

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

FRANCINE SANCHEZ GULIN

Avaliação dos critérios clínicos e utilização de biomarcadores
na triagem da sepse fora da Unidade de Terapia Intensiva

RIBEIRÃO PRETO
2024

FRANCINE SANCHEZ GULIN

Avaliação dos critérios clínicos e utilização de biomarcadores
na triagem da sepse fora da Unidade de Terapia Intensiva

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa
de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental.

Linha de pesquisa: Gestão e gerenciamento de
serviços de saúde e enfermagem

Orientador: Profa. Dra. Ana Maria Laus

Coorientador: Profa. Dra. Mayra Gonçalves Meneguetti

RIBEIRÃO PRETO
2024

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Gulin, Francine Sanchez

Avaliação dos critérios clínicos e utilização de biomarcadores na triagem da sepse fora da Unidade de Terapia Intensiva. Ribeirão Preto, 2024.

138 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem Fundamental.

Orientador: Profa. Dra. Ana Maria Laus

Coorientador: Profa. Dra. Mayra Gonçalves Meneguetti

1. Enfermagem. 2. Sepse. 3. Diagnóstico precoce. 4. Biomarcadores.

GULIN, Francine Sanchez

Avaliação dos critérios clínicos e utilização de biomarcadores na triagem da sepse fora da Unidade de Terapia Intensiva

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental.

Aprovado em / /

Presidente

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Comissão Julgadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

DEDICATÓRIA

*Aos meus amados pais, **Sonia e Francisco**, dedico esta tese de doutorado com um coração repleto de amor e de gratidão. Vocês foram a base de apoio em cada passo da minha formação, ensinando-me valores como a perseverança, a ética de trabalho e a honestidade. Esses ensinamentos moldaram tanto minha trajetória acadêmica quanto minha vida pessoal. Esta tese é mais que um marco acadêmico; é uma homenagem sincera ao amor e ao cuidado que sempre recebi de vocês.*

AGRADECIMENTOS

Sou imensamente grata a Deus, meu Refúgio e Fortaleza, por me guiar, iluminar e me proteger em cada etapa desta jornada.

À minha família, pelo amor incondicional, compreensão e incentivo, que foram a base desta conquista.

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Ana Maria Laus, pelo seu acolhimento, valiosos ensinamentos e orientação perspicaz ao longo da minha trajetória acadêmica. Expresso minha gratidão pela confiança depositada em meu trabalho e por fomentar meu desenvolvimento na pesquisa.

À minha coorientadora, Prof.^a Dr.^a Mayra Gonçalves Meneguetti, cuja orientação, sabedoria e apoio inestimável foram fundamentais para o sucesso desta tese. Obrigada pelo carinho, dedicação e amparo em momentos desafiadores.

À Prof.^a Dr.^a Maria Auxiliadora Martins, pelos ensinamentos imprescindíveis e pela colaboração incansável. Sou muito grata pela sua prontidão, ternura e apoio, que foram primordiais para a realização deste projeto.

Ao Prof. Dr. Aníbal Basile Filho, pela parceria no trabalho e pela amabilidade ao longo desta jornada.

Ao Prof. Dr. Olindo Assis Martins Filho e à Prof.^a Dr.^a Jordana Reis, pela cooperação excepcional. O envolvimento e a expertise de ambos tiveram um papel essencial no desenvolvimento e no enriquecimento desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. José Eduardo Tanus dos Santos e à técnica de laboratório Sandra de Oliveira Conde Tella, pelo comprometimento e pelas contribuições significativas, que foram vitais para o aprimoramento deste trabalho.

À Prof.^a Dr.^a Evelin Capellari Cárnio pelas valiosas contribuições no Exame de Qualificação.

Ao Prof. Dr. Riccardo Lacchini, por todo suporte, pela parceria e atenção dispensada a este estudo.

À Prof.^a Rita Tostes, pelo acolhimento e pelas orientações valiosas providas neste trabalho.

Às enfermeiras Daiane e Jéssica, pela disponibilidade, cooperação e ajuda fornecidas durante a coleta de dados, essencial para o avanço desta pesquisa.

Ao Hospital das Clínicas da FMRP-USP estendo meu agradecimento pela oportunidade concedida, pela colaboração integral e pelo apoio de todas as unidades envolvidas na execução deste estudo.

À equipe do Centro de Terapia Intensiva Adulto do HCFMRP-USP, minha gratidão por toda a contribuição, apoio e compreensão dedicados a este trabalho.

À equipe da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HCFMRP-USP, minha gratidão pelo apoio, carinho e encorajamento proporcionados na conclusão desta etapa.

Aos meus amigos, pelas palavras de afeto, incentivo e por estarem ao meu lado nesta importante jornada.

Meus sinceros agradecimentos!

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

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

Carl Gustav Jung

RESUMO

GULIN, Francine Sanchez. **Avaliação dos critérios clínicos e utilização de biomarcadores na triagem da sepse fora da Unidade de Terapia Intensiva**. 138p. 2024. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2024.

A sepse, principal causa de morte por infecções, constitui um desafio significativo na saúde global. A busca por estratégias mais eficientes no diagnóstico e no manejo da sepse destaca a importância dos biomarcadores como ferramentas complementares aos métodos clínicos atuais. Este é um estudo de coorte prospectivo que teve como objetivo comparar os níveis plasmáticos de quimiocinas, citocinas pró e anti-inflamatórias, fatores de crescimento, metaloproteinases de matriz (MMPs) e os inibidores teciduais de metaloproteinases de matriz (TIMPs) de pacientes infectados *versus* não infectados; com qSOFA positivo *versus* qSOFA negativo e com SOFA positivo *versus* SOFA negativo fora da Unidade de Terapia Intensiva. Foi realizado nas enfermarias de clínica médica e cirúrgica de um hospital de ensino e grande porte do estado de São Paulo. Os pacientes elegíveis eram adultos, com 18 anos ou mais, de ambos os sexos, com internação mínima de 24 horas e com presença de infecção diagnosticada pelo médico. Pacientes em cuidados paliativos, com alterações neurológicas, escores qSOFA ou SOFA positivos na inclusão, diagnosticados com sepse ou em estado de choque na admissão foram excluídos do estudo. A coleta incluiu dados demográficos e clínicos e as pontuações dos escores SIRS, qSOFA e SOFA foram calculadas diariamente. As amostras de sangue, destinadas à quantificação dos biomarcadores, foram coletadas na inclusão do paciente e em cada ocorrência de escores qSOFA e SOFA positivos. Os escores clínicos qSOFA e SOFA foram avaliados até alcançarem pontuação positiva ou até o desfecho do paciente, fosse alta ou óbito. Formou-se um grupo controle com 30 indivíduos saudáveis. Nesse grupo, foram coletadas informações demográficas e amostras de sangue. Os mediadores imunológicos foram dosados utilizando ensaios Luminex® de múltiplos analitos. As análises estatísticas foram realizadas no *software* Graphpad Prisma, com intervalos de confiança de 95% e p-valor <0,05. Participaram 152 pacientes, a maioria do sexo masculino, média de idade de 52 anos. A maior prevalência de infecções foi em feridas cirúrgicas, afetando 34 (22,4%) pacientes. Dos 129 pacientes com, ao menos, um escore clínico positivo, dez (8%) tiveram qSOFA positivo e SOFA negativo, enquanto 23 (18%) apresentaram SOFA positivo e qSOFA negativo, evidenciando que, em 23 casos, o qSOFA não identificou a sepse. As dosagens dos marcadores imunológicos não foram realizadas em todos os participantes: 60 no grupo infectado na admissão, 27 com qSOFA positivo, 43 com SOFA positivo, dez no grupo controle, sete com qSOFA positivo/SOFA negativo e 23 com SOFA positivo/qSOFA negativo. As citocinas Eotaxina, FGF basic, IFN- γ , IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IP-10, MCP-1, MIP-1a, MIP-1b, PDGF-bb, RANTES, TNF- α , além das MMP-9 e MMP-2, mostraram capacidade discriminatória e significância estatística na identificação de infecção. Citocinas como G-CSF, IFN- γ , IL-1ra, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, MIP-1a e MIP-1b foram eficazes em identificar, desde a admissão, pacientes que evoluíram para sepse (SOFA positivo) dos que não evoluíram. Nenhuma citocina detectou o momento em que o escore SOFA se tornou positivo. As MMP-9, MMP-2 e as TIMP1, -2, -3, -4 não se mostraram eficazes na identificação de sepse.

Palavras-chave: Enfermagem. Sepse. Diagnóstico precoce. Biomarcadores.

ABSTRACT

GULIN, Francine Sanchez. **Assessment of clinical criteria and use of biomarkers in sepsis screening outside the Intensive Care Unit.** 138p. 2024. Thesis (Doctorate) – Ribeirão Preto School of Nursing, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2024.

Sepsis, the leading cause of death from infections, constitutes a significant global health challenge. The search for more efficient strategies in the diagnosis and management of sepsis highlights the importance of biomarkers as complementary tools to current clinical methods. This is a prospective cohort study that aimed to compare plasma levels of chemokines, pro- and anti-inflammatory cytokines, growth factors, matrix metalloproteinases (MMPs), and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMPs) in infected *versus* uninfected patients; with positive *versus* negative qSOFA and with positive *versus* negative SOFA outside the Intensive Care Unit. This study was carried out in the medical and surgical wards of a large educational hospital in the state of São Paulo. Eligible patients were adults, aged 18 or over, of both sexes, hospitalized for a minimum of 24 hours and with an infection diagnosed by a doctor. Patients in palliative care, with neurological changes, positive qSOFA or SOFA scores at inclusion, diagnosed with sepsis, or in a state of shock at admission were excluded from the study. Collection included demographic and clinical data and SIRS, qSOFA, and SOFA scores were calculated daily. Blood samples, intended for biomarker quantification, were collected at patient inclusion and at each occurrence of positive qSOFA and SOFA scores. The qSOFA and SOFA clinical scores were evaluated until they reached a positive score or until the patient's outcome, be it discharge or death. A control group was formed with 30 healthy individuals. Demographic information and blood samples were collected for this group. Immune mediators were measured using Luminex® multi-analyte assays. Statistical analyzes were performed using Graphpad Prisma software, with 95% confidence intervals and p-value <0.05. 152 patients participated, the majority of whom were male, with an average age of 52 years. The highest prevalence of infections was in surgical wounds, affecting 34 (22.4%) patients. Of the 129 patients with at least one positive clinical score, ten (8%) had positive qSOFA and negative SOFA, while 23 (18%) had positive SOFA and negative qSOFA, showing that in 23 cases, qSOFA did not identify sepsis. Measurements of immunological markers were not performed on all participants: 60 in the group infected upon admission, 27 with positive qSOFA, 43 with positive SOFA, ten in the control group, seven with positive qSOFA/negative SOFA, and 23 with positive SOFA/negative qSOFA. The cytokines Eotaxin, FGF basic, IFN- γ , IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IP-10, MCP-1, MIP-1a, MIP-1b, PDGF-bb, RANTES, TNF- α , in addition to MMP-9 and MMP-2 showed discriminatory capacity and statistical significance in identifying infection. Cytokines such as G-CSF, IFN- γ , IL-1ra, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, MIP-1a, and MIP-1b were effective in identifying, from admission, patients who progressed to sepsis (positive SOFA) of those who did not progress. No cytokine detected the moment at which the SOFA score became positive. MMP-9, MMP-2, and TIMP1, -2, -3, -4 were not effective in identifying sepsis.

Keywords: Nursing. Sepsis. Early diagnosis. Biomarkers.

RESUMEN

GULIN, Francine Sanchez. **Evaluación de criterios clínicos y uso de biomarcadores en el cribado de sepsis fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos**. 138p. 2024. Tesis (Doctorado) – Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2024.

La sepsis, principal causa de muerte por infecciones, constituye un importante desafío para la salud mundial. La búsqueda de estrategias más eficientes en el diagnóstico y manejo de la sepsis resalta la importancia de los biomarcadores como herramientas complementarias a los métodos clínicos actuales. Este es un estudio de cohorte prospectivo que tuvo como objetivo comparar los niveles plasmáticos de quimiocinas, citocinas pro y antiinflamatorias, factores de crecimiento, metaloproteinasas de matriz (MMP) e inhibidores tisulares de metaloproteinasas de matriz (TIMP) en pacientes infectados *versus* no infectados; con qSOFA positivo *versus* qSOFA negativo y con SOFA positivo *versus* SOFA negativo fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos. Se llevó a cabo en las salas médicas y quirúrgicas de un gran hospital universitario del estado de São Paulo. Los pacientes elegibles eran adultos, de 18 años o más, de ambos sexos, hospitalizados por un mínimo de 24 horas y con una infección diagnosticada por un médico. Se excluyeron del estudio los pacientes en cuidados paliativos, con cambios neurológicos, puntajes qSOFA o SOFA positivos en el momento de la inclusión, diagnosticados con sepsis o en estado de choque al ingreso. La recopilación incluyó datos demográficos y clínicos y las puntuaciones SIRS, qSOFA y SOFA se calcularon diariamente. Se recolectaron muestras de sangre, destinadas a la cuantificación de biomarcadores, en el momento de la inclusión del paciente y en cada aparición de puntuaciones qSOFA y SOFA positivas. Los puntajes clínicos qSOFA y SOFA fueron evaluados hasta alcanzar un puntaje positivo o hasta el desenlace del paciente, ya sea alta o muerte. Se formó un grupo de control con 30 individuos sanos. Se recolectó información demográfica y muestras de sangre para este grupo. Los mediadores inmunitarios se midieron utilizando ensayos de múltiples analitos Luminex®. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software Graphpad Prisma, con intervalos de confianza del 95% y valor de $p < 0,05$. Participaron 152 pacientes, la mayoría varones, con una edad promedio de 52 años. La mayor prevalencia de infecciones se produjo en las heridas quirúrgicas, afectando a 34 (22,4%) pacientes. De los 129 pacientes con al menos una puntuación clínica positiva, diez (8%) tuvieron qSOFA positivo y SOFA negativo, mientras que 23 (18%) tuvieron SOFA positivo y qSOFA negativo, lo que demuestra que en 23 casos, qSOFA no identificó sepsis. No se realizaron mediciones de marcadores inmunológicos a todos los participantes: 60 en el grupo infectado al ingreso, 27 con qSOFA positivo, 43 con SOFA positivo, diez en el grupo control, siete con qSOFA positivo/SOFA negativo y 23 con SOFA positivo/qSOFA negativo. Las citocinas Eotaxina, FGF básica, IFN- γ , IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IP-10, MCP-1, MIP-1a, MIP-1b, PDGF-bb, RANTES, TNF- α , además de MMP-9 y MMP-2 mostraron capacidad discriminatoria y significancia estadística en la identificación de infección. Citoquinas como G-CSF, IFN- γ , IL-1ra, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, MIP-1a y MIP-1b fueron efectivas para identificar, desde el ingreso, a los pacientes que progresaron para sepsis (SOFA positivo) de aquellos que no progresaron. No se detectó ninguna citoquina en el momento en que la puntuación SOFA se volvió positiva. MMP-9, MMP-2 y TIMP1, -2, -3, -4 no fueron eficaces para identificar la sepsis.

Palabras clave: Enfermería. Sepsis. Diagnóstico temprano. Biomarcadores.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----------|---|----|
| Figura 1 | <i>Flow Diagram</i> – Inclusão dos pacientes. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 48 |
| Figura 2 | Níveis plasmáticos de citocinas em pacientes não infectados e infectados. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 61 |
| Figura 3 | Níveis plasmáticos de citocinas em indivíduos não infectados e infectados com qSOFA negativo e qSOFA positivo. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 63 |
| Figura 4 | Comparação dos níveis plasmáticos de citocinas em pacientes que positivaram o escore qSOFA na admissão <i>versus</i> no momento em que o escore se tornou positivo <i>versus</i> indivíduos não infectados. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 66 |
| Figura 5 | Níveis plasmáticos de citocinas em indivíduos não infectados e infectados com SOFA negativo e SOFA positivo. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 71 |
| Figura 6 | Comparação dos níveis plasmáticos de citocinas em pacientes que positivaram o escore SOFA na admissão <i>versus</i> no momento em que o escore se tornou positivo <i>versus</i> indivíduos não infectados. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 74 |
| Figura 7 | Níveis plasmáticos de citocinas de pacientes infectados com qSOFA positivo e SOFA negativo <i>versus</i> aqueles com SOFA positivo e qSOFA negativo. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 77 |
| Figura 8 | Curva ROC para avaliação do desempenho dos níveis plasmáticos de citocinas de pacientes infectados com qSOFA positivo e SOFA negativo na admissão <i>versus</i> aqueles com qSOFA negativo e SOFA positivo na admissão. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 80 |
| Figura 9 | Curva ROC dos pacientes que tiveram qSOFA positivo e SOFA negativo <i>versus</i> os pacientes que tiveram qSOFA negativo e SOFA positivo na admissão. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 82 |
| Figura 10 | Curva ROC para avaliação do desempenho dos níveis plasmáticos de citocinas em pacientes não infectados comparados aos infectados. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 84 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| Figura 11 | Níveis plasmáticos das metaloproteínas de matriz e de seus inibidores em pacientes não infectados e infectados. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 88 |
| Figura 12 | Níveis plasmáticos das metaloproteínas de matriz e de seus inibidores em indivíduos não infectados e infectados com qSOFA negativo e qSOFA positivo. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 89 |
| Figura 13 | Comparação dos níveis plasmáticos das metaloproteínas de matriz e de seus inibidores em pacientes que positivaram o escore qSOFA na admissão <i>versus</i> no momento em que o escore se tornou positivo <i>versus</i> indivíduos não infectados. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 91 |
| Figura 14 | Níveis plasmáticos das metaloproteínas de matriz e de seus inibidores em indivíduos não infectados e infectados com SOFA negativo e SOFA positivo. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 93 |
| Figura 15 | Comparação dos níveis plasmáticos das metaloproteínas de matriz e de seus inibidores em pacientes que positivaram o escore SOFA na admissão <i>versus</i> no momento em que o escore se tornou positivo <i>versus</i> indivíduos não infectados. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 95 |
| Figura 16 | Níveis plasmáticos das metaloproteínas de matriz e de seus inibidores de pacientes com qSOFA positivo e SOFA negativo <i>versus</i> aqueles com SOFA positivo e qSOFA negativo. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 97 |
| Figura 17 | Curva ROC para avaliação do desempenho dos níveis plasmáticos das metaloproteínas de matriz e de seus inibidores de pacientes infectados comparados aos escores qSOFA e SOFA. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 99 |
| Figura 18 | Curva ROC para avaliação do desempenho dos níveis plasmáticos das metaloproteínas de matriz e de seus inibidores em pacientes não infectados comparados aos infectados. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 100 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | | |
|-----------|--|----|
| Gráfico 1 | Distribuição do foco de infecção em pacientes das enfermarias de clínica médica e cirúrgica de um hospital de grande porte (n=152). Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 50 |
| Gráfico 2 | Distribuição dos microrganismos identificados em culturas de pacientes infectados (n=152), por categoria. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 51 |
| Gráfico 3 | Distribuição dos antibióticos administrados durante a internação de pacientes infectados (n=152), segundo a classe. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 52 |
| Gráfico 4 | Distribuição de pacientes infectados nas enfermarias de clínica médica e cirúrgica de um hospital de grande porte (n=152), classificados por critérios clínicos positivos. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 53 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|----------|--|----|
| Tabela 1 | Características demográficas e clínicas de pacientes infectados nas enfermarias de clínica médica e cirúrgica de um hospital de grande porte (n=152). Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 49 |
| Tabela 2 | Características demográficas e clínicas dos pacientes com escore qSOFA positivo nas enfermarias de clínica médica e cirúrgica de um hospital de grande porte (n=31). Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 53 |
| Tabela 3 | Características demográficas e clínicas dos pacientes com escore SOFA positivo nas enfermarias de clínica médica e cirúrgica de um hospital de grande porte (n=44). Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 55 |
| Tabela 4 | Características demográficas e clínicas dos pacientes com choque séptico nas enfermarias de clínica médica e cirúrgica de um hospital de grande porte (n=4). Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 57 |
| Tabela 5 | Análise da concentração plasmática de citocinas na admissão em pacientes não infectados, infectados e com escore qSOFA positivo e negativo durante a internação. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 59 |
| Tabela 6 | Comparação da concentração plasmática de citocinas entre pacientes não infectados <i>versus</i> qSOFA positivo na admissão e qSOFA negativo na admissão. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 60 |
| Tabela 7 | Comparação da concentração plasmática de citocinas em pacientes com qSOFA positivo na admissão <i>versus</i> no momento em que o escore se tornou positivo. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 65 |
| Tabela 8 | Análise da concentração plasmática de citocinas na admissão em pacientes não infectados, infectados e com escore SOFA positivo e negativo durante a internação. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 69 |
| Tabela 9 | Comparação da concentração plasmática de citocinas entre pacientes não infectados <i>versus</i> SOFA positivo na admissão e SOFA negativo na admissão. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 70 |

| | | |
|-----------|--|----|
| Tabela 10 | Comparação da concentração plasmática de citocinas em pacientes com SOFA positivo na admissão <i>versus</i> no momento em que o escore se tornou positivo. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 73 |
| Tabela 11 | Comparação das concentrações plasmáticas de citocinas em pacientes infectados em relação aos escores qSOFA e SOFA. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 76 |
| Tabela 12 | Área sob a curva ROC das concentrações plasmáticas de citocinas de pacientes infectados com qSOFA positivo e SOFA negativo na admissão <i>versus</i> aqueles com qSOFA negativo e SOFA positivo na admissão. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 79 |
| Tabela 13 | Área sob a curva ROC dos pacientes que tiveram qSOFA positivo e SOFA negativo <i>versus</i> os pacientes que tiveram qSOFA negativo e SOFA positivo na admissão. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 82 |
| Tabela 14 | Área sob a curva ROC das concentrações plasmáticas de citocinas em pacientes não infectados e infectados. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 83 |
| Tabela 15 | Análise da concentração plasmática das metaloproteínas de matriz e de seus inibidores na admissão em pacientes não infectados, infectados e com escore qSOFA positivo e negativo durante a internação. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 86 |
| Tabela 16 | Comparação da concentração plasmática das metaloproteínas de matriz e de seus inibidores entre pacientes não infectados <i>versus</i> qSOFA positivo na admissão e qSOFA negativo na admissão. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 87 |
| Tabela 17 | Comparação da concentração plasmática das metaloproteínas de matriz e de seus inibidores em pacientes com qSOFA positivo na admissão <i>versus</i> no momento em que o escore se tornou positivo. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 90 |
| Tabela 18 | Análise da concentração plasmática das metaloproteínas de matriz e de seus inibidores na admissão em pacientes não infectados, infectados e com escore SOFA positivo e negativo durante a internação. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 92 |

| | | |
|-----------|--|----|
| Tabela 19 | Comparação da concentração plasmática das metaloproteinases de matriz e de seus inibidores entre pacientes não infectados <i>versus</i> SOFA positivo na admissão e SOFA negativo na admissão. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 92 |
| Tabela 20 | Comparação da concentração plasmática das metaloproteinases de matriz e de seus inibidores em pacientes com SOFA positivo na admissão <i>versus</i> no momento em que o escore se tornou positivo. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 94 |
| Tabela 21 | Comparação das concentrações plasmáticas das metaloproteinases de matriz e de seus inibidores em pacientes infectados em relação aos escores qSOFA e SOFA. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 96 |
| Tabela 22 | Área sob a curva ROC das concentrações plasmáticas de metaloproteinases de matriz e de seus inibidores em pacientes com qSOFA positivo e SOFA negativo na admissão <i>versus</i> aqueles com qSOFA negativo e SOFA positivo na admissão. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 98 |
| Tabela 23 | Área sob a curva ROC das concentrações plasmáticas das metaloproteinases de matriz e de seus inibidores em pacientes não infectados e infectados. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021..... | 99 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

| | |
|------------------|---|
| AUC | Área sob a curva |
| β -NGF | Fator de crescimento do nervo beta |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| CSS | Campanha de Sobrevivência à Sepse |
| DE | Disfunção endotelial |
| EERP | Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto |
| EGF | Fator de Crescimento Epidérmico |
| ESCCM | European Society of Critical Care Medicine |
| EWS | Sistema de alerta precoce |
| FGF basic | Fator de Crescimento Fibroblástico Básico |
| FiO ₂ | Fração Inspirada de Oxigênio |
| GBD | <i>Global Burden of Disease Study</i> |
| G-CSF | Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos |
| GM-CSF | Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos |
| HCFMRP-USP | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo |
| IFN | Interferons |
| IL | Interleucinas |
| IL-10 | Interleucina 10 |
| IL-1ra | Antagonista do Receptor de Interleucina-1 |
| IL-4 | Interleucina 4 |
| ILAS | Instituto Latino Americano de Sepse |
| MCP-1(MCAF) | Proteína Quimiotática de Monócitos-1 |
| MEWS | Modified Early Warning Score |
| MIP-1a | Proteína Inflamatória de Macrófagos-1 alfa |
| MIP-1b | Proteína Inflamatória de Macrófagos-1 beta |
| MMPs | Metaloproteinases de matriz |
| NEWS | National Early Warning Score |
| PaO ₂ | Pressão Parcial de Oxigênio |

| | |
|--------------|---|
| PCR | Proteína C-reativa |
| PCT | Procalcitonina |
| PRRs | Receptores de reconhecimento de padrões |
| qSOFA | <i>Quick Sequential Organ Failure Assessment</i> |
| ROC | Receiver-operating characteristic |
| SCCM | Society of Critical Care Medicine |
| SIH | Sistema de Informação Hospitalar |
| SIRS | <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> |
| SOFA | <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> |
| SpO2 | Saturação percentual da oxiemoglobina |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TGF- β | Fator transformador de crescimento beta |
| TIMPs | Inibidores teciduais de metaloproteinases de matriz |
| TNF | Fator de necrose tumoral |
| UTI | Unidade de Terapia Intensiva |
| VEGF | Fator de Crescimento Endotelial Vascular |

SUMÁRIO

| | | |
|-----------|---|------------|
| 1. | INTRODUÇÃO..... | 19 |
| 1.1 | Reconhecimento Precoce..... | 22 |
| 1.2 | Critérios Clínicos para Identificação da Sepse..... | 25 |
| 1.3 | Biomarcadores na Triagem da Sepse..... | 29 |
| 1.3.1 | Citocinas..... | 30 |
| 1.3.2 | Metaloproteinases de matriz e inibidores teciduais..... | 32 |
| 1.4 | Justificativa..... | 34 |
| 2. | OBJETIVOS..... | 36 |
| 2.1 | Objetivo Geral..... | 37 |
| 2.2 | Objetivos Específicos..... | 37 |
| 3. | MATERIAL E MÉTODO..... | 38 |
| 3.1 | Tipo de Estudo..... | 39 |
| 3.2 | Local do Estudo..... | 39 |
| 3.3 | População..... | 39 |
| 3.3.1 | Critérios de inclusão e de exclusão..... | 40 |
| 3.4 | Procedimentos de Coleta de Dados..... | 40 |
| 3.5 | Instrumentos de Coleta de Dados..... | 41 |
| 3.5.1 | Instrumento de caracterização demográfica e clínica..... | 41 |
| 3.5.2 | Instrumento <i>quick</i> SOFA (qSOFA)..... | 42 |
| 3.5.3 | Instrumento <i>Sequential Organ Failure Assessment Score</i> [Sepsis-related (SOFA)]..... | 42 |
| 3.5.4 | Instrumento <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> (SIRS)..... | 43 |
| 3.6 | Coleta e Procedimento das Amostras Plasmáticas..... | 44 |
| 3.7 | Avaliação de Mediadores Inflamatórios Imunológicos por Luminex®..... | 44 |
| 3.8 | Análise dos Dados..... | 45 |
| 3.9 | Aspectos Éticos da Pesquisa..... | 46 |
| 4. | RESULTADOS..... | 47 |
| 5. | DISCUSSÃO..... | 101 |
| 6. | CONCLUSÃO..... | 111 |
| | REFERÊNCIAS..... | 113 |
| | APÊNDICES..... | 120 |
| | ANEXOS..... | 131 |

1 INTRODUÇÃO

Reconhecida por ser a principal causa de morte decorrente de infecção e figurar entre os motivos primordiais de óbito em pacientes hospitalizados, a sepse representa um desafio significativo para as organizações de saúde globalmente. Embora haja um crescente conhecimento sobre sua fisiopatologia, as práticas de diagnóstico e de tratamento têm sido parcialmente exitosas, evidenciando a necessidade contínua de definição e de critérios clínicos mais precisos para sua identificação (EVANS et al., 2021).

Durante muito tempo, a sepse foi conceituada como uma disseminação generalizada da infecção, afetando vários órgãos e sistemas com sintomas clínicos evidentes. No entanto, a percepção de que mediadores inflamatórios poderiam ser responsáveis pelas manifestações sistêmicas da infecção sem a disseminação direta dos microrganismos desencadeou o conceito moderno de sepse (SALOMÃO et al., 2019).

