadores em pacientes com EI de válvulas protéticas

que necessitaram cirurgia cardíaca, as citocinas IL-6, IL-8 e IFN- γ até 24 horas do diagnóstico se associaram com mortalidade intra-hospitalar, com AUC 0,81 ($p = 0,012$), 0,76 ($p = 0,035$) e 0,79 ($p = 0,021$) respectivamente¹⁹.

Dois estudos analisaram pacientes com bacteremia por *S. aureus*, demonstrando que níveis elevados das citocinas IL-17A e IL-10 no momento do diagnóstico foram preditores de bacteremia persistente^{46,47} e de infecções metastáticas⁴⁷. Além disso, valores aumentados de IL-17A e IL-10 antecederam em dias ou semanas o diagnóstico ecocardiográfico de EI⁴⁶. Já em relação à predição de mortalidade, a CCL8 (IL-8) apresentou o valor prognóstico individual mais robusto entre os biomarcadores avaliados^{46,47}.

Visando compreender como os genes compartilhados entre EI e sepse podem influenciar nos desfechos, em um estudo publicado em 2024 empregou-se dados de sequenciamento de RNA para identificação de 76 genes-alvo associados a ambas as condições⁴⁸. Em pacientes com sepse, observa-se um *upregulation* de células Th1 e um *downregulation* de células Th2, acompanhado pela elevação de citocinas pró-inflamatórias IFN- γ , IL-2 e TNF- α . Paralelamente, os pacientes com prognóstico desfavorável na sepse apresentam algum grau de imunossupressão, caracterizado por deficiência na maturação e redução do número de células B⁴⁸.

Ao aplicar métodos de *machine learning*, o estudo demonstrou que os biomarcadores CD177, IRAK3, RNASE2 e S100A12 estiveram associados à EI e à sepse. Além disso, destacou-se o papel central de células Th1, células B, células T e da citocina IL-10 na ativação e regulação dessas doenças. Análises subsequentes sugeriram que a IL-10, citocina anti-inflamatória associada à EI e à sepse, poderia representar um potencial alvo terapêutico comum. Contudo, essa hipótese requer validação por meio de estudos adicionais. Assim, desvendar características transcricionais e fenotípicas dos pacientes com EI e sepse pode fornecer informações cruciais para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas, que ultrapassem a abordagem convencional baseada apenas em antibioticoterapia⁴⁸.

Pode-se concluir, então, que há um vasto campo de pesquisa no que se refere a biomarcadores inflamatórios como preditores de desfechos adversos na EI³⁴.

Encontrar novos marcadores prognósticos é um passo essencial para melhorar a estratificação de risco precoce dos pacientes com EI e reduzir, dessa forma, a morbimortalidade da doença.

1.3. Referências bibliográficas

1. Momtazmanesh S, Saeedi Moghaddam S, Malakan Rad E, Azadnajafabad S, Ebrahimi N, Mohammadi E, et al. Global, regional, and national burden and quality of care index of endocarditis: the global burden of disease study 1990–2019. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29(8):1287-1297.
2. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J.* 2023 Oct 14;44(39):3948-4042.
3. Mann LD, Zipes PD, Libby P, Bonow OR. Braunwald - tratado de doenças cardiovasculares. 10. ed. Vol. 1. Rio de Janeiro: Elsevier; 2018: 1581-1605.
4. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2019;40(39):3222–3232.
5. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. *Circulation.* 2015;132(15):1435-86.
6. Nappi F, Martuscelli G, Bellomo F, Avtaar Singh SS, Moon MR. Infective Endocarditis in High-Income Countries. *Metabolites.* 2022;12(8):682.
7. Tleyjeh, I and Bin Abdulhak A, Epidemiology and global burden of infective endocarditis, *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine.* 3th ed. European Society of Cardiology Series. Oxford, 2018: 326-328.
8. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet.* 2013;380(9859):2095–128.

9. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016;387(10021):882-93.
10. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169(5):463-73.
11. Sy RW, Chawantanpipat C, Richmond DR, Kritharides L. Development and validation of a time-dependent risk model for predicting mortality in infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2011;32(16):2016-26.
12. Thuny F, Habib G, Le Dolley Y, Canault M, Casalta JP, Verdier M, et al. Circulating Matrix Metalloproteinases in Infective Endocarditis: A Possible Marker of the Embolic Risk. *PLoS One*. 2011;6(4):e18830.
13. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Imunologia celular e molecular*. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019. 565 p.
14. Al-Salih G, Al-Attar N, Delbosc S, Louedec L, Corvazier E, Loyau S, et al. Role of Vegetation-Associated Protease Activity in Valve Destruction in Human Infective Endocarditis. *PLoS One*. 2012;7(9):e45695.
15. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiologia médica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. 960 p.
16. Ris T, Teixeira-Carvalho A, Coelho RM, Brandao-de-Resende C, Gomes MS, Amaral LR, et al. Inflammatory biomarkers in infective endocarditis: machine learning to predict mortality. *Clin Exp Immunol*. 2019;196(3):374-82.
17. Nunes MC, Araújo IR, Carvalho AT, Andrade LA, Resende MH, Silva JL, et al. Do Cytokines Play a Role in Predicting Some Features and Outcome in Infective Endocarditis? *Adv Infect Dis*. 2013;03(02):115-9.
18. Araújo IR, Ferrari TC, Teixeira-Carvalho A, Campi-Azevedo AC, Rodrigues LV, Guimarães Júnior MH, et al. Cytokine Signature in Infective Endocarditis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133631.
19. Bustamante J, Arévalo A, Tamayo E, Sarria C, Aguilar-Blanco EM, Heredia M, et al. Cytokine profiles linked to fatal outcome in infective prosthetic valve endocarditis. *APMIS*. 2013;122(6):526-9.

20. Rawczynska-Englert I, Hryniewiecki T, Dzierzanowska D. Evaluation of serum cytokine concentrations in patients with infective endocarditis. *J Heart Valve Dis.* 2000;9(5):705-9.
21. Alter P, Hoeschen J, Ritter M, Maisch B. Usefulness of cytokines interleukin-6 and interleukin-2R concentrations in diagnosing active infective endocarditis involving native valves. *Am J Cardiol.* 2002;89(12):1400-4.
22. Yi C, Zhang H, Yang J, Chen D, Jiang S. Elucidating common pathogenic transcriptional networks in infective endocarditis and sepsis: integrated insights from biomarker discovery and single-cell RNA sequencing. *Front Immunol.* 2024;14:1298041.
23. Harky A, Zaim S, Mallya A, George JJ. Optimizing outcomes in infective endocarditis: A comprehensive literature review. *J Card Surg.* 2020 Jul;35(7):1600-1608.
24. Corvisart J-N. *Essai sur les maladies et les lesions organique du Coeur et des gros vaisseaux.* Paris: Mequigon-Marvis; 1806.
25. Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, Burri H, Nielsen JC, Bongiorni MG, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections—endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *EP Eur.* 2019;22(4):515-49.
26. Martin DR, Witten JC, Tan CD, Rodriguez ER, Blackstone EH, Pettersson GB, et al. Proteomics identifies a convergent innate response to infective endocarditis and extensive proteolysis in vegetation components. *JCI Insight.* 2020;5(14):e135317.
27. Sebastian SA, Co EL, Mehendale M, Sudan S, Manchanda K, Khan S. Challenges and Updates in the Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis. *Curr Probl Cardiol.* 2022;47(9):101267.

28. Yu CW, Juan LI, Hsu SC, Chen CK, Wu CW, Lee CC, et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2013;31(6):935-41.
29. Snipsøyr MG, Ludvigsen M, Petersen E, Wiggers H, Honoré B. A systematic review of biomarkers in the diagnosis of infective endocarditis. *Int J Cardiol.* 2016;202:564-70.
30. Siciliano RF, Gualandro DM, Bittencourt MS, Paixão M, Marcondes-Braga F, Soeiro AM, et al. Biomarkers for prediction of mortality in left-sided infective endocarditis. *Int J Infect Dis.* 2020;96:25-30.
31. Rizzo V, Salmasi MY, Sabetai M, Primus C, Sandoe J, Lewis M, Woldman S, Athanasiou T. Infective endocarditis: Do we have an effective risk score model? A systematic review. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Feb 20;10:1093363.
32. Kocazeybek B, Küçükoğlu S, Oner YA. Procalcitonin and C-reactive protein in infective endocarditis: correlation with etiology and prognosis. *Chemotherapy.* 2003;49(1-2):76-84.
33. Kahveci G, Bayrak F, Mutlu B, Bitigen A, Karaahmet T, Sonmez K, Izgi A, Degertekin M, Basaran Y. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 2007;99(10):1429-33.
34. Begum A, Modumudi S, Subramani S, Khoont D, Vanaparti A, Master M, et al. Novel putative biomarkers for infective endocarditis by serum proteomic analysis: a comprehensive review of literature. *Ann Med Amp Surg.* 2023;85(11):5497-5503.
35. Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, Athan E, Bayer AS, Chamis AL, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clin Infect Dis.* 2023;77(4):518-526.
36. Nunes MCP, Guimarães-Júnior MH, Murta Pinto PHO, Coelho RMP, Souza Barros TL, Faleiro Maia NPA, et al. Outcomes of infective endocarditis in the current era: Early predictors of a poor prognosis. *Int J Infect Dis.* 2018;68:102-107.

37. Nunes MC, Gelape CL, Ferrari TC. Profile of infective endocarditis at a tertiary care center in Brazil during a seven-year period: prognostic factors and in-hospital outcome. *Int J Infect Dis.* 2010;14(5):e394-8.
38. Mahmood M, Kendi AT, Ajmal S, Farid S, O'Horo JC, Chareonthaitawee P, et al. Meta-analysis of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of infective endocarditis. *J Nucl Cardiol.* 2019;26(3):922-35.
39. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075-128.
40. Narayanan MA, Haddad TM, Kalil AC, Kanmanthareddy A, Suri RM, Mansour G, et al. Early versus late surgical intervention or medical management for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2016;102(12):950-7.
41. Liang F, Song B, Liu R, Yang L, Tang H, Li Y. Optimal timing for early surgery in infective endocarditis: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;22(3):336-45.
42. Shih CJ, Chu H, Chao PW, Lee YJ, Kuo SC, Li SY, et al. Long-term clinical outcome of major adverse cardiac events in survivors of infective endocarditis: a nationwide population-based study. *Circulation.* 2014;130(19):1684-91.
43. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, Kuniholm EF, Fowler VG Jr, Engemann J, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation.* 2004;109(14):1745-9.
44. Kindt T, Goldsby R, Osborne B. *Imunology de Kuby.* 6. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008. 704 p.
45. Nissen NN, Poverini PJ, Koch AE, Volin MV, Gamelli RL, DiPietro LA. Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *Am J Pathol.* 1998;152(6):1445-52.
46. Cao Y, Guimaraes AO, Peck MC, Mayba O, Ruffin F, Hong K, et al. Risk stratification biomarkers for *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Transl Immunology.* 2020;9(2):e1110.

47. Guimaraes AO, Cao Y, Hong K, Mayba O, Peck MC, Gutierrez J, et al. A Prognostic Model of Persistent Bacteremia and Mortality in Complicated *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection. *Clin Infect Dis*. 2019;68(9):1502-1511.
48. Yi C, Zhang H, Yang J, Chen D, Jiang S. Elucidating common pathogenic transcriptional networks in infective endocarditis and sepsis: integrated insights from biomarker discovery and single-cell RNA sequencing. *Front Immunol*. 2024;14:1298041.
49. Gysi DM, Voigt A, Fragoso TM, Almaas E, Nowick K. wTO: an R package for computing weighted topological overlap and a consensus network with integrated visualization tool. *BMC Bioinformatics*. 2018;19(1):392.
50. Morselli Gysi D, de Miranda Fragoso T, Zebardast F, Bertoli W, Buskamp V, Almaas E, et al. Whole transcriptomic network analysis using Co-expression Differential Network Analysis (CoDiNA). *PLoS One*. 2020;15(10):e0240523.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar o perfil de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento em pacientes com endocardite infecciosa (EI) para se determinar potenciais preditores de morte intra-hospitalar e complicações cardíacas e infecciosas relacionadas à EI.

2.2. Objetivos específicos

- Descrever as curvas de evolução dos biomarcadores em três tempos durante a internação por EI: à suspeita diagnóstica até sete dias do início da antibioticoterapia e antes de procedimento cardíaco; após 15 dias da primeira amostra; e ao final do tratamento antimicrobiano;
- Verificar associação entre as variações dos biomarcadores em diferentes fases do tratamento da EI com os desfechos clínicos de morte intra-hospitalar e complicações relacionadas à EI;
- Investigar, dentre as citocinas, quais seriam preditoras dos desfechos morte intra-hospitalar e complicações cardíacas e infecciosas relacionadas à EI;
- Comparar os valores de biomarcadores em pacientes com EI com grupo controle de indivíduos saudáveis.

3. MÉTODO

3.1. Desenho do estudo

Trata-se de estudo de coorte prospectivo com pacientes internados consecutivamente no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) no período de fevereiro de 2012 a julho de 2024 com diagnóstico de EI suspeita ou confirmada segundo os Critérios de Duke Modificados atualizados na Diretriz da *European Society of Cardiology* (ESC) de 2023².

Para inclusão no estudo, os pacientes com EI necessitavam de uma a três amostras de sangue coletadas para a dosagem dos biomarcadores. A primeira amostra foi coletada imediatamente após a suspeita diagnóstica de EI e até sete dias do início da antibioticoterapia e antes de eventual procedimento cirúrgico; a segunda amostra após 15 dias da primeira; e a terceira amostra após o término do tratamento antimicrobiano e antes da alta hospitalar.

