

O uso de biomarcadores na predição de gravidade e mortalidade em pacientes com sepse em unidades de terapia intensiva

The use of biomarkers in predicting severity and mortality in patients with sepsis in intensive care units

Francis Kleber Pereira Lacerda de Souza¹

Samara Lira de Sousa Oliveira²

Marinaldo Formiga Alves Júnior³

Claudenor Pinho de Sá Filho⁴

Djalma Laurindo da Silva Junior⁵

Jordana de Oliveira Pontes⁶

Ludimilla da Costa Santos⁷

Letícia Bizerra Moura da Cruz⁸

Tamires Ayala Alves Ferreira⁹

Thalita Pereira Vale Leite¹⁰

RESUMO: A sepse é uma condição clínica crítica caracterizada por uma resposta desregulada do organismo a uma infecção, levando a disfunção de órgãos e tecidos. A rápida identificação de pacientes com pior prognóstico é fundamental para direcionar tratamentos precoces e eficazes, no entanto, os métodos clínicos e de laboratório tradicionais podem apresentar limitações nesse contexto. Com isso, surgem os biomarcadores, que são substâncias mensuráveis presentes no corpo que, no contexto da sepse, podem ser utilizados para diagnóstico precoce, estratificação de risco e acompanhamento da resposta ao tratamento. Portanto, o presente artigo tem como objetivo analisar a aplicabilidade e a relevância dos biomarcadores na predição da gravidade e mortalidade em pacientes com sepse em UTIs. Este trabalho se trata de uma revisão integrativa de literatura feita em torno da seguinte questão norteadora: “Qual a aplicabilidade e relevância dos biomarcadores na predição da gravidade e mortalidade em pacientes com sepse em unidades de terapia intensiva?”. A busca na literatura foi conduzida nas bases de dados da BVS, PubMed e SciELO, utilizando-se dos seguintes descritores: “Biomarcadores”, “Sepse” e “Unidades de Terapia Intensiva”, em conjunto com o operador booleano “AND”, sendo observados os artigos publicados nos últimos 5 anos. Ao fim da pesquisa, 16 artigos foram selecionados para comporem a amostra deste trabalho. No geral, os estudos sugerem que os biomarcadores, incluindo interleucinas, peptídeos natriuréticos, proteínas, células sanguíneas e moléculas associadas a processos inflamatórios, têm o potencial de melhorar significativamente a maneira como são identificados, avaliados e tratados pacientes com sepse em unidades de terapia intensiva. No entanto, embora a combinação de diferentes biomarcadores ou o monitoramento dinâmico deles possa ter demonstrado bons resultados na predição de gravidade e mortalidade em pacientes com sepse, os estudos ainda são esparsos, não havendo pesquisas aprofundadas em um único marcador ou grupo de marcadores para avaliar sua real eficácia, o que levanta ainda muitas incertezas quanto a sua real utilidade na prática clínica. Mais estudos são necessários para avaliar a utilidade de biomarcadores na avaliação prognóstica desses pacientes no contexto da prática clínica, levando em conta não apenas sua eficácia na predição de gravidade e mortalidade, mas também sua acessibilidade e custo-benefício.

Palavras-chave: Biomarcadores; Sepse; Unidades de Terapia Intensiva.

¹ Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: franciskleber09@hotmail.com

² Graduanda em Enfermagem pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: sa.lira.oliveira@gmail.com

³ Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: 20212056013@fsmead.com.br

⁴ Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: claudenorfilho@gmail.com

⁵ Graduando em Medicina pela Universidade Regional do Cariri. E-mail: djalmajunior144@gmail.com

⁶ Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte. E-mail: pontesjordana@hotmail.com

⁷ Graduanda em Medicina pela Faculdade Ages. E-mail: luudyc18@gmail.com

⁸ Graduanda em Medicina pela Faculdade Ages. E-mail: lekabmoura@hotmail.com

⁹ Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: tamiresayala@hotmail.com

¹⁰ Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina de Olinda. E-mail: thalita.leite@hotmail.com

ABSTRACT: Sepsis is a critical clinical condition characterized by a dysregulated response of the body to an infection, leading to organ and tissue dysfunction. The rapid identification of patients with a worse prognosis is essential to direct early and effective treatments, however, traditional clinical and laboratory methods may have limitations in this context. With this, biomarkers emerge, which are measurable substances present in the body that, in the context of sepsis, can be used for early diagnosis, risk stratification and monitoring the response to treatment. Therefore, the present article aims to analyze the applicability and relevance of biomarkers in predicting severity and mortality in patients with sepsis in ICUs. This work is an integrative literature review carried out around the following guiding question: “What is the applicability and relevance of biomarkers in predicting severity and mortality in patients with sepsis in intensive care units?”. The literature search was conducted in the VHL, PubMed and SciELO databases, using the following descriptors: “Biomarkers”, “Sepsis” and “Intensive Care Units”, together with the Boolean operator “AND”, being articles published in the last 5 years were observed. At the end of the research, 16 articles were selected to make up the sample for this work. Overall, the studies suggest that biomarkers, including interleukins, natriuretic peptides, proteins, blood cells and molecules associated with inflammatory processes, have the potential to significantly improve the way in which patients with sepsis in intensive care units are identified, evaluated and treated. . However, although the combination of different biomarkers or their dynamic monitoring may have demonstrated good results in predicting severity and mortality in patients with sepsis, studies are still sparse, with no in-depth research on a single marker or group of markers to evaluate its real effectiveness, which still raises many uncertainties regarding its real usefulness in clinical practice. More studies are needed to evaluate the usefulness of biomarkers in the prognostic assessment of these patients in the context of clinical practice, taking into account not only their effectiveness in predicting severity and mortality, but also their accessibility and cost-effectiveness.