A sua atual definição é dada como uma disfunção orgânica com potencial risco de vida resultante de uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção (RHODES et al., 2017). Nessa nova definição, a sepse é caracterizada por uma fisiopatologia mais complexa, que envolve um conjunto de anormalidades fisiológicas, patológicas e bioquímicas induzidas por infecção. Essa condição pode estar associada a qualquer foco infeccioso, sendo que as complicações mais frequentemente relacionadas à sua ocorrência são pneumonia, infecção intra-abdominal e infecção urinária. Além disso, infecções relacionadas a cateteres, abscessos de partes moles e endocardites são outros focos infecciosos comuns (VIANA; MACHADO; SOUZA, 2020).

Rudd e colaboradores (2020) realizaram uma análise abrangente usando dados do *Global Burden of Disease Study* (GBD), de 1990 a 2017, para investigar a incidência e a mortalidade global, regional e nacional da sepse. Ao examinar registros de óbitos individuais, o estudo estimou uma incidência global, em 2017, de, aproximadamente, 48,9 milhões de casos incidentes de sepse, com 11 milhões de mortes relatadas, correspondendo a 19,7% de todas as mortes globais. Os índices foram especialmente elevados na África subsaariana.

Em um estudo prévio, Fleischmann et al. (2016) conduziram uma revisão sistemática sobre a carga global da sepse. Eles relataram 19,4 milhões de casos de sepse hospitalar anualmente (mencionada sepse grave), com 5,3 milhões de mortes. É importante ressaltar que essas estimativas foram limitadas a países de alta renda,

representando apenas 13% da população mundial, o que pode acarretar em uma menor estimativa global.

No âmbito nacional, um estudo observacional, analítico e retrospectivo de dados secundários obtidos nas bases de dados do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) caracterizou o perfil dos pacientes internados e a mortalidade por sepse no Sistema Único de Saúde (SUS) em todas as regiões brasileiras, no período de 2010 a 2019. A prevalência de casos de sepse foi estimada em 51,3/100 mil habitantes, sendo registrados 22,8 óbitos/100 mil habitantes. As regiões Sudeste e Sul tiveram as maiores taxas de mortalidade (ALMEIDA et al., 2022).

O número real de casos é desconhecido, uma vez que as informações obtidas de países em desenvolvimento são limitadas. De acordo com os dados publicados, a incidência aumentou nos últimos anos e, embora a causa real seja desconhecida, considera-se reflexo decorrente do envelhecimento populacional, com aumento de comorbidades e de fatores de risco, maior reconhecimento no diagnóstico e, em alguns países, condição favorável a reembolso (SINGER et al., 2016).

Na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), a sepse assume o papel principal nas estatísticas de mortalidade, apresentando índices elevados de letalidade. Em países de renda média, os casos de sepse representam uma preocupação notável nos cenários de cuidados intensivos. No Brasil, essa síndrome é responsável por quase 13% de todas as internações nessas unidades (MORELLO et al., 2019). Pacientes sépticos requerem acesso a serviços de cuidados intensivos, devido às suas necessidades específicas, como monitoramento contínuo, uso de equipamentos sofisticados, administração de medicamentos dispendiosos e presença de equipe especializada (LANÇONI; FILHO; OLIVEIRA, 2022).

Um estudo de prevalência pontual em UTIs brasileiras revelou uma taxa de incidência de sepse de 36,3 por 1.000 pacientes-dia, sendo que 55% desses pacientes evoluíram para óbito. Ao projetar a taxa de incidência para uma escala populacional, estima-se que haja 290 casos de sepse tratados em UTIs por 100.000 habitantes a cada ano, totalizando 420.000 casos anuais, dos quais 230.000 resultam em morte dentro do ambiente hospitalar. A limitação de recursos e a capacidade do tratamento estavam independentemente associadas com a taxa de mortalidade (MACHADO et al., 2017).

Os estudos mostram que a alta incidência do desfecho desfavorável, na maioria dos casos, é decorrente do diagnóstico tardio (ROCHA et al., 2019; JUNIOR

et al., 2017). Em instituições hospitalares de caráter público, constatou-se que 42,2% dos pacientes com sepse que são encaminhados aos prontos-socorros acabam por falecer, o que é atribuído, em parte, à disponibilidade limitada de leitos em UTI e ao diagnóstico tardio. A melhora das taxas de sobrevivência desses pacientes é possível a partir de uma estruturação dos serviços, do aumento do número de profissionais capacitados e da ampliação de leitos em unidades de monitoramento intensivo (INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE, 2019).

Economicamente, os gastos com o tratamento da sepse, tanto diretos quanto indiretos, são substanciais. Uma revisão sistemática de 2010 a 2022 revelou a variabilidade nos custos da sepse entre países, destacando que essas despesas são maiores nas enfermarias gerais do que nas UTIs. Isso sugere que gastos elevados não se limitam apenas aos cuidados intensivos, mas também estão associados ao tempo de internação prolongada. O estudo enfatiza a necessidade de mais pesquisas para apoiar iniciativas de prevenção, diagnóstico e tratamento, especialmente em resposta ao aumento da população idosa e de comorbidades como a obesidade (VAN DEN BERG et al., 2022).

Em um hospital público do sul do Brasil, um estudo calculou o custo total da internação de pacientes sépticos, chegando a uma média de R\$ 38.867,60 por paciente. Os custos mais expressivos estavam associados ao desfecho clínico (alta), ao foco infeccioso pulmonar e à faixa etária até os 59 anos. Além disso, verificou-se que o tempo de internação impactou nos custos, aumentando proporcionalmente, conforme o tempo de permanência hospitalar (BARRETO et al., 2016).

Para alcançar resultados efetivos na redução das taxas de mortalidade, bem como na minimização de custos, nas complicações e disfunções orgânicas, é de suma importância diagnosticar e tratar a sepse precocemente. Identificar prontamente a sepse, com uma abordagem terapêutica apropriada, está correlacionado a uma evolução clínica mais favorável e a um prognóstico mais promissor.

1.1 Reconhecimento Precoce

A sepse, muitas vezes, é diagnosticada tardiamente, devido à falta de especificidade dos sinais e sintomas utilizados no diagnóstico e à limitada compreensão entre os profissionais de saúde. A identificação precoce é desafiadora,

uma vez que os sintomas podem ser confundidos com outros processos não infecciosos. Diagnóstico e tratamento tardios demonstram ineficácia, resultando em complicações graves à medida que o quadro sistêmico avança (RHODES et al., 2017). Por essas razões, é essencial implementar protocolos de sepse e fornecer treinamento aos profissionais de saúde, especialmente à equipe de enfermagem, capacitando-os para identificar os sinais da sepse e reconhecer suas manifestações clínicas.

Um dos principais desafios enfrentados pelos profissionais de saúde é a implementação de programas gerenciados no âmbito institucional que apliquem no paciente as melhores evidências científicas disponíveis, com o objetivo de certificar a excelência na prática assistencial. As diretrizes de tratamento da sepse estão bem definidas, permitindo a implementação de processos adequados (BORGUEZAM et al., 2021).

O Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS), fundado em 2005, é uma entidade sem fins lucrativos que visa a aprimorar o atendimento ao paciente séptico e a reduzir sua mortalidade. Possui um banco de dados abrangente, contendo informações de mais de 120 mil pacientes com sepse no Brasil. Com sua competência técnica, oferece suporte gratuito a instituições no planejamento, na implementação e no acompanhamento de protocolos de sepse embasados nas diretrizes da Campanha de Sobrevivência à Sepse em diversos hospitais no país (INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE, 2022).

Em 2004, teve início a Campanha de Sobrevivência à Sepse (CSS) (*Surviving Sepsis Campaign*, em inglês), como uma iniciativa conjunta de 11 sociedades mundiais, incluindo a Society of Critical Care Medicine (SCCM), a European Society of Critical Care Medicine (ESCCM) e o International Sepsis Forum, com o apoio contínuo do ILAS. A campanha estabeleceu diretrizes para o tratamento da sepse, revisadas em diferentes momentos, ao longo dos anos. Em parceria com o Institute for Healthcare Improvement, foram lançados os pacotes (*bundles*) da sepse, que consistem em intervenções diagnósticas e terapêuticas baseadas em evidências científicas que, quando aplicadas em conjunto, demonstram maior eficácia (VIANA; MACHADO; SOUZA, 2020).

O pacote de uma hora engloba seis intervenções selecionadas para priorizar o tratamento inicial da sepse. Pacientes sépticos devem ser transferidos para unidades de cuidados intermediários ou para a UTI. A implementação local desse

programa requer a criação de uma comissão de sepse para conduzir os protocolos, motivar equipes, analisar dados e implementar melhorias. O êxito requer uma equipe de enfermagem sensível ao diagnóstico de sepse e uma equipe médica que aprimore essa sensibilidade, tornando-a mais específica (VIANA; MACHADO; SOUZA, 2020).

O programa de educação continuada deve abranger o treinamento de várias categorias de profissionais de saúde envolvidos no protocolo, incluindo médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, equipes de laboratório e farmácia. O enfermeiro precisa dominar conceitos, fisiopatologia, quadro clínico e intervenções terapêuticas relacionadas à sepse, possibilitando a disseminação do conhecimento para a equipe multiprofissional (GOULART et al., 2019).

A equipe de enfermagem tem um papel relevante no cenário da sepse por estar presente em todas as fases da assistência à saúde e por se manter mais atuante à beira-leito. Além da avaliação dos sinais clínicos, ao enfermeiro compete a coleta de exames como gasometria arterial e culturas, bem como a medição do débito urinário por meio de sondas ou de outros dispositivos. É de responsabilidade dele assegurar o início precoce de drogas vasoativas e do antibiótico prescrito, dado que qualquer atraso está relacionado a um aumento na taxa de mortalidade (MIRANDA; SILVA; DUARTE, 2019). A adoção dos pacotes de cuidados contribui para uma assistência mais segura e eficaz, melhorando a sobrevida do paciente séptico.

O estudo realizado por Breen e Ress (2018) em um departamento de emergência hospitalar, no qual médicos e enfermeiros responderam a um questionário, concluiu que as principais limitações na identificação da sepse foram a falta de reconhecimento da condição e a associação incorreta da sepse com alterações na temperatura e nos resultados sanguíneos. Além disso, o estudo apontou que atrasos nas atividades de enfermagem, como coleta de exames, administração de antibióticos e de fluidos intravenosos e quantificação de diurese, aliados a déficits de conhecimento, foram os principais obstáculos para o tratamento oportuno.

Um estudo multicêntrico foi realizado em dez hospitais privados no Brasil que faziam parte de um programa destinado à implementação de um protocolo para a detecção e o tratamento de pacientes sépticos, utilizando os pacotes de ressuscitação da CSS, apoiado pelo ILAS. Os resultados demonstraram uma redução na taxa de mortalidade ao longo do estudo, passando de 55% para 26%. Além disso, foi observado que a adesão total ao pacote de ressuscitação estava relacionada a um menor risco de mortalidade. O estudo também revelou uma diminuição no custo total

por paciente de 29,3 mil dólares para 17,5 mil dólares (NORITOMI et al., 2014).

Existem variações entre os países e seus sistemas de saúde em relação às necessidades e estratégias de alto rendimento para lidar com as complexidades da sepse. Fatores como patógenos locais, riscos dominantes, estratégias já implementadas e recursos exercem influência sobre essas abordagens. A adoção de uma política global de saúde pública que incorpore elementos de prevenção, detecção precoce e tratamento tem o potencial de promover avanços significativos (KEMPKER et al., 2018).

1.2 Critérios Clínicos para Identificação da Sepse

As diretrizes internacionais para manejo da sepse e do choque séptico foram desenvolvidas, pela primeira vez, em uma conferência de consenso de 1991. A sepse era definida como síndrome da resposta inflamatória sistêmica do hospedeiro à infecção, *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS). A sepse grave foi o termo utilizado para caracterizar a disfunção orgânica desencadeada por desordens da doença e que pode evoluir para choque séptico (BONE et al., 1992).

Em 2001, surgiram novos critérios de diagnóstico, mas com limitações, devido à falta de evidências para suporte. As definições de sepse e de suas complicações permaneceram sem alterações por mais de duas décadas. Os critérios SIRS foram usados, desde então, para definir e identificar pacientes com sepse (LEVY et al., 2003). Há várias discussões na aplicabilidade do escore SIRS, sendo avaliado por ter sensibilidade na identificação de pacientes com sepse de alto risco para mortalidade (APRIL et al., 2017).

Os avanços na compreensão da fisiopatologia da sepse revelaram que respostas pró e anti-inflamatórias ocorrem no início da infecção e vários mecanismos desempenham papéis nas disfunções celulares e orgânicas em vias não imunológicas. Adicionalmente, a visão abrangente da sepse ressalta a notável heterogeneidade biológica e clínica entre os indivíduos afetados, influenciada por fatores como idade, comorbidades, medicamentos e fonte de infecção, acrescentando complexidade ao quadro. Essas descobertas destacaram lacunas no tratamento das respostas inflamatórias, impulsionando revisões atualizadas no manejo da sepse (SALOMÃO et al., 2019).

Um grupo de 19 especialistas em cuidados intensivos, doenças infecciosas, cirúrgicas e pulmonares se reuniu em 2014, convocado pela Sociedade Europeia de Medicina Intensiva e pela Sociedade de Medicina de Cuidado Crítico. Essa força-tarefa desenvolveu novas definições e novos critérios clínicos para a sepse com base em sua patobiologia, que foram posteriormente apresentados, em 2016. Esses critérios passaram por testes de validade de conteúdo, validade de construto e validade preditiva, usando dados de grandes bancos de dados hospitalares. Isso ocorreu devido à falta de um critério de teste diagnóstico padrão validado para a sepse, tornando imperativa a busca por critérios claros e abrangentes, dada a natureza intrincada da síndrome (SEYMOUR et al., 2016).

As novas definições e os critérios clínicos foram desenvolvidos com o propósito de simplificar o reconhecimento precoce e o gerenciamento mais apropriado de pacientes com sepse ou em risco de desenvolvê-la. As diretrizes de 1991 e 2001 foram intituladas como Sepsis-1 e Sepsis-2, respectivamente, e as novas definições de 2016 como Sepsis-3, conforme recomendado pela força-tarefa. Esse processo é um esforço contínuo em constante evolução. A Sepsis-3 redefiniu sepse como disfunção orgânica com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção (SINGER et al., 2016).

Na abordagem Sepsis-3, o termo "sepse grave" foi considerado redundante e foi descontinuado. Os critérios SIRS permanecem válidos na identificação de processos infecciosos, mesmo na ausência de disfunção orgânica. No entanto, a força-tarefa considerou seu uso atual na identificação da sepse como ineficaz. Essas atualizações retificam a complexidade da resposta do hospedeiro e o manejo clínico do paciente, possibilitando novas estratégias de tratamento. Para operacionalização clínica da disfunção orgânica, os autores propõem definir a sepse como uma alteração em dois pontos ou mais do escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) (originalmente *Sepsis-Related Organ Failure Assessment*) em resposta a uma infecção (APRIL et al., 2017).

O escore SOFA não tem por finalidade ser instrumento de manejo do paciente, mas um meio para delinear clinicamente um paciente séptico. Um aumento na pontuação SOFA está diretamente relacionado a um aumento na probabilidade de mortalidade. A pontuação do escore SOFA é capaz de categorizar anormalidades de acordo com o sistema orgânico afetado e de considerar intervenções clínicas. Sua aplicação pode ocorrer de forma retrospectiva, manual ou automática, com base em

medições clínicas e laboratoriais que fazem parte dos cuidados para o tratamento de pacientes agudos. A disfunção orgânica associada à sepse, às vezes, pode estar latente, tornando essencial considerar sua existência em qualquer paciente com suspeita de infecção. Por outro lado, é importante ressaltar que uma infecção não diagnosticada pode ser a origem de uma disfunção orgânica recentemente identificada (GADREY et al., 2020).

A força-tarefa propôs um novo escore clínico para a sepse conhecido como *quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA), com o objetivo de identificar pacientes de alto risco fora da unidade de cuidados intensivos (RHODES et al., 2017). As diretrizes enfatizam o uso dos critérios qSOFA para incentivar a investigação aprofundada da disfunção orgânica, o início ou o escalonamento adequado da terapia e considerar o encaminhamento para cuidados intensivos ou o aumento da frequência de monitoramento, caso necessário (MÁCA et al., 2018).

O escore qSOFA possui vantagens pela rapidez, dispensa de exames laboratoriais e utilização de dados clínicos imediatos para o cálculo. O modelo utiliza três variáveis clínicas (Escala de Coma de Glasgow, frequência respiratória e pressão arterial sistólica) e, embora o qSOFA seja menos robusto que uma pontuação SOFA de 2 ou superior na UTI, destaca-se por possibilitar uma avaliação rápida e repetida sem a exigência de testes laboratoriais. A força-tarefa ponderou que a presença de critérios qSOFA positivos também deve suscitar a avaliação de uma possível infecção em pacientes anteriormente não identificados como infectados (RHEE; KLOMPAS, 2021).

Seymour e colaboradores (2016) investigaram extensas bases de dados hospitalares para avaliar tanto a validade do conceito quanto a eficácia dos critérios clínicos existentes e novos relacionados à sepse. Esse estudo retrospectivo ocorreu em doze hospitais, entre 2010 e 2012, no sudoeste da Pensilvânia. Em pacientes de UTI com suspeita de infecção, o escore SOFA demonstrou maior validade preditiva para mortalidade intra-hospitalar em comparação com SIRS e qSOFA. Por outro lado, em pacientes fora da UTI com suspeita de infecção, o escore qSOFA exibiu uma validade preditiva superior, consentindo seu uso como um alerta para considerar possível sepse.

Algumas considerações foram feitas, esclarecendo que o qSOFA foi derivado e testado entre os pacientes nos quais já se suspeitava de infecção. Estudos mais complexos, com medições ao longo do tempo, podem fornecer resultados mais

precisos. Seguindo as diretrizes da Sepsis-3, o SOFA é recomendado para pacientes de UTI, enquanto o qSOFA é apropriado para pacientes não UTI. A identificação rápida de pacientes com dois ou mais critérios qSOFA e suspeita de infecção fora da UTI pode indicar um maior risco de resultados desfavoráveis (SEYMOUR et al., 2016).

Os novos conceitos abordados pela Sepsis-3 não foram aceitos globalmente e estão em processo de discussão. Para o desenvolvimento das novas definições e dos critérios para reconhecimento e diagnóstico da sepse, foram utilizados dados clínicos retrospectivos procedentes, principalmente, de pacientes em cuidados críticos dos EUA, assim como de grandes bancos de dados da Alemanha (GIAMARELLOS-BOURBOULIS et al., 2017).

As diretrizes internacionais mais recentes para sepse e choque séptico, atualizadas em 2021, recomendam a adoção de programas de melhoria no manejo da sepse, como triagem, educação, avaliação do desempenho dos pacotes, desfechos dos pacientes e intervenções em oportunidades identificadas, incluindo o rastreamento para pacientes de alto risco com doenças agudas e procedimentos operacionais padrão para tratamento. Outro ponto relevante ressalta a desaprovação do uso exclusivo do escore qSOFA, em comparação com SIRS, *National Early Warning Score* (NEWS) ou *Modified Early Warning Score* (MEWS), como a única ferramenta de triagem para sepse ou choque séptico. Isso se justifica pela existência de resultados contraditórios em vários estudos em relação à sua utilidade (EVANS et al., 2021).

Os estudos de validação do escore qSOFA realizados por Brabrand e colaboradores (2016), na Dinamarca, e April e colaboradores (2017), no Texas (EUA), abordaram sua eficácia como ferramenta prognóstica para pacientes com sepse. O estudo dinamarquês demonstrou que o qSOFA possui poder discriminatório aceitável, embora tenha uma sensibilidade baixa e especificidade alta. Já o estudo realizado no Texas indicou que tanto os critérios SIRS quanto o qSOFA possuem valor prognóstico comparável para prever a mortalidade intra-hospitalar. Ambos os estudos enfatizaram as limitações associadas à metodologia retrospectiva e à revisão de prontuários, evidenciando a necessidade de mais estudos de validação.

Luo e sua equipe (2019) avaliaram o valor diagnóstico dos escores qSOFA e SIRS para detectar sepse incipiente em pacientes com infecções na enfermaria geral de um hospital em Pequim. Esse foi um estudo de coorte prospectivo com 409 pacientes e os resultados mostraram que o escore qSOFA apresentou melhor

desempenho no diagnóstico geral de sepse, menor sensibilidade e maior especificidade comparado ao escore SIRS. O estudo concluiu que ambos os escores não tiveram uma execução favorável na identificação precoce da sepse e que o escore qSOFA pode auxiliar a identificar pacientes com maior risco de resultado clínico desfavorável.

Esses estudos são alguns exemplos de investigações internacionais desse escore como sendo um bom preditor de mortalidade. O qSOFA surgiu como uma ferramenta clínica avançada, agilizando a detecção de pacientes de alto risco fora da unidade de cuidados intensivos. Sua aplicabilidade, a rapidez e a independência de exames laboratoriais fazem dele um instrumento benéfico para orientar intervenções imediatas e encaminhamento adequado, especialmente para pacientes não UTI.

O estudo e a validação do qSOFA em diferentes contextos clínicos e geográficos, incluindo países de renda média e baixa, são cruciais para garantir sua relevância global, especialmente considerando a complexidade e a variação da sepse em diferentes populações e ambientes de saúde. Sendo assim, é imperativo investir em pesquisas e adaptar essa ferramenta abrangendo a realidade brasileira, a fim de assegurar sua acurácia e utilidade no diagnóstico precoce da sepse e no gerenciamento clínico adequado.

A busca por estratégias mais eficientes no diagnóstico e no manejo da sepse, refletida nas evoluções das diretrizes internacionais como a Sepsis-3, realça a necessidade de novas ferramentas diagnósticas. Nesse contexto, os biomarcadores emergem como elementos-chave, proporcionando perspectivas adicionais e complementares aos métodos clínicos. Essa transição para uma abordagem mais abrangente, que combina critérios clínicos e marcadores biológicos, será explorada no próximo segmento.

1.3 Biomarcadores na Triagem da Sepse

Os biomarcadores são definidos como uma evidência biológica mensurável e objetiva que pode servir como um indicador substituto para um processo fisiológico ou patológico ou como um reflexo da eficácia de uma substância farmacológica (PÓVOA et al., 2023).

Esses marcadores biológicos fornecem informações complementares às

análises tradicionais, possibilitando decisões clínicas mais informadas e uma potencial melhoria no cuidado ao paciente. Tais marcadores não devem ser aplicados de forma isolada, mas empregados sempre em conjunto com uma avaliação clínica abrangente, aliada a um entendimento amplo no que se refere a biologia, interferências, pontos fortes e limitações específicas de cada biomarcador (HUANG; CAI; SU, 2019).

Ao longo das últimas décadas, mais de 250 biomarcadores foram identificados e minuciosamente avaliados, porém nenhum deles se destaca na diferenciação precisa entre a sepse e condições semelhantes a ela. A literatura respalda a aplicação de tais indicadores biológicos para a identificação de patógenos, para um diagnóstico clínico e para a otimização da terapia com antibióticos (PÓVOA et al., 2023).

A proteína C-reativa (PCR) e a procalcitonina (PCT) destacam-se como os biomarcadores mais investigados, no entanto nenhum deles declarou especificidade ou sensibilidade suficiente para uma aplicação regular na prática clínica. A utilização de uma metodologia rigorosa e padronizada é necessária para avaliar os biomarcadores de sepse e identificar aqueles que realmente fornecem informações valiosas e clinicamente relevantes. Em uma perspectiva futura, a categorização da sepse em subtipos diferentes poderá conduzir a abordagens terapêuticas mais direcionadas e eficazes do que as empregadas atualmente (PIERRAKOS et al., 2020).

Avaliar de forma mais aprimorada a utilidade dos biomarcadores de sepse na prática clínica cotidiana é uma necessidade evidenciada pelos estudos. Além disso, a integração simultânea de múltiplos biomarcadores com informações clínicas pode ser uma estratégia promissora para superar as limitações associadas a um único biomarcador. Essa abordagem integrada pode desempenhar um papel importante tanto no diagnóstico da sepse quanto na estratificação de risco em pacientes com essa condição (PIERRAKOS et al., 2020; MEARELLI et al., 2018).

Na sequência, serão apresentados e analisados biomarcadores que têm sido enfatizados em pesquisas científicas atuais.

1.3.1 Citocinas

A base mais crucial da patogênese da sepse é representada pelo desequilíbrio inflamatório, manifestando-se ao longo de todo o curso da condição. Os agentes patogênicos responsáveis por desencadear essa resposta incluem bactérias,

fungos, parasitas e vírus. A resposta inicial do hospedeiro a patógenos invasivos envolve a fagocitose por macrófagos e a produção de citocinas pró-inflamatórias (HUANG; CAI; SU, 2019).

Os macrófagos, células fagocíticas de agentes estranhos no corpo, são originados de células precursoras da medula óssea e estão distribuídos em vários tecidos do organismo. Além da fagocitose, eles são pioneiros na ativação da resposta imune, dada sua proximidade com algumas das primeiras células a entrar em contato com os microrganismos. A ativação desse sistema é mediada pelos receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) (MATSUMOTO et al., 2018).

Na sepse, tanto fatores derivados do patógeno quanto substâncias liberadas por células danificadas interagem com diversos PRRs. Esses eventos desencadeiam uma resposta inflamatória aguda, regulada não apenas por citocinas pró-inflamatórias, mas também por citocinas anti-inflamatórias. É importante ressaltar que a desregulação imunológica observada na sepse se manifesta, primeiramente, em um estado pró-inflamatório, seguida, posteriormente, por um estado anti-inflamatório, podendo, em certos casos, ocorrer simultaneamente (DOGANYIGIT; EROGLU; AKYUZ, 2022).

O desequilíbrio pode levar à lesão endotelial, à síndrome da resposta inflamatória sistêmica e, em casos graves, evoluir para coagulação intravascular disseminada e falência de múltiplos órgãos, resultando em morte. As citocinas são glicoproteínas de baixo peso molecular e atuam como moléculas sinalizadoras para mediar e regular a imunidade, a inflamação e a hematopoiese. Agrupadas em categorias como interleucinas (IL), interferons (IFN), quimiocinas, fatores de crescimento e fator de necrose tumoral (TNF), elas também são classificadas como pró-inflamatórias [TNF, IL-1 (IL-1 α , IL-1 β e IL-1Ra), IL-2, IL-5, IL-6, IL-12, IL-8, entre outras] e anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, TGF- β , entre outras) (MATSUMOTO et al., 2018).

Essas moléculas onipresentes são encontradas em diversos fluidos corporais, como sangue, fluidos intersticiais, líquidos cefalorraquidianos, saliva, suor, lágrimas, intestino, urina e fezes. A biologia das citocinas é caracterizada por redundância funcional, em que diferentes citocinas compartilham funções similares. As citocinas desempenham um papel multifacetado na regulação do sistema imunológico e na manutenção da homeostase do organismo. Elas são predominantemente produzidas por macrófagos e linfócitos, com contribuições

adicionais de leucócitos polimorfonucleares (PMN), células endoteliais, epiteliais, adipócitos e tecido conjuntivo (LIU et al., 2021).

No contexto dos macrófagos, estes, quando expostos a estímulos inflamatórios, liberam citocinas como TNF, IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12. Coletivamente, essas citocinas desencadeiam o aumento da permeabilidade vascular e o recrutamento de células inflamatórias, gerando efeitos locais e sistêmicos como febre e produção de proteínas da resposta inflamatória aguda. Embora a resposta inflamatória seja benéfica em quantidades adequadas, torna-se tóxica quando a produção é desregulada (DUQUE; DESCOTEAUX, 2014).

Esse fenômeno pode resultar em uma tempestade de citocinas, na qual o sistema imunológico perde a capacidade de controlar a resposta inflamatória. Os sintomas de diversas doenças como covid-19, sepse, doença de Alzheimer, entre outras, decorrem das interações sinérgicas entre diversas citocinas. A plasticidade fenotípica dos macrófagos pode assumir perfis distintos em resposta a diversos estímulos. Os subtipos de macrófagos resultantes liberam uma variada gama de citocinas e quimiocinas, que pode promover inflamação e eventual destruição tecidual ou, alternativamente, facilitar o processo de cicatrização de feridas e de reparo tecidual (DUQUE; DESCOTEAUX, 2014).

Moléculas como a interleucina 10 (IL-10), o fator transformador de crescimento beta (TGF- β) e a interleucina 4 (IL-4) desempenham um papel fundamental na modulação do equilíbrio imunológico durante a sepse, ao passo que quimiocinas como CXCR2 e CXCL1 influenciam a migração das células do sistema imunológico para o foco infeccioso (JEKARL et al., 2019). A identificação e a validação das citocinas mais relevantes podem ser realizadas em coortes que incluam casos de doenças e controles saudáveis. Até o momento, nenhum estudo apresentou conclusões definitivas sobre as citocinas como biomarcadores para doenças específicas. Diante disso, é crucial direcionar o foco para as redes de citocinas, a fim de desvendar a complexa patogênese inflamatória na sepse (LIU et al., 2021).