Foram excluídos da pesquisa pacientes com EI rejeitada pelos Critérios de Duke Modificados², independentemente de haver outro diagnóstico alternativo mais provável. Pacientes que foram submetidos a cirurgia cardíaca antes da coleta da primeira amostra ou com antibioticoterapia superior a sete dias antes da inclusão na pesquisa foram excluídos da coleta da amostra inicial.

Foi incluído também um grupo controle de pacientes saudáveis para comparação dos biomarcadores em relação aos pacientes acometidos por EI. Este grupo controle foi obtido por meio de amostras de pacientes saudáveis, doadores de sangue, incluídos em projetos previamente realizados na Fundação Oswaldo Cruz.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi assinado pelos pacientes ou responsáveis, conforme termo no Apêndice A. Os pacientes do grupo controle também foram submetidos ao TCLE das respectivas pesquisas. Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG pelo CAAE de número 78226524.1.0000.5149, do dia 12 de junho de

2024 (Anexo 1).

Características basais dos pacientes, incluindo idade, sexo, comorbidades e fatores predisponentes foram obtidos à admissão por meio de entrevista e prontuário médico. Foram coletados exames laboratoriais, dos quais incluíram: hemoculturas, culturas de tecido, prótese ou dispositivos cardíacos, hemograma completo, PCR, bioquímica e urina rotina. Os pacientes com suspeita clínica de EI foram submetidos ao exame de ecocardiograma transtorácico e/ou transesofágico para diagnóstico. Amostras de soro em tubos sem anticoagulantes (soro seco) foram coletadas de todos os pacientes em um, dois ou três tempos de internação para mensuração de citocinas por meio do ensaio *Luminex 27-Plex*. Os pacientes foram acompanhados até a alta hospitalar para avaliação de desfechos relacionados à EI.

Para cada paciente incluído, foi preenchido o “Registro de endocardite infecciosa do Hospital das Clínicas da UFMG”, conforme Apêndice B, o qual contém dados demográficos, clínicos, laboratoriais, ecocardiográficos e os desfechos relacionados à EI.

A pesquisa avaliou como desfecho primário a morte intra-hospitalar e como desfecho secundário um composto de morte, complicações cardíacas e infecciosas relacionadas à EI. Se o paciente foi a óbito por uma dessas complicações, o evento contabilizado é apenas morte. A descrição detalhada de cada um dos desfechos pode ser definida como:

- **Morte intra-hospitalar:** morte por todas as causas durante a internação e após o diagnóstico de EI;
- **Complicações cardíacas:** insuficiência cardíaca aguda ou piorada pela EI (insuficiência cardíaca nova ou piora da classe funcional basal para NYHA III ou IV); complicação valvar visualizada ao ecocardiograma (como perfuração de folheto, ruptura de cordoalha e disfunção de prótese valvar); ou choque cardiogênico;
- **Complicações infecciosas:** febre por período maior ou igual a 10 dias (descartadas causas extra cardíacas); hemoculturas persistentemente positivas (pelo menos duas com intervalo maior que 48 horas e a despeito da terapia antimicrobiana); choque séptico; ou complicações

perivalvares (tais como abscesso, fístula ou bloqueio atrioventricular novo).

3.2. Definição da amostra

Trezentos e cinco pacientes adultos com possível diagnóstico de EI foram incluídos prospectivamente, no Hospital das Clínicas da UFMG.

Da amostra inicial, 22 pacientes apresentaram outro diagnóstico alternativo. Dos pacientes com EI definitiva ou possível, 109 pacientes não foram incluídos por não ter sido possível a coleta de amostras, considerando tempo de antibioticoterapia prolongado ou cirurgia cardíaca prévia. 14 pacientes foram descartados por ausência de detalhamento de dados clínicos em prontuário.

Dessa forma, chegou-se a uma amostra final de 160 pacientes com EI (Figura 4). Da amostra total, 153 apresentavam diagnóstico de EI definitiva e sete de EI possível, sendo os últimos incluídos devido à alta probabilidade da doença e tratamento como EI definitiva. Dois pacientes apresentaram reinternação por recorrência de EI, sendo coletadas amostras nas duas internações, mas contabilizados apenas uma vez para análise dos dados clínicos. Foram também incluídos 49 indivíduos saudáveis no grupo controle.

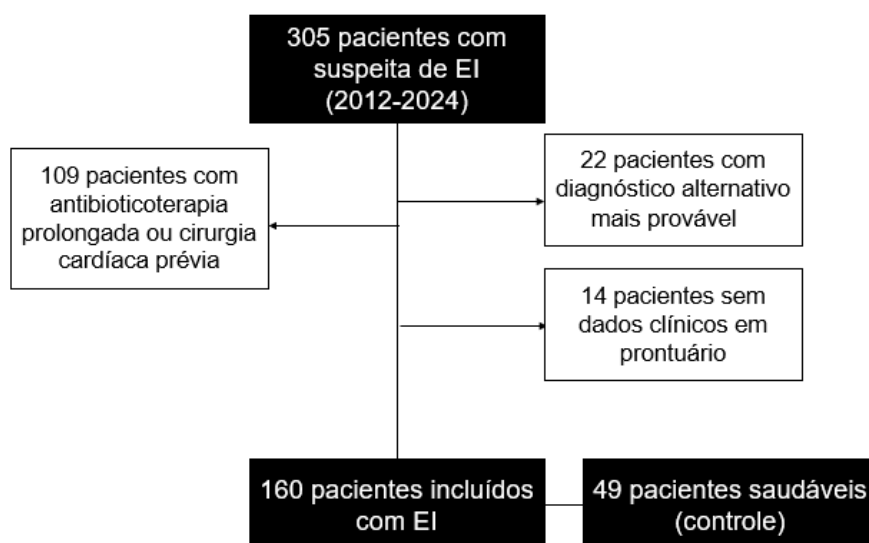


Figura 4: Fluxograma do estudo

3.3. Determinação dos biomarcadores

As concentrações das quimiocinas, citocinas e fatores de crescimento celular foram quantificadas por meio do Ensaio *Luminex* (Bio-Rad, EUA). Esta técnica permitiu a pesquisa de quimiocinas (CCL2, CCL5, CCL3, CCL4, CCL11, CXCL8 e CXCL10); citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-12, IFN- γ , IL-17 e IL-15); citocinas reguladoras (IL-1Ra, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13) e fatores de crescimento [fator de crescimento básico de fibroblastos, (FGF-básico), fator de crescimento BB derivado de plaquetas (PDGFBB), fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), fator estimulador de colônias granulocíticas (G-CSF), fator estimulador de colônias granulocíticas-macrofágicas (GM-CSF), IL-7 e IL-2].

Para determinação dos níveis dos mediadores, alíquotas de 50 μ L de soro foram adicionadas a 50 μ L da mistura de esferas de captura, conjugadas com anticorpos monoclonais anti-citocinas/quimiocinas/fatores de crescimento de interesse e incubadas por 90 minutos, a temperatura ambiente e ao abrigo da luz. Após a incubação e lavagem, as esferas foram reincubadas na presença do coquetel de anticorpos monoclonais anti-citocinas/quimiocinas/fatores de crescimento humanos conjugados com biotina e estreptavidina-PE. Após incubação, as esferas foram novamente lavadas com solução tampão, centrifugadas e o sobrenadante cuidadosamente descartado.

Posteriormente, a aquisição de dados e os níveis dos analitos foram medidos no sistema *Luminex 200* e software *Bioplex Manager*, respectivamente. Os resultados foram analisados no *Software Exponent 3.0* e expressos em pg/mL.

3.4. Análise estatística

Para análise estatística, utilizou-se o *software* SPSS para Windows, versão 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, E.U.A.), e o *software* R (versão 4.1.1) com os pacotes *tidyverse*, *gtsummary*, *broom.mixed*, *lme4*, *lmerTest*, *glmmTMB*.

Inicialmente, foi construído um banco de dados com os valores das citocinas, dados demográficos, clínicos, laboratoriais, de imagem e de desfechos adversos.

Foi realizada análise descritiva das características basais dos pacientes. As variáveis categóricas foram expressas como valores absolutos e percentuais; as variáveis numéricas foram apresentadas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartilico, dependendo de sua distribuição. A distribuição Gaussiana das variáveis numéricas foi investigada pelos testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov.

Para avaliar a relação entre as variáveis e morte intra-hospitalar, foram realizados testes de associação qui-quadrado ou teste de Fisher para as variáveis categóricas e testes de Mann-Whitney, Wilcoxon ou Kruskal-Wallis para as variáveis contínuas não paramétricas.

Para analisar a relação entre as citocinas e o desfecho primário, foi elaborada inicialmente uma tabela comparativa com os valores de citocinas entre os pacientes com EI que evoluíram para óbito, os que sobreviveram à internação e o grupo controle.

Em seguida, foi elaborado um gráfico para descrever a evolução temporal das citocinas em pacientes que apresentaram ou não cada um dos desfechos específicos. Valores que excederam três desvios-padrão da média de cada citocina foram excluídos da análise. Para cada citocina, foi ajustado um modelo de regressão logística ou multinomial, utilizando como variáveis-resposta a morte intra-hospitalar ou complicações relacionadas à EI. Todos os modelos foram controlados por sexo, idade e o momento da coleta da amostra (primeira, segunda ou terceira). As análises também incorporaram efeitos aleatórios para paciente e tempo.

Para identificar marcadores potenciais para prognóstico desfavorável, redes de co-ocorrência foram construídas para analisar a relação entre citocinas e desfechos. As redes foram elaboradas utilizando a correlação de Pearson entre citocinas, normalizada pelo método de sobreposição topológica ponderada (*weighted topological overlap* ou wTO)⁴⁹.

Para construir a rede de citocinas, uma matriz de correlação foi gerada usando dados independentes, com análise da topologia da rede para estimar as relações entre as variáveis.

Análises comparativas e de agrupamento foram realizadas usando o pacote CoDiNA (Differential Network Analysis), que compara duas redes e identifica arestas que são significativamente semelhantes, diferentes ou específicas para cada rede⁵⁰. A visualização foi realizada usando o pacote *igraph*.

O agrupamento de nós (*nodes*) foi conduzido usando um método de agrupamento de nós, que identifica os tipos de arestas que cada nó possui e testa se a distribuição das arestas difere do que é esperado. Dessa forma, foi gerado um mapa de calor (*heatmap*) de correlações de citocinas para identificar a sua abundância e relação com desfechos clínicos.

Valores de $p < 0,05$ foram considerados como estatisticamente significativos.

4. ARTIGO

Dynamic Evaluation of Cytokines for Predicting In-Hospital Mortality and Complications Associated with Infective Endocarditis

Isabela Galizzi Faé, MD^{1,2}; Pedro Henrique Oliveira Murta Pinto, MD^{1,2}; Gustavo Brandão de Oliveira, MD^{1,2}; Roni Arley Silva Duque²; Fernanda Sophya Leite Cambraia¹; Lucas Chaves Diamante¹; Guilherme Lelis Costa¹; Andréa Teixeira Carvalho, PhD³; Deisy Morselli Gysi⁴; Jose Luiz Padilha da Silva, PhD⁴; Teresa Cristina Abreu Ferrari, MD, PhD¹; Maria do Carmo Pereira Nunes, MD, PhD^{1,2}.

Institutions:

¹ Postgraduate studies in Sciences Applied to Adult Health, Department of Internal Medicine. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

² Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

³ Diagnostic and Monitoring Biomarkers Laboratory. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto René-Rachou - FIOCRUZ Minas, Belo Horizonte, Brazil.

⁴ Department of Statistics. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil

Address for correspondence: Dr. Isabela Galizzi Fae

Department of Internal Medicine, School of Medicine of the Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, 30130 100- Belo Horizonte, MG, Brazil.

Phone: +55 31 987378760

Email: isabela.galizzi@gmail.com

INTRODUCTION

Infective Endocarditis (IE) remains a serious condition with high rates of morbidity and mortality rates¹⁻³. Despite advancements in diagnostic and therapeutic strategies, the incidence and severity of IE have remained relatively stable or may have even increased in recent years³⁻⁶. Over the past century, significant changes have occurred in the demographic profile, risk factors, and microbiological etiologies of the disease^{1,3,6}. There has been a shift toward an older patient population with more comorbidities, as well as an increased prevalence of prosthetic valves and cardiovascular implanted electronic devices (CIED)^{7,8}. Additionally, the incidence of *Staphylococcus aureus* and nosocomial infections has risen^{2,5-8}, while the proportion of cases associated with rheumatic heart disease (RHD) has declined⁴.

The clinical variability of IE underscores the need for effective risk stratification, which can be achieved through clinical scoring systems, imaging studies, and biomarkers^{8,9}. Although traditional biomarkers such as C-reactive protein (CRP) and procalcitonin are useful for monitoring treatment response and predicting complications^{2,10}, they lack the specificity required for a definitive diagnosis¹¹.

Cytokines play a central role in the pathogenesis of IE and have been associated with adverse outcomes, offering an opportunity for early detection of complicated cases and aiding in treatment decisions¹²⁻¹⁵. However, research on the dynamic prediction of cytokine levels in response to treatment remains limited.

Therefore, the present study was designed to evaluate the levels of cytokines, chemokines, and growth factors at diagnosis and throughout treatment, aiming to predict adverse outcomes in patients with IE.

METHODS

1. Study population

This is a prospective cohort study involving patients consecutively admitted to a quaternary hospital between 2012 and 2024, with a suspected or confirmed

diagnosis of IE based on the Modified Duke Criteria updated in the 2023 European Society of Cardiology Guidelines^{2,16}. There was also included a control group of healthy individuals.