Keywords: Biomarkers; Sepsis; Intensive Care Units.

INTRODUÇÃO

A sepse é uma condição clínica crítica caracterizada por uma resposta desregulada do organismo a uma infecção, levando a disfunção de órgãos e tecidos. Essa resposta descontrolada pode levar a complicações graves e até mesmo à morte se não for tratada de forma eficaz. A sepse é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, representando um sério problema de saúde pública (SINGER et al., 2016).

A sepse é um desafio global de saúde devido à sua alta incidência e gravidade. Estima-se que milhões de pessoas em todo o mundo sejam afetadas anualmente pela síndrome, com taxas de mortalidade significativas, mesmo nos países com sistemas de saúde bem estabelecidos. Sua incidência está em ascensão, e continua sendo uma das principais causas de admissão em unidades de terapia intensiva (UTIs), resultando em um enorme impacto nos recursos hospitalares e na assistência ao paciente (FLEISCHMANN et al., 2016).

A sepse pode levar a uma série de complicações graves, incluindo disfunção ou falha de órgãos, choque séptico, lesão cerebral, coagulopatias e outras manifestações sistêmicas. Essas complicações podem resultar em hospitalizações prolongadas, necessidade de intervenções invasivas e altas taxas de mortalidade. A rápida identificação e intervenção são cruciais para melhorar os desfechos dos pacientes (RUDD et al., 2020).

Além de tudo isso, a síndrome está associada a uma alta taxa de mortalidade, especialmente quando evolui com choque séptico. A mortalidade pode variar de acordo com a

gravidade da sepse, o estado de saúde do paciente e a eficácia do tratamento. Além da mortalidade, a sepse também tem um impacto substancial nas UTIs, resultando em um aumento da demanda por cuidados intensivos e recursos hospitalares (JORDAN KEMPKER et al., 2020).

A rápida identificação de pacientes em risco de desenvolver sepse grave ou choque séptico é fundamental para direcionar tratamentos precoces e eficazes. A identificação precoce desses pacientes pode resultar em intervenções terapêuticas mais assertivas, levando a uma melhoria nos desfechos clínicos e na taxa de sobrevivência (FERRER et al., 2014).

No entanto, os métodos clínicos e de laboratório tradicionais podem apresentar limitações na identificação precoce e na avaliação da gravidade da sepse. Parâmetros clínicos isolados podem não refletir completamente a complexidade da resposta do organismo à sepse, necessitando de abordagens mais abrangentes e precisas (RUDD et al., 2020).

Com isso, surgem os biomarcadores, que são substâncias mensuráveis presentes no corpo que indicam um estado fisiológico particular, uma condição patológica ou a resposta a um tratamento. No contexto da sepse, eles podem ser utilizados para diagnóstico precoce, estratificação de risco e acompanhamento da resposta ao tratamento. Esses marcadores oferecem informações valiosas sobre a evolução da doença e a probabilidade de complicações, fornecendo uma base para a tomada de decisões clínicas mais bem fundamentadas (PIERRAKOS; VINCENT, 2010).

Portanto, o presente artigo tem como objetivo analisar a aplicabilidade e a relevância dos biomarcadores na predição da gravidade e mortalidade em pacientes com sepse em UTIs. Busca-se fornecer uma visão abrangente do potencial dos biomarcadores como ferramentas valiosas da definição de prognóstico e abordagem clínica da sepse, visando à melhoria dos desfechos dos pacientes.