1.3.2 Metaloproteinases de matriz e inibidores teciduais

As metaloproteinases de matriz (MMPs) e os inibidores teciduais de metaloproteinases de matriz (TIMPs) têm um papel complexo na resposta do

hospedeiro à sepse. As MMPs são proteases que degradam a matriz extracelular e regulam a inflamação e estão associadas à resposta inflamatória e à migração de células para tecidos periféricos. As proteases são enzimas proteolíticas zinco-dependentes envolvidas em diversos processos biológicos. Estas constituem, aproximadamente, 3% do genoma humano e são classificadas em cinco categorias mecánísticas de catálise: metalo, serina, cisteína, ácido aspártico e treonina proteases. Cada uma dessas classes possui a capacidade de processar, clivar ou degradar seletivamente proteínas (WANG et al., 2021).

As contribuições das MMPs podem ter efeitos tanto benéficos quanto prejudiciais na progressão e na resolução de doenças, incluindo condições inflamatórias, autoimunes, cânceres e enfermidades mediadas por patógenos. Após o projeto genoma humano ser concluído, foi identificado que a família de MMPs em humanos é composta por 23 membros, cada um com sua própria composição e suas próprias funcionalidades. A organização das MMPs em subgrupos é determinada pela similaridade de sequência linear, estrutura e especificidade de substrato (ALMEIDA et al., 2022).

A produção das MMPs, em condições homeostáticas, é mínima; no entanto, é notavelmente estimulada por quimiocinas, citocinas e fatores de crescimento, resultando em um aumento significativo na sua produção. De forma geral, a regulação transcricional das MMPs está estreitamente associada ao aumento da inflamação, à infiltração de células do sistema imunológico e ao desenvolvimento de tumores (ALMEIDA et al., 2022).

A atividade das MMPs é contrabalançada pelos TIMPs (TIMP1, -2, -3, -4), que mantêm a integridade da matriz extracelular. O primeiro inibidor tecidual de metaloproteinases (TIMP) foi identificado em 1972. A expressão dos TIMPs também é regulada por diversos fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas. Essas proteínas desempenham papéis na regulação proteolítica. Acredita-se que a principal função dos TIMPs seja regular a atividade da metaloproteinase (CABRAL-PACHECO et al., 2020).

O aumento na expressão de TIMP1, -2, -3, -4 não indica se haverá um efeito benéfico ou prejudicial, em termos patológicos. A validação de MMPs e TIMPs deve ser examinada em tecidos e em condições de doenças específicos que estão sendo estudados. Estudos mostraram que, embora os TIMPs sejam reconhecidos por sua função de inibição das metaloproteinases, em alguns cenários, eles também

podem interagir com metaloproteinases latentes (inativas) e contribuir para sua ativação (BREW; DINAKARPANDIAN; NAGASE, 2000; MASCIANTONIO et al., 2017).

Pesquisas têm explorado os níveis sanguíneos de MMPs e TIMPs em pacientes com sepse, buscando correlações com desfechos fatais. A resposta imunológica do organismo a um agente patogênico precisa ser regulada com precisão, visando a eliminar a infecção e a preservar adequadamente a funcionalidade do tecido. Durante as fases iniciais da infecção, as MMPs, atuam processando e degradando componentes da matriz extracelular, permitindo a migração celular, incluindo leucócitos, por meio do tecido. Além disso, podem modular a atividade de citocinas e quimiocinas, que são moléculas sinalizadoras envolvidas na resposta inflamatória. Contudo, a atividade desregulada das MMPs nos estágios tardios ou crônicos da infecção pode resultar em danos aos tecidos do hospedeiro e até mesmo em óbito (SERRANO-GOMEZ et al., 2020; CHOPRA; OVERALL; DUFOUR CHOPRA, 2019).

A avaliação direta das MMPs na corrente sanguínea tem sido proposta como um indicador de ativação inicial de neutrófilos e de danos teciduais na sepse. A relação entre MMPs, TIMPs e falência de órgãos associada à sepse ainda precisa ser abordada em estudos de coorte. Entender essas interações pode melhorar a compreensão da fisiopatologia da sepse, aprimorar o prognóstico e orientar o desenvolvimento de novas terapias. Embora essas proteínas desempenhem papéis na fisiopatologia da sepse, sua utilidade como biomarcadores prognósticos é limitada e mais pesquisas são necessárias para encontrar indicadores confiáveis para avaliar a gravidade e a progressão da sepse (JONES et al., 2022).

1.4 Justificativa

Com base no que foi exposto, o principal questionamento desta pesquisa consiste na identificação de um biomarcador específico, capaz de avaliar o risco e de diagnosticar a sepse em pacientes com infecção e que não se encontram na UTI. Este estudo se fundamenta em fornecer dados que possam aprimorar o diagnóstico precoce e a avaliação da gravidade da sepse em pacientes fora da UTI. Isso é de especial relevância, pois muitos pacientes sépticos recebem atendimento inicial em

departamentos de emergência ou em enfermarias, ambientes nos quais o acesso a recursos avançados de monitoramento pode ser limitado (MACHADO et al., 2020).

A enfermagem desempenha um papel central no gerenciamento da sepse, especialmente em ambientes fora da UTI, em que a identificação precoce e o início rápido do tratamento são essenciais. Profissionais de enfermagem, muitas vezes, são os primeiros a identificar sinais e sintomas de deterioração no estado clínico dos pacientes. Eles estão na linha de frente do cuidado ao paciente, implementando intervenções terapêuticas e iniciando protocolos de tratamento para sepse.

A integração de biomarcadores aos critérios clínicos de avaliação possibilita aos enfermeiros aprimorar suas habilidades no reconhecimento precoce e no gerenciamento mais efetivo de pacientes sépticos, contribuindo significativamente para a redução das taxas de mortalidade e de morbidade associadas à sepse.

Até o momento, não existe um biomarcador único que possa diferenciar com segurança a sepse de outras condições inflamatórias. A seleção dos biomarcadores abordados neste estudo se baseia em sua relevância no contexto da sepse. A avaliação de biomarcadores como citocinas, MMPs e TIMPs pode enriquecer nossa compreensão sobre a evolução da doença. Esses biomarcadores proporcionam uma visão mais detalhada dos processos inflamatórios e imunológicos em curso, o que pode ser crucial para uma análise mais precisa da patogênese da sepse.

Essas informações podem revelar aspectos mais específicos do estado fisiológico do paciente, possibilitando diagnósticos mais rápidos e abordagens terapêuticas mais direcionadas. Vale ressaltar que esses biomarcadores têm a vantagem de serem facilmente mensuráveis no sangue, o que torna sua coleta e sua análise mais acessíveis em ambientes fora da UTI.

Esta pesquisa busca preencher lacunas no conhecimento relacionadas à utilidade desses biomarcadores na avaliação da sepse, especialmente em pacientes que não estão em UTIs, visando a complementar as ferramentas de avaliação existentes e a aprimorar tanto o diagnóstico quanto o manejo clínico dessa condição crítica.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Comparar os níveis plasmáticos de quimiocinas, citocinas pró e anti-inflamatórias, fatores de crescimento, MMPs e TIMPs de pacientes infectados *versus* não infectados, com qSOFA positivo *versus* qSOFA negativo e com SOFA positivo *versus* SOFA negativo fora da Unidade de Terapia Intensiva.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever o desempenho do qSOFA comparado ao SOFA na identificação da sepse.
- Quantificar os níveis plasmáticos de quimiocinas (Eotaxina, IL-8, MCP-1(MCAF), MIP-1a, MIP-1b, IP-10, RANTES), citocinas pró e anti-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α , IL-12, IL-15, IL-17, IL-1ra, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13), fatores de crescimento (FGF-basic, PDGF-bb, VEGF, G-CSF, GM-CSF, IL-7 e IL-2), MMPs (MMP-2, MMP-9) e TIMPs (TIMP1, -2, -3, -4) de pacientes com infecção na admissão, na positividade do escore qSOFA, na positividade do escore SOFA e no grupo controle.
- Verificar a sensibilidade e a especificidade de quimiocinas, citocinas pró e anti-inflamatórias, fatores de crescimento, MMPs e TIMPs para distinguir entre pacientes infectados e não infectados, com qSOFA positivo *versus* qSOFA negativo e com SOFA positivo *versus* SOFA negativo.

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 Tipo de Estudo

Estudo de coorte prospectivo.

3.2 Local do Estudo

Esta pesquisa foi realizada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), unidade Campus.

O HCFMRP-USP configura-se como uma entidade pública estadual, sendo administrativamente afiliado à Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo e mantendo uma parceria com a Universidade de São Paulo. Desde 1988, faz parte integral do Sistema Único de Saúde (SUS), desempenhando o papel de um hospital de grande porte, com complexidade elevada. Além disso, ele se destaca como um centro de referência terciária para a região nordeste do estado de São Paulo (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, 2011).

O HC-Campus possui um total de 637 leitos, sendo que o maior número de leitos se encontra na enfermaria de clínica médica e na enfermaria de clínica cirúrgica. A enfermaria de clínica médica atende pacientes para tratamento clínico, totalizando 126 leitos. A enfermaria de clínica cirúrgica realiza atendimento de pacientes que necessitam de intervenções cirúrgicas e possui 114 leitos.

3.3 População

Este estudo engloba os pacientes internados nas enfermarias de clínica médica e cirúrgica. As especialidades médicas envolvidas compreendem geriatria, pneumologia, nefrologia, gastroenterologia, endocrinologia, infectologia, urologia, proctologia, gastrocirurgia, vascular e ortopedia.

A escolha dessas unidades de internação para o estudo baseou-se em um levantamento preliminar realizado pela própria pesquisadora no Centro de Terapia Intensiva Adulto da instituição participante. Utilizando o sistema de controle de internações da unidade, observou-se que a maioria das solicitações de vagas e das

internações de pacientes diagnosticados com sepse provém dessas unidades específicas.

3.3.1 Critérios de inclusão e de exclusão

Os pacientes incluídos no estudo eram adultos, com idade igual ou superior a 18 anos, independentemente do sexo, tempo de permanência mínimo na unidade de 24 horas e com presença de infecção diagnosticada pelo médico. Foram incluídos pacientes com diversas infecções, tanto comunitárias quanto nosocomiais. Nem todas as infecções tiveram confirmação laboratorial.

A infecção não confirmada laboratorialmente foi identificada com base em sinais clínicos, acompanhada da coleta de culturas de fluidos corporais (sangue, urina, líquido cefalorraquidiano, peritoneal, entre outros), com a administração de antibióticos orais ou parenterais não profiláticos e diagnóstico feito pelo médico. De acordo com as diretrizes Sepsis-3, se a coleta de cultura foi realizada, a administração do antibiótico deve ocorrer dentro de 72 horas; por outro lado, se o antibiótico foi administrado primeiro, a coleta de cultura precisa ser realizada dentro de 24 horas (SEYMOUR et al., 2016; SINGER et al., 2016).

Foram considerados inelegíveis para este estudo os pacientes em cuidados paliativos, aqueles com alterações neurológicas devido a doenças ou a condições clínicas, como delirium, síndromes demenciais, agitação psicomotora, esquizofrenia, doença de Alzheimer, documentadas em prontuários, e indivíduos que tiveram escores qSOFA ou SOFA positivos antes ou no momento da inclusão. Da mesma forma, foram excluídos pacientes diagnosticados com sepse pela equipe médica, conforme registrado no prontuário eletrônico, e aqueles em estado de choque, independentemente de sua etiologia, no momento da admissão.

3.4 Procedimentos de Coleta de Dados

Os procedimentos da coleta de dados e o acompanhamento diário dos pacientes foram realizados por um período de um ano. A amostra, selecionada por conveniência, foi fundamentada em pesquisas internacionais que exploraram a aplicabilidade dos escores clínicos recomendados para sepse (Sepsis-3) (LUO et al.,

2019; MAK et al., 2019).

A primeira etapa da seleção dos pacientes para o estudo consistiu em uma revisão dos prontuários eletrônicos dos pacientes hospitalizados. Após serem atendidos os critérios de inclusão, foram coletados dados demográficos e clínicos e foi realizado o cálculo dos escores SIRS, qSOFA e SOFA. As pontuações dos escores SIRS, qSOFA e SOFA foram calculadas diariamente. Os prontuários eletrônicos foram examinados todos os dias para avaliar a documentação e o progresso clínico.

A coleta de amostras de sangue, destinadas à quantificação dos biomarcadores selecionados, foi realizada no momento da inclusão do paciente no estudo e em cada ocorrência de escores qSOFA e SOFA positivos. A avaliação dos escores clínicos qSOFA e SOFA foi realizada até que se atingisse pontuação positiva ou até o momento do desfecho clínico, fosse alta hospitalar ou óbito.

Foi formado um grupo controle, composto por indivíduos saudáveis e sem comorbidades preexistentes. Esse grupo foi recrutado entre os profissionais de saúde da instituição participante. Dele foram coletadas informações demográficas e amostras de sangue para comparação e análise no estudo (APÊNDICE A).

3.5 Instrumentos de Coleta de Dados

3.5.1 Instrumento de caracterização demográfica e clínica

Os sujeitos do estudo foram caracterizados por meio de um instrumento contendo dados demográficos como nome, registro hospitalar, idade e sexo, bem como informações clínicas, incluindo especialidade, motivo de internação, comorbidades, período de internação hospitalar, foco infeccioso, resultados de cultura de fluidos corporais, uso de antibióticos não profiláticos, verificação de progressão ou não para choque séptico e desfecho clínico (APÊNDICE B).

Os escores SIRS, qSOFA e SOFA calculados diariamente e os valores dos níveis plasmáticos de quimiocinas (Eotaxina, IL-8, MCP-1(MCAF), MIP-1a, MIP-1b, IP-10, RANTES), citocinas pró e anti-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α , IL-12, IL-15, IL-17, IL-1ra, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13), fatores de crescimento (FGF-basic, PDGF-bb, VEGF, G-CSF, GM-CSF, IL-7 e IL-2), MMPs (MMP-2, MMP-9) e TIMPs (TIMP1, -2, -3, -4) coletados na admissão dos pacientes infectados, no momento da

positivação dos escores qSOFA e SOFA e no grupo controle foram todos documentados em planilhas.

3.5.2 Instrumento *quick* SOFA (qSOFA)

O escore qSOFA é uma ferramenta que utiliza apenas três variáveis clínicas: pressão arterial, frequência respiratória e Escala de Coma de Glasgow. Foi atribuído um ponto para cada uma dessas condições: pressão arterial sistólica ≤ 100 mmHg, frequência respiratória ≥ 22 movimentos por minuto e alteração do estado mental. A última variável recebeu um ponto nos casos em que o paciente apresentou pontuação inferior a 15 na Escala de Coma de Glasgow ou qualquer alteração no nível de consciência, como desorientação e sonolência (SINGER et al., 2016) (ANEXO A).

O escore total pode variar de zero a três pontos, conforme proposto pelos autores. O qSOFA foi considerado positivo com dois ou mais pontos, enquanto aqueles com menos de dois foram categorizados como qSOFA negativo. O cálculo do escore envolveu a computação dos valores das variáveis clínicas em cada um dos momentos monitorados pela equipe de enfermagem, ou seja, a cada seis horas. Foi considerado o pior resultado a cada 24 horas. Os dados clínicos foram extraídos dos prontuários eletrônicos (APÊNDICE C).

3.5.3 Instrumento *Sequential Organ Failure Assessment Score* [Sepsis-related (SOFA)]

O escore SOFA é composto por seis variáveis que correspondem aos sistemas avaliados: sistema respiratório [relação da Pressão Parcial de Oxigênio no plasma arterial (PaO₂) pela Fração Inspirada de Oxigênio (FiO₂)]; sistema de coagulação (contagem de plaquetas), sistema cardiovascular (uso de vasopressores), sistema nervoso (pontuação na Escala de Glasgow), sistema hepático (nível de bilirrubina) e sistema renal (níveis de creatinina). Cada variável recebe uma pontuação de zero (normal) a 4 (alto grau de disfunção/falência). A soma das pontuações varia de zero a 24 pontos (ANEXO B).

Em pacientes sem antecedentes documentados de disfunção orgânica (aguda ou crônica) identificada antes do início da infecção, o escore SOFA basal é

estabelecido como zero. A presença de disfunção orgânica é determinada pelo acréscimo de dois pontos no escore SOFA basal ($\text{SOFA} \geq 2$) (SEYMOR et al., 2016). No caso da variável respiratória em pacientes sem disponibilidade de gasometria arterial, a razão entre $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, derivada da gasometria, foi substituída pela razão entre a saturação percentual da oxiemoglobina (SpO_2), aferida pelo pulso oxímetro, e FiO_2 ($\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$). Essa substituição é proposta como um método não invasivo, com base na equação de Severinghaus-Ellis (PANDHARIPANDE et al., 2009).

O cálculo do escore SOFA foi realizado com base nos valores das variáveis clínicas (pontuação na Escala de Glasgow e uso de vasopressores) monitoradas pela equipe de enfermagem, com os resultados dos exames laboratoriais (relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; contagem de plaquetas, bilirrubina e creatinina). O registro das variáveis clínicas ocorreu próximo à coleta dos exames, que foram processados e divulgados pelo laboratório hospitalar. O pior resultado a cada 24 horas foi considerado para o cálculo do escore. Os dados clínicos e laboratoriais foram obtidos dos prontuários eletrônicos (APÊNDICE D).

3.5.4 Instrumento *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*

A SIRS é definida com o preenchimento de, pelo menos, dois dos quatro critérios a seguir: (1) temperatura acima de 38°C ou hipotermia, com temperatura abaixo de 36°C ; (2) frequência cardíaca acima de 90 batimentos por minuto; (3) frequência respiratória acima de 20 respirações por minuto ou PaCO_2 menor que 32 mmHg (4,3 kPa); (4) contagem de leucócitos acima de $12 \times 10^9/\text{L}$ ou abaixo de $4 \times 10^9/\text{L}$ (SINGER et al., 2016) (ANEXO C). Os pacientes foram categorizados como positivos para SIRS quando apresentaram dois ou mais critérios e negativos para SIRS na presença de um ou de nenhum critério.

Para o cálculo, os valores das variáveis clínicas (temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória) monitoradas pela equipe de enfermagem foram registrados, com os resultados dos exames laboratoriais (contagem de leucócitos/glóbulos brancos). As medições clínicas ocorreram perto da coleta dos exames, os quais foram processados e divulgados pelo laboratório hospitalar. O pior resultado a cada 24 horas foi utilizado para o cálculo. Os dados clínicos e laboratoriais foram extraídos dos prontuários eletrônicos (APÊNDICE E).

3.6 Coleta e Processamento das Amostras Plasmáticas

As amostras de sangue foram coletadas na inclusão do paciente no estudo e, prospectivamente, em pacientes com qSOFA positivo (no momento em que positivaram esse escore) e SOFA positivo (no momento em que positivaram esse escore), conforme mencionado (APÊNDICE F). No grupo controle, houve apenas uma coleta no momento da inclusão desse grupo no estudo. A coleta do sangue foi realizada pela pesquisadora ou pela equipe de enfermagem do hospital, usando-se a técnica de punção venosa ou arterial, e foi adicionado o volume de 8 a 10 ml do material coletado em um tubo a vácuo de heparina.

As amostras foram identificadas com número, registro do paciente, sigla do nome do paciente e data da coleta e transportadas em caixa térmica de paredes rígidas contendo placa de gelo artificial reutilizável. Essa caixa manteve as amostras a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante o transporte até o laboratório central, localizado nas dependências do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. O tempo médio para esse transporte foi de 20 minutos. As amostras de sangue foram centrifugadas a 3.000 rotações por minuto durante 5 minutos. Após a centrifugação, as frações de plasma foram aliquotadas. O material biológico foi armazenado em um freezer a -70 °C até ser submetido às análises. Uma vez utilizadas, as amostras foram descartadas em sacos designados para resíduos infecciosos (saco branco).

As amostras destinadas às análises foram selecionadas por meio de um sorteio aleatório realizado com um programa estatístico.

3.7 Avaliação de Mediadores Inflamatórios Imunológicos por Luminex®

As amostras foram, inicialmente, limpas por centrifugação a 800 x g por 10 min, em temperatura ambiente, e os sobrenadantes foram transferidos para microtubos de 2 ml frescos. As amostras foram incubadas com esferas magnéticas cobertas com anticorpos monoclonais específicos para vários mediadores imunológicos, tais como: quimiocinas (Eotaxina, IL-8, MCP-1(MCAF), MIP-1a, MIP-1b, IP-10, RANTES), citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α , IL-12, IL-15, IL-17), fatores de crescimento (FGF-basic, PDGF-bb, VEGF, G-CSF, GM-CSF, IL-

7 and IL-2), citocinas reguladoras (IL-1ra, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13), MMP-2, MMP-9 e TIMP1, -2, -3, -4.

Os experimentos foram realizados de acordo com as instruções do fabricante, usando os ensaios Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Assay (Bio-Rad, CA, EUA), Human Magnetic Luminex® Performance Assay MMP (R&D Systems, MN, EUA) e Human TIMP Luminex® Performance Assay (R&D Systems, MN, EUA). Os mediadores imunológicos foram medidos em amostras de plasma e as concentrações de cada amostra foram determinadas de acordo com as curvas padrão executadas para cada molécula testada, usando-se uma análise de ajuste logístico de quinto parâmetro. Os resultados foram expressos em pg/ml para todos os mediadores testados.

3.8 Análise dos Dados

Os dados foram descritos utilizando-se porcentagem para variáveis categóricas e mediana, valores máximos e mínimos para variáveis contínuas. O desempenho diagnóstico dos biomarcadores foi avaliado por meio da Área sob a curva ROC (*Receiver-operating characteristic*), com intervalos de confiança de 95%.

Para comparar os níveis plasmáticos de quimiocinas, citocinas pró e anti-inflamatórias, fatores de crescimento, MMPs e TIMPs dos indivíduos infectados *versus* não infectados, pacientes com qSOFA positivo *versus* negativo e pacientes com SOFA positivo *versus* negativo, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para comparar os níveis plasmáticos de quimiocinas, citocinas pró e anti-inflamatórias, fatores de crescimento, MMPs e TIMPs do momento da admissão com os níveis plasmáticos do momento em que se positivou o qSOFA, foi utilizado o teste de Wilcoxon para amostras pareadas. Na comparação dos níveis plasmáticos de quimiocinas, citocinas pró e anti-inflamatórias, fatores de crescimento, MMPs e TIMPs do momento da admissão com os níveis plasmáticos do momento em que se positivou o SOFA, também foi utilizado o teste de Wilcoxon para amostras pareadas.

O teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Dunn, foi utilizado para comparar os indivíduos não infectados *versus* os pacientes com qSOFA positivo na admissão *versus* qSOFA negativo na admissão e para comparar os indivíduos não infectados *versus* os pacientes com SOFA positivo na admissão *versus* SOFA

negativo na admissão. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software* GraphPad Prism 5 (GraphPad Software) e foi considerado o nível de significância p valor $<0,05$.

3.9 Aspectos Éticos da Pesquisa

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (ANEXO D). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido utilizado neste estudo já havia sido aprovado pelo mesmo Comitê, estando vinculado ao projeto anterior, registrado sob o CAAE: 27624619.1.0000.5393.

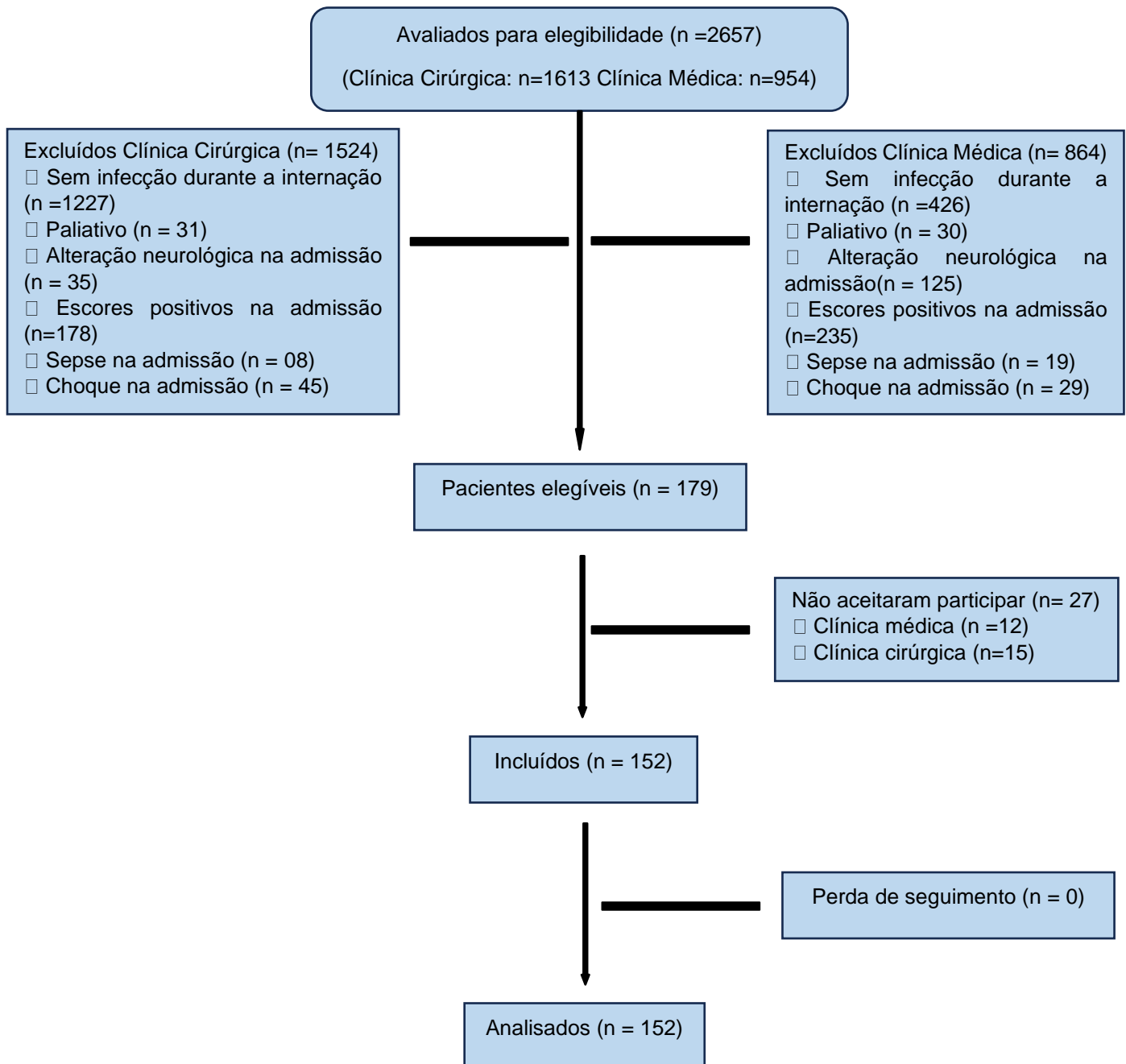
Os pacientes considerados elegíveis para o estudo, que atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos e que estavam em condições de decidir pela sua participação, foram abordados pela pesquisadora. Esta apresentou a proposta de pesquisa, leu e explicou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Após a concordância e a assinatura, os pacientes foram incluídos no estudo (APÊNDICE G).

Na impossibilidade de decisão por parte do paciente, considerando sua condição de saúde, os responsáveis por esses pacientes foram contatados e consultados durante o horário de visitas nas enfermarias do hospital. Com a concordância deles, foi apresentado o Termo de Consentimento para se obter a autorização e incluir o paciente no estudo (APÊNDICE H).

O projeto de pesquisa foi desenvolvido de modo a garantir o cumprimento dos preceitos da Resolução CNS 466/2012: Resolução CNS 441/2011 e Portaria MS 2.201/2011.

Os dados referentes à inclusão dos pacientes no estudo estão ilustrados na Figura 1.

Figura 1 – *Flow Diagram* – Inclusão dos pacientes. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021



Fonte: Elaboração própria.