To be included in the study, patients with IE required the collection of one to three blood samples. The first sample was obtained immediately after the diagnosis of IE and within seven days of initiating antibiotic therapy and before cardiac surgery. The second sample was collected 15 days after the first, and the third sample was taken after completing antimicrobial treatment but prior to hospital discharge.

Patients with rejected IE diagnoses according to Modified Duke Criteria^{2,16}, regardless of the presence of a more probable alternative diagnosis, were excluded from the study. Additionally, patients who underwent cardiac surgery before the first sample collection or received more than seven days of antibiotic therapy before study inclusion were excluded from the initial sample collection.

The study was approved by the Ethics Committee of the *Universidade Federal de Minas Gerais*, Brazil, with CAAE number 78226524.1.0000.5149, on June 12th of 2024. All patients signed the written informed consent form.

The primary outcome of the study was in-hospital mortality, and the secondary endpoint was a composite of death, cardiac or infectious complications. If a patient died following complications, only death was considered as the event.

A detailed definition of the outcome is as follows:

In-hospital mortality: death from any cause occurring during hospitalization after the diagnosis of IE.

Cardiac complications: acute or worsening HF due to IE (new-onset HF or worsening to NYHA class III or IV caused by IE); valvular complications observed on echocardiography (such as leaflet perforation, chordae rupture, or prosthetic valve dysfunction); or cardiogenic shock.

Infectious complications: Fever lasting at least 10 days (excluding extracardiac causes); persistently positive blood cultures (at least two, with an interval more than 48 hours, despite antimicrobial therapy); septic shock; or

perivalvular complications (e.g., abscess, fistula, or new atrioventricular block).

A total of three hundred and five adult patients with a potential diagnosis of IE were prospectively included. From the initial cohort, 22 patients were excluded due to a more probable alternative diagnosis. Among the patients with definitive or possible IE, 109 could not be included due to the inability to collect samples, often related to prolonged antibiotic therapy or prior cardiac surgery. Additionally, 14 patients were excluded because of insufficient clinical data in their medical records.

Thus, the final sample comprised 160 patients with IE. Of these, 153 had a definitive diagnosis, and 7 had a possible diagnosis. The latter were included due to a high likelihood of the disease and treatment as definitive IE. Two patients experienced recurrent episodes of IE, necessitating readmission. Samples were collected during both hospitalizations; however, for the purposes of clinical data analysis, each patient is counted only once. A control group of 49 healthy individuals was also included in the study.

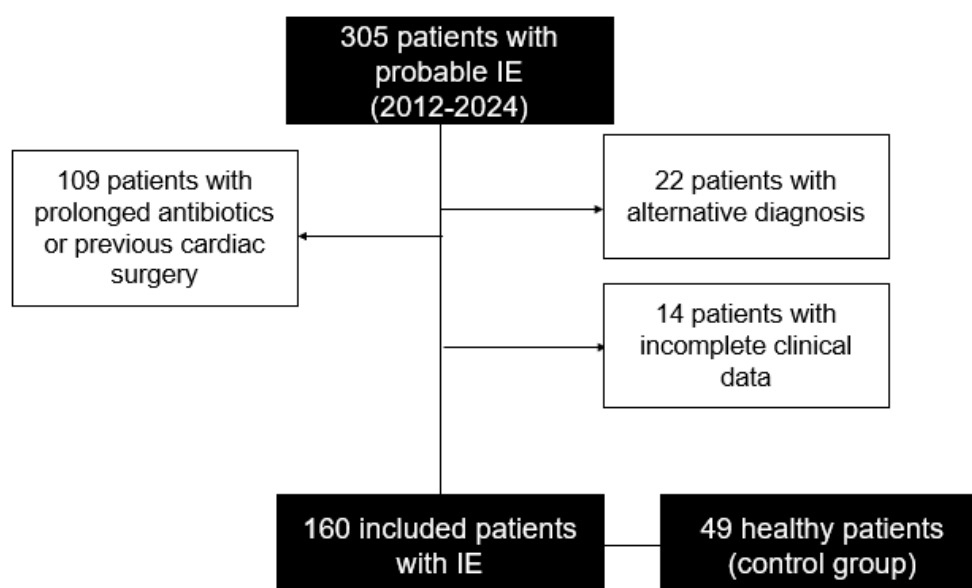


Figure 1: Flowchart of patient enrollment

Baseline characteristics of the patients were obtained at admission through patient interviews and medical records. Laboratory findings were collected. Transthoracic and/or transesophageal echocardiography was performed on all

patients with a clinical suspicion of IE. Blood serum samples were collected from all patients in tubes without anticoagulants at one, two, or three time points during hospitalization for the assessment of inflammatory biomarkers. Patients were followed until hospital discharge to monitor IE-related outcomes.

2. Biomarkers measurement

The concentrations of chemokines, cytokines, and growth factors were quantified using the *Luminex* assay (Bio-Rad, USA). This technique enabled the analysis of chemokines [CCL2, CCL5, CCL3, CCL4, CCL11, CXCL8 (IL-8), and CXCL10]; pro-inflammatory cytokines [interleukin (IL)-1 β , IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-12, interferon-gamma (IFN- γ), IL-17, and IL-15]; regulatory cytokines [IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra), IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, and IL-13]; and growth factors [Basic fibroblast growth factor (FGF-basic), Platelet-derived growth factor BB (PDGF-BB), Vascular endothelial growth factor (VEGF), Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), IL-7, and IL-2].

To determine the levels of these mediators, aliquots of 50 μ L of serum were added to 50 μ L of a mixture of capture beads conjugated with monoclonal antibodies specific to the cytokines, chemokines, or growth factors of interest and incubated for 90 minutes at room temperature, protected from light. Following incubation and washing, the beads were re-incubated with a cocktail of biotin-conjugated monoclonal antibodies specific to the human cytokines, chemokines, or growth factors, and streptavidin-PE. After incubation, the beads were again washed with a buffer solution, centrifuged, and the supernatant carefully discarded.

Subsequently, data acquisition and analyte levels were measured using the Luminex 200 system and Bioplex Manager software. The results were analyzed with the Exponent 3.0 software and expressed in pg/mL.

3. Statistical analysis

Categorical variables were expressed as absolute values and percentages; numerical variables were presented as mean and standard deviation or median and interquartile range, depending on their distribution. The Gaussian distribution of numerical variables was assessed using the Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests.

To compare variables between surviving patients and those who died, chi-square or Fisher's exact tests were used for categorical variables, while Mann-Whitney, Wilcoxon or Kruskal-Wallis tests were applied for continuous variables.

To investigate the association between cytokines and in-hospital mortality, a comparative table was created, summarizing cytokine levels in IE patients who experienced in-hospital mortality, those who survived hospitalization, and a control group of healthy individuals.

To explore the relationship between cytokines and specific outcomes, a graph was constructed to illustrate the temporal evolution of cytokines in patients who did and did not experience the specified outcome. Cytokine values exceeding three standard deviations from the mean were excluded from the analysis. Subsequently, a logistic or multinomial regression model was fitted for each cytokine, with in-hospital mortality or IE-related complications as the response variable. These models were adjusted for sex, age, and the timing of the sample (first, second, or third) and included random effects for patient and time.

To identify potential markers for poor prognosis, a co-occurrence network was built to analyze the relationship between cytokines and outcomes. The networks were constructed using Pearson correlation between cytokines, normalized through the weighted topological overlap (wTO) method¹⁷. Comparative and clustering analyses were performed using the CoDiNA package¹⁸, and visualization was generated using the *igraph* package.

For the cytokine network, a correlation matrix was generated using independent data, and the network topology was analyzed to estimate the relationships between variables.

Network comparison was performed using the CoDiNA (Differential Network Analysis) method, which compares two networks and identifies edges that are significantly similar, different, or specific to each network.

Node clustering was conducted using a clustering algorithm that categorizes nodes based on the types of edges they possess, assessing whether the observed edge distribution deviates from the expected distribution. Additionally, a heatmap of cytokine correlations was generated to evaluate the abundance of each cytokine and its relationships with clinical outcomes.

For the statistical analysis, SPSS software for Windows, version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and R software (version 4.1.1), employing the following packages: *tidyverse*, *gtsummary*, *broom.mixed*, *lme4*, *lmerTest*, and *glmmTMB* were used.

Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

RESULTS

1. Descriptive analysis

A total of 372 samples were collected from patients with IE. Three samples were collected from 77 patients, two samples were collected from 54 patients, and one sample was collected from 33 patients. In the control group, one sample was collected from each of the 49 patients, resulting in a total of 49 samples.

Among the 160 IE patients included, 94 (58.7%) were male, with a median age of 58 years [interquartile range (IQR): 36–80 years]. In the control group, 20 patients (40%) were men, with a median age of 41 years [IQR: 30.5-50.5].

In the IE patients, the most prevalent predisposing conditions were CIED (40.8%), prosthetic valves (25%) and RHD (20%). Common comorbidities included diabetes *mellitus* (21.9%) and chronic kidney disease (19.4%). Fever (75.6%), murmur (45.6%), and embolic events (30%) were the most frequent presenting symptoms (Table 1 of Supplemental Material).

S. aureus was the most common causative microorganism (23.1%), followed by coagulase-negative *Staphylococcus* (19.4%), aerobic gram-negative bacteria (10.6%). Negative blood cultures were observed in 21.9% of patients.

Echocardiography showed valvular or perivalvular complications in 36.3% of patients.

During hospitalization, 85% of patients experienced complications, primarily cardiac (45.6%), infectious (41.9%), and embolic (25%). Valvar cardiac surgery was performed in 36.9% of cases. The in-hospital mortality rate was 25.6%, with sepsis (56.1%) being the leading cause, followed by post-operative cardiac complications, stroke, and heart failure (Figure 2 of Supplemental Material).

The clinical characteristics, laboratory and imaging findings, as well as the complications of patients with IE and their relationship with in-hospital mortality are summarized in Table 1. The variables independently associated with in-hospital mortality included older age ($p = 0.013$), indicated but not performed cardiac surgery ($p < 0.001$), and the cardiac, embolic, and infectious complications of IE ($p < 0.001$).

Table 1: Clinical characteristics of patients with IE at diagnosis, stratified by in-hospital mortality

Variables	Survived n=119 ¹	Died n=41 ¹	p-value
Age (years)	57 (44, 66)	63 (52, 74)	0.013
Male sex	67 (56)	27 (66)	0.3
Predisposing condition			
RHD	23 (19)	9 (22)	0.7
Prosthesis valve	30 (25)	10 (24)	>0.9
CIED	43 (36)	14 (34)	0.8
Previous IE	11 (9.2)	7 (17)	0.2
Diabetes <i>mellitus</i>	25 (21)	10 (24)	0.7
Immunosuppression	14 (12)	7 (17)	0.4
Chronic kidney disease	19 (16)	12 (29)	0.063
Laboratorial finding			
<i>Staphylococcus aureus</i>	31 (26)	8 (20)	0.4
Hemoglobin (g/dL)	10.60 (9.0, 13.1)	10.30 (8.8, 12.2)	0.3
Leukocytes (cells x10 ³ /μL)	8,525 (6,330, 14,270)	11,410 (7,070, 14,180)	0.3
Platelets (number x 10 ³ /μL)	18 (20)	11 (32)	0.15
CPR (mg/L)	56 (22, 194)	80 (42, 242)	0.061

Echocardiogram			
Vegetation size	8 (5, 13)	10 (7, 15)	0.3
Valvular or perivalvular complications ²	38 (32)	20 (49)	0.053
Complications			
Embolic event at admission	28 (24)	10 (24)	>0.9
Valvar cardiac surgery	43 (36)	16 (39)	0.7
Surgery indicated but not performed	1 (0.8)	9 (23)	<0.001
Acute kidney injury	22 (24)	22 (65)	<0.001
Embolic complications during treatment	20 (17)	14 (34)	0.019
Cardiac complications	42 (35)	31 (76)	<0.001
New-onset or worsening HF	47 (40)	32 (78)	<0.001
Cardiogenic shock	15 (16)	21 (62)	<0.001
Infectious complications	33 (28)	34 (83)	<0.001
Septic shock	17 (18)	32 (82)	<0.001
Positive cultures after 48 hours	11 (12)	6 (18)	0.4
Persistent fever ³	24 (20)	20 (49)	<0.001
Overall complications			
Zero	49 (41)	1 (2.4)	
One	47 (39)	8 (20)	
Two	20 (17)	21 (51)	<0.001
Three	3 (2.5)	11 (27)	

¹Data are expressed as the median (interquartile range), or absolute numbers (percentage).

²Valvular or perivalvular complications include valve leaflet perforation, chordae rupture, prosthetic dysfunction, fistula, and abscess; ³Fever persisting for 10 or more days. Abbreviations: CIED: cardiovascular implantable electronic devices; CRP: C reactive protein; HF: heart failure; IE: infective endocarditis; RHD: rheumatic heart disease.

2. Values of biomarkers in different groups

Cytokine levels were compared among three groups: IE patients who survived hospitalization, IE patients who died during hospitalization, and a control group of healthy individuals (Table 2). Most biomarkers showed significant differences between the control group and the IE group. Among IE patients, significant differences were observed in the levels of CXCL8 (IL-8), CCL3, IL-6, IL-15, IL-5, G-CSF, and IL-2 between those who survived and those who experienced in-hospital mortality.