METODOLOGIA

Este trabalho se trata de uma revisão integrativa de literatura, que é uma abordagem que busca sintetizar, analisar e integrar os achados de pesquisas anteriores sobre um tema específico, combinando e unindo dados e conclusões de diferentes estudos para fornecer uma compreensão abrangente e mais holística do assunto em questão. Este tipo de revisão envolve uma análise cuidadosa e crítica da literatura existente, permitindo a identificação de tendências, padrões e discrepâncias nas descobertas dos estudos revisados. Para conduzir uma

revisão integrativa, é

Francis Kleber Pereira Lacerda de Souza

necessário realizar uma busca ampla e sistemática da literatura, definindo critérios de inclusão e exclusão bem definidos para a seleção dos estudos a serem analisados. Em seguida, os estudos selecionados são avaliados, categorizados e sintetizados, permitindo a integração das evidências e a apresentação de conclusões que possam orientar futuras pesquisas (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

A pesquisa girou em torno da seguinte questão norteadora: “Qual a aplicabilidade e relevância dos biomarcadores na predição da gravidade e mortalidade em pacientes com sepse em unidades de terapia intensiva?”. A busca na literatura foi conduzida nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando-se dos seguintes descritores indexados aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH): “Biomarcadores”, “Sepse” e “Unidades de Terapia Intensiva”, em conjunto com o operador booleano “AND”, sendo observados os artigos publicados nos últimos 5 anos.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre os anos de 2018 e 2023, em língua portuguesa, inglesa ou espanhola, disponíveis gratuitamente na íntegra, e que estivessem de acordo com o objetivo da pesquisa. Já os critérios de exclusão foram: artigos incompletos, duplicados, não disponíveis gratuitamente, teses, monografias, dissertações, cartas ao editor, artigos de revisão e demais trabalhos que não estivessem em concordância com o objetivo da pesquisa.

Após a pesquisa inicial, foram encontrados 235 artigos na base de dados da BVS e 327 na PubMed, totalizando 562 artigos. A pesquisa na base de dados da SciELO não obteve nenhum resultado. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, e leitura dos títulos e resumos dos artigos, 68 trabalhos foram escolhidos para leitura na íntegra. Após a leitura, 16 artigos foram escolhidos para comporem a amostra deste trabalho.

RESULTADOS

Os artigos escolhidos abordaram diversos biomarcadores, e foi percebida a pouca quantidade de pesquisas envolvendo uma grande amostra. Além disso, poucas substâncias foram abordadas em mais de uma pesquisa. Abaixo, o Quadro 1 expõe os artigos escolhidos para esta pesquisa, bem como resume as principais informações contidas neles.

Quadro 1: Artigos utilizados

#	AUTORES	TÍTULO	OBJETIVO	METODOLOGIA
1	Belok et al. (2021)	Evaluation of leukopenia during sepsis as a marker of sepsis-defining organ dysfunction.	Avaliar a associação entre a presença de leucopenia e mortalidade em pacientes gravemente enfermos com suspeita de infecção, investigando se a leucopenia atua como um sinal de disfunção orgânica, dentro do framework conceitual da Sepsis-3.	Estudo de coorte retrospectivo. Amostra de 5909 participantes.
2	Blet et al. (2021)	Monitoring circulating dipeptidyl peptidase 3 (DPP3) predicts improvement of organ failure and survival in sepsis: a prospective observational multinational study	Investigar se as medições iniciais e repetidas de Dipeptidil Peptidase 3 circulante (cDPP3) durante a fase inicial da sepse podem prever a evolução da função orgânica e a sobrevivência em 28 dias.	Estudo prospectivo e observacional. Amostra de 585 participantes.
3	Borges et al. (2018)	Avaliação da interleucina 3 como marcador prognóstico na sepse	Avaliar a acurácia da Interleucina-3 (IL-3) em prever o desfecho de pacientes sépticos, considerando a mortalidade hospitalar como desfecho primário, bem como a mortalidade aos 28 dias, mortalidade em unidade de terapia intensiva e correlação dos níveis de IL-3 com biomarcadores tradicionais de sepse.	Estudo de coorte prospectiva. Amostra de 120 participantes.
4	Cao et al. (2023)	Value of IL-1 β and IL-23 in Predicting 28-Day Mortality Due to Sepsis: A Retrospective Study.	Avaliar o papel diagnóstico e preditivo dos biomarcadores Interleucina 1 Beta (IL-1 β) e Interleucina 23 (IL-23) na sepse.	Estudo retrospectivo de centro único. Amostra de 74 participantes.
5	Chen et al. (2022)	Early Expression of Functional Markers on CD4+ T Cells	Investigar as possíveis causas da imunossupressão em pacientes com sepse,	Estudo prospectivo. Amostra de 103 participantes.