A descrição da amostra de pacientes estudada está apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas de pacientes infectados nas enfermarias de clínica médica e cirúrgica de um hospital de grande porte (n=152). Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021 (continua)

| Variáveis | N | % |
|---|----|---------|
| Sexo | | |
| Feminino | 61 | 40,0 |
| Masculino | 91 | 60,0 |
| Idade (anos) | | |
| Média (desvio padrão) | | 52 (15) |
| Comorbidades | | |
| Hipertensão arterial sistêmica | 53 | 25,0 |
| <i>Diabetes mellitus</i> | 40 | 19,0 |
| Doença renal crônica | 12 | 6,0 |
| Outras nefropatias | 06 | 3,0 |
| Doença arterial obstrutiva periférica | 08 | 3,5 |
| Hipotireoidismo | 11 | 5,0 |
| Vírus da imunodeficiência humana | 15 | 7,0 |
| Doença do pâncreas | 02 | 1,0 |
| Asma | 04 | 2,0 |
| Doença autoimune | 09 | 4,0 |
| Dislipidemia | 08 | 3,5 |
| Doença cerebrovascular | 03 | 1,0 |
| Doença pulmonar obstrutiva crônica | 02 | 1,0 |
| Neoplasia | 19 | 9,0 |
| Cardiopatia | 12 | 6,0 |
| Doença hematológica | 03 | 1,0 |
| Hepatopatia | 07 | 3,0 |
| Especialidade | | |
| Infectologia | 61 | 40,0 |
| Nefrologia | 09 | 6,0 |
| Geriatria | 02 | 1,0 |
| Gastroclínica | 04 | 3,0 |
| Endocrinologia | 01 | 1,0 |
| Pneumologia | 01 | 1,0 |
| Ortopedia | 32 | 21,0 |
| Urologia | 03 | 2,0 |
| Gastrocirurgia | 13 | 8,0 |
| Vascular | 18 | 12,0 |
| Proctologia | 08 | 5,0 |
| Tempo de internação (dias) | | |
| Média (desvio padrão) | | 17 (16) |
| Mínimo-máximo | | 2-92 |
| Motivo de Internação | | |
| Doenças do sistema gastrointestinal | 23 | 15,0 |
| Doenças do sistema renal | 09 | 6,0 |
| Doenças do sistema cardiovascular | 21 | 14,0 |
| Doenças do sistema respiratório | 21 | 14,0 |
| Doenças do sistema tegumentar | 04 | 3,0 |
| Doenças do sistema imunológico/Infeccioso | 34 | 22,0 |
| Doenças do sistema musculoesquelético | 35 | 23,0 |
| Doenças do sistema urinário | 05 | 3,0 |

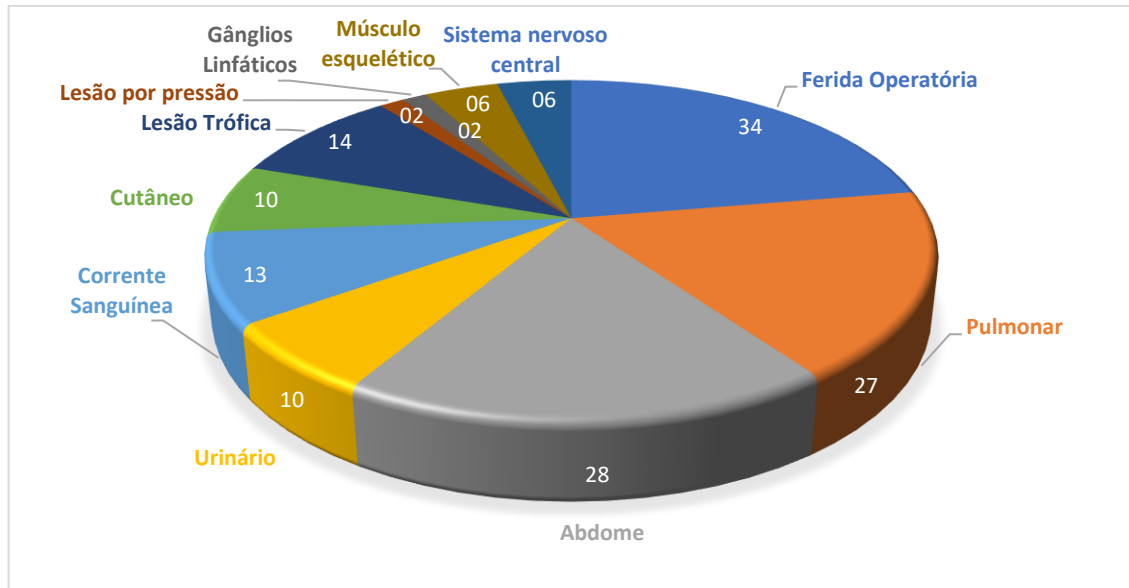
Tabela 1 – Características demográficas e clínicas de pacientes infectados nas enfermarias de clínica médica e cirúrgica de um hospital de grande porte (n=152). Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021 (conclusão)

| Variáveis | N | % |
|-------------------------------|-----|------|
| Transferência para UTI | | |
| Sim | 07 | 5,0 |
| Não | 145 | 95,0 |
| Desfecho clínico | | |
| Alta | 146 | 96,0 |
| Óbito | 06 | 4,0 |

Fonte: Elaboração própria.

O Gráfico 1 ilustra a distribuição proporcional do foco infeccioso na coorte de pacientes estudada.

Gráfico 1 – Distribuição do foco de infecção em pacientes das enfermarias de clínica médica e cirúrgica de um hospital de grande porte (n=152). Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021

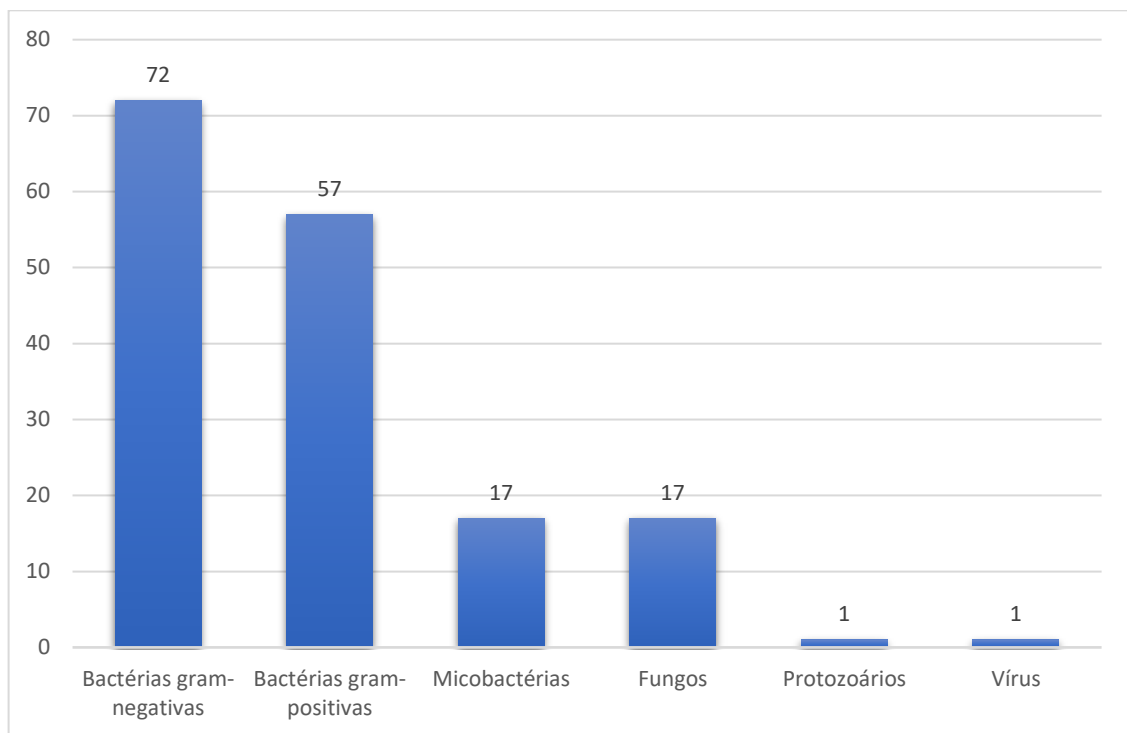


Fonte: Elaboração própria.

Observa-se uma prevalência acentuada de infecções em feridas cirúrgicas, presentes em 34 (22,4%) pacientes, seguida por infecções abdominais, em 28 (18,4%) pacientes, e infecções pulmonares, incidindo em 27 (17,8%) pacientes.

O Gráfico 2 apresenta a proporção dos microrganismos identificados nas amostras de culturas dos pacientes participantes do estudo.

Gráfico 2 – Distribuição dos microrganismos identificados em culturas de pacientes infectados (n=152), por categoria. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021

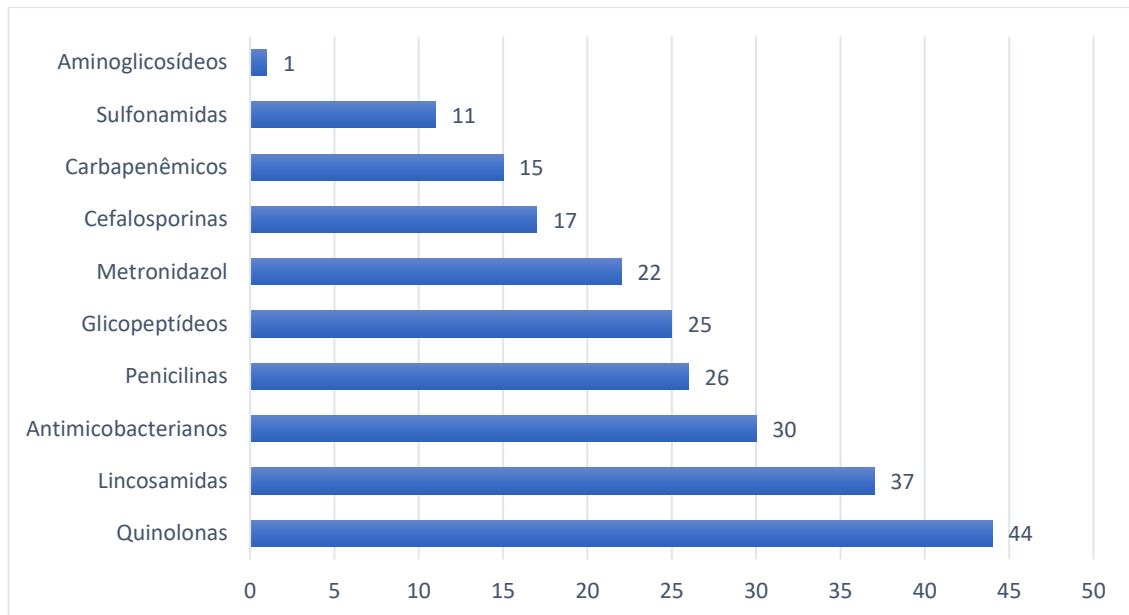


Fonte: Elaboração própria.

As bactérias gram-negativas foram os microrganismos mais comumente identificados entre os pacientes, seguidas pelas bactérias gram-positivas. Micobactérias e fungos apresentaram uma incidência intermediária; protozoários e vírus foram os menos identificados entre os pacientes.

O Gráfico 3 mostra a variedade de antibióticos administrados durante a hospitalização dos pacientes incluídos no estudo.

Gráfico 3 – Distribuição dos antibióticos administrados durante a internação de pacientes infectados (n=152), segundo a classe. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021

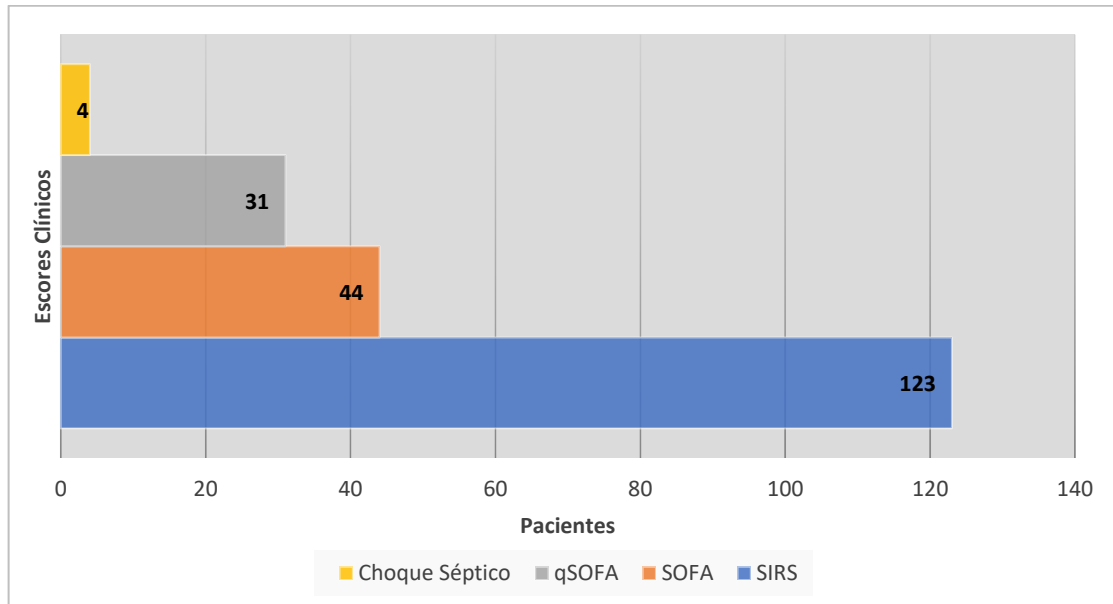


Fonte: Elaboração própria.

As quinolonas registraram a maior taxa de utilização entre as classes de antibióticos, enquanto os aminoglicosídeos apresentaram uma frequência de uso relativamente menor.

O Gráfico 4 representa os pacientes com resultados positivos nas pontuações clínicas.

Gráfico 4 – Distribuição de pacientes infectados nas enfermarias de clínica médica e cirúrgica de um hospital de grande porte (n=152), classificados por critérios clínicos positivos. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021



Fonte: Elaboração própria.

As informações demográficas e clínicas dos pacientes com qSOFA positivo, SOFA positivo e que desenvolveram choque séptico são apresentadas nas tabelas 2, 3 e 4, respectivamente.

Tabela 2 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com escore qSOFA positivo nas enfermarias de clínica médica e cirúrgica de um hospital de grande porte (n=31). Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021 (continua)

| Variáveis | N | % |
|---------------------|----|------|
| Sexo | | |
| Feminino | 13 | 42,0 |
| Masculino | 18 | 58,0 |
| Idade (anos) | | |
| < 60 | 21 | 68,0 |
| ≥ 60 | 10 | 32,0 |

Tabela 2 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com escore qSOFA positivo nas enfermarias de clínica médica e cirúrgica de um hospital de grande porte (n=31). Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021 (conclusão)

| Variáveis | N | % |
|---|----|------|
| Comorbidades | | |
| Hipertensão arterial sistêmica | 10 | 26,0 |
| <i>Diabetes mellitus</i> | 06 | 15,0 |
| Doença renal crônica | 01 | 3,0 |
| Hipotireoidismo | 01 | 3,0 |
| Vírus da imunodeficiência humana | 04 | 10,0 |
| Asma | 01 | 3,0 |
| Dislipidemia | 01 | 3,0 |
| Doença cerebrovascular | 01 | 3,0 |
| Doença autoimune | 01 | 3,0 |
| Neoplasia | 05 | 13,0 |
| Cardiopatia | 04 | 10,0 |
| Doença hematológica | 02 | 5,0 |
| Hepatopatia | 01 | 3,0 |
| Especialidade | | |
| Infectologia | 16 | 52,0 |
| Geriatria | 01 | 3,0 |
| Gastroclínica | 01 | 3,0 |
| Ortopedia | 07 | 23,0 |
| Gastrocirurgia | 04 | 13,0 |
| Vascular | 01 | 3,0 |
| Proctologia | 01 | 3,0 |
| Foco de Infecção | | |
| Ferida operatória | 05 | 16,0 |
| Pulmonar | 11 | 35,5 |
| Abdome | 03 | 10,0 |
| Corrente sanguínea | 05 | 16,0 |
| Trato urinário | 03 | 10,0 |
| Músculo-esquelético | 02 | 6,5 |
| Cutâneo | 01 | 3,0 |
| Sistema nervoso central | 01 | 3,0 |
| Motivo de Internação | | |
| Doenças do sistema gastrointestinal | 05 | 16,0 |
| Doenças do sistema cardiovascular | 02 | 6,0 |
| Doenças do sistema respiratório | 07 | 23,0 |
| Doenças do sistema tegumentar | 01 | 3,0 |
| Doenças do sistema imunológico/infeccioso | 08 | 26,0 |
| Doenças do sistema musculoesquelético | 07 | 23,0 |
| Doenças do sistema urinário | 01 | 3,0 |
| Transferência para UTI | | |
| Sim | 05 | 16,0 |
| Não | 26 | 84,0 |
| Desfecho clínico | | |
| Alta | 26 | 84,0 |
| Óbito | 05 | 16,0 |

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 3 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com escore SOFA positivo nas enfermarias de clínica médica e cirúrgica de um hospital de grande porte (n=44). Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021 (continua)

| Variáveis | N | % |
|---|----|------|
| Sexo | | |
| Feminino | 15 | 34,0 |
| Masculino | 29 | 66,0 |
| Idade (anos) | | |
| < 60 | 28 | 64,0 |
| ≥ 60 | 16 | 36,0 |
| Comorbidades | | |
| Hipertensão arterial sistêmica | 18 | 27,0 |
| <i>Diabetes mellitus</i> | 12 | 18,0 |
| Doença renal crônica | 04 | 6,0 |
| Doença arterial obstrutiva periférica | 03 | 5,0 |
| Hipotireoidismo | 01 | 1,5 |
| Vírus da imunodeficiência humana | 08 | 12,0 |
| Asma | 01 | 1,5 |
| Doença autoimune | 03 | 5,0 |
| Dislipidemia | 02 | 3,0 |
| Doença cerebrovascular | 02 | 3,0 |
| Neoplasia | 04 | 6,0 |
| Cardiopatia | 05 | 7,5 |
| Doença hematológica | 01 | 1,5 |
| Hepatopatias | 02 | 3,0 |
| Especialidade | | |
| Infectologia | 21 | 48,0 |
| Nefrologia | 01 | 2,0 |
| Geriatria | 01 | 2,0 |
| Gastroclínica | 02 | 5,0 |
| Endocrinologia | 01 | 2,0 |
| Ortopedia | 08 | 18,0 |
| Gastrocirurgia | 03 | 7,0 |
| Vascular | 07 | 16,0 |
| Motivo de Internação | | |
| Doenças do sistema Gastrointestinal | 03 | 7,0 |
| Doenças do sistema Renal | 01 | 2,0 |
| Doenças do sistema Cardiovascular | 09 | 20,0 |
| Doenças do sistema Respiratório | 04 | 9,0 |
| Doenças do sistema Tegumentar | 01 | 2,0 |
| Doenças do sistema Imunológico/Infeccioso | 15 | 34,0 |
| Doenças do sistema Musculoesquelético | 10 | 23,0 |
| Doenças do sistema Urinário | 01 | 2,0 |

Tabela 3 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com escore SOFA positivo nas enfermarias de clínica médica e cirúrgica de um hospital de grande porte (n=44). Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021 (conclusão)

| Variáveis | N | % |
|-------------------------------|----|------|
| Foco de Infecção | | |
| Ferida operatória | 08 | 18,0 |
| Pulmonar | 07 | 16,0 |
| Abdome | 04 | 9,0 |
| Corrente sanguínea | 07 | 16,0 |
| Trato urinário | 03 | 7,0 |
| Músculo-esquelético | 02 | 4,5 |
| Cutâneo | 04 | 9,0 |
| Sistema nervoso central | 02 | 4,5 |
| Lesão trófica | 06 | 14,0 |
| Lesão por pressão | 01 | 2,0 |
| Transferência para UTI | | |
| Sim | 06 | 14,0 |
| Não | 38 | 86,0 |
| Desfecho clínico | | |
| Alta | 38 | 86,0 |
| Óbito | 06 | 14,0 |

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 4 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com choque séptico nas enfermarias de clínica médica e cirúrgica de um hospital de grande porte (n=4). Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021

| Variáveis | N | % |
|---------------------------------------|----|------|
| Sexo | | |
| Feminino | 02 | 50,0 |
| Masculino | 02 | 50,0 |
| Idade (anos) | | |
| < 60 | 01 | 25,0 |
| ≥ 60 | 03 | 75,0 |
| Comorbidades | | |
| Hipertensão arterial sistêmica | 03 | 33,5 |
| <i>Diabetes mellitus</i> | 01 | 11,0 |
| Dislipidemia | 01 | 11,0 |
| Neoplasia | 03 | 33,5 |
| Cardiopatía | 01 | 11,0 |
| Especialidade | | |
| Ortopedia | 02 | 50,0 |
| Gastrocirurgia | 02 | 50,0 |
| Motivo de Internação | | |
| Doenças do sistema gastrointestinal | 02 | 50,0 |
| Doenças do sistema musculoesquelético | 02 | 50,0 |
| Foco de Infecção | | |
| Ferida operatória | 01 | 25,0 |
| Pulmonar | 02 | 50,0 |
| Trato urinário | 01 | 25,0 |
| Transferência para UTI | | |
| Sim | 03 | 75,0 |
| Não | 01 | 25,0 |
| Desfecho clínico | | |
| Alta | 01 | 75,0 |
| Óbito | 03 | 25,0 |

Fonte: Elaboração própria.

Entre os 152 pacientes do estudo, apenas 23 (15%) não positivaram em nenhuma das pontuações clínicas. Entre os 129 pacientes que tiveram, pelo menos, um escore clínico positivo, observou-se que o escore SIRS foi positivo antes do qSOFA em 26 (20%) pacientes, com uma variação de dois a 24 dias de antecedência, antes do escore SOFA em 35 (27%) pacientes, na faixa de um a 30 dias antes, e em quatro (3%) pacientes antes do choque séptico, com um intervalo de quatro a 28 dias.

O escore qSOFA revelou-se positivo antes do SIRS em quatro (3%) pacientes, com uma antecedência de um a três dias, antes do SOFA em seis (5%)

pacientes, entre um e 11 dias antes, e antes do choque séptico em três (2%) pacientes, com uma antecedência de cinco, seis e 15 dias. O escore SOFA foi positivo em apenas um (menos de 1%) paciente antes do SIRS, com um dia de antecedência, antes do qSOFA em dois (1,5%) pacientes, com três e 18 dias de antecedência e antes do choque séptico em dois (1,5%) pacientes, ocorrendo três e 15 dias antes.

Apenas um (menos de 1%) paciente registrou positividade nos escores SIRS, qSOFA e SOFA simultaneamente. Em nove (7%) pacientes, foi identificada a positividade simultânea nos escores qSOFA e SOFA, enquanto dois (1,5%) pacientes tiveram resultados positivos nos escores qSOFA, SOFA e choque séptico no mesmo intervalo de tempo.

Na avaliação de desempenho, constatou-se que dez (8%) pacientes apresentaram resultado positivo no qSOFA, porém mantiveram um escore SOFA negativo; adicionalmente, 23 (18%) pacientes tiveram o escore SOFA positivo com um qSOFA negativo.

Os indivíduos sem infecção estão incluídos no grupo controle, o qual é composto por 30 participantes saudáveis, sem comorbidades. Destes, a maior parte, 20 indivíduos (67%), é do sexo feminino. Quanto à distribuição etária, 20 participantes (67%) estão na faixa de 18 a 39 anos e dez (33%) estão entre 40 e 59 anos. Do total, 15 (50%) são solteiros, 12 (40%) casados e três (10%) divorciados.

Em relação aos biomarcadores, uma análise estatística de resultados é exibida em tabelas e figuras nas seções seguintes. As dosagens dos marcadores imunológicos não foram efetuadas em todos os participantes do estudo. Entre os pacientes infectados e com amostras coletadas na admissão, 60 tiveram os marcadores dosados. No grupo com qSOFA positivo, 27 pacientes foram submetidos à dosagem; no grupo com SOFA positivo, foram 43 pacientes. No grupo controle, a análise foi realizada em dez indivíduos. Entre os pacientes com qSOFA positivo e SOFA negativo, sete foram avaliados, enquanto para aqueles com SOFA positivo e qSOFA negativo, 23 tiveram os marcadores dosados.

As tabelas 5 e 6, a seguir, detalham as análises de citocinas em pacientes não infectados, infectados e em pacientes com escore qSOFA na admissão. Nesse último grupo, a análise distingue entre pacientes cujo o escore se tornou positivo durante o estudo e aqueles que mantiveram um escore qSOFA negativo desde a admissão. Esses dados analíticos são embasados em amostras de sangue coletadas no momento em que os pacientes foram admitidos no estudo.

Tabela 5 – Análise da concentração plasmática de citocinas na admissão em pacientes não infectados, infectados e com escore qSOFA positivo e negativo durante a internação. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021

| Variável | Não infectado (mediana) | Infectado (mediana) | p valor* | qSOFA positivo admissão (mediana) | qSOFA negativo admissão (mediana) | p valor* |
|---------------|-------------------------|---------------------|----------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------|
| Eotaxina | 3,04 (n=10) | 33,3(n=60) | 0,0094 | 38,25 (n=27) | 30,45 (n=33) | 0,626 |
| FGFbasic | 1,25 (n=10) | 2,12 (n=60) | 0,0002 | 1,79 (n=27) | 2,15 (n=33) | 0,114 |
| G-CSF | 0,855(n=10) | 18,69(n=60) | <0,0001 | 22,37 (n=27) | 13,69 (n=33) | 0,174 |
| GM-CSF | 0,23 (n=10) | 0,29 (n=43) | 0,0497 | 0,31 (n=26) | 0,32 (n=33) | 0,864 |
| IFN- γ | 0,475 (n=10) | 1,815(n=60) | <0,0001 | 1,95 (n=27) | 1,68 (n=33) | 0,432 |
| IL-1 β | 0,16 (n=10) | 0,32 (n=60) | 0,0001 | 0,28 (n=27) | 0,37 (n=33) | 0,181 |
| IL-1ra | 37,24 (n=3) | 119,8(n=58) | 0,0399 | 102,9 (n=26) | 120,1 (n=32) | 0,868 |
| IL-2 | 0,32 (n=10) | 0,78 (n=60) | 0,0003 | 0,89 (n=27) | 0,68 (n=33) | 0,638 |
| IL-4 | 0,12 (n = 10) | 0,87 (n= 60) | <0,0001 | 0,74 (n=27) | 1,25 (n=33) | 0,043 |
| IL-5 | 1,76 (n =10) | 11,64(n=59) | <0,0001 | 11,65 (n=26) | 11,64 (n=33) | 0,752 |
| IL-6 | 0,095 (n=10) | 0,9 (n =60) | <0,0001 | 1,22 (n=27) | 0,63 (n=33) | 0,051 |
| IL-7 | 0,8 (n=10) | 1,74 (n= 54) | 0,0346 | 2,25 (n=23) | 1,7 (n=31) | 0,411 |
| IL-8 | 0,215 (n=10) | 1,78 (n=60) | <0,0001 | 1,78 (n=27) | 1,91 (n=33) | 0,577 |
| IL-9 | 0,805 (n=10) | 16,07(n=59) | 0,0006 | 16,91 (n=26) | 15,89 (n=33) | 0,502 |
| IL-10 | 2,85 (n=5) | 3,37 (n=60) | 0,396 | 3,62 (n=27) | 3,22 (n=33) | 0,069 |
| IL-12 | 0,3 (n=10) | 0,85 (n=58) | 0,0039 | 1,16 (n=27) | 0,85 (n=31) | 0,433 |
| IL-13 | 0,09 (n=9) | 0,2 (n=58) | 0,0026 | 0,26 (n=25) | 0,2 (n=33) | 0,438 |
| IL-15 | 35,95 (n=10) | 49,48(n=60) | 0,0466 | 49,48 (n=27) | 49,48 (n=33) | 0,804 |
| IL-17 | 0,555 (n=10) | 1,03 (n=58) | 0,0095 | 0,91 (n=25) | 1,06 (n=33) | 0,461 |
| IP-10 | 3,3 (n=10) | 114,2(n=60) | <0,0001 | 122 (n=27) | 102,4 (n=33) | 0,593 |
| MCP-1 | 2,43 (n=9) | 7,87 (n=60) | 0,0257 | 5,72 (n=27) | 8,36 (n=33) | 0,207 |
| MIP-1a | 0,1 (n=9) | 1,105(n=60) | <0,0001 | 1,05 (n=27) | 1,16 (n=33) | 0,699 |
| MIP-1b | 5,215 (n=4) | 8,975(n=58) | 0,0241 | 9,15 (n=25) | 8,89 (n=33) | 0,922 |
| PDGF-bb | 1,06 (n=9) | 13,32(n=60) | 0,0002 | 8,6 (n=27) | 15,33 (n=33) | 0,133 |
| RANTES | 6,075 (n=10) | 507,3(n=60) | 0,0001 | 523,2 (n=27) | 503,1 (n=33) | 0,516 |
| TNF- α | 3,045 (n=10) | 6,06 (n=58) | 0,0007 | 6,06 (n=25) | 6,06 (n=33) | 0,776 |
| VEGF | 8,385 (n=6) | 10,56(n=59) | 0,6063 | 10,03 (n=26) | 10,56 (n=33) | 0,459 |

*Teste de Mann-Whitney

Fonte: Elaboração própria.

Os resultados da Tabela 5 sugerem que todas as quimiocinas, citocinas pró e anti-inflamatórias e fatores de crescimento, exceto a IL-10 e o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), apresentaram significância estatística para diferenciar os

grupos de indivíduos "não infectado" e "infectado", proporcionando *insights* valiosos acerca da resposta imunológica e inflamatória. É importante notar que apenas a IL-4 permitiu diferenciar os pacientes com qSOFA positivo daqueles com qSOFA negativo ($p=0,043$).