Table 2: Comparison of biomarkers between IE patients who died or survived during hospitalization and the control group

Biomarkers	Survived n=121	Died n=41	Control group n=49	p-value
CCL11	11.03 [0.77-32.17]	13.66 [4.12-24.16]	44.69 [21.03-66]	<0.001 ^{b,c}
CXCL8	8.64 [4.71-16.88]	18.46 [10.14-59.42]	453.27 [159.06-845.08]	<0.001 ^{a,b,c}
CCL3	3.75 [2.02-6.86]	7.66 [3.09-12.06]	13.55 [4.83-83.31]	<0.001 ^{a,b,c}
CCL4	22.34 [17.87-29.03]	26.9 [19.3-33.58]	53.89 [34.24-108.08]	<0.001 ^{b,c}
CCL2	8.65 [3.75-22.72]	10.45 [5.77-22.64]	23.72 [13.95-59.97]	<0.001 ^{b,c}
CCL5	421.49 [269.37-588.61]	345.57 [256.12-513.32]	311.28 [226.46-369.02]	0.006^c
CXCL10	49.74 [22.22-98.88]	55.22 [23.23-151.35]	64.69 [45.76-113.3]	0.101
IL-1 β	0.72 [0.43-1.5]	0.99 [0.54-1.44]	3.17 [1.33-11.13]	<0.001 ^{b,c}
IL-6	4.20 [2.25-14]	14.99 [4.22-32.87]	6.12 [1.41-31.84]	0.004^a
TNF- α	17.49 [13.39-23.75]	18.8 [15.26-27.64]	26.54 [18.32-53.63]	<0.001 ^{b,c}
IL-12	3.36 [1.39-7.68]	3.36 [2.12-5.4]	5.28 [2.35-7.1]	0.531
IFN- γ	2.28 [0.8-5.99]	3.38 [2.03-8.34]	10.93 [5.53-18.23]	<0.001 ^{b,c}
IL-15	165.14 [134.36-190.8]	179.35 [152.59-220.45]	183.23 [145.22-276.82]	0.012^{a,c}
IL-17	1.98 [0.84-3.65]	2.1 [1.26-5.11]	5.41 [3.11-10.98]	<0.001 ^{b,c}
IL-1Ra	173.52 [84.73-371.41]	248.94 [101.59-614.43]	487.84 [242.41-697.04]	<0.001 ^{b,c}
IL-4	1.03 [0.41-1.94]	1.18 [0.67-1.99]	2.53 [1.79-3.42]	<0.001 ^{b,c}
IL-5	32.49 [20.43-44.84]	40.69 [29.29-61.39]	43.61 [34.36-87.21]	<0.001 ^{a,c}
IL-9	22.99 [18.37-27.25]	21.43 [16.18-26.54]	25.86 [20.71-31.53]	0.014^{b,c}
IL-13	1.35 [0.89-1.92]	1.38 [1.1-2.03]	1.35 [1.16-1.62]	0.515
IL-10	7.3 [4.16-11.52]	8.29 [5.85-13.13]	6.71 [5.34-13.98]	0.358
FGF basic	2.27 [1.53-3.72]	2.75 [1.72-3.89]	4.54 [3.52-9.1]	<0.001 ^{b,c}
PDGF	198.76 [69.84-493.72]	164.14 [32.85-350.5]	78.36 [39.75-106.94]	<0.001 ^{b,c}
VEGF	34.06 [20.4-75.09]	39.28 [23.26-65.42]	41.7 [29.06-89.68]	0.248
G-CSF	138.14 [79.49-276.97]	302.62 [95.22-535.58]	395.39 [226.32-1763.28]	<0.001 ^{a,b,c}
GM-CSF	1.04 [0.78-1.31]	1.15 [0.89-1.4]	1.45 [1.18-2.22]	<0.001 ^{b,c}
IL-7	6.82 [4.59-10.08]	6.52 [4.43-10.9]	4.92 [3.36-6.67]	0.002^{b,c}
IL-2	1.9 [1.25-3.28]	2.61 [1.84-4.83]	3.72 [2.31-11.34]	<0.001 ^{a,b,c}

a = Statistically significant difference between IE patients who died and those who survived.

b = Statistically significant difference between IE patients who died and the control group.

c = Statistically significant difference between IE patients who survived and the control group.

Data are expressed as the median [interquartile range]. Legend: FGF-basic, basic fibroblast growth factor; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IFN- γ , interferon-gamma; IL, interleukin; IL-1Ra, interleukin-1 receptor antagonist; PDGF, platelet-derived growth factor; TNF- α , tumor necrosis factor-alpha; VEGF, vascular endothelial growth factor.

3. Relationship between cytokines and clinical outcomes

In-hospital death

CCL2 was significantly associated with in-hospital death. For each one-unit

increase in CCL2 levels, the odds of this outcome increased by approximately 2.9% (OR = $\exp(0.029) \approx 1.029$, 95% CI: 1.026-1.031, $p < 0.001$; p adjusted < 0.001).

Infectious complications

IL-6 was significantly associated with infectious complications. For each one-unit increase in IL-6 levels, the odds of this complication increased by approximately 5.7% (OR = $\exp(0.0558) \approx 1.057$, 95% CI: 1.026-1.090, $p < 0.05$, p adjusted = 0.009).

Overall complications

Patients with severe complications (two or more) were compared to those without complications. The cytokine IL-6 showed a significant association with overall complications. For each one-unit increase in IL-6 levels, the likelihood of an individual having two or more complications increased by approximately 14.5% (OR = $\exp(0.135) \approx 1.144$, 95% CI: 1.057-1.23, $p < 0.05$, p adjusted = 0.021).

Cardiac complications

CCL4 and CCL11 were directly associated, while IL-9 showed an inverse association with cardiac complications. For each one-unit increase, the odds of cardiac complications increased by approximately 1.4% for CCL4 (OR = $\exp(0.0141) \approx 1.014$, 95% CI: 1.013-1.016, p adjusted < 0.001), 1.0% for CCL11 (OR = $\exp(0.0102) \approx 1.010$, 95% CI: 1.009-1.012, $p < 0.001$; p adjusted < 0.001), and 0.6% for IL-9 (OR = $\exp(-0.0142) \approx 0.986$, 95% CI: 0.984-0.988, $p < 0.001$, p adjusted < 0.001) (Figure 2).

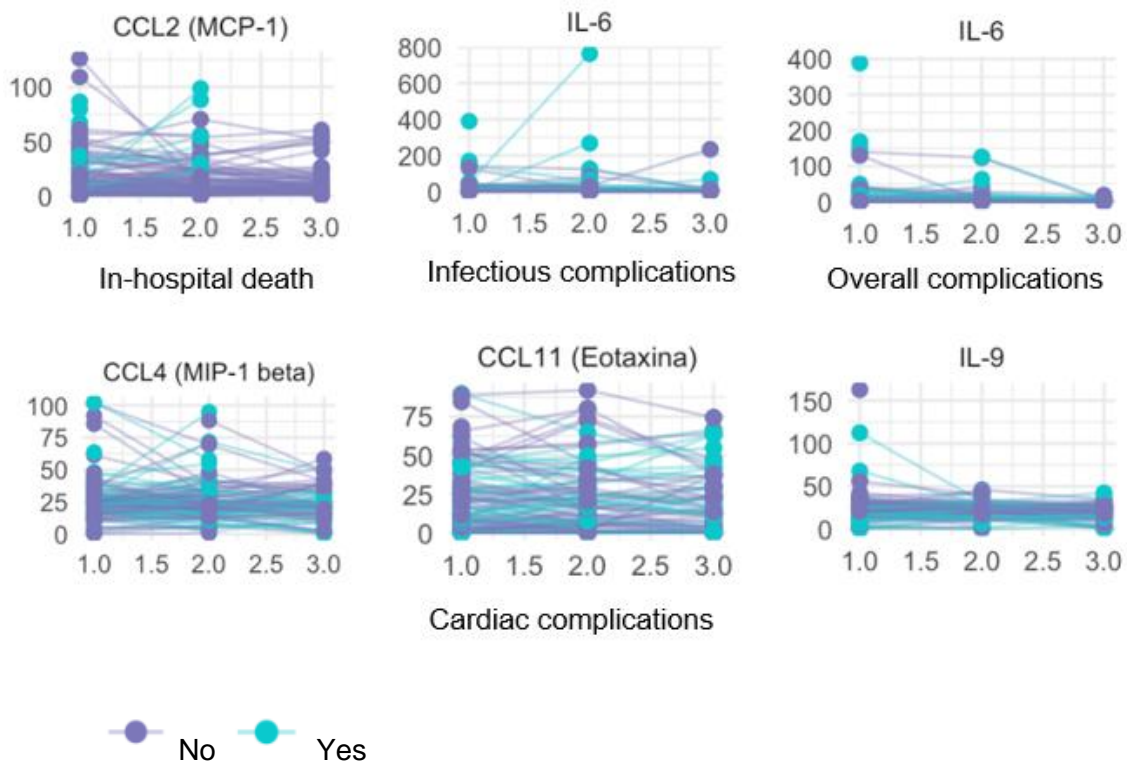


Figure 2: the effect of temporal evolution of cytokines and clinical outcome. The models were adjusted for sex, age, timing of the sample, and accounted for a random effect for the patient and time. High levels of CCL2 were associated with in-hospital death and IL-6 with infectious and severe complications. Higher levels of CCL4, CCL11, and lower levels of IL-9 were associated with cardiac complications.

4. Network comparison and clustering analysis

To investigate the potential association of specific cytokines with adverse events, we constructed and compared two cytokine networks: one for patients who experienced the specific outcome and another for those who did not.

In-hospital death

The cytokines IFN- γ and IL-1Ra were significantly associated with in-hospital death. They showed a differentially co-expressed abundance pattern in patients who died compared to patients who were discharged (Figure 3).

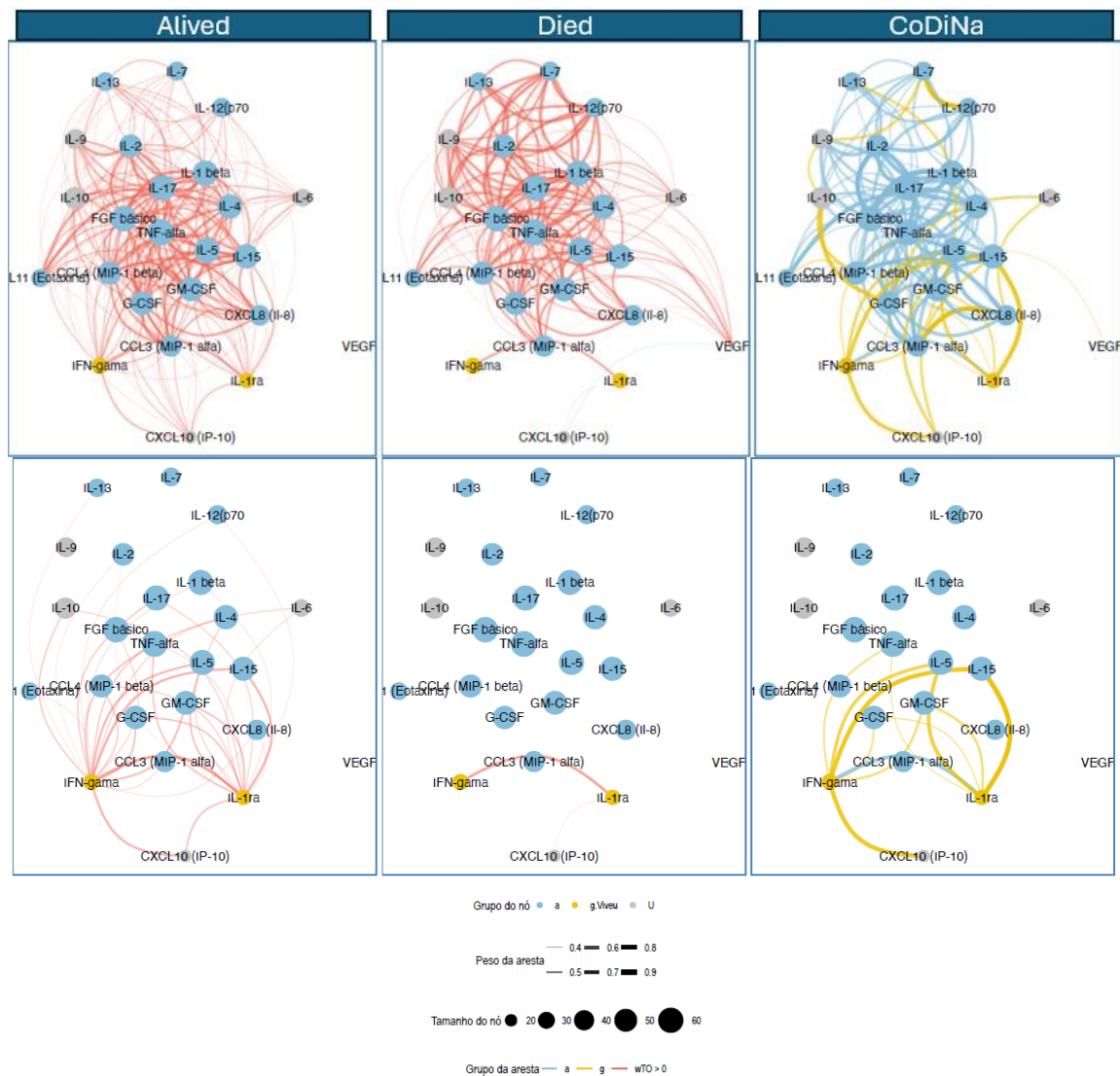


Figure 3: Network analysis with a differentially co-expressed abundance pattern of IFN- γ and IL-1Ra in patients who presented in-hospital mortality

Infectious complications

The cytokine IL-7 was significantly associated with infectious complications, presenting a differentially co-expressed abundance pattern in patients who had this outcome compared to patients who did not (Figure 4).