		Predicts Outcomes in ICU Patients With Sepsis.	com foco na disfunção imune das células T.	
6	Erdoğan e Findikli (2021)	Novel biomarker for predicting sepsis mortality: vitamin D receptor.	Estabelecer a associação entre os níveis de Receptor de Vitamina D (VDR) e a mortalidade em 28 dias em pacientes com sepse.	Estudo de coorte prospectivo. Amostra de 148 participantes.
7	Erdoğan, Findikli e Okuducu Teran (2021)	A novel biomarker for predicting sepsis mortality: SCUBE-1	Investigar o papel prognóstico do <i>Signal Peptide-Cub-Egf Domain-Containing Protein 1</i> (SCUBE-1) na sepse e mortalidade relacionada à sepse.	Estudo prospectivo transversal. Amostra de 187 participantes.
8	Fang et al. (2018)	The role of biomarkers of endothelial activation in predicting morbidity and mortality in patients with severe sepsis and septic shock in intensive care: A prospective observational study	Investigar a correlação entre a variação dinâmica (do 1º ao 7º dia) na concentração de biomarcadores de disfunção endotelial e a melhora da sepse após tratamento de intervenção.	Estudo observacional de coorte. Amostra de 102 participantes.
9	Hassan et al. (2019)	Clinical Value of Presepsin in Comparison to hsCRP as a Monitoring and Early Prognostic Marker for Sepsis in Critically Ill Patients	Identificar os preditores precoces de mortalidade intra-hospitalar relacionada à sepse em pacientes críticos durante a internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e avaliar o valor clínico do monitoramento de presepsina e Proteína C-Reativa de Alta Sensitividade (hsCRP) em relação ao tratamento aplicado e ao desenvolvimento de complicações.	Estudo de coorte observacional. Amostra de 90 participantes.
10	Larsson et al. (2020)	Calprotectin is superior to procalcitonin as a sepsis marker and predictor of 30-day mortality in intensive care	Comparar o desempenho da calprotectina e da procalcitonina como marcadores para sepse e mortalidade em 30 dias em uma ampla coorte de pacientes de UTI.	Estudo observacional prospectivo. Amostra de 271 participantes.

		patients		
11	Liu et al. (2021)	Mortality prediction using a novel combination of biomarkers in the first day of sepsis in intensive care units	Demonstrar a importância prognóstica de vários indicadores sorológicos para fornecer uma ferramenta clínica de triagem para identificar e iniciar o manejo precoce de pacientes com sepse.	Estudo prospectivo observacional. Amostra de 66 participantes.
12	Meijer et al. (2020)	Tenascin C Plasma Levels in Critically Ill Patients with or Without Sepsis: A Multicenter Observational Study	Avaliar as dinâmicas temporais dos níveis plasmáticos de Tenascina C (TNC) em pacientes com sepse e doenças críticas não sépticas, e sua capacidade prognóstica.	Estudo observacional multicêntrico. Amostra de 895 participantes.
13	Ryoo et al. (2019)	The usefulness of C-reactive protein and procalcitonin to predict prognosis in septic shock patients: A multicenter prospective registry-based observational study.	Avaliar os valores prognósticos da Proteína C-Reativa (PCR) e da Procalcitonina (PCT) na predição de mortalidade em casos de choque séptico.	Estudo multicêntrico prospectivo observacional baseado em registros médicos. Amostra de 1772 participantes.
14	Yagmur et al. (2019)	Elevated MR-proANP plasma concentrations are associated with sepsis and predict mortality in critically ill patients.	Investigar a relevância clínica e prognóstica do Pró-Peptídeo Natriurético Atrial MR (MR-proANP) em uma grande amostra de pacientes sépticos em UTI.	Estudo observacional de coorte. Amostra de 217 participantes.
15	Yonaha et al. (2021)	The diagnostic and prognostic value of mature and total adrenomedullin for sepsis: a prospective observational study.	Avaliar a eficácia e validar o ponto de corte ótimo do peptídeo Adrenomedulina (AM) para seu desenvolvimento como marcador de sepse.	Estudo prospectivo e observacional de um único centro. Amostra de 98 participantes.
16	Zhang et al. (2021)	Association between Thymosin beta-4, acute kidney injury, and mortality in patients with sepsis: An observational cohort study.	Investigar se os níveis de Timosina beta-4 (Tβ4) podem ser utilizados como biomarcadores para prever desfechos de alto risco em pacientes com sepse em UTIs.	Estudo observacional prospectivo. Amostra de 191 participantes.

Fonte: Autor (2023)

DISCUSSÃO

Os estudos analisados deram enfoque a diversos biomarcadores, optando por diferentes abordagens e linhas de pensamento. Dentre as substâncias mais estudadas, estão as interleucinas, como demonstra a pesquisa de Cao et al. (2023), enfatiza a relevância da Interleucina 1 Beta (IL-1 β) e Interleucina 23 (IL-23) na predição da gravidade e mortalidade em pacientes com sepse. A constatação das concentrações séricas elevadas destes biomarcadores em pacientes com sepse, além da sua associação com maior gravidade da doença e maior taxa de mortalidade em 28 dias, ressalta seu potencial como indicadores prognósticos. A comparação com outros indicadores, como o escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) e a Procalcitonina (PCT), revela a eficácia diagnóstica superior da IL-23 na predição de desfechos fatais. No entanto, é fundamental reconhecer as limitações do estudo, como o tamanho da amostra e a falta de monitoramento contínuo dos biomarcadores ao longo do tempo, aspectos que podem impactar na generalização e aplicabilidade clínica desses achados.