Tabela 6 – Comparação da concentração plasmática de citocinas entre pacientes não infectados *versus* qSOFA positivo na admissão e qSOFA negativo na admissão. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021

| Variável | Não infectado <i>versus</i> qSOFA positivo (admissão) <i>versus</i> qSOFA negativo (admissão) p valor* | Não infectado <i>versus</i> qSOFA negativo (admissão) p valor** | Não infectado <i>versus</i> qSOFA positivo (admissão) p valor** | qSOFA positivo (admissão) <i>versus</i> qSOFA negativo (admissão) p valor** |
|---------------|--|---|---|---|
| Eotaxina | 0,0345 | 0,0713 | 0,0336 | 0,9999 |
| FGFbasic | 0,0008 | 0,0005 | 0,0269 | 0,4050 |
| G-CSF | 0,0002 | 0,0020 | < 0,0001 | 0,6852 |
| GM-CSF | 0,0740 | 0,0793 | 0,1349 | 0,9999 |
| IFN- γ | < 0,0001 | 0,0001 | < 0,0001 | 0,9999 |
| IL-1 β | 0,0007 | 0,0004 | 0,0130 | 0,6782 |
| IL-1ra | 0,1281 | 0,1311 | 0,1673 | 0,9999 |
| IL-2 | 0,0024 | 0,0051 | 0,0025 | 0,9999 |
| IL-4 | 0,0003 | 0,0002 | 0,0240 | 0,2080 |
| IL-5 | 0,0005 | 0,0005 | 0,0018 | 0,9999 |
| IL-6 | < 0,0001 | 0,0003 | < 0,0001 | 0,2407 |
| IL-7 | 0,0794 | 0,2519 | 0,0740 | 0,9999 |
| IL-8 | < 0,0001 | < 0,0001 | < 0,0001 | 0,9999 |
| IL-9 | 0,0038 | 0,0109 | 0,0033 | 0,9999 |
| IL-10 | 0,1288 | 0,9999 | 0,5111 | 0,2035 |
| IL-12 | 0,0152 | 0,0490 | 0,0125 | 0,9999 |
| IL-13 | 0,0120 | 0,0309 | 0,0103 | 0,9999 |
| IL-15 | 0,1363 | 0,2138 | 0,1656 | 0,9999 |
| IL-17 | 0,0297 | 0,0242 | 0,1258 | 0,9999 |
| IP-10 | 0,0003 | 0,0008 | 0,0003 | 0,9999 |
| MCP-1 | 0,0414 | 0,0395 | 0,3289 | 0,6674 |
| MIP-1a | 0,0002 | 0,0002 | 0,0007 | 0,9999 |
| MIP-1b | 0,0870 | 0,1000 | 0,0941 | 0,9999 |
| PDGF-bb | 0,0009 | 0,0006 | 0,0223 | 0,4495 |
| RANTES | 0,0013 | 0,0040 | 0,0012 | 0,9999 |
| TNF- α | 0,0052 | 0,0048 | 0,0140 | 0,9999 |
| VEGF | 0,6590 | 0,9999 | 0,9999 | 0,9999 |

* Kruskal Wallis ** Teste de Dunn

Fonte: Elaboração própria.

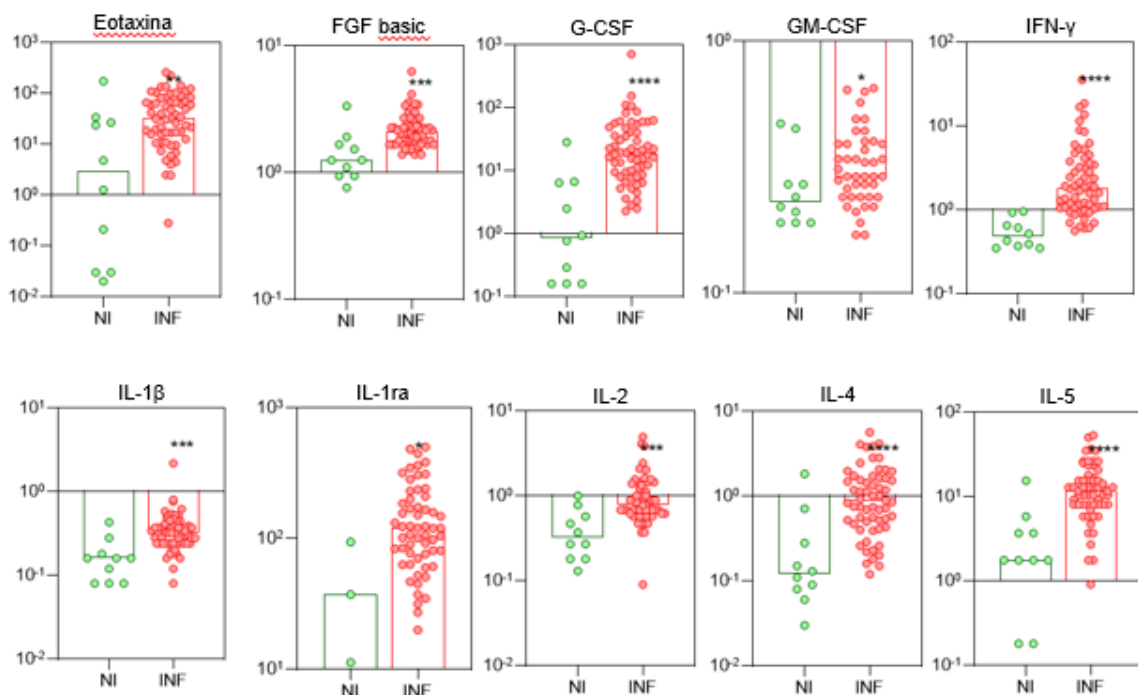
Na Tabela 6, podemos observar que as citocinas Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos (GM-CSF), Antagonista do Receptor de Interleucina-1 (IL-1ra), IL-7, IL-10, IL-15, Proteína Inflamatória de Macrófagos-1 beta

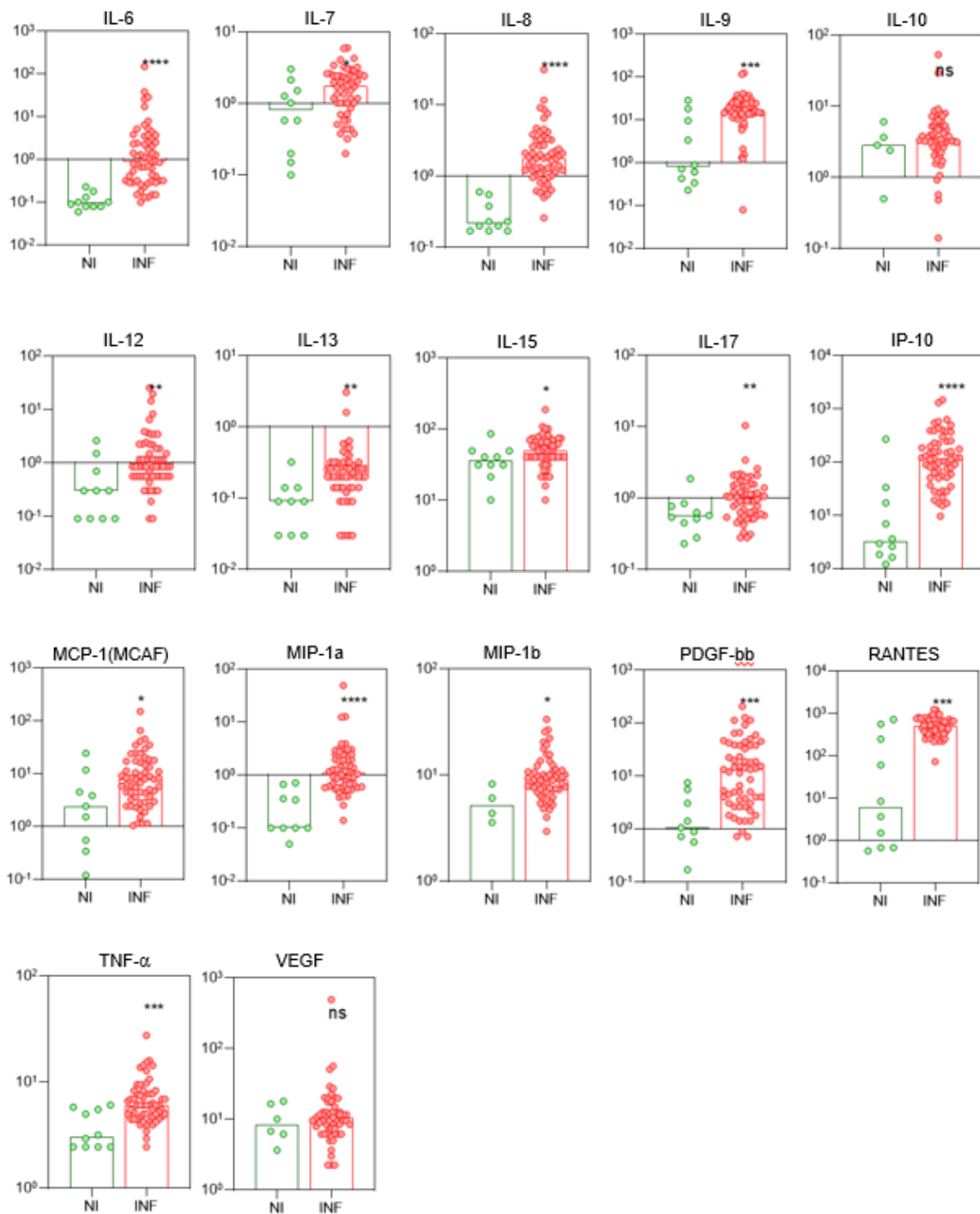
(MIP-1b) e VEGF não apresentaram diferenças estatísticas na comparação entre os grupos de indivíduos não infectados com aqueles com qSOFA positivo e qSOFA negativo pelo teste de Kruskal Wallis.

Contudo, ao aplicarmos o teste de Dunn para comparar o grupo não infectado *versus* o grupo com qSOFA negativo, as mesmas citocinas não apresentaram significância estatística, bem como a Eotaxina. Na comparação do grupo não infectado *versus* o grupo com qSOFA positivo, as mesmas citocinas não apresentaram significância estatística, bem como a IL-17 e a Proteína Quimiotática de Monócitos-1 [MCP-1(MCAF)]. Nenhuma das citocinas analisadas apresentou significância estatística na diferenciação entre qSOFA positivo e qSOFA negativo.

A Figura 2 apresenta os níveis plasmáticos de citocinas em pacientes não infectados e infectados. Pode-se notar que, com exceção da IL-10 e do VEGF, os níveis de todas as outras citocinas são mais elevados nos pacientes infectados, se comparados àqueles não infectados, com significância estatística.

Figura 2 – Níveis plasmáticos de citocinas em pacientes não infectados e infectados. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021



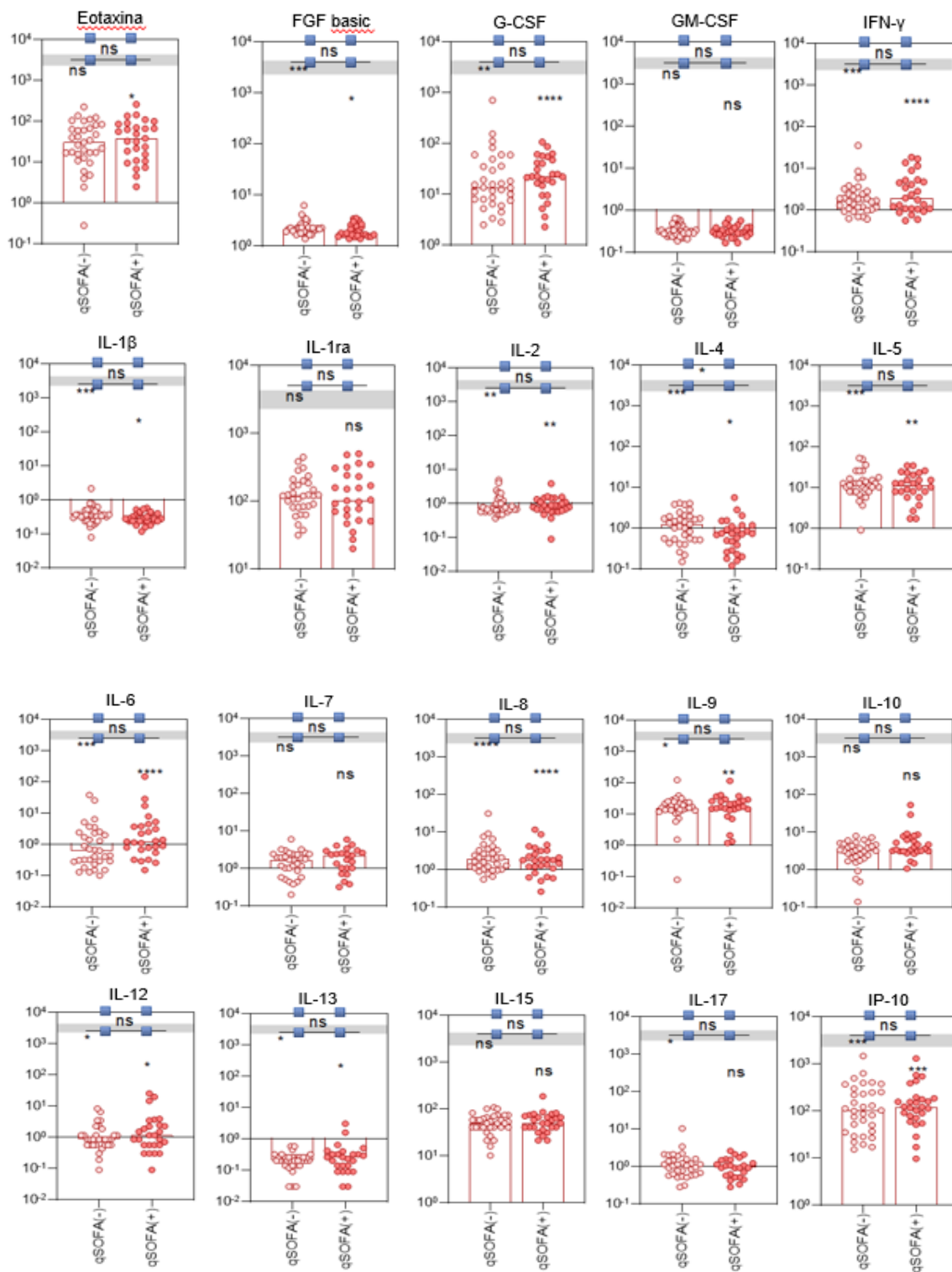


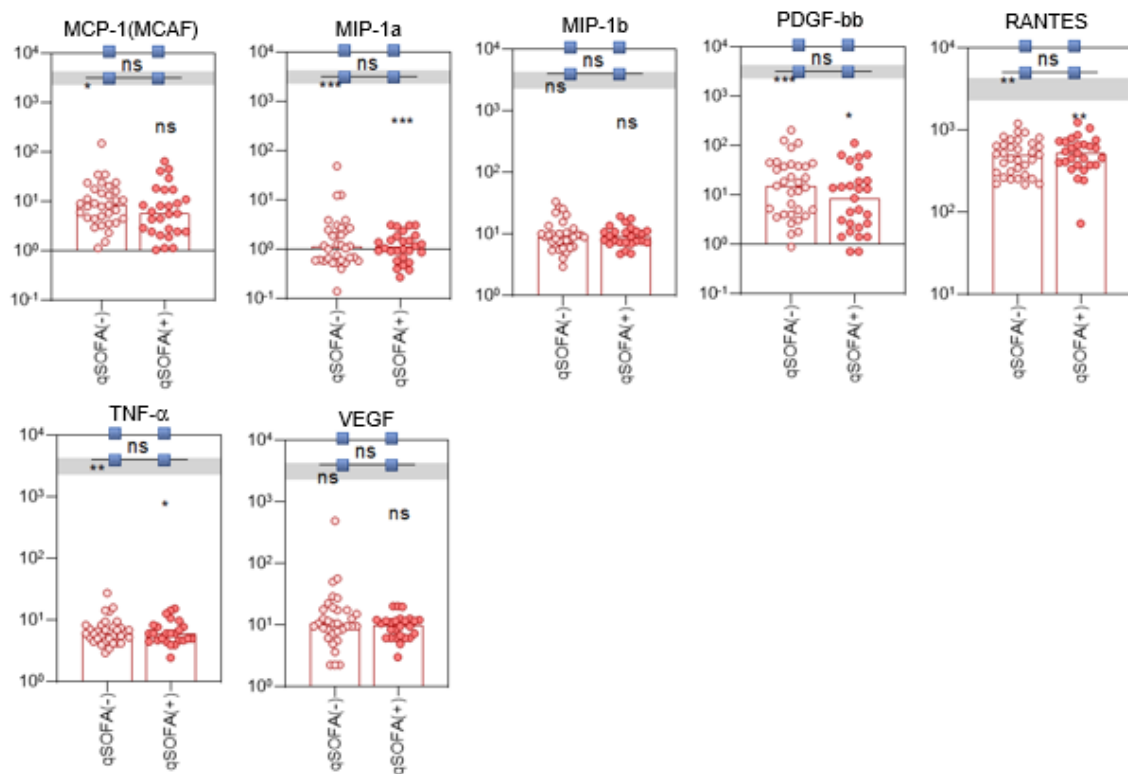
Legenda: NI: Não infectado; INF: infectado; ns: não significantes; *p valor entre 0,049 e 0,02; **p valor entre 0,008 e 0,0026 ; ***p valor entre 0,0007 e 0,0001; ****p valor menor que 0,0001. Valores de p calculados pelo teste de Mann-Whitney.

Fonte: Elaboração própria.

A Figura 3 mostra os níveis plasmáticos de citocina dos indivíduos não infectados e daqueles infectados com qSOFA negativo e qSOFA positivo.

Figura 3 – Níveis plasmáticos de citocinas em indivíduos não infectados e infectados com qSOFA negativo e qSOFA positivo. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021





Legenda: qSOFA(-): infectado com qSOFA negativo durante toda a internação; qSOFA(+): infectado que positivou o escore qSOFA durante a internação; ns: não significantes; *p valor entre 0,049 e 0,02; **p valor entre 0,008 e 0,0026; ***p valor entre 0,0007 e 0,0001; ****p valor menor que 0,0001. Valores de p calculados pelo teste de Kruskal-Wallis na comparação entre os grupos de indivíduos não infectados com aqueles com qSOFA positivo e qSOFA negativo. Teste de Dunn para comparar o grupo não infectado *versus* qSOFA negativo; na comparação do grupo não infectado *versus* qSOFA positivo e para comparar qSOFA positivo com qSOFA negativo. Linha cinza denota o grupo de não infectados.

Fonte: Elaboração própria.

A Tabela 7, por sua vez, exhibe a comparação da concentração plasmática de citocinas em pacientes que positivaram o escore qSOFA. Nessa análise, são considerados tanto o momento da admissão quanto o momento em que o escore qSOFA se tornou positivo.

Tabela 7 – Comparação da concentração plasmática de citocinas em pacientes com qSOFA positivo na admissão *versus* no momento em que o escore se tornou positivo. Ribeirão Preto- SP, Brasil, 2020-2021

| Variável | qSOFA positivo admissão (mediana) | qSOFA positivo – momento em que positivou o escore (mediana) | Soma dos postos de Wilcoxon | p valor* |
|---------------|---|--|-----------------------------------|----------|
| Eotaxina | 38,25 (n =27) | 26,58 (n = 27) | -58,00 | 0,4957 |
| FGFbasic | 1,79 (n =27) | 26,58 (n = 27) | 360,0 | < 0,0001 |
| G-CSF | 22,37 (n =27) | 31,40 (n = 27) | 56,0 | 0,5149 |
| GM-CSF | 0,31 (n =26) | 0,29 (n = 15) | -9,0 | 0,7864 |
| IFN- γ | 1,95 (n =27) | 1,45 (n = 27) | 3,0 | 0,9750 |
| IL-1 β | 0,28 (n =27) | 0,28 (n = 27) | 16,0 | 0,8168 |
| IL-1ra | 102,9 (n =26) | 100,4 (n = 25) | 14,0 | 0,8553 |
| IL-2 | 0,89 (n =27) | 0,68 (n = 27) | -80,0 | 0,3179 |
| IL-4 | 0,74 (n =27) | 0,65 (n = 27) | 62 | 0,4411 |
| IL-5 | 11,65 (n =26) | 10,42 (n = 26) | -31,0 | 0,6488 |
| IL-6 | 1,22 (n =27) | 2,33 (n = 27) | 36,0 | 0,6573 |
| IL-7 | 2,25 (n =23) | 1,435 (n = 23) | -11,0 | 0,8365 |
| IL-8 | 1,78 (n =27) | 1,71 (n = 27) | 89,0 | 0,2687 |
| IL-9 | 16,91 (n =26) | 14,29 (n = 26) | -219,0 | 0,0042 |
| IL-10 | 3,62 (n =27) | 3,95 (n = 26) | 32,0 | 0,6769 |
| IL-12 | 1,16 (n =27) | 0,85 (n = 27) | -125,0 | 0,0943 |
| IL-13 | 0,26 (n =25) | 0,2 (n = 25) | -101,0 | 0,1275 |
| IL-15 | 49,48 (n =27) | 45,09 (n = 27) | -55,0 | 0,4700 |
| IL-17 | 0,91 (n =25) | 0,80 (n = 25) | -37,0 | 0,5854 |
| IP-10 | 122 (n =27) | 120,7 (n = 27) | 22,0 | 0,8040 |
| MCP-1 | 5,72 (n =27) | 5,62 (n = 26) | -11,0 | 0,9007 |
| MIP-1a | 1,05 (n =27) | 1,43 (n = 27) | 90,0 | 0,2605 |
| MIP-1b | 9,15 (n =25) | 8,48 (n = 25) | -8,0 | 0,9218 |
| PDGF-bb | 8,6 (n =27) | 18,1 (n = 27) | 61,0 | 0,4525 |
| RANTES | 523,2 (n =27) | 525,7 (n = 27) | -136,0 | 0,1056 |
| TNF- α | 6,06 (n =25) | 4,99 (n = 25) | -85,0 | 0,1762 |
| VEGF | 10,03 (n =26) | 9,5 (n = 26) | -42,0 | 0,6039 |

*teste de Wilcoxon

Fonte: Elaboração própria.

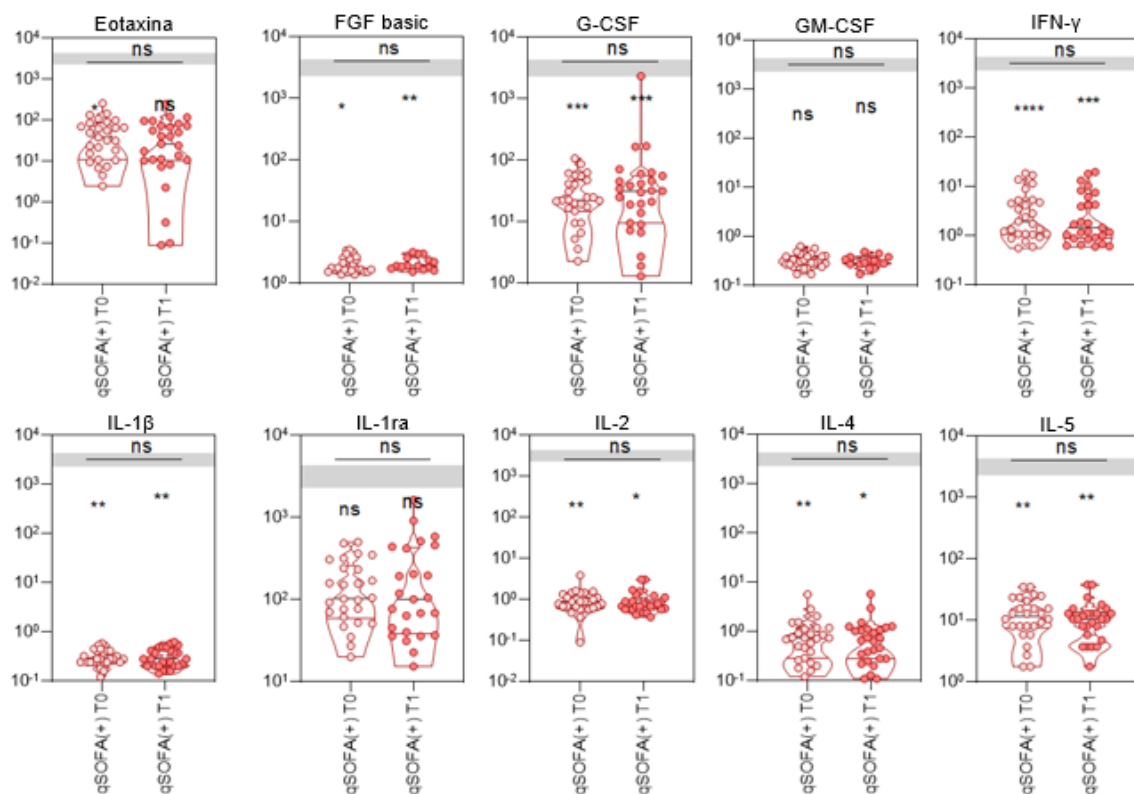
Os resultados mostram que a citocina Fator de Crescimento Fibroblástico Básico (FGF basic) conseguiu distinguir o momento em que o qSOFA se torna positivo ($p < 0,0001$), acompanhada por uma soma positiva dos postos de Wilcoxon. Há um aumento notável na concentração dessa citocina desde a admissão até o momento

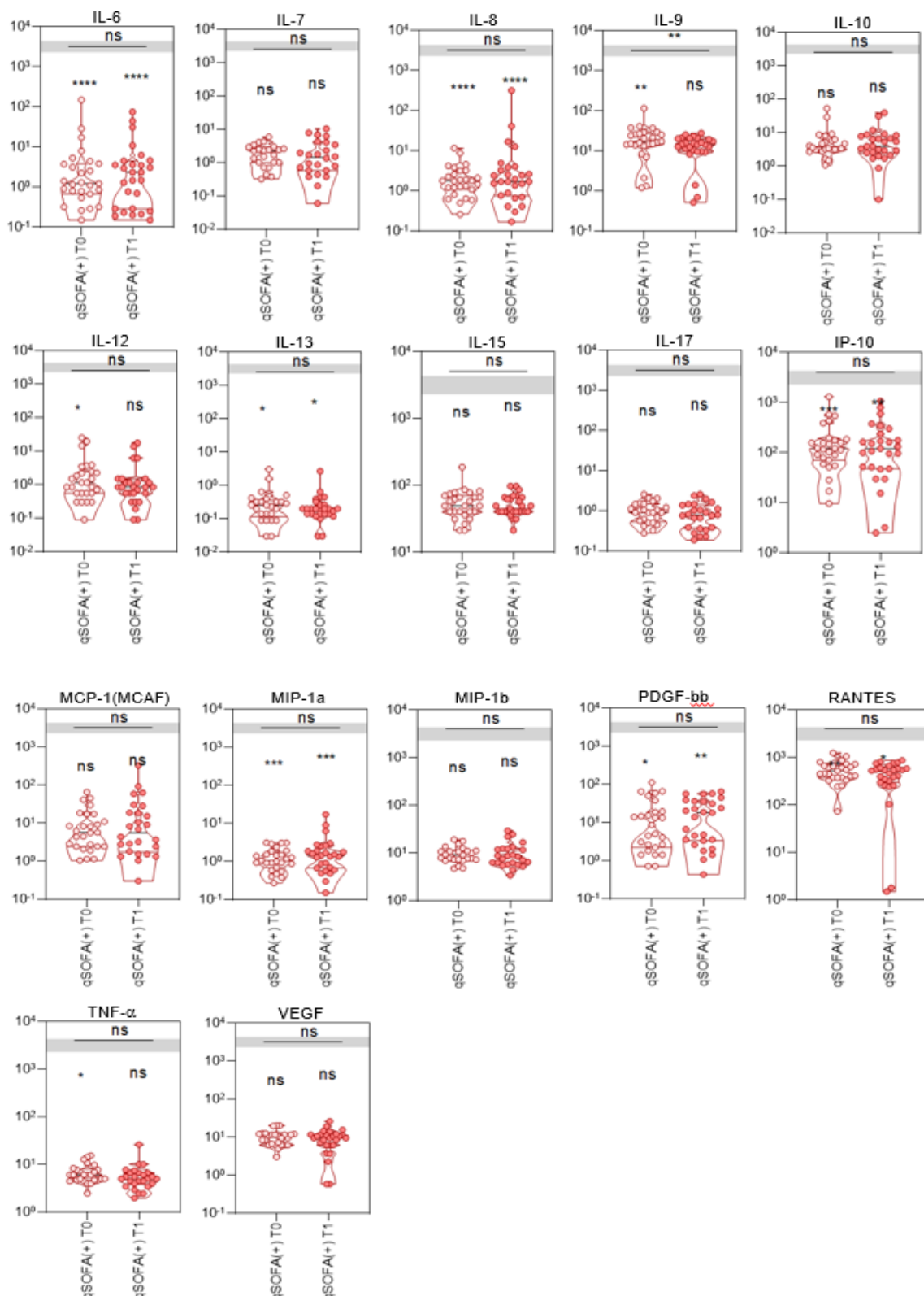
em que o escore qSOFA se torna positivo.