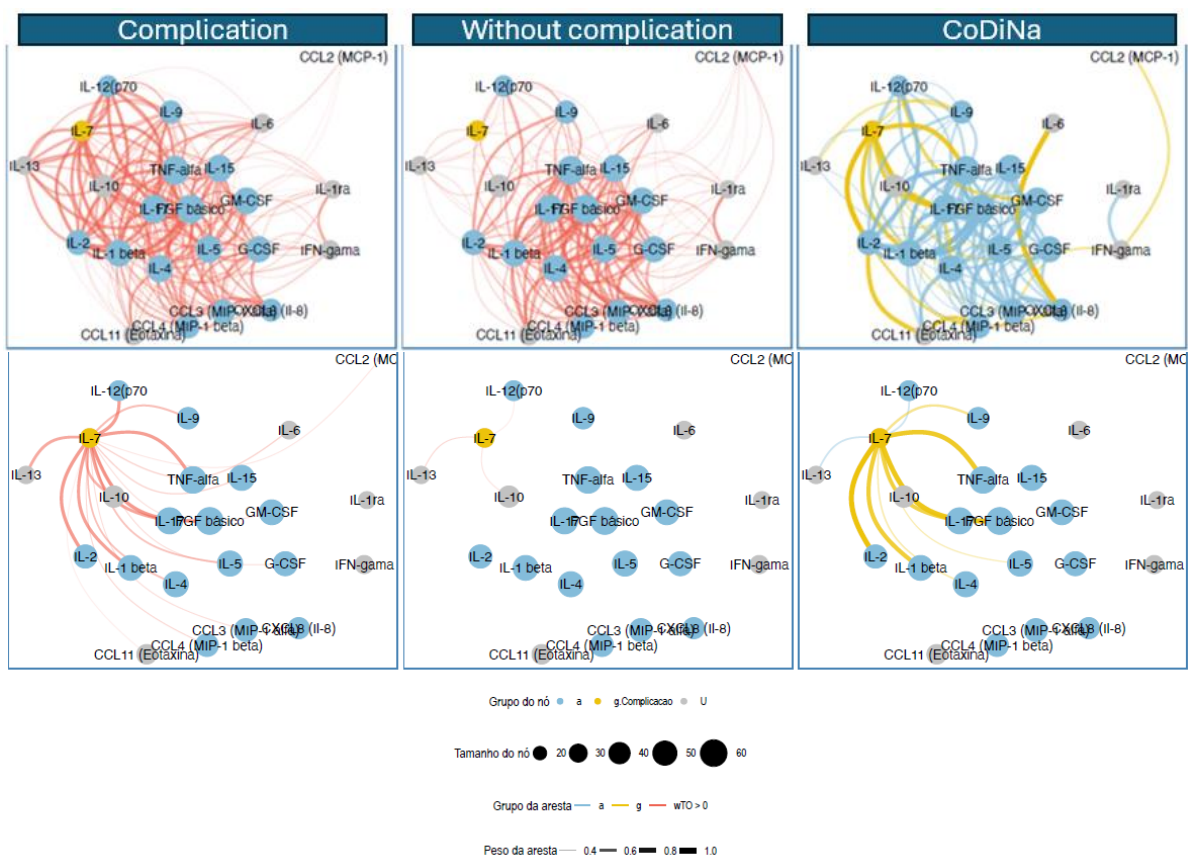


Figure 4: Network analysis with a differentially co-expressed abundance pattern of IL-7 in patients who presented infectious complications

Cardiac complications

The cytokines IFN- γ , IL-1Ra and IL-6 were significantly associated with cardiac complications. There was a differentially co-expressed abundance pattern in patients who had cardiac complications compared with patients who did not (Figure 5).

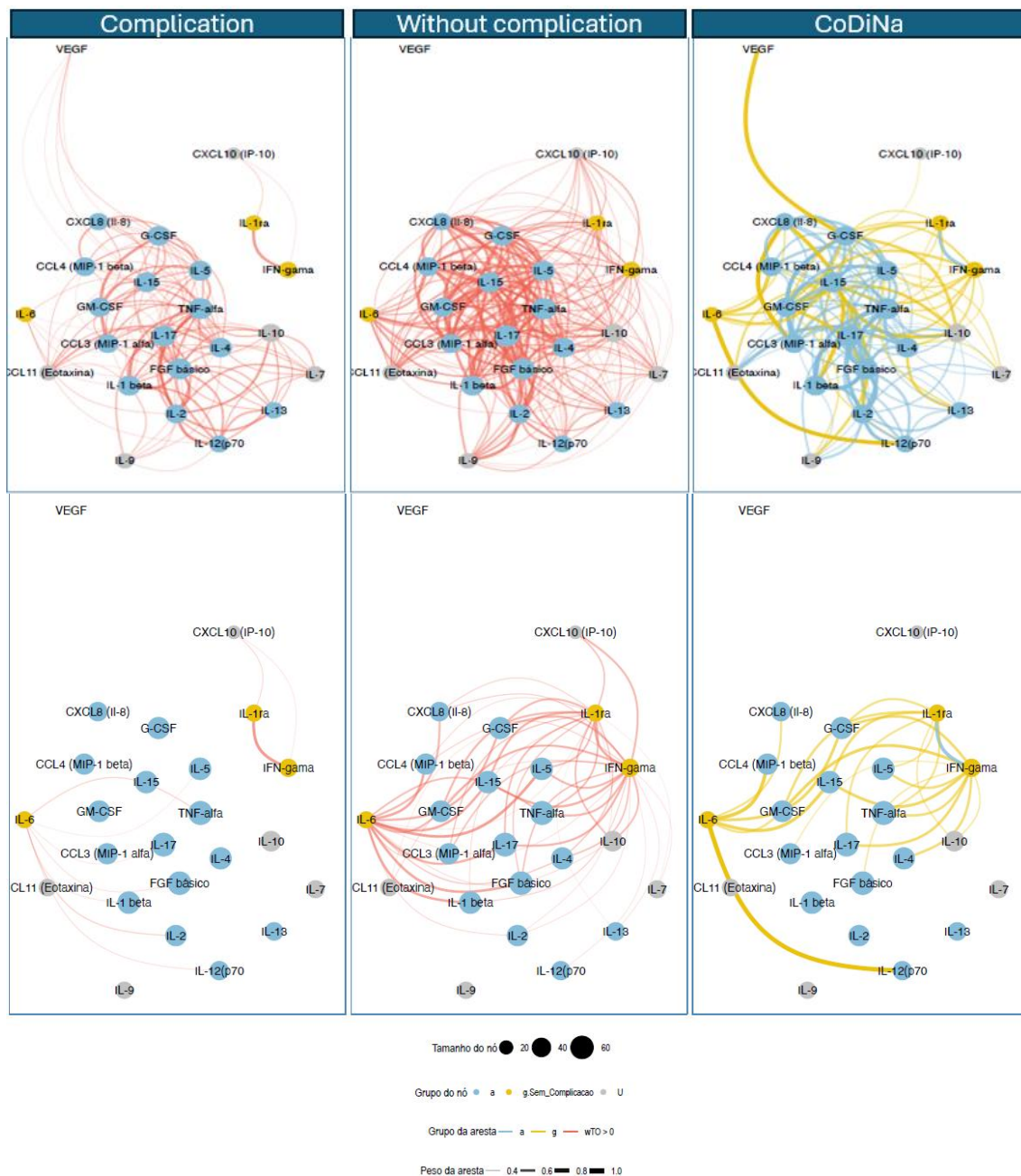


Figure 5: Network analysis with a differentially co-expressed abundance pattern of IFN- γ , IL-1Ra and IL-6 in patients who presented cardiac complications

5. Stratification Analysis

A heatmap showed that cytokines CCL5, IL-1Ra, and PDGF were elevated, while IFN- γ and IL-13 were reduced in patients with adverse outcomes, including in-hospital mortality, cardiac complications, and infectious complications (Figures 6 and 7).

Although well-defined categories related to the outcomes were not identified, the selected cytokines were able to stratify patients into distinct groups. This suggests the presence of a potential endophenotype among the individuals.

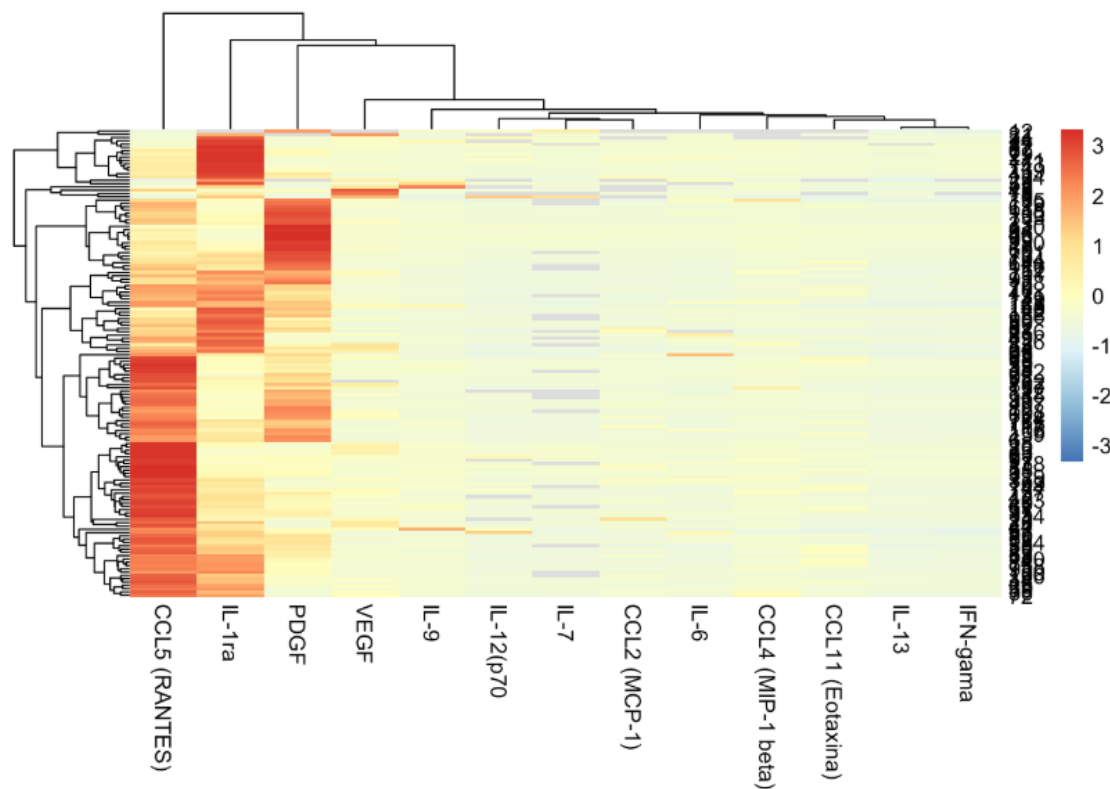
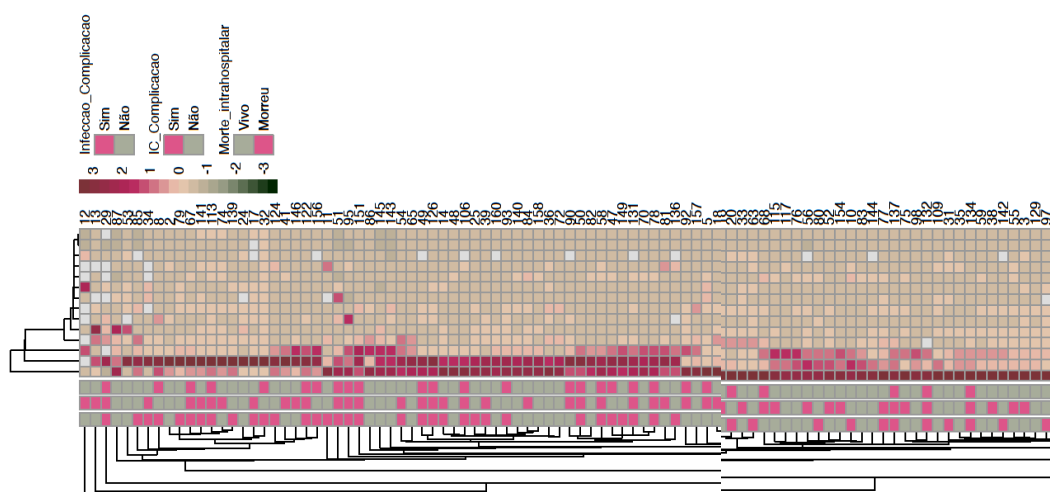


Figure 6: CCL5, IL1-RA, and PDGF were present at higher levels, while IFN- γ , IL-13, and CCL11 were present at lower levels in patients with outcomes of in-hospital mortality, cardiac complications, and infectious complications.



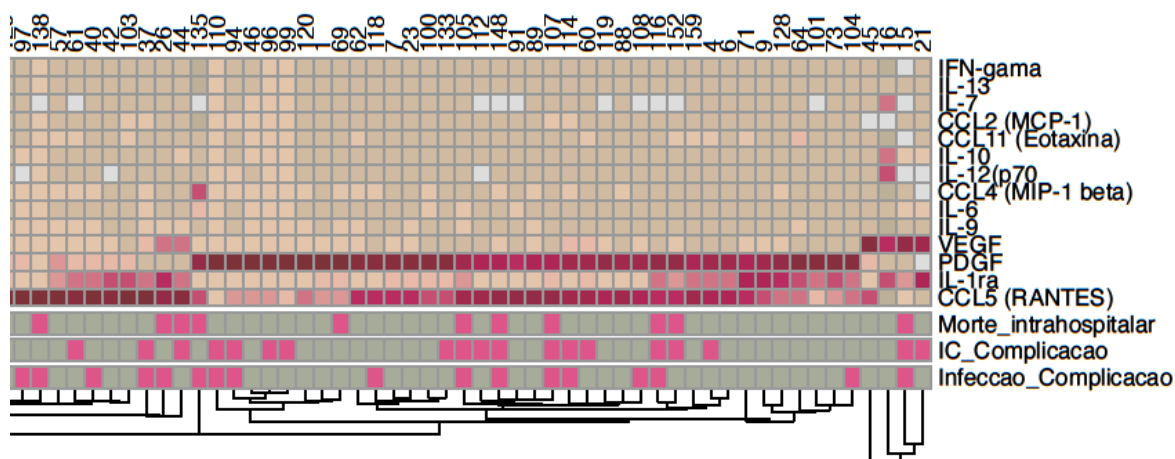


Figure 7: CCL5, IL-1RA, and PDGF were present at higher levels, while IFN- γ , IL-13, and IL-7 were present at lower levels in patients with adverse outcomes.