Na pesquisa de Borges et al. (2018), a associação independente dos níveis séricos de Interleucina-3 (IL-3) com a mortalidade hospitalar em pacientes sépticos ressalta a relevância desse biomarcador no contexto da sepse grave e choque séptico. No entanto, constatou-se uma limitação na precisão dos níveis de IL-3 para prever a mortalidade hospitalar, indicando a necessidade de um enfoque mais abrangente e da avaliação conjunta com outros biomarcadores e dados clínicos. Além disso, a correlação de IL-3 com hemoculturas positivas e o comportamento errático de seus níveis durante os episódios de sepse suscitam investigações adicionais para compreender seu papel dinâmico e potencial contribuição em painéis de biomarcadores para uma estratificação de risco mais precisa em pacientes sépticos, promovendo assim uma abordagem terapêutica mais eficaz e personalizada.

Ainda com foco nas interleucinas, as descobertas Liu et al. (2021) salientam o papel crucial dos biomarcadores sanguíneos, como Interleucina-6 (IL-6), lactato e Fragmento N-terminal do Peptídeo Natriurético Tipo B (NT-proBNP), os quais demonstraram elevação significativa nos não sobreviventes. Destaca-se que a coagulopatia, indicada por valores de *International Normalized Ratio* (INR) acima de 1,5, emerge como uma característica crítica nos pacientes com sepse. Além disso, a combinação dos biomarcadores IL-6, NT-proBNP e INR revelou uma capacidade preditiva elevada para a mortalidade em 28 dias, indicando um

potencial valioso para aprimorar a estratificação de risco e permitir intervenções precoces em pacientes com sepse na UTI.

Yagmur et al. (2019) destacam o papel promissor de outro peptídeo natriurético, o Pró-Peptídeo Natriurético Atrial MR (MR-proANP) como um biomarcador relevante na predição de sepse grave e choque séptico em pacientes na unidade de terapia intensiva. A elevação significativa do MR-proANP em pacientes criticamente enfermos, especialmente na presença de sepse, indica sua utilidade como um indicador sensível da condição dos pacientes. Além disso, a forte correlação com marcadores de inflamação, função orgânica e escores clínicos sublinha sua capacidade de refletir a gravidade da doença e o prognóstico. É notável que o MR-proANP não seja influenciado por comorbidades metabólicas, como diabetes e obesidade, tornando-o um indicador robusto em uma ampla gama de pacientes críticos. Além disso, a associação de MR-proANP com adipocitocinas sugere uma ligação crucial entre o sistema natriurético e a resposta inflamatória do tecido adiposo. Essas descobertas não apenas reforçam o potencial de MR-proANP como um marcador clínico valioso, mas também lançam luz sobre possíveis direções futuras para pesquisas na compreensão da inflamação sistêmica em pacientes críticos.

Buscando uma abordagem mais tradicional, o estudo de Ryoo et al. (2019) fornece uma visão valiosa sobre o papel da Proteína C-Reativa (PCR) e PCT, na predição de mortalidade em pacientes com sepse grave e choque séptico. Os resultados destacam que, embora PCR e PCT sejam reconhecidos como marcadores valiosos para diagnosticar infecções, sua utilidade como preditores precoces de mortalidade nesses pacientes pode ser limitada. A elevação conjunta de PCR e PCT foi associada a uma taxa de mortalidade significativamente mais alta, ressaltando a importância de considerar combinações de biomarcadores. No entanto, o estudo também revela que essa elevação conjunta não foi um preditor independente de mortalidade, indicando a necessidade de pesquisas adicionais para identificar marcadores prognósticos mais eficazes. As limitações do estudo, incluindo a natureza observacional e a falta de dados laboratoriais sequenciais, devem ser consideradas ao interpretar esses resultados, mas ainda levando em conta a aparente inferioridade no uso de PCR e PCT como preditores de gravidade e mortalidade na sepse.

Corroborando com esses dados, a pesquisa de Hassan et al. (2019) destaca a relevância crucial dos biomarcadores, especificamente a presepsina, na predição da mortalidade relacionada à sepse em pacientes na unidade de terapia intensiva. Os resultados enfatizam que os níveis de presepsina, notadamente no terceiro dia do estudo, demonstraram uma precisão preditiva superior à Proteína C-Reativa de Alta Sensitividade (hsCRP), sublinhando a

importância da monitoração dinâmica desse biomarcador. Além disso, a análise multivariada revelou que a combinação da avaliação dos níveis séricos de presepsina e da pontuação no escore SOFA emergiu como preditor independente de mortalidade associada à sepse.