A interleucina IL-9 ($p = 0,0042$) também exibe uma diferença estatística na mediana no momento em que o qSOFA se torna positivo, associada, contudo, a uma soma negativa dos postos. Esse dado indica uma tendência de diminuição desse marcador ao longo do tempo. As outras citocinas estudadas não apresentaram diferenças estatísticas ($p > 0,05$), indicando que suas concentrações permanecem relativamente inalteradas entre a admissão e o ponto em que o escore qSOFA se torna positivo.

A Figura 4 apresenta os níveis plasmáticos de citocinas em pacientes que positivaram o escore qSOFA, contrastando as medições realizadas na admissão e no momento em que o escore se tornou positivo, em comparação com indivíduos não infectados.

Figura 4 – Comparação dos níveis plasmáticos de citocinas em pacientes que positivaram o escore qSOFA na admissão *versus* no momento em que o escore se tornou positivo *versus* indivíduos não infectados. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021





Legenda: qSOFA(+) T0: valor da citocina do paciente infectado na admissão e que positivou o qSOFA durante a internação; qSOFA(+) T1: valor da citocina do paciente infectado no momento em que positivou o qSOFA; ns: não significante; *p valor entre 0,049 e 0,02; **p valor entre 0,008 e 0,0026 ; ***p valor entre 0,0007 e 0,0001; ****p valor menor que 0,0001. Valores de p calculados pelo teste de Kruskal-Wallis na comparação entre os grupos de indivíduos não infectados com aqueles com qSOFA(+) T0 e qSOFA(+) T1. Teste de Dunn para comparar o grupo não infectado *versus* qSOFA negativo; na comparação do grupo não infectado *versus* qSOFA positivo e para comparar qSOFA positivo com qSOFA negativo. Linha cinza denota o grupo de não infectados. Linha preta contínua denota o teste de Wilcoxon utilizado para comparar os níveis plasmáticos das citocinas no T0 (admissão) *versus* o momento em que o paciente positivou o qSOFA (T1). Fonte: Elaboração própria.

As tabelas 8 e 9, a seguir, exibem uma análise minuciosa dos níveis de citocinas em pacientes não infectados, infectados e em pacientes com escore SOFA. Essa última categoria é subdividida em pacientes cujo escore SOFA se tornou positivo ao longo do estudo e aqueles que permaneceram com escore SOFA negativo durante toda a pesquisa. Esses dados são derivados de amostras de sangue coletadas no momento da admissão dos pacientes no estudo.

Tabela 8 – Análise da concentração plasmática de citocinas na admissão em pacientes não infectados, infectados e com escore SOFA positivo e negativo durante a internação. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021

| Variável | Não infectado (mediana) | Infectado (mediana) | p valor* | SOFA positivo admissão (mediana) | SOFA negativo admissão (mediana) | p valor* |
|---------------|-------------------------|---------------------|----------|----------------------------------|----------------------------------|----------|
| Eotaxina | 3,04 (n =10) | 33,3(n=60) | 0,0094 | 31,43 (n =43) | 55,71 (n =17) | 0,3617 |
| FGFbasic | 1,25 (n =10) | 2,12 (n =60) | 0,0002 | 2,26 (n =43) | 1,91 (n =17) | 0,410 |
| G-CSF | 0,855 (n=10) | 18,69(n=60) | < 0,0001 | 22,37 (n =43) | 9,54 (n =17) | 0,0041 |
| GM-CSF | 0,23 (n =10) | 0,29 (n =43) | 0,0497 | 0,32 (n =43) | 0,30 (n =17) | 0,3584 |
| IFN- γ | 0,475 (n=10) | 1,815(n=60) | < 0,0001 | 2,16 (n =43) | 1,2 (n =17) | 0,0041 |
| IL-1 β | 0,16 (n =10) | 0,32 (n =60) | 0,0001 | 0,32 (n =43) | 0,32 (n =17) | 0,4642 |
| IL-1ra | 37,24 (n =3) | 119,8(n=58) | 0,0399 | 131,7 (n =41) | 80,85 (n =17) | 0,0095 |
| IL-2 | 0,32 (n =10) | 0,78 (n =60) | 0,0003 | 0,78 (n =43) | 0,68 (n =17) | 0,9512 |
| IL-4 | 0,12 (n =10) | 0,87 (n =60) | < 0,0001 | 0,85 (n =43) | 0,92 (n =17) | 0,9320 |
| IL-5 | 1,76 (n =10) | 11,64(n=59) | < 0,0001 | 12,88 (n =42) | 8,05 (n =17) | 0,0221 |
| IL-6 | 0,095 (n=10) | 0,9 (n =60) | < 0,0001 | 1,15 (n =43) | 0,54 (n =17) | 0,0406 |
| IL-7 | 0,8 (n =10) | 1,74 (n =54) | 0,0346 | 1,44 (n =38) | 2,44 (n =16) | 0,1128 |
| IL-8 | 0,215 (n=10) | 1,78 (n =60) | < 0,0001 | 2,1 (n =43) | 1,2 (n =17) | 0,0028 |
| IL-9 | 0,805 (n=10) | 16,07(n=59) | 0,0006 | 17,18 (n =42) | 14,46 (n =17) | 0,0399 |
| IL-10 | 2,85 (n =5) | 3,37 (n =60) | 0,396 | 3,77 (n =43) | 3,13 (n =17) | 0,1512 |
| IL-12 | 0,3 (n =10) | 0,85 (n =58) | 0,0039 | 1,005 (n =42) | 0,85 (n =16) | 0,4262 |
| IL-13 | 0,09 (n =9) | 0,2 (n =58) | 0,0026 | 0,26 (n =42) | 0,2 (n =16) | 0,4308 |
| IL-15 | 35,95 (n=10) | 49,48(n=60) | 0,0466 | 49,48 (n =43) | 58,02 (n =17) | 0,6859 |
| IL-17 | 0,555 (n=10) | 1,03 (n =58) | 0,0095 | 0,95 (n =41) | 1,14 (n =17) | 0,9292 |
| IP-10 | 3,3 (n =10) | 114,2(n=60) | < 0,0001 | 123,1 (n =43) | 102,4 (n =17) | 0,4275 |
| MCP-1 | 2,43 (n =9) | 7,87 (n =60) | 0,0257 | 9,0 (n =43) | 5,8 (n =17) | 0,1489 |
| MIP-1a | 0,1 (n =9) | 1,105(n=60) | < 0,0001 | 1,28 (n =43) | 0,54 (n =17) | 0,0012 |
| MIP-1b | 5,215 (n =4) | 8,975(n=58) | 0,0241 | 9,86 (n =43) | 7,6 (n =15) | 0,0113 |
| PDGF-bb | 1,06 (n =9) | 13,32(n=60) | 0,0002 | 14,31 (n= 43) | 5,04 (n =17) | 0,2041 |
| RANTES | 6,075 (n=10) | 507,3(n=60) | 0,0001 | 457,8 (n =43) | 584,2 (n =17) | 0,6258 |
| TNF- α | 3,045 (n=10) | 6,06 (n=58) | 0,0007 | 6,06 (n =41) | 6,06 (n =17) | 0,5054 |
| VEGF | 8,385 (n =6) | 10,56(n=59) | 0,6063 | 10,56 (n =43) | 9,76 (n =16) | 0,6509 |

*Teste de Mann-Whitney
Fonte: Elaboração própria.

Na análise dos resultados da Tabela 8, verifica-se que o Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos (G-CSF), IFN- γ , IL-1ra, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, Proteína Inflamatória de Macrófagos-1 alfa (MIP-1a) e Proteína Inflamatória de Macrófagos-1 beta (MIP-1b) foram citocinas que conseguiram distinguir, já na admissão, os

pacientes que evoluíram para sepse (SOFA positivo) daqueles que não evoluíram (SOFA negativo), com diferença estatística significativa. Todas essas citocinas tinham valores medianos mais elevados no grupo que positivou o escore SOFA.

Tabela 9 – Comparação da concentração plasmática de citocinas entre pacientes não infectados *versus* SOFA positivo na admissão e SOFA negativo na admissão. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021

| Variável | Não infectado <i>versus</i> SOFA positivo (admissão) <i>versus</i> SOFA negativo (admissão) p valor* | Não infectado <i>versus</i> SOFA negativo (admissão) p valor** | Não infectado <i>versus</i> SOFA positivo (admissão) p valor** | SOFA positivo (admissão) <i>versus</i> SOFA negativo (admissão) p valor** |
|---------------|---|---|---|--|
| Eotaxina | 0,0259 | 0,0244 | 0,0686 | >0,9999 |
| FGFbasic | 0,0005 | 0,1338 | 0,0005 | 0,1924 |
| G-CSF | <0,0001 | 0,1029 | <0,0001 | 0,0309 |
| GM-CSF | 0,0492 | 0,3991 | 0,0452 | >0,9999 |
| IFN- γ | <0,0001 | 0,0276 | <0,0001 | 0,0307 |
| IL-1 β | 0,0012 | 0,0201 | 0,0007 | >0,9999 |
| IL-1ra | 0,0054 | 0,8318 | 0,0557 | 0,0350 |
| IL-2 | 0,0025 | 0,0076 | 0,0026 | >0,9999 |
| IL-4 | 0,0014 | 0,0049 | 0,0013 | >0,9999 |
| IL-5 | <0,0001 | 0,0678 | <0,0001 | 0,1271 |
| IL-6 | <0,0001 | 0,0059 | <0,0001 | 0,1736 |
| IL-7 | 0,0351 | 0,0296 | 0,2912 | 0,3915 |
| IL-8 | <0,0001 | 0,0116 | <0,0001 | 0,0313 |
| IL-9 | 0,0007 | 0,2083 | 0,0008 | 0,1541 |
| IL-10 | 0,2444 | >0,9999 | 0,8044 | 0,4555 |
| IL-12 | 0,0147 | 0,1429 | 0,0110 | >0,9999 |
| IL-13 | 0,0113 | 0,1028 | 0,0083 | >0,9999 |
| IL-15 | 0,1288 | 0,1686 | 0,1992 | >0,9999 |
| IL-17 | 0,0387 | 0,0738 | 0,0434 | >0,9999 |
| IP-10 | 0,0003 | 0,0063 | 0,0001 | >0,9999 |
| MCP-1 | 0,0346 | 0,6456 | 0,0422 | 0,5227 |
| MIP-1a | <0,0001 | 0,1093 | <0,0001 | 0,0110 |
| MIP-1b | 0,0044 | 0,8645 | 0,0329 | 0,0438 |
| PDGF-bb | 0,0012 | 0,0530 | 0,0008 | 0,6267 |
| RANTES | 0,0014 | 0,0028 | 0,0021 | >0,9999 |
| TNF- α | 0,0045 | 0,0437 | 0,0030 | >0,9999 |
| VEGF | 0,7734 | >0,9999 | >0,9999 | >0,9999 |

* Kruskal Wallis ** Teste de Dunn

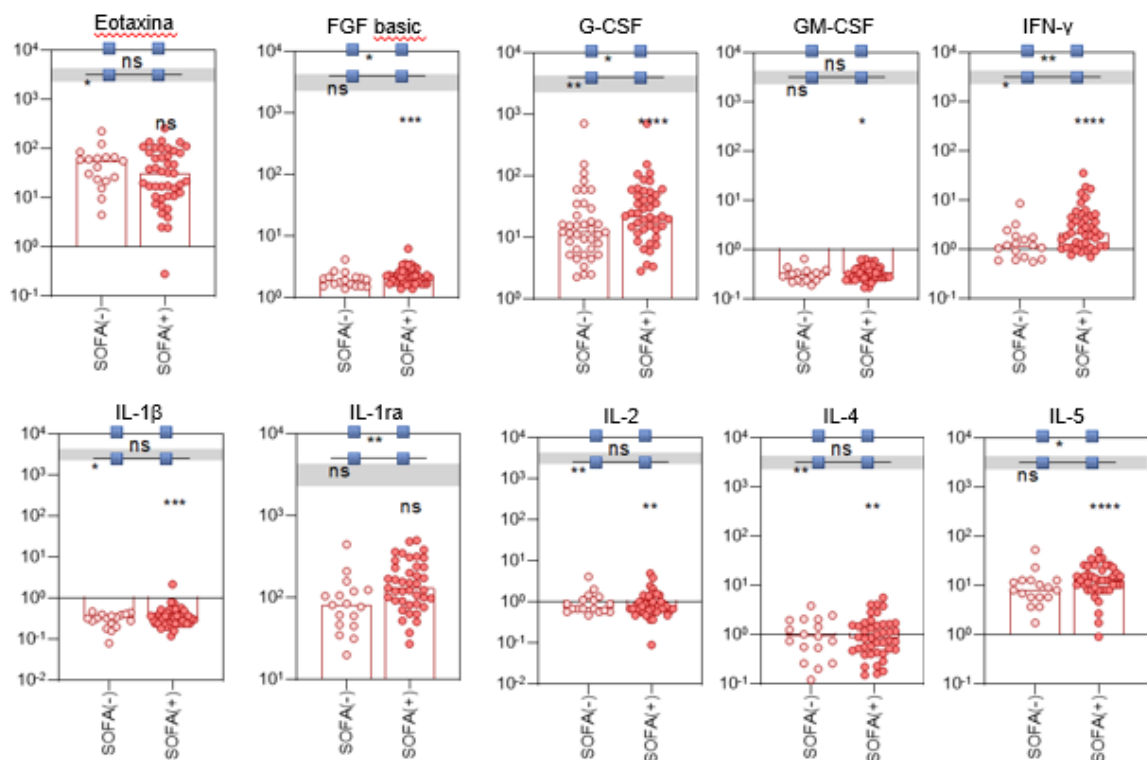
Fonte: Elaboração própria.

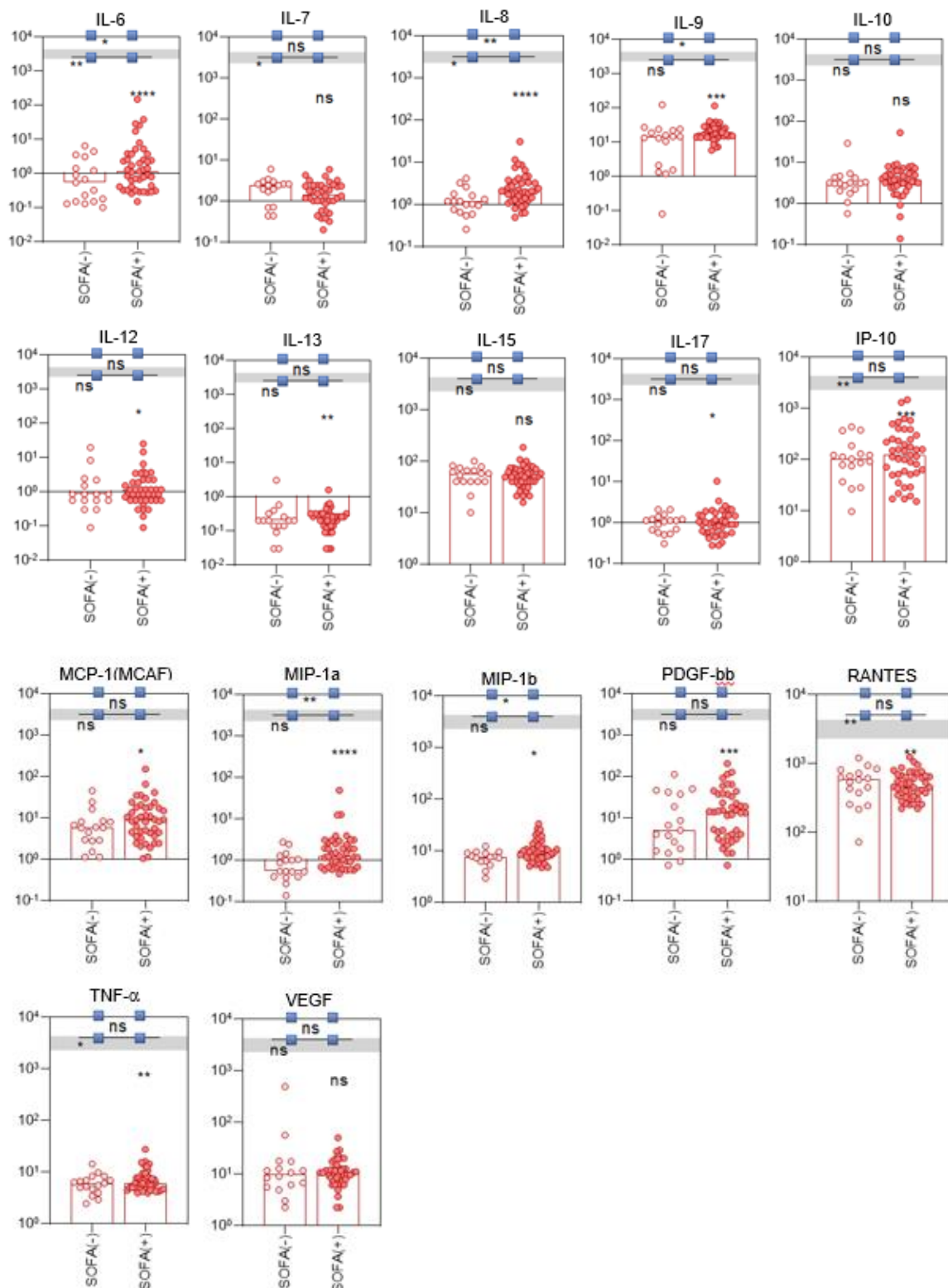
Os resultados da Tabela 9 destacam as citocinas IFN- γ e IL-8 por sua capacidade de distinguir pacientes não infectados dos pacientes que positivaram e dos que não positivaram o escore SOFA, conforme demonstrado pelo teste estatístico de Dunn.

Considerando as associações estatísticas realizadas, citocinas como G-CSF, IFN- γ , IL-8, IL-1ra, MIP-1a e MIP-1b mostraram eficácia na diferenciação entre pacientes que positivaram o SOFA daqueles que o mantiveram negativo, conseguindo, assim, diferenciar os pacientes que evoluíram para sepse dos que não evoluíram. Por outro lado, a IL-10, IL-15, MCP-1(MCAF) e a VEGF não apresentaram significância estatística em nenhuma das análises mencionadas na tabela anterior.

A Figura 5 ilustra os níveis plasmáticos de citocinas dos indivíduos não infectados e daqueles infectados com SOFA negativo e SOFA positivo.

Figura 5 – Níveis plasmáticos de citocinas em indivíduos não infectados e infectados com SOFA negativo e SOFA positivo. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021





Legenda: SOFA(-): infectado com SOFA negativo durante toda a internação; SOFA(+): infectado que positivou o escore SOFA durante a internação; ns: não significantes; *p valor entre 0,049 e 0,02; **p valor entre 0,008 e 0,0026 ; ***p valor entre 0,0007 e 0,0001; ****p valor menor que 0,0001. Valores de p calculados pelo teste de Kruskal-Wallis na comparação entre os grupos de indivíduos não infectados com aqueles com SOFA positivo e SOFA negativo. Teste de Dunn para comparar o grupo não infectado *versus* SOFA negativo; na comparação do grupo não infectado *versus* SOFA positivo e para comparar SOFA positivo com SOFA negativo. Linha cinza denota o grupo de não infectados.

Fonte: Elaboração própria.

A Tabela 10, a seguir, exibe a comparação dos níveis plasmáticos de citocinas no conjunto de pacientes que positivaram o escore SOFA, mostrando as concentrações na admissão e no momento em que o escore se tornou positivo.

Tabela 10 – Comparação da concentração plasmática de citocinas em pacientes com SOFA positivo na admissão *versus* no momento em que o escore se tornou positivo. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021

| Variável | SOFA positivo admissão (mediana) | SOFA positivo – momento em que positivou o escore (mediana) | Soma dos postos de Wilcoxon | p valor* |
|---------------|--|---|--------------------------------|-------------|
| Eotaxina | 31,43 (n = 43) | 31,21 (n = 41) | -57,00 | 0,7196 |
| FGFbasic | 2,26 (n = 43) | 2,15 (n = 41) | -124,0 | 0,3361 |
| G-CSF | 22,37 (n = 43) | 22,37 (n = 41) | -67,0 | 0,6721 |
| GM-CSF | 0,32 (n = 43) | 0,31 (n = 41) | -206,0 | 0,1216 |
| IFN- γ | 2,16 (n = 43) | 1,89 (n = 41) | 126,0 | 0,4201 |
| IL-1 β | 0,32 (n = 43) | 0,37 (n = 41) | 6,0 | 0,9613 |
| IL-1ra | 131,7 (n = 41) | 151,2 (n = 41) | 96,0 | 0,5116 |
| IL-2 | 0,78 (n = 43) | 0,89 (n = 41) | -25,0 | 0,8551 |
| IL-4 | 0,85 (n = 43) | 0,91 (n = 41) | -79,0 | 0,6144 |
| IL-5 | 12,88 (n = 42) | 10,42 (n = 41) | -184,0 | 0,1510 |
| IL-6 | 1,15 (n = 43) | 1,46 (n = 41) | 30,0 | 0,8500 |
| IL-7 | 1,44 (n = 38) | 1,7 (n = 36) | 61,0 | 0,5186 |
| IL-8 | 2,1 (n = 43) | 2,0 (n = 41) | 171,0 | 0,2549 |
| IL-9 | 17,18 (n = 42) | 17,94 (n = 41) | -112,0 | 0,4578 |
| IL-10 | 3,77 (n = 43) | 3,77 (n = 41) | -156,0 | 0,3172 |
| IL-12 | 1,005 (n = 42) | 0,85 (n = 41) | -189,0 | 0,1566 |
| IL-13 | 0,26 (n = 42) | 0,2 (n = 40) | -181,0 | 0,1555 |
| IL-15 | 49,48 (n = 43) | 49,48 (n = 41) | -11,0 | 0,9376 |
| IL-17 | 0,95 (n = 41) | 0,95 (n = 40) | -68,0 | 0,6000 |
| IP-10 | 123,1 (n = 43) | 103,1 (n = 41) | -53,0 | 0,7388 |
| MCP-1 | 9,0 (n = 43) | 8,52 (n = 41) | 179,0 | 0,2504 |
| MIP-1a | 1,28 (n = 43) | 1,47 (n = 41) | 32,0 | 0,8341 |
| MIP-1b | 9,86 (n = 43) | 10,65 (n = 41) | 17,0 | 0,9158 |
| PDGF-bb | 14,31 (n = 43) | 19,54 (n = 41) | 190,0 | 0,1894 |
| RANTES | 457,8 (n = 43) | 569,7 (n = 41) | 83,0 | 0,5989 |
| TNF- α | 6,06 (n = 41) | 6,06 (n = 40) | -191,0 | 0,1040 |
| VEGF | 10,56 (n = 43) | 9,5 (n = 39) | -114,0 | 0,3963 |

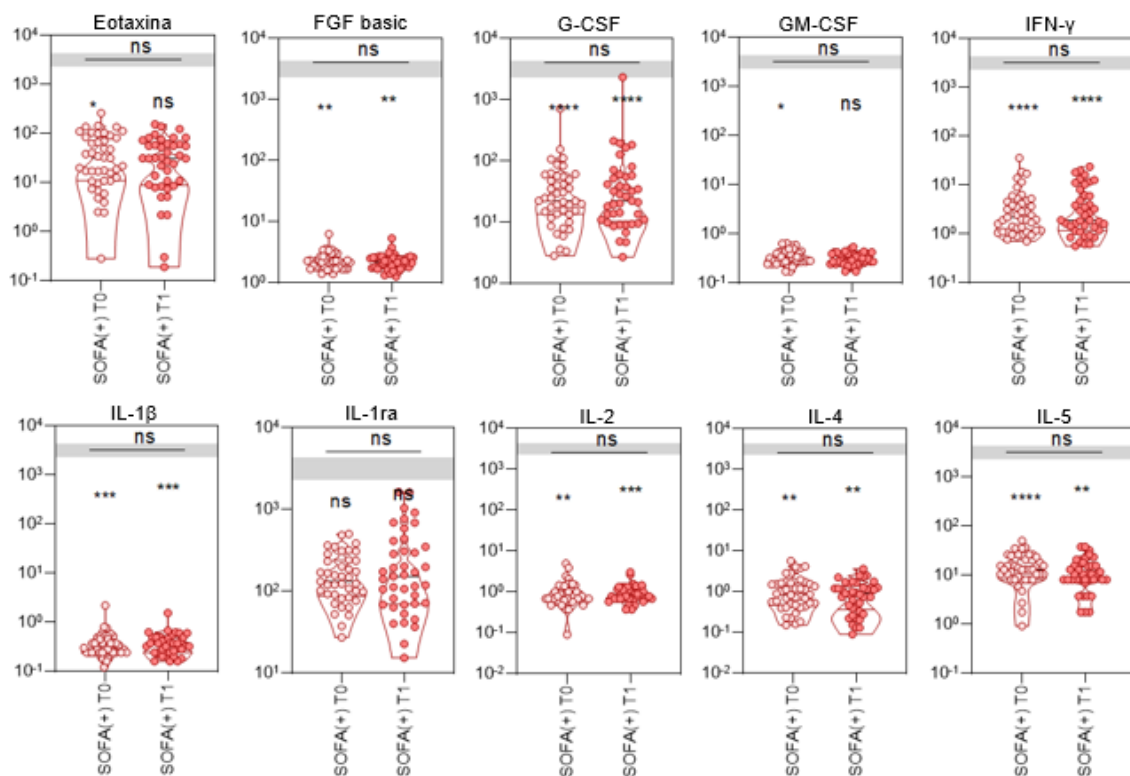
*Teste de Wilcoxon

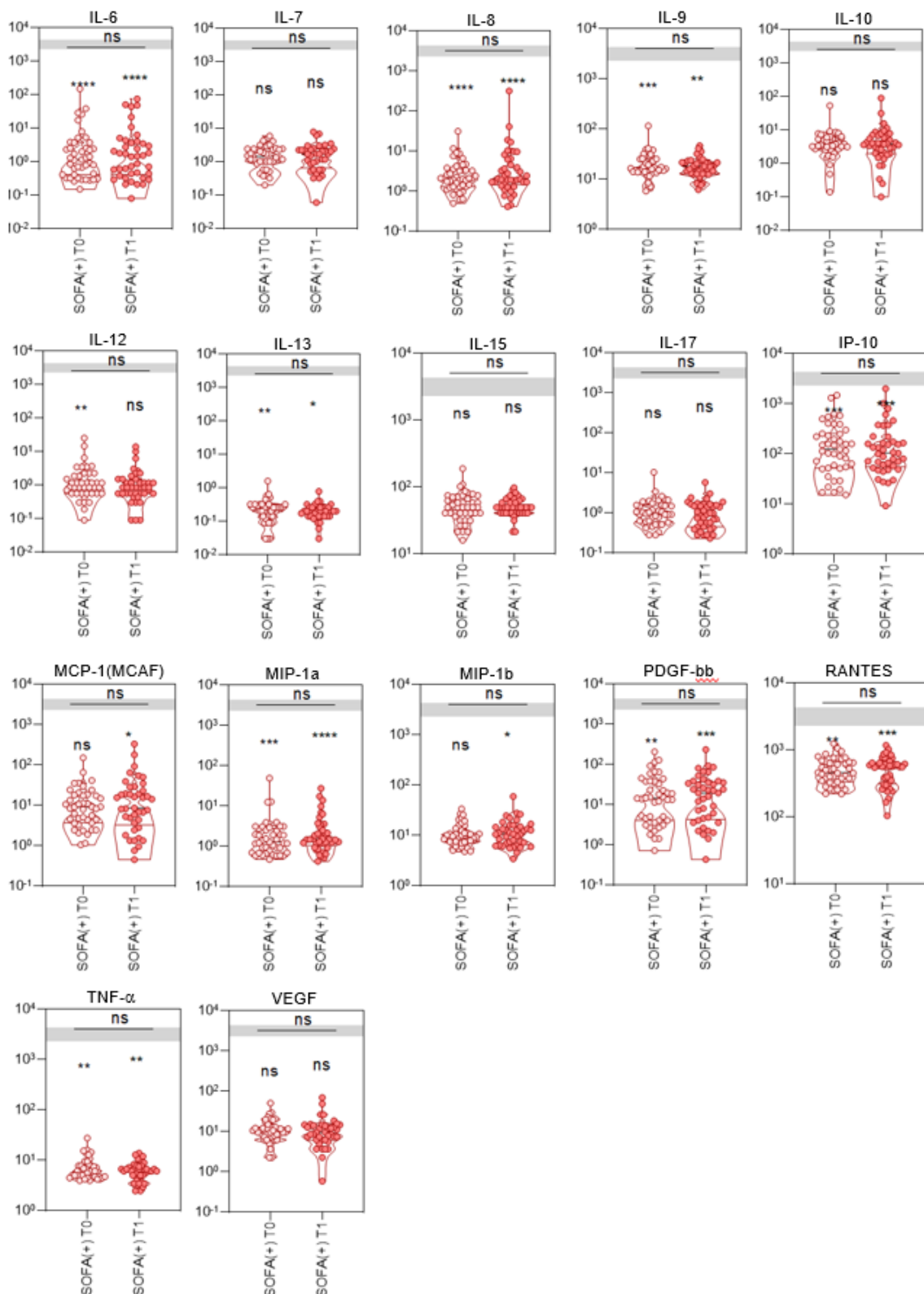
Fonte: Elaboração própria.