DISCUSSION

The present study analyzed cytokine profiles in IE patients during hospitalization to identify predictors of in-hospital mortality and disease-related complications.

Elevated levels of specific cytokines, such as IL-6, CCL2, CCL4, and CCL11 were associated with increased risks of mortality and complications. Notably, IL-6 emerged as a strong predictor of overall complications, including infectious and cardiac events. IFN- γ and IL-1Ra predicted in-hospital mortality; IL-7 infectious complications; and IFN- γ , IL-1RA, and IL-6 with cardiac complications in network comparison and clustering analysis. The heatmap also revealed higher levels of CCL5, IL1-Ra, and PDGF, and lower levels of IFN- γ and IL-13 in patients who presented poor outcomes in IE.

Once an endothelial lesion is established, bacterial adhesion is facilitated by the release of inflammatory cytokines and tissue factors, followed by fibronectin expression, leading to thrombus formation composed of platelets and fibrin^{5,19}. The inflammatory response, driven by cytokines, integrins, and tissue factors, attracts immune cells and enhances bacterial invasion, further activating the inflammatory cascade^{5,19}.

The interaction between pathogens and immune mechanisms results in vegetation growth, comprising microorganisms, platelets, cells, and clotting factors, progressively damaging the valvular endocardium. This damage increases the risk of valvular insufficiency, abscesses, and embolization¹⁹.

Commonly used biomarkers IE have limited specificity, highlighting the need for more accurate stratification tools²⁰. Additional biomarkers for diagnostic and monitoring approaches to IE have emerged²¹. Notably, several studies have demonstrated elevated levels of cytokines, particularly pro-inflammatory ones, in patients with IE^{12-15,22}.

One cohort of IE patients showed higher levels of IL-1 β , TNF- α and IL-12 compared to a control group of healthy patients²², while another study with a similar design reported elevated levels of IL-10, IL-6, VEGF, IL-18, IL-1Ra and CXCL8 ($p < 0,05$)²³. A cohort study by Watkin *et al.* revealed significantly higher serum IL-6 and CRP in IE patients. In this study, serum IL-1 and TNF levels were not elevated in IE patients compared to non-infected controls²⁴.

Value of cytokines during treatment to predict outcomes

Beyond diagnosis, certain cytokines can be used to monitor therapeutic response and serve as prognostic biomarkers for adverse outcomes in IE²¹. Ris *et al.* identified that IL-15, CCL4 and CRP were significantly associated with in-hospital mortality in a multivariable analysis using a machine learning algorithm analysis¹³.

A study involving patients with an acquired RHD and ongoing IE, alongside control groups with RHD without IE and active urinary tract infection with significant bacteriuria, measured serum IL-1 α , IL-6 and TNF- α levels on three occasions during antimicrobial treatment. This study found that serum IL-1 and TNF levels were not elevated in IE patients or healthy controls. However, serum IL-6 levels were elevated at all time points in IE patients and significantly decreased during treatment. In contrast, IL-6 levels were not elevated in the control groups. These findings suggest that IL-6 is a valuable biomarker for diagnosing and monitoring treatment in IE patients, while IL-1 α and TNF- α

levels were unaffected²⁵.

Our study underscored the importance of IL-6 in predicting complications related to IE during hospitalization. As a pro-inflammatory cytokine, IL-6 is integral to both innate and adaptive immune responses, with elevated concentrations reflecting acute inflammation characteristic of IE²⁶.

Similarly to our findings, other studies have identified IL-6 as a predictor of poor outcomes in IE. Alter *et al.* demonstrated that IL-6 levels were elevated at hospital admission for IE, independent of blood cultures positivity, and decreased with antibiotic administration²⁷. Siciliano *et al.* further corroborated these findings, showing that IL-6 levels at admission accurately predicted in-hospital mortality. In contrast, although TNF- α is a pro-inflammatory cytokine, it demonstrated a limited discriminatory value for in-hospital mortality¹⁴.

Bustamante *et al.* investigated prognostic biomarkers in prosthetic valve IE and found that non-survivors exhibited higher levels of IL-6, IL-8, IFN- γ ¹⁵.

Remarkably, IL-6 is a prognostic marker beyond IE. A meta-analysis of 11,583 cancer patients found an inverse correlation between elevated IL-6 levels and survival (Spearman's R -0,48, $p < 0.001$), indicating that IL-6 elevation is a late-stage phenomenon in cancer²⁸. Similarly, in COVID-19 patients, a meta-analysis incorporating 13 cytokines revealed that a model using IL-6 and IL-10 as covariates achieved an overall accuracy of 91.7% and an AUC of 0.957 (95% CI: 0.898–1) in identifying patients at higher risk of disease deterioration²⁹.

In our cohort, chemokines CCL2, CCL4, CCL5, and CCL11 were also associated with adverse events in IE. Produced by leukocytes, endothelial cells, macrophages, and fibroblasts, these chemokines were responsible for recruitment of circulating leukocytes²⁶. Their secretion is induced by microbial recognition through innate immune receptors and inflammatory cytokines like TNF, IL-1, and IL-17. Additionally, activated T cells produce several CC chemokines, integrating adaptive immunity with inflammatory leukocyte recruitment²⁶.

The chemokines CXCL8 (or IL-8) and CCL2 were identified as strong predictors of mortality in *S. aureus* bacteremia, with or without IE. In one study, the

combination of both chemokines had a sensitivity of 89% and a specificity of 77% for predicting fatal outcomes³⁰. Another study including *S. aureus* bacteremia highlighted CXCL8 as the most effective biomarker for all-cause mortality³¹. Smaller cohorts have also suggested that CCL4 could serve as potential predictor of mortality in IE patients³².

IE shares pathogenic mechanisms with sepsis, in which acute and systemic inflammation arises from excessive immune activation triggered by endotoxins and 'cytokine storms' induced by superantigens^{26,33}. In sepsis, an upregulation of Th1 cells and a downregulation of Th2 cells occur, alongside elevated pro-inflammatory cytokines IFN- γ , IL-2, and TNF- α . Concurrently, patients with an unfavorable prognosis in sepsis exhibit some degree of immunosuppression, characterized by deficiencies in B cell maturation and a reduction in B cell numbers³³.

Phenotypic differentiation is critical in sepsis³⁴. The pro-inflammatory phenotype, characterized by elevated levels of IL-6, ICAM, and total bilirubin, along with low platelet counts, was associated with a higher 60-day mortality compared to septic patients without this phenotype (41% vs. 16%; $p < 0.01$). Additionally, the response to early goal-directed therapy varied significantly between phenotypes³⁴.

Aiming to understand how the genes shared between IE and sepsis may influence the phenotypic outcomes, an updated study published in 2024 employed microarray and single-cell RNA sequencing data to identify genes associated with both conditions. By applying machine learning methods, the study demonstrated that the biomarkers CD177, RNASE2, S100A12, and IRAK3 (the latter associated with immunosuppression) were linked to both IE and sepsis. Furthermore, the study emphasized the central role of Th1 cells, B cells, T cells, and the cytokine IL-10 in the activation and regulation of these diseases. Subsequent analyses suggested that IL-10, an anti-inflammatory cytokine associated with both IE and sepsis, could represent a potential common therapeutic target. However, this hypothesis requires validation through additional studies³³.

Our network analysis also revealed some degree of immunosuppression in IE

patients, with higher admission levels of IL-1Ra (an IL-1 antagonist) associated with in-hospital mortality and cardiac complications. In addition, hierarchical clustering of cytokines categorized IE patients into prognostic groups based on cytokine profile. Higher levels of CCL5, IL1-RA, and PDGF, along with lower levels of IFN- γ and IL-13 were associated with adverse outcomes. This highlights that IE could behave similarly to sepsis, with different phenotypes that affect its wide range of clinical manifestation and prognosis.

Thus, identifying cytokine profile at different hospitalization points in IE and their response to antibiotic treatment can enhance risk stratification, guiding Endocarditis Team in making more informed decisions about aggressive interventions, including surgery. Further trials are needed to evaluate how cytokine profiling impacts clinical practice in IE and to develop target treatment based on pro-inflammatory response in IE patients.

Limitations:

This study is limited by its single-center design, relatively small sample size, and focus on in-hospital outcomes without long-term follow-up. Additionally, missing data due to prior antibiotic use may have influenced results. Further multicenter trials are necessary to validate these findings and evaluate the impact of cytokine-guided therapeutic strategies in clinical practice.

CONCLUSION

Cytokines, chemokines, and growth factors measured at key hospitalization points for IE provide valuable prognostic information, complementing clinical and routine laboratory variables. IL-6 is strongly associated with complications and mortality, while a phenotype characterized by elevated CCL5, IL-1Ra, PDGF, and reduced IFN- γ and IL-13 levels is associated with adverse outcomes.

REFERENCES

1. Momtazmanesh S, Saeedi Moghaddam S, Malakan Rad E, Azadnajafabad S, Ebrahimi N, Mohammadi E, et al. Global, regional, and national burden and quality of care index of endocarditis: the global burden of disease study 1990–2019. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29(8):1287-1297.
2. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J.* 2023 Oct 14;44(39):3948-4042.
3. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. *Circulation.* 2015;132(15):1435-86.
4. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2019;40(39):3222–3232.
5. Nappi F, Martuscelli G, Bellomo F, Avtaar Singh SS, Moon MR. Infective Endocarditis in High-Income Countries. *Metabolites.* 2022;12(8):682.
6. Abegaz TM, Bhagavathula AS, Gebreyohannes EA, Mekonnen AB, Abebe TB. Short- and long-term outcomes in infective endocarditis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017 Dec 12;17(1):291.
7. Mann LD, Zipes PD, Libby P, Bonow OR. Braunwald - tratado de doenças cardiovasculares. 10. ed. Vol. 1. Rio de Janeiro: Elsevier; 2018: 1581-1605.

8. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016;387(10021):882-93.
9. Sy RW, Chawantanpipat C, Richmond DR, Kritharides L. Development and validation of a time-dependent risk model for predicting mortality in infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2011;32(16):2016-26.
10. Sebastian SA, Co EL, Mehendale M, Sudan S, Manchanda K, Khan S. Challenges and Updates in the Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(9):101267.
11. Snipsøyr MG, Ludvigsen M, Petersen E, Wiggers H, Honoré B. A systematic review of biomarkers in the diagnosis of infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2016;202:564-70.
12. Nunes MC, Araújo IR, Carvalho AT, Andrade LA, Resende MH, Silva JL, et al. Do Cytokines Play a Role in Predicting Some Features and Outcome in Infective Endocarditis? *Adv Infect Dis*. 2013;03(02):115-9. *Adv Infect Dis*. 2013.
13. Ris T, Teixeira-Carvalho A, Coelho RM, Brandao-de-Resende C, Gomes MS, Amaral LR, et al. Inflammatory biomarkers in infective endocarditis: machine learning to predict mortality. *Clin Exp Immunol*. 2019;196(3):374-82.
14. Siciliano RF, Gualandro DM, Bittencourt MS, Paixão M, Marcondes-Braga F, Soeiro AM, et al. Biomarkers for prediction of mortality in left-sided infective endocarditis. *Int J Infect Dis*. 2020;96:25-30.
15. Bustamante J, Arévalo A, Tamayo E, Sarria C, Aguilar-Blanco EM, Heredia M, et al. Cytokine profiles linked to fatal outcome in infective prosthetic valve endocarditis. *APMIS*. 2013;122(6):526-9. *APMIS* 2013.

16. Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, Athan E, Bayer AS, Chamis AL, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clin Infect Dis*. 2023;77(4):518-526.
17. Gysi DM, Voigt A, Fragoso TM, Almaas E, Nowick K. wTO: an R package for computing weighted topological overlap and a consensus network with integrated visualization tool. *BMC Bioinformatics*. 2018;19(1):392.
18. Morselli Gysi D, de Miranda Fragoso T, Zebardast F, Bertoli W, Buskamp V, Almaas E, et al. Whole transcriptomic network analysis using Co-expression Differential Network Analysis (CoDiNA). *PLoS One*. 2020;15(10):e0240523.
19. Martin DR, Witten JC, Tan CD, Rodriguez ER, Blackstone EH, Pettersson GB, et al. Proteomics identifies a convergent innate response to infective endocarditis and extensive proteolysis in vegetation components. *JCI Insight*. 2020;5(14):e135317.
20. Yu CW, Juan LI, Hsu SC, Chen CK, Wu CW, Lee CC, et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2013;31(6):935-41.
21. Begum A, Modumudi S, Subramani S, Khoont D, Vanaparti A, Master M, et al. Novel putative biomarkers for infective endocarditis by serum proteomic analysis: a comprehensive review of literature. *Ann Med Amp Surg*. 2023;85(11):5497-5503.
22. Araújo IR, Ferrari TC, Teixeira-Carvalho A, Campi-Azevedo AC, Rodrigues LV, Guimarães Júnior MH, et al. Cytokine Signature in Infective Endocarditis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133631.