Por sua vez, no estudo conduzido por Larsson et al. (2020), a calprotectina emerge como um biomarcador crucial na predição de sepse grave em pacientes da unidade de terapia intensiva. A elevada presença desse marcador em pacientes com sepse, em comparação com outros diagnósticos, além do seu maior valor preditivo para mortalidade em 30 dias, destaca sua eficácia superior à procalcitonina na identificação precoce da doença. Além disso, a rapidez dos resultados proporcionada pela tecnologia de ensaio da calprotectina é vital em contextos agudos, ressaltando sua utilidade clínica fundamental.

Ainda em abordagens mais tradicionais, Belok et al. (2021) analisaram a associação entre leucopenia e pior prognóstico em pacientes sépticos. Os resultados demonstraram que a baixa contagem de leucócitos é pertinente no contexto da predição de sepse grave e choque séptico, reforçando sua associação com o aumento do risco de mortalidade hospitalar. Contudo, a análise exploratória ressalta a influência do componente de coagulação do escore SOFA na atenuação dessa associação, indicando a complexidade da interação entre biomarcadores e a necessidade de considerar múltiplos fatores na avaliação prognóstica. A análise adicional do estudo, ao demonstrar a associação entre neutropenia e mortalidade, destaca a importância de avaliar não apenas a leucopenia, mas também outras alterações nas contagens de células sanguíneas, para uma avaliação prognóstica mais abrangente.

Chen et al. (2022) analisaram a utilidade de um grupo específico de biomarcadores imunes apoptóticos, especialmente Mammalian Target of Rapamycin (mTOR), Programmed Cell Death Ligand 1 (PDL-1), T-box Transcription Factor (T-bet) e Interferon-Gama (IFN- γ) em células T CD4+, na predição da gravidade da sepse e mortalidade em 28 dias. A maior expressão de mTOR e PD-1 em células CD4+ T correlacionou-se com sepse grave, enquanto a diminuição de T-bet e IFN- γ foi observada nos não sobreviventes. Surpreendentemente, esses biomarcadores apresentaram uma capacidade preditiva superior à do tradicional escore *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation 2* (APACHE II), destacando sua relevância clínica.

Seguindo na mesma linha de análise de grupos de biomarcadores, os resultados do estudo de Fang et al. (2018) enfatizam a importância da disfunção endotelial como um marcador crítico nesse contexto. A observação de diferenças significativas nos níveis de biomarcadores, como a razão Angiopoietina-1/Angiopoietina-2, Molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), Molécula de Adesão de Células Vasculares-1 (VCAM-1),

Trombomodulina (TM) e o escore SOFA entre pacientes com sepse grave e choque séptico destaca a utilidade clínica desses marcadores na estratificação de risco. Além disso, a correlação entre a evolução desses biomarcadores e o escore SOFA realça sua relevância na monitorização da progressão da disfunção orgânica. Portanto, a identificação precoce da disfunção endotelial e a intervenção para melhorar a função endotelial podem desempenhar um papel fundamental na redução da lesão orgânica e, consequentemente, na melhoria dos desfechos clínicos em pacientes com sepse grave e choque séptico.

Os demais artigos analisados buscaram abordar outros vários biomarcadores de forma isolada. No estudo conduzido por Erdoğan, Findikli e Okuducu Teran (2021), destaca-se a emergente relevância do biomarcador Signal Peptide-Cub-Egf Domain-Containing Protein 1 (SCUBE-1) como um preditor independente de mortalidade em pacientes com sepse. A correlação positiva entre os níveis de SCUBE-1 e indicadores de gravidade da doença, como os escores APACHE-2 e SOFA, indica o potencial prognóstico desse biomarcador na avaliação da sepse. Esta descoberta abre perspectivas para sua utilização como ferramenta de predição de mortalidade e monitoramento da progressão da sepse em pacientes na unidade de terapia intensiva, reforçando a necessidade de futuras investigações aprofundadas para esclarecer seu papel específico e variação em resposta ao tratamento.

Já a análise dos resultados apresentados por Blet et al. (2021), reforça o uso da Dipeptidil Peptidase 3 (cDPP3), na predição e avaliação da gravidade da sepse e choque séptico em pacientes na unidade de terapia intensiva. Os altos níveis de cDPP3 na admissão dos pacientes foram fortemente correlacionados com um risco três vezes maior de mortalidade em 28 dias, indicando sua relevância prognóstica. Além disso, a associação entre os níveis de cDPP3 e a pontuação SOFA inicial, bem como a evolução desses níveis nas primeiras 24 horas, revela a dinâmica informativa desse biomarcador na avaliação da função orgânica e na identificação de pacientes em maior risco. Esta pesquisa sinaliza não apenas a importância do cDPP3 como indicador prognóstico, mas também sugere a possibilidade de modulação dessa via, abrindo perspectivas promissoras para estratégias terapêuticas futuras.