Os níveis dessas citocinas permaneceram relativamente estáveis ao longo do período analisado nos pacientes com SOFA positivo. Os resultados sugerem que, para esses pacientes, os níveis desses marcadores não variaram significativamente com a progressão da condição clínica ou com a positividade do escore SOFA.

A Figura 6 apresenta os níveis plasmáticos de citocinas em pacientes que positivaram o escore SOFA, comparando as medições na admissão, no momento em que o escore se tornou positivo e em indivíduos não infectados.

Figura 6 – Comparação dos níveis plasmáticos de citocinas em pacientes que positivaram o escore SOFA na admissão *versus* no momento em que o escore se tornou positivo *versus* indivíduos não infectados. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021





Legenda: SOFA(+) T0: valor da citocina do paciente infectado na admissão e que positivou o SOFA; SOFA(+) T1: valor da citocina do paciente infectado no momento em que positivou o SOFA; ns: não significante; *p valor entre 0,049 e 0,02; **p valor entre 0,008 e 0,0026 ; ***p valor entre 0,0007 e 0,0001; ****p valor menor que 0,0001. Valores de p calculados pelo teste de Kruskal-Wallis na comparação entre os grupos de indivíduos não infectados com aqueles com SOFA(+) T0 e SOFA(+) T1. Teste de Dunn para comparar o grupo não infectado *versus* SOFA negativo; na comparação do grupo não infectado *versus* SOFA positivo e para comparar SOFA positivo com SOFA negativo. Linha cinza denota o grupo de não infectados. Linha preta contínua denota o teste de Wilcoxon utilizado para comparar os níveis plasmáticos das citocinas no T0 (admissão) *versus* o momento em que o paciente positivou o SOFA (T1). Fonte: Elaboração própria.

A Tabela 11 mostra a análise comparativa das concentrações de citocinas na admissão em pacientes infectados que apresentaram qSOFA positivo e SOFA negativo *versus* aqueles com qSOFA negativo e SOFA positivo.

Tabela 11 – Comparação das concentrações plasmáticas de citocinas em pacientes infectados em relação aos escores qSOFA e SOFA. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021

| Variável | qSOFA positivo e SOFA negativo admissão (mediana) | qSOFA negativo e SOFA positivo admissão (mediana) | p valor* |
|---------------|--|--|----------|
| Eotaxina | 23,59 (n = 7) | 17,18 (n = 23) | 0,9237 |
| FGF basic | 1,53 (n = 7) | 2,26 (n = 23) | 0,0042 |
| G-CSF | 9,5 (n = 7) | 15,42 (n = 23) | 0,1068 |
| GM-CSF | 0,30 (n = 7) | 0,33 (n = 23) | 0,1926 |
| IFN- γ | 1,08 (n = 7) | 1,89 (n = 23) | 0,0210 |
| IL-1 β | 0,28 (n = 7) | 0,37 (n = 23) | 0,2272 |
| IL-1ra | 60,96 (n = 7) | 123,4 (n = 22) | 0,0077 |
| IL-2 | 1,1 (n = 7) | 0,78 (n = 23) | 0,4180 |
| IL-4 | 0,74 (n = 7) | 1,13 (n = 23) | 0,1407 |
| IL-5 | 5,8 (n = 7) | 12,88 (n = 23) | 0,0591 |
| IL-6 | 0,9 (n = 7) | 0,7 (n = 23) | 0,8573 |
| IL-7 | 1,7 (n = 7) | 1,18 (n = 22) | 0,5076 |
| IL-8 | 1,21 (n = 7) | 2,1 (n = 23) | 0,0335 |
| IL-9 | 14,46 (n = 7) | 16,07 (n = 23) | 0,1868 |
| IL-10 | 3,13 (n = 7) | 3,37 (n = 23) | >0,9999 |
| IL-12 | 1,5 (n = 7) | 1,005 (n = 22) | 0,6782 |
| IL-13 | 0,23 (n = 6) | 0,26 (n = 23) | 0,8851 |
| IL-15 | 66,30 (n = 7) | 49,48 (n = 23) | 0,4454 |
| IL-17 | 1,06 (n = 7) | 1,03 (n = 23) | 0,8952 |
| IP-10 | 102,4 (n = 7) | 102,4 (n = 23) | 0,8177 |
| MCP-1 | 4,5 (n = 7) | 10,53 (n = 23) | 0,0961 |
| MIP-1a | 0,54 (n = 7) | 1,21 (n = 23) | 0,0112 |
| MIP-1b | 7,3 (n = 5) | 9,59 (n = 23) | 0,0518 |
| PDGF-bb | 5,04 (n = 7) | 18,11 (n = 23) | 0,1608 |
| RANTES | 451,5 (n = 7) | 434,9 (n = 23) | 0,8107 |
| TNF- α | 4,98 (n = 7) | 6,06 (n = 23) | 0,4052 |
| VEGF | 6,435 (n = 6) | 9,5 (n = 23) | 0,1870 |

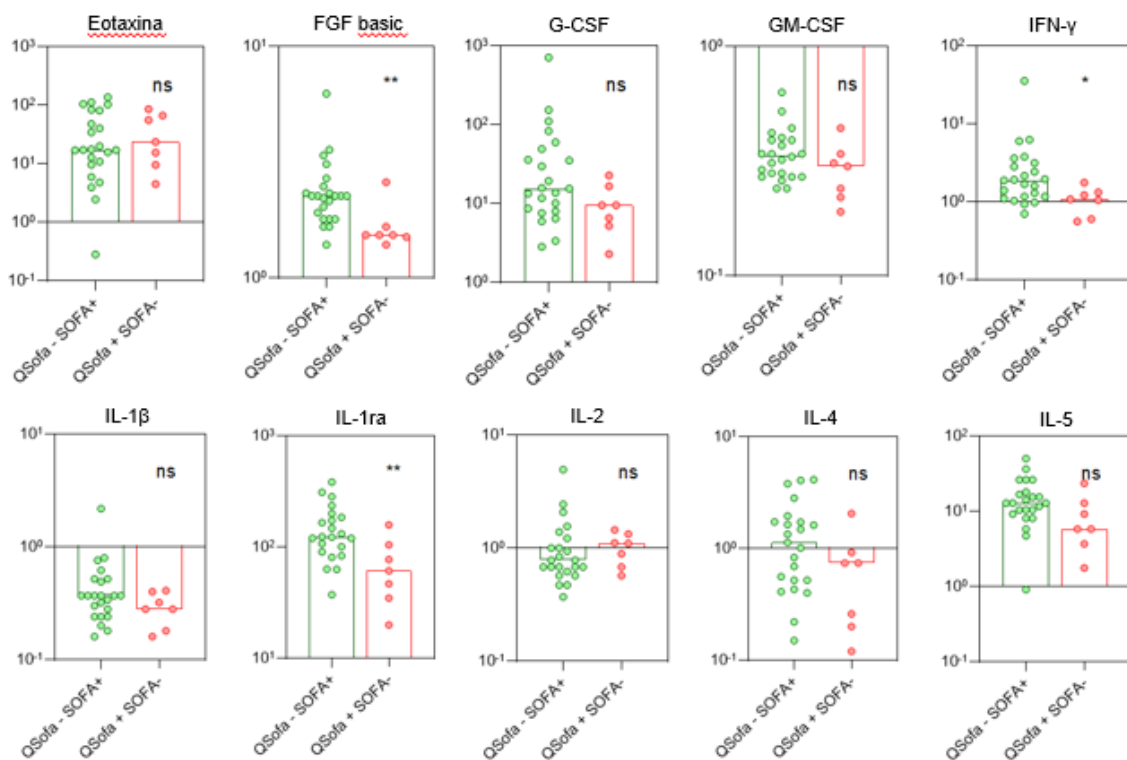
*Teste de Mann-Whitney

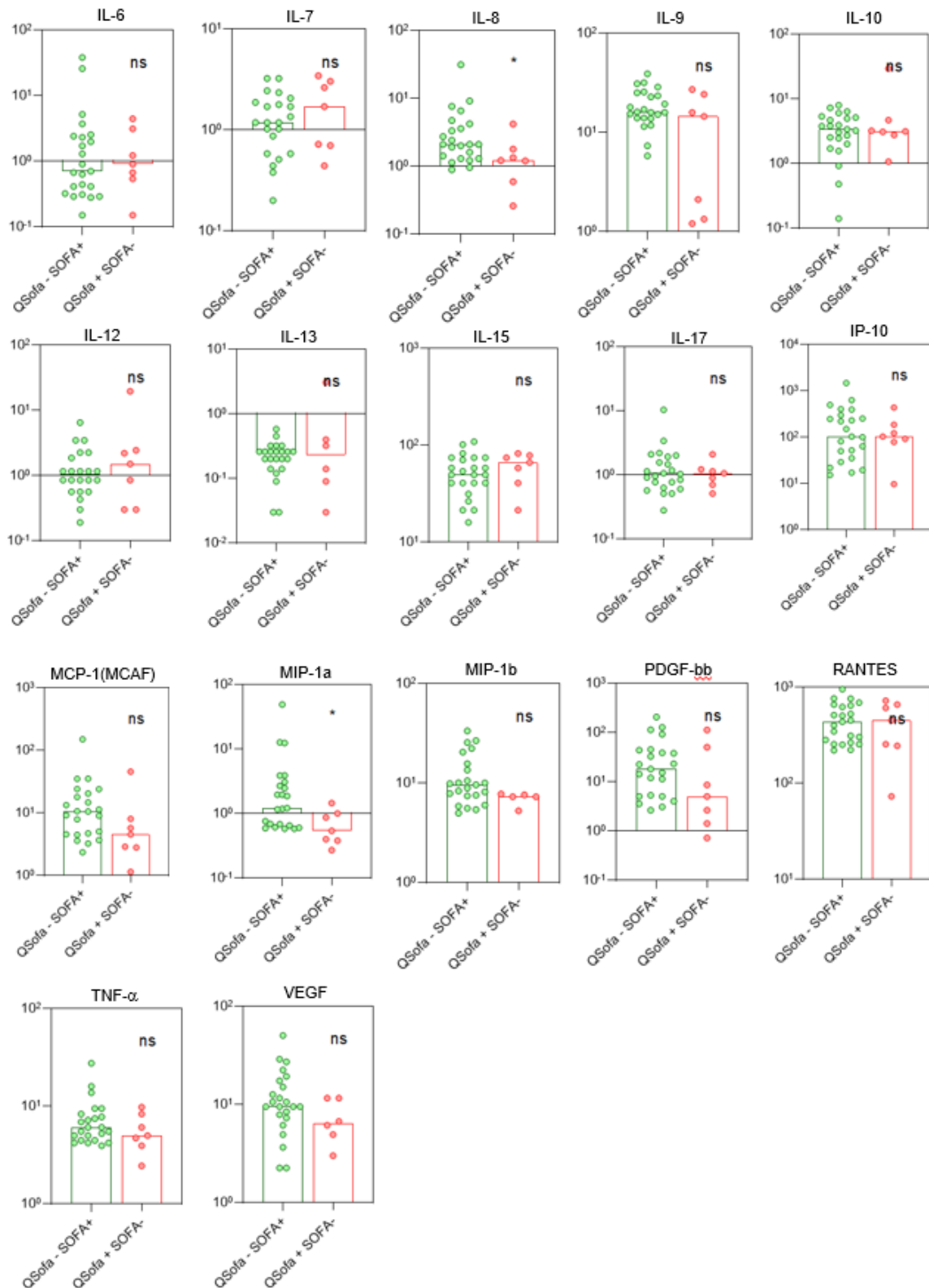
Fonte: Elaboração própria.

As citocinas FGF basic, IFN- γ , IL-1ra , IL-8 e MIP-1a se mostraram eficientes em diferenciar pacientes com qSOFA positivo e SOFA negativo daqueles com SOFA positivo e qSOFA negativo. Essas citocinas tiveram maiores valores medianos no grupo com SOFA positivo e qSOFA negativo quando comparado ao grupo de pacientes com qSOFA positivo e SOFA negativo. Isso reforça a capacidade desses marcadores de diferenciar os pacientes que poderão evoluir para sepse, mesmo com qSOFA negativo.

A Figura 7 demonstra a comparação dos níveis plasmáticos de citocinas em pacientes infectados com qSOFA positivo e SOFA negativo em relação àqueles com SOFA positivo e qSOFA negativo.

Figura 7 – Níveis plasmáticos de citocinas de pacientes infectados com qSOFA positivo e SOFA negativo *versus* aqueles com SOFA positivo e qSOFA negativo. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021





Legenda: qSOFA(-) SOFA(+): infectado com SOFA positivo durante a internação e manteve o qSOFA negativo durante toda a internação; qSOFA(+) SOFA(-): infectado com SOFA negativo durante toda a internação, porém positivou o qSOFA; ns: não significantes; *p valor entre 0,049 e 0,02; **p valor entre 0,008 e 0,0026. Valores de p calculados pelo teste de Mann-Whitney.

Fonte: Elaboração própria.

A Tabela 12 apresenta a eficácia discriminatória, avaliada por meio da Área sob a curva (AUC) da Característica de Operação do Receptor (ROC), acompanhada do intervalo de confiança e do valor de p para cada comparação dos pacientes com qSOFA positivo e SOFA negativo na admissão *versus* aqueles com qSOFA negativo e SOFA positivo na admissão.

Tabela 12 – Área sob a curva ROC das concentrações plasmáticas de citocinas de pacientes infectados com qSOFA positivo e SOFA negativo na admissão *versus* aqueles com qSOFA negativo e SOFA positivo na admissão. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021

| Variável | qSOFA positivo e SOFA negativo admissão (mediana) | qSOFA negativo e SOFA positivo admissão (mediana) | Área sob a curva | Intervalo de confiança | p valor* |
|---------------|---|---|------------------|------------------------|----------|
| Eotaxina | 23,59 (n = 7) | 17,18 (n = 23) | 0,5155 | 0,2780-0,7530 | 0,9024 |
| FGFbasic | 1,53 (n = 7) | 2,26 (n = 23) | 0,8478 | 0,6413-1,000 | 0,006 |
| G-CSF | 9,5 (n = 7) | 15,42 (n = 23) | 0,7081 | 0,5050-0,9111 | 0,1005 |
| GM-CSF | 0,30 (n = 7) | 0,33 (n = 23) | 0,6677 | 0,4141-0,9213 | 0,1855 |
| IFN- γ | 1,08 (n = 7) | 1,89 (n = 23) | 0,7888 | 0,6188-0,9588 | 0,0226 |
| IL-1 β | 0,28 (n = 7) | 0,37 (n = 23) | 0,6553 | 0,4301-0,8805 | 0,2203 |
| IL-1ra | 60,96 (n = 7) | 123,4 (n = 22) | 0,8312 | 0,6494-1,000 | 0,0093 |
| IL-2 | 1,1 (n = 7) | 0,78 (n = 23) | 0,6056 | 0,3822-0,8289 | 0,4045 |
| IL-4 | 0,74 (n = 7) | 1,13 (n = 23) | 0,6894 | 0,4585-0,9204 | 0,1348 |
| IL-5 | 5,8 (n = 7) | 12,88 (n = 23) | 0,7391 | 0,5191-0,9592 | 0,0591 |
| IL-6 | 0,9 (n = 7) | 0,7 (n = 23) | 0,5248 | 0,2849-0,7648 | 0,8445 |
| IL-7 | 1,7 (n = 7) | 1,18 (n = 22) | 0,5877 | 0,3149-0,8605 | 0,4914 |
| IL-8 | 1,21 (n = 7) | 2,1 (n = 23) | 0,7671 | 0,5628-0,9713 | 0,0350 |
| IL-9 | 14,46 (n = 7) | 16,07 (n = 23) | 0,6708 | 0,4108-0,9308 | 0,1775 |
| IL-10 | 3,13 (n = 7) | 3,37 (n = 23) | 0,5000 | 0,2627-0,7373 | >0,9999 |
| IL-12 | 1,5 (n = 7) | 1,005 (n = 22) | 0,5552 | 0,2734-0,8370 | 0,6649 |
| IL-13 | 0,23 (n = 6) | 0,26 (n = 23) | 0,5217 | 0,1878-0,8557 | 0,8717 |
| IL-15 | 66,30 (n = 7) | 49,48 (n = 23) | 0,5994 | 0,3467-0,8521 | 0,4327 |
| IL-17 | 1,06 (n = 7) | 1,03 (n = 23) | 0,5186 | 0,2908-0,7465 | 0,8831 |
| IP-10 | 102,4 (n = 7) | 102,4 (n = 23) | 0,5311 | 0,2990-0,7631 | 0,8063 |
| MCP-1 | 4,5 (n = 7) | 10,53 (n = 23) | 0,7143 | 0,4661-0,9625 | 0,0907 |
| MIP-1a | 0,54 (n = 7) | 1,21 (n = 23) | 0,8137 | 0,6280-0,9993 | 0,0133 |
| MIP-1b | 7,3 (n = 5) | 9,59 (n = 23) | 0,7826 | 0,6136-0,9517 | 0,0512 |
| PDGF-bb | 5,04 (n = 7) | 18,11 (n = 23) | 0,6801 | 0,4072-0,9530 | 0,1550 |
| RANTES | 451,5 (n = 7) | 434,9 (n = 23) | 0,5342 | 0,2636-0,8047 | 0,7874 |
| TNF- α | 4,98 (n = 7) | 6,06 (n = 23) | 0,6087 | 0,3506-0,8668 | 0,3908 |
| VEGF | 6,435 (n = 6) | 9,5 (n = 23) | 0,6812 | 0,4558-0,9065 | 0,1783 |

*curva ROC

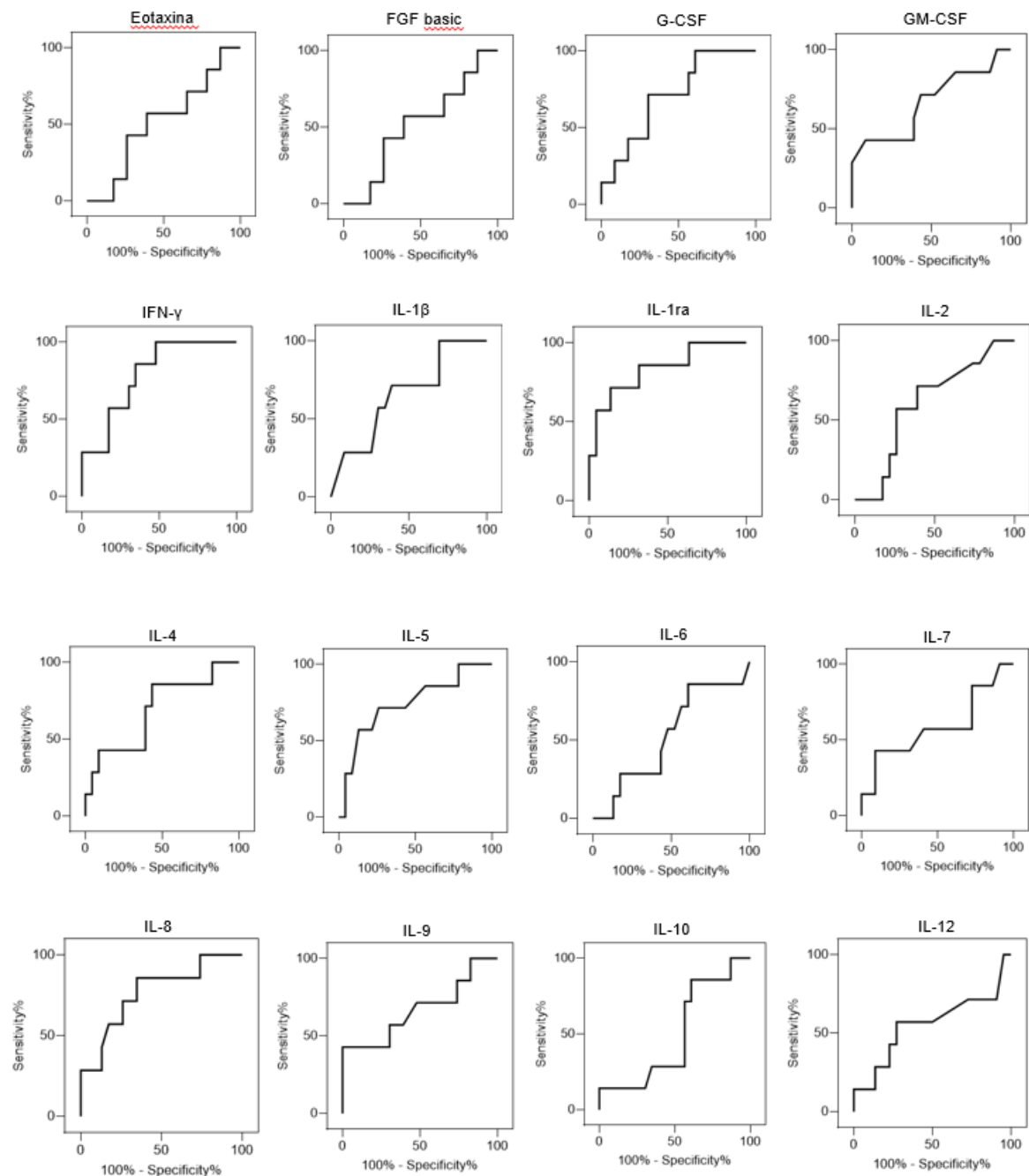
Fonte: Elaboração própria.

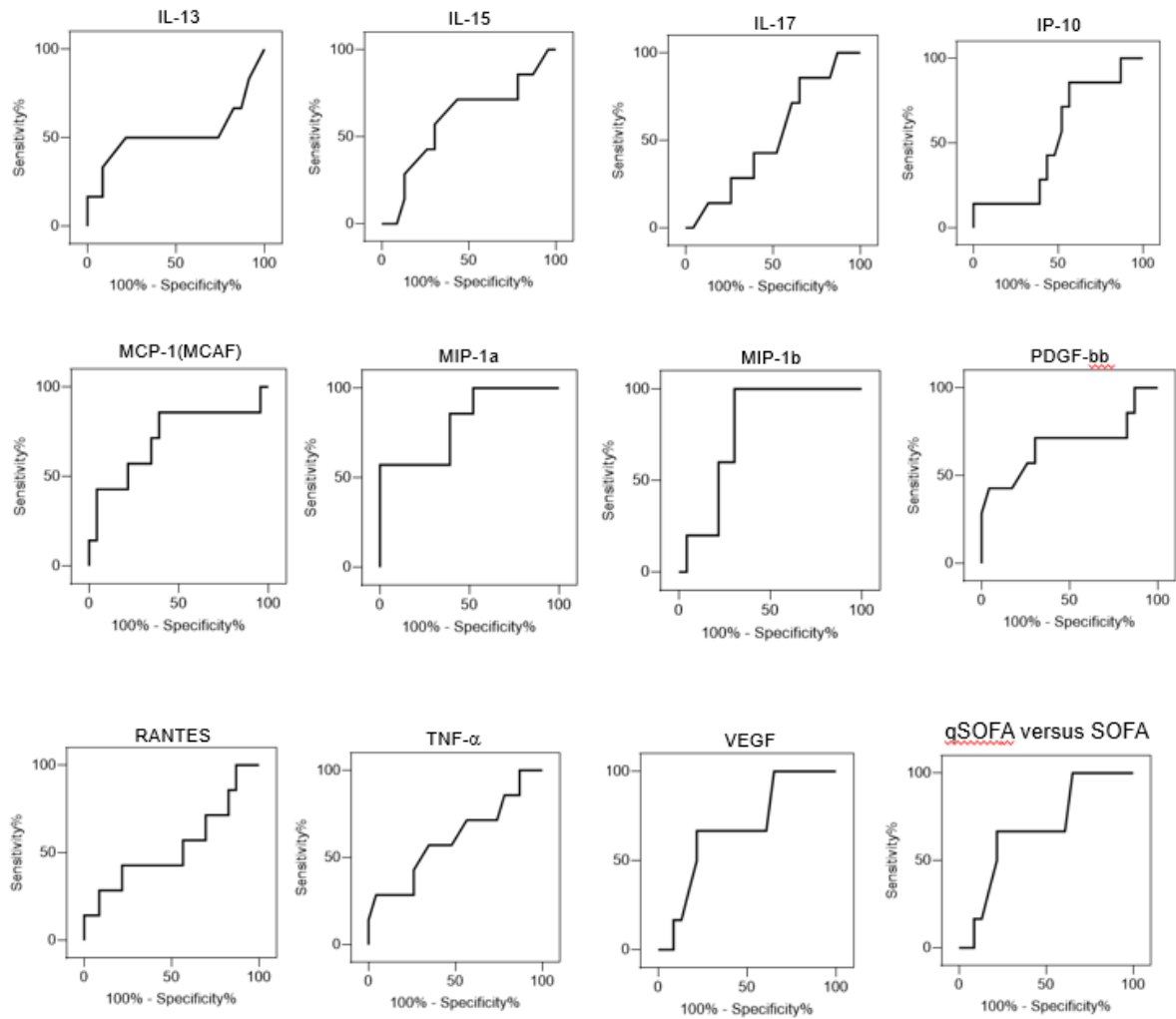
As análises da AUC indicam que algumas citocinas, como FGF basic, IFN- γ , IL-1ra, IL-8, e MIP-1a, possuem potencial discriminatório entre os grupos, enquanto as demais não apresentaram essa capacidade.

A Figura 8 exibe a curva ROC, que faz uma comparação entre as

concentrações plasmáticas de citocinas dos pacientes com qSOFA positivo e SOFA negativo na admissão *versus* aqueles com qSOFA negativo e SOFA positivo na admissão.

Figura 8 – Curva ROC para avaliação do desempenho dos níveis plasmáticos de citocinas de pacientes infectados com qSOFA positivo e SOFA negativo na admissão *versus* aqueles com qSOFA negativo e SOFA positivo na admissão. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021





Fonte: Elaboração própria.

A Tabela 13 exibe a área sobre a curva ROC dos pacientes com qSOFA positivo e SOFA negativo em comparação com aqueles que apresentaram qSOFA negativo e SOFA positivo na admissão.

Tabela 13 – Área sob a curva ROC dos pacientes que tiveram qSOFA positivo e SOFA negativo *versus* os pacientes que tiveram qSOFA negativo e SOFA positivo na admissão. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021

| Variável | qSOFA positivo e SOFA negativo Admissão | qSOFA negativo e SOFA positivo admissão | Área sob a curva | Intervalo de confiança | p valor* |
|----------|---|---|------------------|------------------------|----------|
| | n = 7 | n = 23 | 0,6812 | 0,4558-0,9065 | 0,1783 |

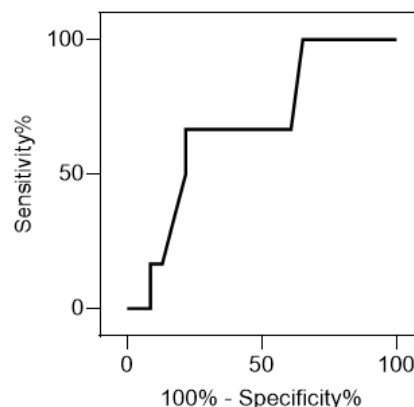
*Curva ROC

Fonte: Elaboração própria.

A análise da Área sob a curva ROC foi realizada nos pacientes que tiveram dosagens dos biomarcadores. Notou-se que todos os sete pacientes com qSOFA positivo apresentaram SOFA negativo. Por outro lado, dos 23 pacientes com resultados positivos para o SOFA, todos tiveram qSOFA negativo. Isso evidencia que, em 23 casos de pacientes com sepse, o qSOFA não foi eficaz na identificação dessa condição. A capacidade de discriminação entre os dois grupos é moderada, indicada pela AUC (0,6812), e não há uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,1783$).

A Figura 9 ilustra a curva ROC, relacionando as concentrações de citocinas com os escores qSOFA e SOFA.

Figura 9 – Curva ROC dos pacientes que tiveram qSOFA positivo e SOFA negativo *versus* os pacientes que tiveram qSOFA negativo e SOFA positivo na admissão. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021



Fonte: Elaboração própria.

A Tabela 14 apresenta a análise estatística da Área sob a curva ROC referente às citocinas avaliadas em pacientes não infectados e infectados.