23. Samoylenko ES, Kolesnikova NV, Podsadnyaya AA, Bratova AV. Cytokine markers of clinical variants of infective endocarditis. *Russ J Infect Immun.* 2022;271-8.
24. Watkin RW, Harper LV, Vernallis AB, Lang S, Lambert PA, Ranasinghe AM, et al. Pro-inflammatory cytokines IL6, TNF-alpha, IL1beta, procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein and C-reactive protein in infective endocarditis. *J Infect.* 2007;55(3):220-5.
25. Rawczynska-Englert I, Hryniewiecki T, Dzierzanowska D. Evaluation of serum cytokine concentrations in patients with infective endocarditis. *J Heart Valve Dis.* 2000;9(5):705-9.
26. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Imunologia celular e molecular.* 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019. 565 p.
27. Alter P, Hoeschen J, Ritter M, Maisch B. Usefulness of cytokines interleukin-6 and interleukin-2R concentrations in diagnosing active infective endocarditis involving native valves. *Am J Cardiol.* 2002 Jun 15;89(12):1400-4.
28. Lippitz BE, Harris RA. Cytokine patterns in cancer patients: A review of the correlation between interleukin 6 and prognosis. *Oncoimmunology.* 2016;5(5):e1093722.
29. Dhar SK, K V, Damodar S, Gujar S, Das M. IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression. *Heliyon.* 2021;7(2):e06155.
30. Guimaraes AO, Cao Y, Hong K, Mayba O, Peck MC, Gutierrez J, et al. A Prognostic Model of Persistent Bacteremia and Mortality in Complicated *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection. *Clin Infect Dis.* 2019;68(9):1502-1511.
31. Cao Y, Guimaraes AO, Peck MC, Mayba O, Ruffin F, Hong K, et al. Risk stratification biomarkers for *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Transl Immunology.* 2020;9(2):e1110.

32. Rizzo V, Salmasi MY, Sabetai M, Primus C, Sandoe J, Lewis M, Woldman S, Athanasiou T. Infective endocarditis: Do we have an effective risk score model? A systematic review. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Feb 20;10:1093363.
33. Yi C, Zhang H, Yang J, Chen D, Jiang S. Elucidating common pathogenic transcriptional networks in infective endocarditis and sepsis: integrated insights from biomarker discovery and single-cell RNA sequencing. *Front Immunol*. 2024;14:1298041.
34. DeMerle KM, Kennedy JN, Chang CH, Delucchi K, Huang DT, Kravitz MS, et al. Identification of a hyperinflammatory sepsis phenotype using protein biomarker and clinical data in the ProCESS randomized trial. *Nature Sci Rep*. 2024;14(1):6234.

Funding

Funding for this research was provided by *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq) through the Universal Call MCTIC/CNPq 2018, supporting biomarker experiments.

Conflict of interest

All author declares that they have no conflict of interest.

5. SUPPLEMENTAL MATERIAL

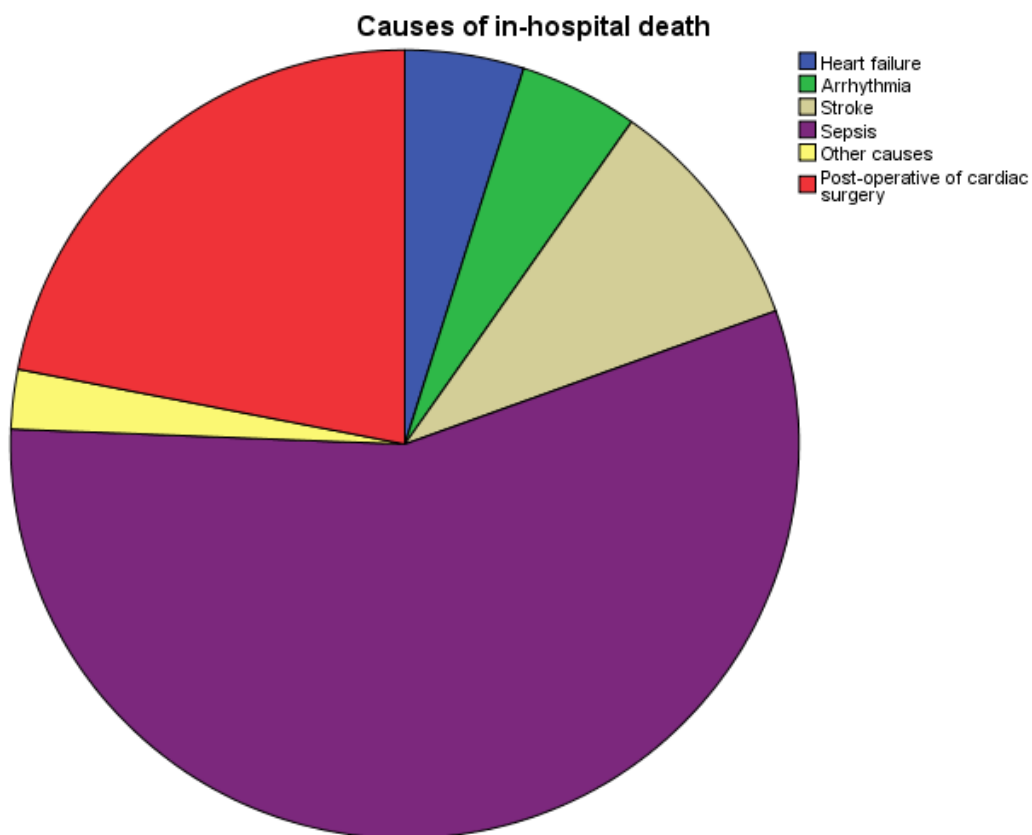
Table 1: Baseline characteristics of IE patients

Characteristics	
Age (years)	58 [36-80]
Male sex	94 (58.7)
Predisposing condition	
CIED	65 (40.8)
Prosthetic valve	40 (25)
Rheumatic heart disease	32 (20)
Mitral valve prolapse	13 (8.2)
Degenerative valve disease	18 (11.3)
Congenital heart disease	10 (6.3)
Previous IE	18 (11.3)
Diabetes <i>mellitus</i>	35 (21.9)
Chronic kidney disease	31 (19.4)
Immunosuppressive drug	21 (13.1)
Central venous line	25 (15.6)
Hemodialysis	9 (5.6)
Clinical presentation	
Fever	121 (75.6)
Murmur	73 (45.6)
Neurological embolic event	23 (14.4)
Systemic embolic event	25 (15.6)
Peripheral manifestation	13 (8.1)
Splenomegaly	11 (6.9)
Laboratorial findings	
Hemoglobin (g/dL)	10.55 [9-12.8]
Leukocytes (cells/ μ L)	8,690 [6,760-14,267]
Platelets (number $\times 10^3/\mu$ L)	207 [153-262.5]
CRP (mg/L)	67 [26.2-208.3]
Creatinine (mg/dL)	1.1 [0.8-1.62]
Main causative microorganisms	
<i>Staphylococcus aureus</i>	37 (23.1)
Coagulase-negative staphylococcus	31 (19.4)
Streptococci	15 (9.4)
<i>Enterococcus</i> sp.	11 (6.9)
Aerobic gram-negative bacteria	17 (10.6)
Fungi	6 (3.8)
Gram-negative HACEK	1 (0.6)
Negative culture findings	35 (21.9)
Echocardiographic findings	

Vegetation size	8 [5.5-14]
Valvular or perivalvular complications*	58 (36.3)

Data are expressed as the median [interquartile range], or absolute numbers (percentage). CIED: cardiovascular implantable electronic devices; CRP: C reactive protein; IE: infective endocarditis. *Valvular or perivalvular complications include valve leaflet perforation, chordae rupture, prosthetic dysfunction, fistula, and abscess.

Figure 1: Causes of in-hospital death:



6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo visa avaliar o perfil de citocinas em pacientes com EI ao longo da internação, com o objetivo de identificar potenciais preditores de desfechos adversos, tais como morte intra-hospitalar, complicações infecciosas e cardíacas relacionadas à doença.

O monitoramento de padrões de resposta ao tratamento e a identificação de fenótipos de alto risco têm sido foco de linhas de pesquisas em diversas doenças, incluindo sepse, COVID-19 e neoplasias. A resposta imunológica do hospedeiro frente à infecção pode levar ao desenvolvimento de reações sistêmicas desproporcionais, resultando em síndrome inflamatória, choque vasoplégico, disfunções orgânicas e óbito.

A EI possui elevada morbimortalidade, apesar dos avanços em métodos diagnósticos e no advento de novos tratamentos. O aumento da incidência de EI nos últimos anos, impulsionado pelo maior número de infecções relacionadas aos cuidados de saúde, reflete em seu impacto significativo. A EI não só contribui para a perda de anos de vida devido à incapacidade, mas também representa um enorme ônus para a saúde pública, resultando em longas internações e procedimentos complexos e de alto custo.

O interesse em se estudar novos biomarcadores inflamatórios na EI se justifica na identificação precoce de pacientes com alto risco de morte e complicações, o que levaria a uma abordagem direcionada e individualizada com estratégias mais agressivas nos pacientes com fenótipos desfavoráveis. Futuramente, novos alvos terapêuticos também poderão surgir em combinação com a terapia antimicrobiana para modulação da resposta imune do indivíduo.

As vantagens deste estudo incluem uma amostra de mais de uma centena e meia de pacientes com EI acompanhados longitudinalmente em um centro de referência do Sistema Único de Saúde (SUS) em cardiologia e cirurgia cardiovascular. O estudo realizou coleta detalhada de dados clínicos, laboratoriais, de imagem, além da avaliação de desfechos clinicamente relevantes. Além disso, as amostras dos pacientes foram submetidas ao ensaio

Luminex 27-Plex, que permite uma análise precisa de 27 citocinas, possibilitando a diferenciação de diversos perfis de biomarcadores ao longo da internação, além da comparação com um grupo de indivíduos saudáveis.

A linha de pesquisa em EI permanece ativa, com coleta contínua de dados de pacientes internados. Novas variáveis estão sendo incluídas no banco de dados, e marcadores laboratoriais e exames de imagem têm ganhado importância em nosso meio, tais como o [18]FDG PET/CT, o qual está sendo utilizado como ferramenta de auxílio diagnóstico em casos duvidosos após exames iniciais.

Para projetos futuros, o projeto de pesquisa em EI pretende explorar métodos diagnósticos por meio da reação em cadeia da polimerase para a detecção de EI com hemoculturas negativas, visando a possível inclusão deste exame no fluxograma diagnóstico da doença no Brasil e no SUS, semelhante ao que já ocorre em cenários internacionais.

7. APÊNDICES E ANEXOS

Apêndice A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “Papel dos biomarcadores inflamatórios na predição de desfechos adversos na endocardite infecciosa”. Pedimos a sua autorização para revisão do prontuário e a utilização dos dados clínicos na pesquisa, bem como para a coleta, o depósito, o armazenamento, a utilização e descarte de uma a três amostras de 5mL de sangue. A utilização do seu material biológico está vinculada somente a este projeto de pesquisa ou se Sr. (a) concordar em outros futuros. Nesta pesquisa pretendemos analisar partículas de inflamação no sangue de pacientes que, assim como o Sr. (a), foram acometidos pela endocardite infecciosa, um tipo de infecção dentro do coração. Com esses dados, avaliaremos a associação da inflamação com fatores de gravidade e óbito, compreendendo melhor a doença. Avanços nessa área podem proporcionar alvos específicos de tratamentos para essas partículas nocivas, gerando um impacto no aumento da sobrevivência de pacientes com endocardite.

Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: utilização de material estéril e descartável para a coleta de sangue, que será feita por profissional experiente de laboratório, além do descarte de material em local apropriado para resíduos biológicos. Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em desconforto pela picada da agulha e risco mínimo de infecção, que serão minimizados pelo fato de a maioria das amostras ser coletada em conjunto com os exames de rotina.

Para participar deste estudo o Sr. (a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito à indenização nos termos da Res.466/12.2.2.

O Sr. (a) terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar e a qualquer tempo e sem quaisquer prejuízos, pode retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado no Biorrepositório, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A sua participação é voluntária, e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a) pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados obtidos pela pesquisa, a partir de seu material biológico, estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O (A) Sr. (a) não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, no Hospital das Clínicas da UFMG, e a outra será fornecida ao Sr. (a). Os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 10 (dez) anos na sala 01 da Faculdade de Medicina da UFMG e na Fiocruz e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções Nº 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

Caso haja dúvidas gerais sobre a pesquisa, você poderá fazer contato com as pesquisadoras Prof^a Dr^a Maria do Carmo Pereira Nunes, Prof^a Dr^a Teresa Cristina de Abreu Ferrari e Dr^a Isabela Galizzi Fae pelos telefones abaixo, sempre que julgar necessário. Para dúvidas de aspecto ético, contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, número (31) 3409-4592.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa “Papel dos biomarcadores inflamatórios na predição de desfechos adversos na endocardite infecciosa”, de

maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

() Concordo que o meu material biológico seja utilizado somente para esta pesquisa.

() Concordo que o meu material biológico possa ser utilizado em outras pesquisas, mas serei comunicado pelo pesquisador novamente e assinarei outro termo de consentimento livre e esclarecido que explique para que será utilizado o material.

Declaro que concordo em participar desta pesquisa. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido assinado por mim e pelo pesquisador, que me deu a oportunidade de ler e esclarecer todas as minhas dúvidas.

Nome completo do participante: _____ Data: _____

Assinatura do participante: _____

Nome completo do Pesquisador Responsável 1: Maria do Carmo Pereira Nunes

Endereço: Av. Prof. Alfredo Balena, 110, Santa Efigênia.