Na análise dos resultados obtidos por Erdoğan e Findikli (2021), observou-se que os níveis de Receptor de Vitamina D (VDR) se mostraram de extrema importância na predição da mortalidade em pacientes com sepse grave e choque séptico. Os pacientes não sobreviventes exibiram significativamente níveis mais baixos de VDR, sugerindo uma associação direta entre a deficiência desse receptor e um desfecho desfavorável. Além disso, a negativa correlação do VDR com os marcadores inflamatórios e escores de gravidade APACHE II e SOFA ressalta a influência desse biomarcador na progressão da doença. No

entanto, as limitações do estudo, como o tamanho da amostra e sua natureza retrospectiva, reforçam a necessidade premente de investigações adicionais para a compreensão aprofundada do papel específico do VDR na sepse, bem como para avaliação dinâmica desses níveis durante a terapêutica.

Zhang et al. (2021) demonstram que níveis reduzidos de Timosina beta-4 (Tβ4) estão correlacionados com uma resposta inflamatória acentuada e um prognóstico desfavorável em pacientes com sepse. Evidencia-se que o Tβ4 pode exercer um papel protetor nos rins e em outros órgãos durante a sepse, e sua deficiência pode contribuir para a maior gravidade da doença e piores desfechos. A associação entre níveis mais baixos de Tβ4 e maior incidência de lesão renal aguda, necessidade de terapia renal substitutiva contínua e maior mortalidade sugere que o Tβ4 pode ser uma ferramenta valiosa na predição do desfecho em pacientes sépticos.

No estudo realizado por Yonaha et al. (2021), destaca-se a relevância da adrenomedulina (AM) como biomarcador promissor no contexto da sepse grave e choque séptico em pacientes na unidade de terapia intensiva. Os achados demonstram que os níveis elevados de AM, tanto na forma madura quanto na forma total, apresentaram uma alta acurácia diagnóstica para sepsis, sendo mais acentuados nos primeiros dias após a admissão na UTI. Essa assertiva ressalta a importância clínica da AM como indicador precoce da presença e gravidade da sepse, permitindo uma intervenção mais eficaz e tempestiva. Contudo, reconhece-se a necessidade de estudos adicionais com uma amostra mais ampla para consolidar e aprofundar esses achados, visando uma implementação mais robusta da AM como biomarcador no contexto da sepse.

Por fim, Meijer et al. (2020), analisaram no seu estudo a Tenascina C (TNC) como um potencial marcador de dano associado a moléculas que pode influenciar a resposta imune em pacientes com sepse. Evidencia-se não apenas a elevação dos níveis de TNC em pacientes com sepse, mas também em pacientes com lesão traumática e suspeita de pneumonia, indicando a complexidade de sua associação com processos inflamatórios. Além disso, a correlação entre os níveis de TNC e a gravidade da doença sugere que esse biomarcador pode desempenhar um papel significativo além da fase aguda da sepse. Entretanto, é fundamental reconhecer as limitações do uso isolado da TNC como biomarcador diagnóstico e prognóstico, destacando a necessidade de estudos adicionais para compreender completamente seu potencial valor, tanto na predição da sepse grave quanto no entendimento das sequelas tardias associadas a essa condição complexa.

CONCLUSÃO

No geral, os estudos sugerem que os biomarcadores, incluindo interleucinas, peptídeos natriuréticos, proteínas, células sanguíneas e moléculas associadas a processos inflamatórios, têm o potencial de melhorar significativamente a maneira como são identificados, avaliados e tratados pacientes com sepse em unidades de terapia intensiva.

No entanto, embora a combinação de diferentes biomarcadores ou o monitoramento dinâmico deles possa ter demonstrado bons resultados na predição de gravidade e mortalidade em pacientes com sepse, os estudos ainda são esparsos, não havendo pesquisas aprofundadas em um único marcador ou grupo de marcadores para avaliar sua real eficácia, o que levanta ainda muitas incertezas quanto a sua real utilidade na prática clínica.

Mais estudos são necessários para avaliar a utilidade de biomarcadores na avaliação prognóstica desses pacientes no contexto da prática clínica, levando em conta não apenas sua eficácia na predição de gravidade e mortalidade, mas também sua acessibilidade e custo-benefício.

REFERÊNCIAS

- BELOK, S. H. et al. Evaluation of leukopenia during sepsis as a marker of sepsis-defining organ dysfunction. **PLOS ONE**, v. 16, n. 6, p. e0252206, 24 jun. 2021. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0252206>>. Acesso em: 10 out. 2023.
- BLET, A. et al. Monitoring circulating dipeptidyl peptidase 3 (DPP3) predicts improvement of organ failure and survival in sepsis: a prospective observational multinational study. **Critical Care**, v. 25, n. 1, p. 61, 15 dez. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13054-021-03471-2>>. Acesso em: 10 out. 2023.
- BORGES, I. N. et al. Role of interleukin-3 as a prognostic marker in septic patients. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 30, n. 4, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/0103-507X.20180064>>. Acesso em: 10 out. 2023.
- CAO, J. et al. Value of IL-1 β and IL-23 in Predicting 28-Day Mortality Due to Sepsis: A Retrospective Study. **Medical Science Monitor**, v. 29, 22 mar. 2023. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.12659/MSM.940163>>. Acesso em: 10 out. 2023.
- CHEN, J. et al. Early Expression of Functional Markers on CD4⁺ T Cells Predicts Outcomes in ICU Patients With Sepsis. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 11 jul. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.938538>>. Acesso em: 10 out. 2023.