CEP: 30130-100 / Belo Horizonte – MG

Telefones: (31) 99446-0005

E-mail: mcarmopnunes@gmail.com

Nome completo do Pesquisador Responsável 2: Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Endereço: Av. Prof. Alfredo Balena, 110, Santa Efigênia.

CEP: 30130-100 / Belo Horizonte – MG

Telefones: (31) 99984-6725

E-mail: tferrari@medicina.ufmg.br

Assinatura do pesquisador responsável (1 ou 2):

_____ Data: _____

Nome completo do Pesquisador (mestranda): Isabela Galizzi Fae

Endereço: Av. Prof. Alfredo Balena, 110, Santa Efigênia.

CEP: 30130-100 / Belo Horizonte – MG

Telefones: (31) 98737-8760

E-mail: isabela.galizzi@gmail.com

Assinatura da pesquisadora: _____ Data: _____

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005.

Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.

E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: 34094592.

Apêndice B: Protocolo do Projeto de Endocardite Infecciosa do Hospital das Clínicas da UFMG:

Nome:		ID do estudo:	
Data Nascimento:	Idade: anos	Sexo: 1- M 2- F	
Instituição:	Prontuário:		
Logradouro:			
Cidade:	CEP:		
Naturalidade:			
Telefone:	Contato:		
Data da Internação:	Data do diagnóstico:	Data da Alta/Óbito:	
Óbito: 1- S 2- N			

HISTÓRIA CLÍNICA:

Condição Predisponente						
1 - Doença Reumática	2 - Prótese	3 - Dispositivos	4 - Doenças sistêmicas	5 - Não identificada	<input type="checkbox"/>	
Fatores Predisponentes Cardiovasculares						
Doença Reumática	1- Sim		2- Não		<input type="checkbox"/>	
	1- Mitral	2- Aórtica	3- Mitro-Aórtica	4- Outras	5- Ignorado	<input type="checkbox"/>
Prolapso de Valva Mitrál	1- Sim		2- Não		<input type="checkbox"/>	
	1- Sem Regurgitação		2- Reg Leve	3- Moderado / Grave		<input type="checkbox"/>
Doença Valvar Degenerativa	1- Sim		2- Não		<input type="checkbox"/>	
	1- Aórtica	2- Mitrál			<input type="checkbox"/>	
Prótese Valvar	1- Sim		2- Não		<input type="checkbox"/>	
	1- Biológica	2- Mecânica			<input type="checkbox"/>	
	1- Mitrál	2- Aórtica	3- Mitro-Aórtica	4- Tricúspide	<input type="checkbox"/>	
Motivo de implante da prótese	1 - Valvopatia Reumática	2 - Doença valvar degenerativa	3 - Prolapso de valva mitral	4 - Doença aórtica bicúspide	<input type="checkbox"/>	

Tempo de implante da prótese	1 – Início < 2 meses	2 – Entre 2 e 12 meses	3 - > 12 meses	__	
Tempo de implante da prótese (meses)	meses			__	
Doença valvar degenerativa	1 - Sim		2 - Não	__	
Dispositivos	1- Marcapasso	2- CDI	3 - Nenhum	4- CRT	__
Cardiopatia Congênita	1- Sim	2- Não		__	

Fatores Predisponentes Sistêmicos / Comorbidades				
Endocardite prévia	1- Sim	2- Não	Data:	__
HIV	1- Sim	2- Não		__
Uso de Droga	1- Sim	2- Não		__
Diabetes <i>Mellitus</i>	1- Sim	2- Não		__
Uso de Imunossupressores	1- Sim	2- Não		__
Doença Renal Crônica	1- Sim	2- Não		__
Uso de Cateter Venoso Central	1- Sim	2- Não		__
Insuficiência Hepática	1- Sim	2- Não		__

Fonte de Bacteremia:	1- Identificada	2- Não Identificada		__	
Manipulação do TGI			1- Sim	2- Não	__
Cavidade Oral			1- Sim	2- Não	__
Pele			1- Sim	2- Não	__
Ferida Operatória			1- Sim	2- Não	__
Manipulação Genito-urinária			1- Sim	2- Não	__
Outras Infecções. Qual? _____			1- Sim	2- Não	__

Manifestações Clínicas			
Febre	1- Sim	2- Não	__

	Duração da Febre Prévia (Semanas):				
	Intensidade:				
Anorexia/Hiporexia	1- Sim	2- Não		__	
	Duração: 1 mês			__	
Emagrecimento	1- Sim	2- Não		__	
	Quantidade de Massa Perdida em Kg:			__	
	Em Quanto Tempo:			__	
Sudorese	1- Sim	2- Não		__	
Evento Neurológico	1- Sim	2- Não		__	
	1-Isquêmico	2- Hemorrágico	3- Outra manifestação	__	
Evento Embólico	1- Sim	2- Não		__	
	1- Baço	2- Rim	3- Extremidade	4- Outros	__
Manif. Músculo-Esqueléticas	1- Sim	2- Não		__	
Manifestações Oculares	1- Sim	2- Não		__	
Sopro	1- Sim	2- Não		__	
Sinais Periféricos de Endocardite Infecciosa:					
Hemorragia Ungueal	1- Sim	2- Não		__	
Petéquias conjuntiva/mucosas	1- Sim	2- Não		__	
Nódulos de Osler	1- Sim	2- Não		__	
Lesões de Janeway	1- Sim	2- Não		__	
Esplenomegalia	1- Sim	2- Não		__	
Insuficiência Cardíaca	1- Sim	2- Não		__	
Início	Prévio	1- Sim	2- Não	__	
	Durante	1- Sim	2- Não	__	
Evolução	1- Estável	2- Agravado	3- Refratário	__	
Manifestação Clínica Inicial	1- Sim	2- Não		__	
Qual? (Escrever uma das acima)					

Tempo Entre a Manifestação Clínica Inicial e o Diagnóstico:				_____ dias	
Critérios de Duke:	1- 2 maiores	2-1 maior e 3 menores	3- 5 menores	4-El possível (1> e1< ou 3<)	__
Endocardite de dispositivo	1 – Sim		2 - Não		__

Exames Laboratoriais ao diagnóstico e durante evolução semanal						
Anemia	1- Sim		2- Não			__
Anemia (data e valor)						
Leucocitose	1- Sim		2- Não			__
Leucocitose global (data e valor)						
PCR (valor)						
VHS (valor)						
Fator Reumatóide	1- Positivo		2- Negativo			__
Urina Rotina Alterada	1- Sim		2- Não			__
Hematúria	1- Sim		2- Não			__
Proteinúria	1- Sim		2- Não			__
Creatinina						
Uréia						
Troponina						
BNP						
Outros exames alterados:						
Hemocultura	1- Positiva		2- Negativa			__
Uso Prévio de Antibiótico	1- Sim		2- Não			__
Quando?	1 - No Último Mês		2 – Nas Duas Últimas Semanas			__
Agente Etiológico	1 - Streptococcus _____			7 - HACEK		__
	2 - <i>Staphylococcus aureus</i>			8 - Difteróides		
	3 - <i>Staphylococcus</i> - Coagulase Negativo			9 - Polimicrobiano		
	4 - <i>Enterococcus</i> _____			10- Não Identificado		
	5 - BGN					

	_____	11- Ignorado	
	6 – Fungos		

Tratamento					
Antibioticoterapia	1- Sim		2- Não		__
	_____				__
Cirurgia	1- Sim		2- Não		Data: __
Crterios de Indicaçao	1- IC	2- Infecçao não controlada	3- Embolia de Repetiçao	4- Retirada de MP	5- Outras: _____ __
Complicaçoes na cirurgia	1- Morte		2 - Infecçao	3 - AVC	4- Outras: __
Evoluçao durante internaçao	Escrever:				
Exame Anatomicopatol6gico:	Escrever:				

Evoluçao Clnica / Complicaçoes Ap6s o Inlcio do Tratamento					
Cardiacas	1- Sim		2- Não		__
Neurol6gicas	1- Sim		2- Não		__
Embolos Sistemicos	1- Sim		2- Não		__
Febre Prolongada (>10 dias)	1- Sim		2- Não		__
Defervescencia	Quantos Dias?				
Complicaçoes intra-hospitalares:					

ECOCARDIOGRAM A		DATA:		Modalidade: 1 - ETT 2 - ETE		__
Vegetaçao	1- Presente	2- Ausente	3- Questionavel			__
Extensao	1-Unica	2-Multipla em 1 folheto	3- Múltiplos Folhetos	4-Estrutura Extra-Valvar		__

Mobilidade	1-Fixa	2- Base Fixa	3- Pedunculada	4- Prolapsante		
Localização (1)	1-Mitral	2-Aórtica	3-Tricúspide	4- Outras: escrever		
Localização (2)	1- Prótese Mitral	2- Prótese Aórtica	3- MP	4- CDI	5- Cateter	
Tamanho	Valor (mm): _____ milímetros					
Tamanho	1- <5 mm	2- 5-10 mm	3- >10 mm	4- Sem descrição		
Densidade	1- Calcificada	2- Parcialment e Calcificada	3- Mais Densa que o Miocárdio	4- Igual ao Miocárdio		
Complicações	1-Ruptura Cordoalha	2- Perfuração de Folheto	3- Disfunção Protética ("Leak")	4- Fístulas	5- Abscesso	6- Outras
Evolução do Eco	Escrever os detalhes do novo Eco					

Óbito:

- Arritmia
- Insuficiência cardíaca
- Embolia Cerebral
- Embolia Pulmonar ou periférica
- Outra causa cardiovascular
- Sepsis, falência de múltiplos órgãos
- Outras não cardiovascular
- pós cirurgia cardíaca
- pós cirurgia não cardíaca

Paciente vivo:

- Destino:
- Residencial
- Outra enfermaria
- Outro hospital
- Desconhecido
- Condição Cardíaca:
- Insuficiência cardíaca Sim Não NYHA I II III IV
- Disfunção valvar Sim Não

Anexo 1: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP):

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Papel dos biomarcadores inflamatórios na predição de desfechos adversos na endocardite infecciosa

Pesquisador: Maria do Carmo Pereira Nunes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 78226524.1.0000.5149

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.883.284

Apresentação do Projeto:

As informações apresentadas nos itens "Apresentação do Projeto", "Objetivos da Pesquisa" e "Avaliação de Riscos e Benefícios" deste parecer foram extraídos dos documentos ["PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2188299.pdf"](#) e ["Projeto_Preliminar_Mestrado_Final.pdf"](#) (Projeto detalhado- Brochura do pesquisador), anexados, respectivamente, em 20/05/2024 e 15/02/2024.

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo com pacientes adultos internados consecutivamente no Hospital das Clínicas da UFMG com diagnóstico de Endocardite Infecciosa. Trabalho de mestrado do Programa de Pós Graduação em Saúde do Adulto da UFMG.

A endocardite infecciosa (EI) é uma doença rara e que cursa com elevada morbimortalidade. Apesar de avanços em exames diagnósticos e da melhora do tratamento, não se observa uma redução proporcional da mortalidade. Diversos fatores influenciam no prognóstico da endocardite, tais como idade avançada, comorbidades, complicações ao longo do tratamento (desenvolvimento de insuficiência cardíaca, complicações perivalvares, insuficiência renal aguda, acidente vascular cerebral e choque séptico) e agente etiológico virulento ou resistente.

Estudos mostram que a avaliação do perfil de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento pode identificar pacientes com risco de morte mesmo em estágios iniciais da EI. Assim, a

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 6.893.284

amostras coletadas serão armazenadas na sala de pesquisas da Faculdade de Medicina da UFMG e, posteriormente, levadas para a Fiocruz para serem analisadas por equipe de médicos e bioquímicos, utilizando kit de biomarcadores", estando claro, portanto, que haverá armazenamento de material biológico em uma instituição (sala de pesquisas da Faculdade de Medicina-UFMG), até que as análises sejam realizadas neste material em outra instituição (Fiocruz).

Encaminhamento: O termo de biorrepositório foi apresentado em formato adequado.

Pendência 1 RESOLVIDA.

Pendência 2: Adequar o TCLE apresentado, de acordo com a resolução 466/12, item II.23, seguindo as orientações para elaboração que se encontram no site <https://www.ufmg.br/bioetica/coep/tale/>.

Encaminhamento: O TCLE apresentado foi adequado às exigências da resolução 466/12, seguindo modelo apresentado pelo COEP-UFMG.

Pendência 2 RESOLVIDA.

Pelo exposto, SMJ, o projeto está aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º Andar Sala 2005 Campus Pampulha
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 6.883.284

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2188299.pdf	20/05/2024 12:22:47		Aceito
Outros	Carta_Resposta_CEP.pdf	20/05/2024 12:21:35	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEBiorrepositorioUFMG.pdf	20/05/2024 11:53:01	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Termo_Biorrepositorio_assinado.PDF	20/05/2024 11:50:57	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada.pdf	12/03/2024 15:40:51	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_Material_Biologico.pdf	15/02/2024 09:22:34	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Outros	Carta_encaminhamento_COEP.pdf	15/02/2024 09:16:15	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Orçamento	Planilha_orcamentaria.pdf	15/02/2024 09:13:42	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Parecer Anterior	Aprovacao_COEP_Proj_Endoc.pdf	15/02/2024 09:12:41	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Preliminar_Mestrado_Final.pdf	15/02/2024 09:12:11	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Declaração de concordância	Carta_de_anuencia_Comite_de_Etica.pdf	15/02/2024 09:05:42	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Outros	Parecer_Departamento_CLM_Projeto_Pesquisa.pdf	15/02/2024 09:04:41	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Folha de Rosto	PlataformaBrasil_folhaDeRosto.pdf	11/09/2023 20:33:31	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 6.883.284

BELO HORIZONTE, 12 de Junho de 2024

Assinado por:
Corinne Davis Rodrigues
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br