ERDOĞAN, M.; FINDIKLI, H. A. Novel biomarker for predicting sepsis mortality: vitamin D receptor. **Journal of International Medical Research**, v. 49, n. 8, p. 030006052110347, 16 ago. 2021. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1177/03000605211034733>>. Acesso em: 10 out. 2023.

ERDOĞAN, M.; FINDIKLI, H. A.; OKUDUCU TERAN, İ. A novel biomarker for predicting sepsis mortality. **Medicine**, v. 100, n. 6, p. e24671, 12 fev. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/md.00000000000024671>>. Acesso em: 10 out. 2023.

FANG, Y. et al. The role of biomarkers of endothelial activation in predicting morbidity and mortality in patients with severe sepsis and septic shock in intensive care: A prospective observational study. **Thrombosis Research**, v. 171, p. 149–154, nov. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.09.059>>. Acesso em: 10 out. 2023.

FERRER, R. et al. Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour. **Critical Care Medicine**, v. 42, n. 8, p. 1749–1755, ago. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000330>>. Acesso em: 10 out. 2023.

FLEISCHMANN, C. et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 193, n. 3, p. 259–272, 1 fev. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0781oc>>. Acesso em: 10 out. 2023.

HASSAN, E. A. et al. Clinical Value of Presepsin in Comparison to hsCRP as a Monitoring and Early Prognostic Marker for Sepsis in Critically Ill Patients. **Medicina**, v. 55, n. 2, p. 36, 2 fev. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/medicina55020036>>. Acesso em: 10 out. 2023.

JORDAN KEMPKER, A. et al. Sepsis Epidemiology Across the International Classification of Diseases, 9th Edition, to International Classification of Diseases, 10th Edition, Chasm—A Direct Application of the Institute for Health Metrics and Evaluation Case Definition to Hospital Discharge Data. **Critical Care Medicine**, v. 48, n. 12, p. 1881–1884, 20 dez. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004577>>. Acesso em: 10 out. 2023.

LARSSON, A. et al. Calprotectin is superior to procalcitonin as a sepsis marker and predictor of 30-day mortality in intensive care patients. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, v. 80, n. 2, p. 156–161, 17 fev. 2020. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1080/00365513.2019.1703216>>. Acesso em: 10 out. 2023.

LIU, J. et al. Mortality prediction using a novel combination of biomarkers in the first day of sepsis in intensive care units. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1275, 14 jan. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-020-79843-5>>. Acesso em: 10 out. 2023.

MEIJER, M. T. et al. Tenascin C Plasma Levels in Critically Ill Patients with or Without Sepsis: A Multicenter Observational Study. **Shock**, v. 54, n. 1, p. 62–69, jul. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001481>>. Acesso em: 10 out. 2023.

PIERRAKOS, C.; VINCENT, J.-L. Sepsis biomarkers: a review. **Critical Care**, v. 14, n. 1, p. R15, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/cc8872>>. Acesso em: 10 out. 2023.

RUDD, K. E. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. **The Lancet**, v. 395, n. 10219, p. 200–211, jan. 2020. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32989-7)>. Acesso em: 10 out. 2023.

RYOO, S. M. et al. The usefulness of C-reactive protein and procalcitonin to predict prognosis in septic shock patients: A multicenter prospective registry-based observational study. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 6579, 29 abr. 2019. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-42972-7>>. Acesso em: 10 out. 2023.

SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 801, 23 fev. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>>. Acesso em: 10 out. 2023.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546–553, dez. 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>>. Acesso em: 10 out. 2023.

YAGMUR, E. et al. Elevated MR-proANP plasma concentrations are associated with sepsis and predict mortality in critically ill patients. **Journal of Translational Medicine**, v. 17, n. 1, p. 415, 12 dez. 2019. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1186/s12967-019-02165-2>>. Acesso em: 10 out. 2023.

YONAHARA, T. et al. The diagnostic and prognostic value of mature and total adrenomedullin for sepsis: a prospective observational study. **Anaesthesiology Intensive Therapy**, v. 53, n. 5, p. 411–417, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.5114/ait.2021.111345>>. Acesso em:

10 out. 2023.

ZHANG, J. et al. Association between Thymosin beta-4, acute kidney injury, and mortality in patients with sepsis: An observational cohort study. **International Immunopharmacology**, v. 101, p. 108167, dez. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108167>>. Acesso em: 10 out. 2023.