Tabela 14 – Área sob a curva ROC das concentrações plasmáticas de citocinas em pacientes não infectados e infectados. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021

| Variável | Não infectado (mediana) | Infectado (mediana) | Área sob a curva | Intervalo de confiança | p valor* |
|---------------|-------------------------|---------------------|------------------|------------------------|----------|
| Eotaxina | 3,04 (n =10) | 33,3 (n =60) | 0,7533 | 0,5542-0,9525 | 0,0107 |
| FGFbasic | 1,25 (n =10) | 2,12 (n =60) | 0,8425 | 0,6687-1,000 | 0,0006 |
| G-CSF | 0,855 (n =10) | 18,69(n=60) | 0,8983 | 0,7737-1,000 | 0,174 |
| GM-CSF | 0,23 (n =10) | 0,29 (n =43) | 0,7000 | 0,4999-0,9001 | 0,0506 |
| IFN- γ | 0,475 (n =10) | 1,815(n=60) | 0,9550 | 0,9042-1,000 | < 0,0001 |
| IL-1 β | 0,16 (n =10) | 0,32 (n =60) | 0,8558 | 0,7052-1,000 | 0,0003 |
| IL-1ra | 37,24 (n =3) | 119,8(n=58) | 0,8477 | 0,6515-1,000 | 0,0436 |
| IL-2 | 0,32 (n =10) | 0,78 (n =60) | 0,8417 | 0,6911-0,923 | 0,0006 |
| IL-4 | 0,12 (n =10) | 0,87 (n =60) | 0,8608 | 0,7021-1,000 | 0,0003 |
| IL-5 | 1,76 (n =10) | 11,64(n=59) | 0,8839 | 0,7525-1,000 | 0,0001 |
| IL-6 | 0,095 (n =10) | 0,9 (n =60) | 0,9717 | 0,9351-1,000 | < 0,0001 |
| IL-7 | 0,8 (n =10) | 1,74 (n =54) | 0,7102 | 0,5308-0,8896 | 0,0359 |
| IL-8 | 0,215 (n =10) | 1,78 (n =60) | 0,9875 | 0,9672-1,000 | < 0,0001 |
| IL-9 | 0,805 (n =10) | 16,07(n=59) | 0,8263 | 0,6526-1,000 | 0,0010 |
| IL-10 | 2,85 (n =5) | 3,37 (n =60) | 0,6183 | 0,3681-0,8686 | 0,3821 |
| IL-12 | 0,3 (n =10) | 0,85 (n =58) | 0,7776 | 0,5931-0,9621 | 0,0053 |
| IL-13 | 0,09 (n =9) | 0,2 (n =58) | 0,7998 | 0,6412-0,9585 | 0,0040 |
| IL-15 | 35,95 (n =10) | 49,48(n=60) | 0,6958 | 0,5211-0,8706 | 0,0486 |
| IL-17 | 0,555 (n =10) | 1,03 (n =58) | 0,7534 | 0,5956-0,9113 | 0,0109 |
| IP-10 | 3,3 (n =10) | 114,2(n=60) | 0,8983 | 0,7520-1,000 | < 0,0001 |
| MCP-1 | 2,43 (n =9) | 7,87 (n =60) | 0,7296 | 0,5247-0,9346 | 0,0271 |
| MIP-1a | 0,1 (n =9) | 1,105(n=60) | 0,9241 | 0,8352-1,000 | < 0,0001 |
| MIP-1b | 5,215 (n =4) | 8,975(n=58) | 0,8319 | 0,6504-1,000 | 0,0274 |
| PDGF-bb | 1,06 (n =9) | 13,32(n=60) | 0,8593 | 0,7391-0,9795 | 0,0005 |
| RANTES | 6,075 (n =10) | 507,3(n=60) | 0,8567 | 0,6868-1,000 | 0,0003 |
| TNF- α | 3,045 (n =10) | 6,06 (n =58) | 0,8207 | 0,6816-0,9597 | 0,0013 |
| VEGF | 8,385 (n =6) | 10,56(n=59) | 0,5664 | 0,3222-0,8106 | 0,5943 |

*curva ROC

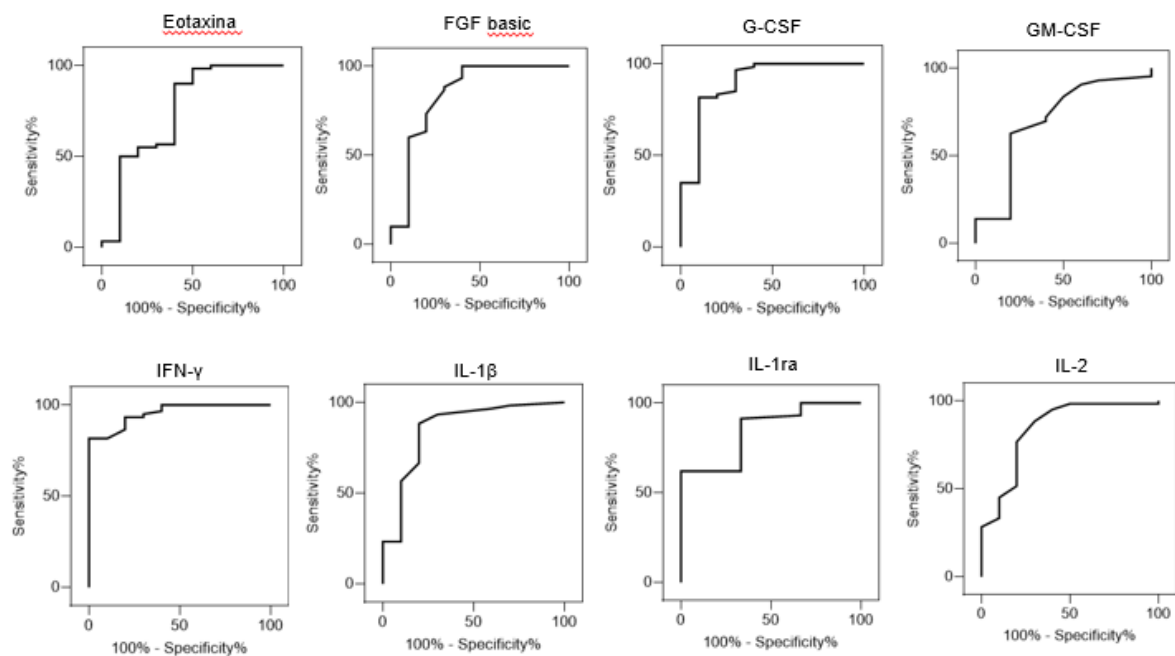
Fonte: Elaboração própria.

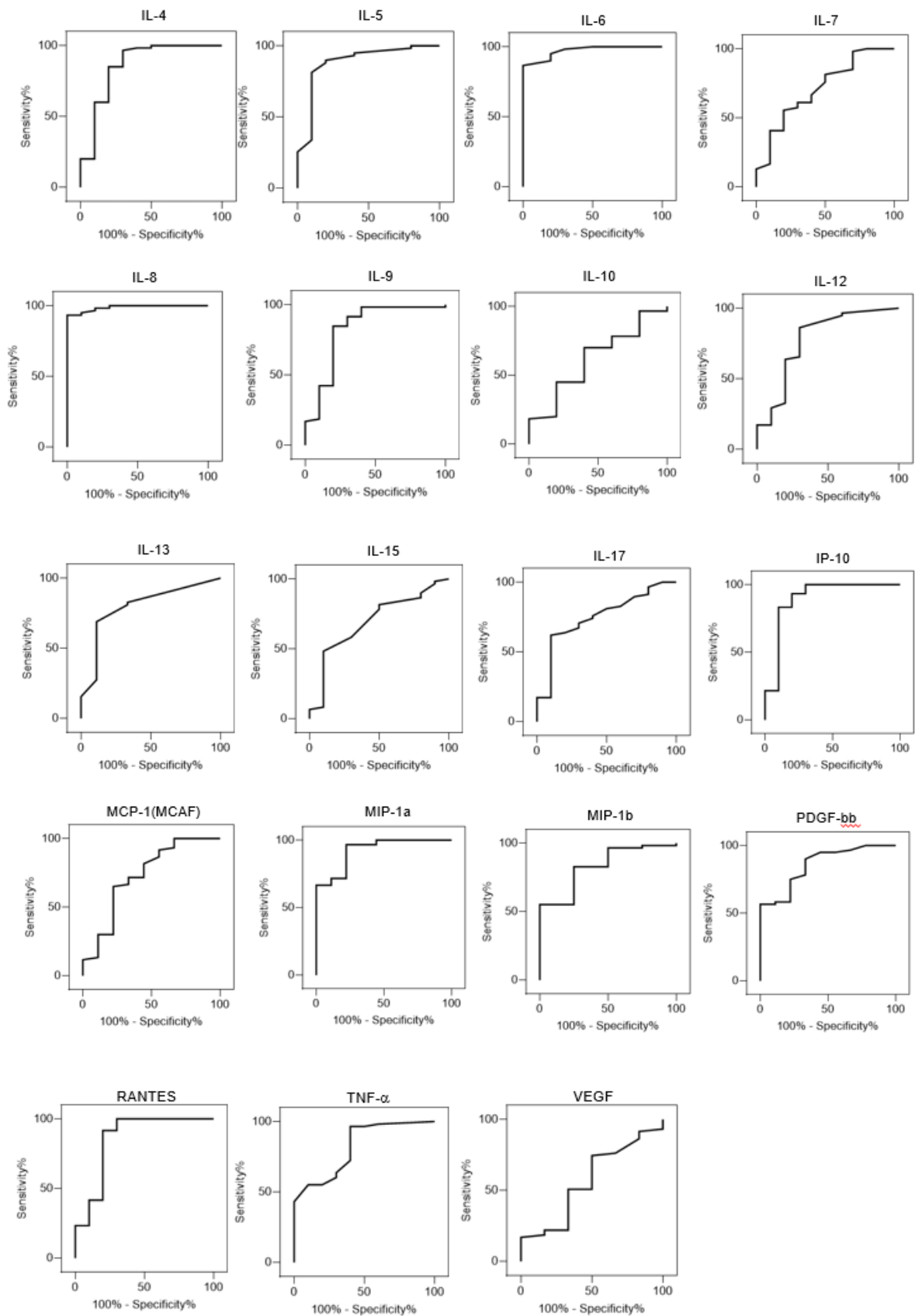
Os achados indicam que diversas citocinas têm uma relação estatisticamente significativa com o estado de infecção, como demonstrado pela análise da AUC. Analisando a tabela, observa-se que algumas citocinas, como IFN- γ , IL-6, Hu IL-8, IP-10 e MIP-1a, têm alta capacidade discriminatória (área sob a curva próxima de 1) e significância estatística ($p < 0,0001$), indicando uma forte diferenciação nas concentrações entre os grupos não infectados e infectados.

Em contraste, outras citocinas como IL-10 e VEGF mostram uma capacidade discriminatória mais baixa e não apresentam significância estatística, sugerindo que elas não são eficazes para distinguir pacientes infectados de pacientes não infectados.

A curva ROC, comparando as concentrações plasmáticas de citocinas entre pacientes infectados e não infectados, é ilustrada na Figura 10.

Figura 10 – Curva ROC para avaliação do desempenho dos níveis plasmáticos de citocinas em pacientes não infectados comparados aos infectados. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021





Fonte: Elaboração própria.

Nas tabelas subsequentes, são apresentados os resultados referentes às metaloproteinases de matriz e seus inibidores. As tabelas 15 e 16 apresentam uma análise dos níveis de MMPs e TIMPs em pacientes não infectados, infectados e em pacientes com escore qSOFA da admissão. Dentro do grupo avaliado pelo escore qSOFA, os pacientes estão segmentados em dois subgrupos: aquele em que o escore qSOFA evoluiu para positivo durante o período de internação e o que manteve um escore qSOFA negativo desde a admissão.

Tabela 15 – Análise da concentração plasmática das metaloproteinases de matriz e de seus inibidores na admissão em pacientes não infectados, infectados e com escore qSOFA positivo e negativo durante a internação. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021

| Variável | Não infectado (mediana) | Infectado (mediana) | p valor* | qSOFA positivo admissão (mediana) | qSOFA negativo admissão (mediana) | p valor* |
|----------|-------------------------|---------------------|----------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------|
| MMP 9 | 3196 (n =10) | 1411(n=60) | 0,0026 | 1526 (n =27) | 1386 (n =33) | 0,7152 |
| MMP 2 | 32.385(n=10) | 13.021(n=60) | <0,0001 | 13.927(n=27) | 12.743(n=33) | 0,8279 |
| TIMP 1 | 10.317(n=10) | 8890(n =59) | 0,8998 | 8.173 (n =27) | 10.220(n=33) | 0,1830 |
| TIMP 2 | 24.739(n=10) | 20.891(n=60) | 0,6255 | 20.999(n=27) | 20.783(n=33) | 0,4166 |
| TIMP 3 | 901,1(n =10) | 654,8(n =60) | 0,4092 | 654,8 (n =27) | 654,8 (n =33) | 0,9383 |
| TIMP 4 | 591,4(n =10) | 820,5(n =60) | 0,4508 | 868,5 (n =27) | 770,7 (n =33) | 0,4785 |

*Teste de Mann-Whitney

Fonte: Elaboração própria.

Nota-se uma diferença significativa nos níveis de MMP-9 e MMP-2 entre pacientes não infectados e infectados, com as concentrações dessas metaloproteinases sendo consideravelmente mais baixas nos pacientes infectados em comparação aos não infectados. Essa diferença é evidenciada pelos valores de p significativos (MMP-9: 0,0026; MMP-2: <0,0001). Isso sugere que essas metaloproteinases de matriz estão envolvidas na resposta à infecção.

As concentrações de TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 e TIMP-4, por outro lado, não mostram diferenças estatísticas significativas entre esses dois grupos. Além disso, nenhuma metaloproteinase e nenhum TIMP conseguiu diferenciar os pacientes com qSOFA positivo daqueles com o escore negativo na admissão, com significância estatística.

Tabela 16 – Comparação da concentração plasmática das metaloproteinases de matriz e de seus inibidores entre pacientes não infectados *versus* qSOFA positivo na admissão e qSOFA negativo na admissão. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021

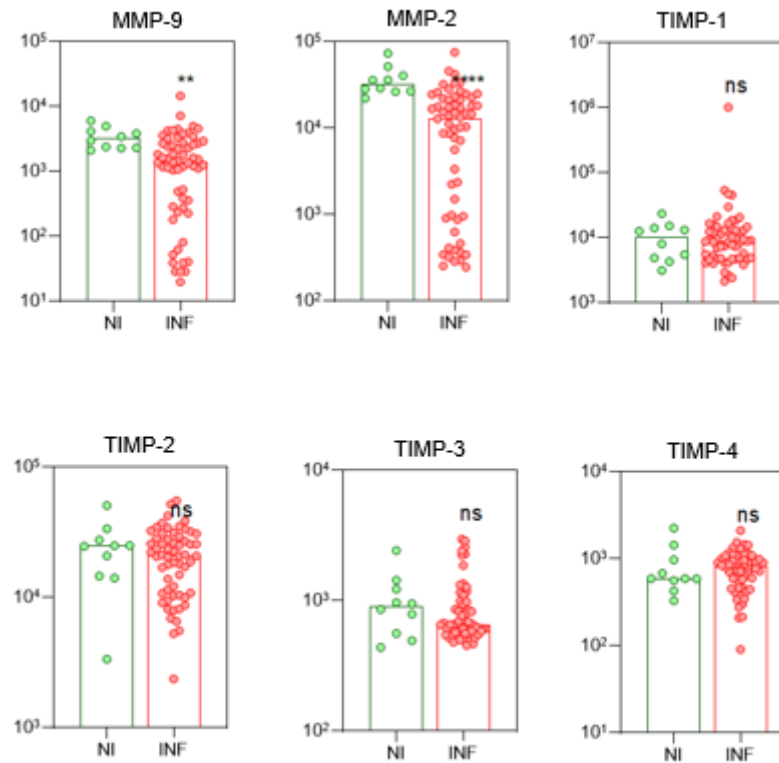
| Variável | Não infectado <i>versus</i> qSOFA positivo (admissão) <i>versus</i> qSOFA negativo (admissão) p valor* | Não infectado <i>versus</i> qSOFA negativo (admissão) p valor** | Não infectado <i>versus</i> qSOFA positivo (admissão) p valor** | qSOFA positivo (admissão) <i>versus</i> qSOFA negativo (admissão) p valor** |
|----------|--|---|---|---|
| MMP 9 | 0,0131 | 0,0245 | 0,0137 | >0,9999 |
| MMP 2 | 0,0002 | 0,0003 | 0,0003 | >0,9999 |
| TIMP 1 | >0,9999 | >0,9999 | 0,5673 | 0,4183 |
| TIMP 2 | >0,9999 | >0,9999 | >0,9999 | 0,6182 |
| TIMP 3 | >0,9999 | >0,9999 | >0,9999 | 0,7027 |
| TIMP 4 | >0,9999 | >0,9999 | >0,9999 | 0,6305 |

* Kruskal Wallis ** Teste de Dunn
 Fonte: Elaboração própria.

Os resultados indicam que as MMPs têm a capacidade de diferenciar pacientes não infectados daqueles infectados tanto no grupo com qSOFA positivo quanto no grupo com qSOFA negativo, como demonstrado pelo teste de Dunn. Entretanto, as TIMPs não mostraram significância estatística. Além disso, nenhum desses marcadores foi eficaz na diferenciação entre qSOFA positivo e qSOFA negativo.

A Figura 11 exibe os níveis plasmáticos de MMPs e TIMPs em pacientes não infectados e infectados.

Figura 11 - Níveis plasmáticos das metaloproteínas de matriz e de seus inibidores em pacientes não infectados e infectados. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021

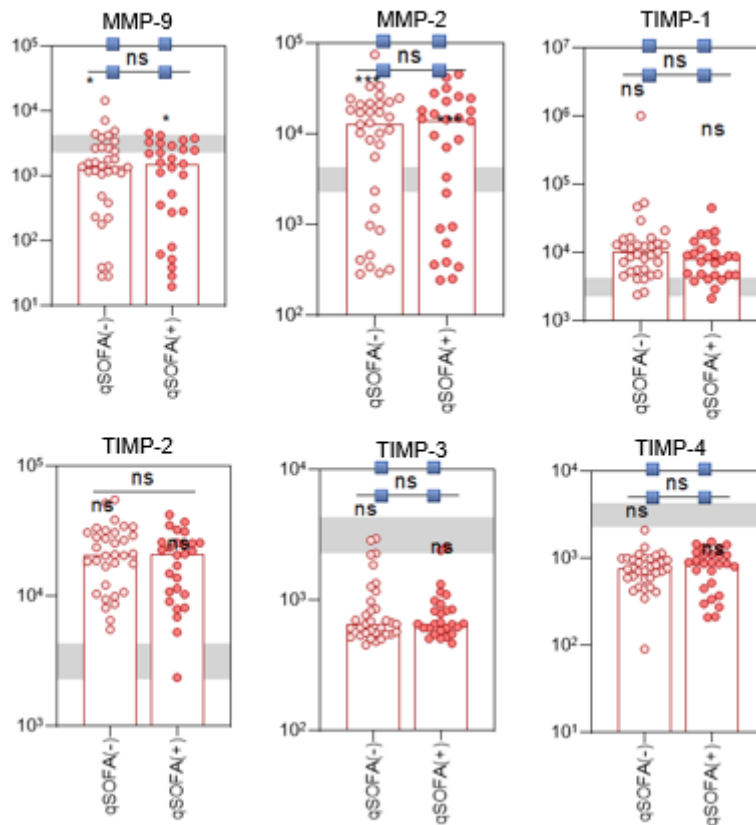


Legenda: NI: Não infectado; INF: infectado; ns: não significantes; **p valor entre 0,01 e 0,05 ; ****p valor menor ou igual a 0,0002. Valores de p calculados pelo teste de Mann-Whitney.

Fonte: Elaboração própria.

A Figura 12 ilustra os níveis plasmáticos das metaloproteínas de matriz e de seus inibidores em indivíduos não infectados e aqueles infectados com qSOFA negativo e qSOFA positivo.

Figura 12 – Níveis plasmáticos das metaloproteinasas de matriz e de seus inibidores em indivíduos não infectados e infectados com qSOFA negativo e qSOFA positivo. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021



Legenda: qSOFA(-): infectado com qSOFA negativo durante toda a internação; qSOFA(+): infectado que positivou o escore qSOFA durante a internação; ns: não significantes; *p valor menor que 0,015; ***p valor menor que 0,025. Valores de p calculados pelo teste de Kruskal-Wallis na comparação entre os grupos de indivíduos não infectados com aqueles com qSOFA positivo e qSOFA negativo. Teste de Dunn para comparar o grupo não infectado *versus* qSOFA negativo; na comparação do grupo não infectado *versus* qSOFA positivo e para comparar qSOFA positivo com qSOFA negativo. Linha cinza denota o grupo de não infectados. O teste de Mann Whitney foi utilizado para comparar o grupo de pacientes infectados *versus* o de não infectados.

Fonte: Elaboração própria.

A Tabela 17, a seguir, apresenta a análise das concentrações plasmáticas de MMPs e TIMPs em pacientes com escore qSOFA positivo, comparando a admissão e o momento em que o escore positivou.

Tabela 17 – Comparação da concentração plasmática das metaloproteinases de matriz e de seus inibidores em pacientes com qSOFA positivo na admissão *versus* no momento em que o escore se tornou positivo. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021

| Variável | qSOFA positivo admissão (mediana) | qSOFA positivo – momento em que positivou o escore (mediana) | Soma dos postos de Wilcoxon | p valor* |
|----------|---|--|--------------------------------|-------------|
| MMP 9 | 1.526 (n = 27) | 558,6 (n = 27) | 16,0 | 0,8593 |
| MMP 2 | 13.927 (n = 27) | 14.600 (n = 27) | 36,0 | 0,6790 |
| TIMP 1 | 8.173 (n = 26) | 7.322 (n = 26) | 57,0 | 0,4834 |
| TIMP 2 | 20.999 (n = 27) | 20.892 (n = 27) | 62,0 | 0,4698 |
| TIMP 3 | 654,8 (n = 27) | 700,2 (n = 27) | -44,0 | 0,6109 |
| TIMP 4 | 868,5 (n = 27) | 700,6 (n = 27) | -34,0 | 0,6964 |

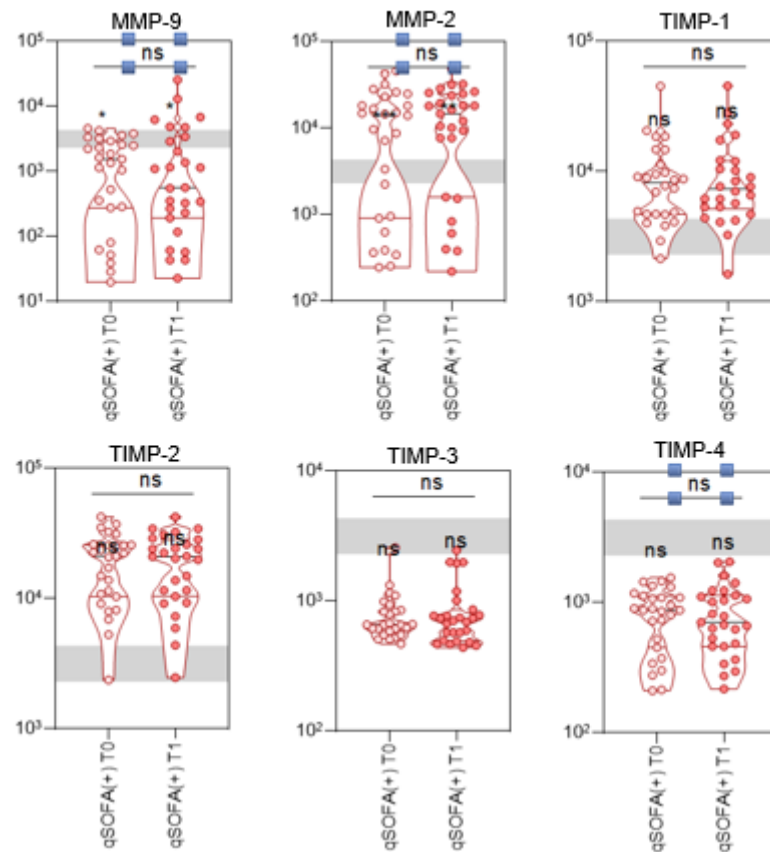
*Teste de Wilcoxon

Fonte: Elaboração própria.

Todos os p-valores são superiores a 0,05, indicando que não há diferença estatisticamente significativa nas concentrações de MMPs e TIMPs entre a admissão e o momento em que o escore qSOFA positivou.

A Figura 13 destaca os níveis plasmáticos de MMPs e TIMPs no grupo de pacientes com escore qSOFA positivo tanto na admissão quanto no momento em que o escore se tornou positivo e no grupo de indivíduos não infectados.

Figura 13 – Comparação dos níveis plasmáticos das metaloproteinases de matriz e de seus inibidores em pacientes que positivaram o escore qSOFA na admissão *versus* no momento em que o escore se tornou positivo *versus* indivíduos não infectados. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021



Legenda: qSOFA(+) T0: valor das metaloproteinases de matriz e de seus inibidores do paciente infectado na admissão e que positivou o qSOFA; qSOFA(+) T1: valor das metaloproteinases de matriz e de seus inibidores do paciente infectado no momento em que positivou o qSOFA; ns: não significativo. Valores de p calculados pelo teste de Kruskal-Wallis na comparação entre os grupos de indivíduos não infectados com aqueles com qSOFA(+) T0 e qSOFA(+) T1. Teste de Dunn para comparar o grupo não infectado *versus* qSOFA negativo; na comparação do grupo não infectado *versus* qSOFA positivo e para comparar qSOFA positivo com qSOFA negativo. Linha cinza denota o grupo de não infectados. Linha preta contínua denota o teste de Wilcoxon utilizado para comparar os níveis plasmáticos das metaloproteinases de matriz e de seus inibidores T0 (admissão) *versus* o momento em que o paciente positivou o SOFA (T1).

Fonte: Elaboração própria.

A Tabela 18 detalha os níveis plasmáticos das metaloproteinases de matriz e de seus inibidores entre indivíduos não infectados e infectados, bem como entre pacientes com escore SOFA positivo e aqueles com escore SOFA negativo.

Tabela 18 – Análise da concentração plasmática das metaloproteinases de matriz e de seus inibidores na admissão em pacientes não infectados, infectados e com escore SOFA positivo e negativo durante a internação. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021

| Variável | Não infectado (mediana) | Infectado (mediana) | p valor* | SOFA positivo admissão (mediana) | SOFA negativo admissão (mediana) | p valor* |
|----------|-------------------------|---------------------|----------|----------------------------------|----------------------------------|----------|
| MMP 9 | 3196 (n=10) | 1411(n=60) | 0,0026 | 1.386 (n=43) | 1.790(n=17) | 0,8737 |
| MMP 2 | 32.385(n=10) | 13.021(n=60) | <0,0001 | 10.177(n=43) | 14.717(n=17) | 0,3863 |
| TIMP 1 | 10.317(n=10) | 8890 (n=59) | 0,8998 | 8.975(n=42) | 8.728 (n=17) | 0,5229 |
| TIMP 2 | 24.739(n=10) | 20.891(n=60) | 0,6255 | 22.168(n=43) | 18.437(n=17) | 0,6029 |
| TIMP 3 | 901,1 (n =10) | 654,8 (n =60) | 0,4092 | 660,6 (n=43) | 613,7 (n=17) | 0,4663 |
| TIMP 4 | 591,4 (n =10) | 820,5 (n=60) | 0,4508 | 838,0 (n=43) | 780,3 (n=17) | >0,999 |

*Teste de Mann-Whitney

Fonte: Elaboração própria.

Os resultados da Tabela 18 indicam que as MMP-9 e MMP-2 foram eficazes na distinção entre pacientes infectados e não infectados. Contudo, nenhuma MMP ou TIMP conseguiu diferenciar, desde a admissão, os pacientes que positivaram o SOFA daqueles que mantiveram um escore SOFA negativo.

A Tabela 19 apresenta uma análise comparativa das concentrações plasmáticas de MMPs e TIMPs entre indivíduos não infectados e infectados com escore SOFA positivo e SOFA negativo.

Tabela 19 – Comparação da concentração plasmática das metaloproteinases de matriz e de seus inibidores entre pacientes não infectados *versus* SOFA positivo na admissão e SOFA negativo na admissão. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021

| Variável | Não infectado <i>versus</i> SOFA positivo (admissão) <i>versus</i> SOFA negativo (admissão) p valor* | Não infectado <i>versus</i> SOFA negativo (admissão) p valor** | Não infectado <i>versus</i> SOFA positivo (admissão) p valor** | SOFA positivo (admissão) <i>versus</i> SOFA negativo (admissão) p valor** |
|----------|--|--|--|---|
| MMP 9 | 0,0140 | 0,0420 | 0,0126 | >0,9999 |
| MMP 2 | 0,0001 | 0,0053 | <0,0001 | >0,9999 |
| TIMP 1 | 0,7797 | >0,9999 | >0,9999 | >0,9999 |
| TIMP 2 | 0,7518 | >0,9999 | >0,9999 | >0,9999 |
| TIMP 3 | 0,5603 | 0,8585 | >0,9999 | 0,7027 |
| TIMP 4 | 0,7418 | >0,9999 | >0,9999 | >0,9999 |

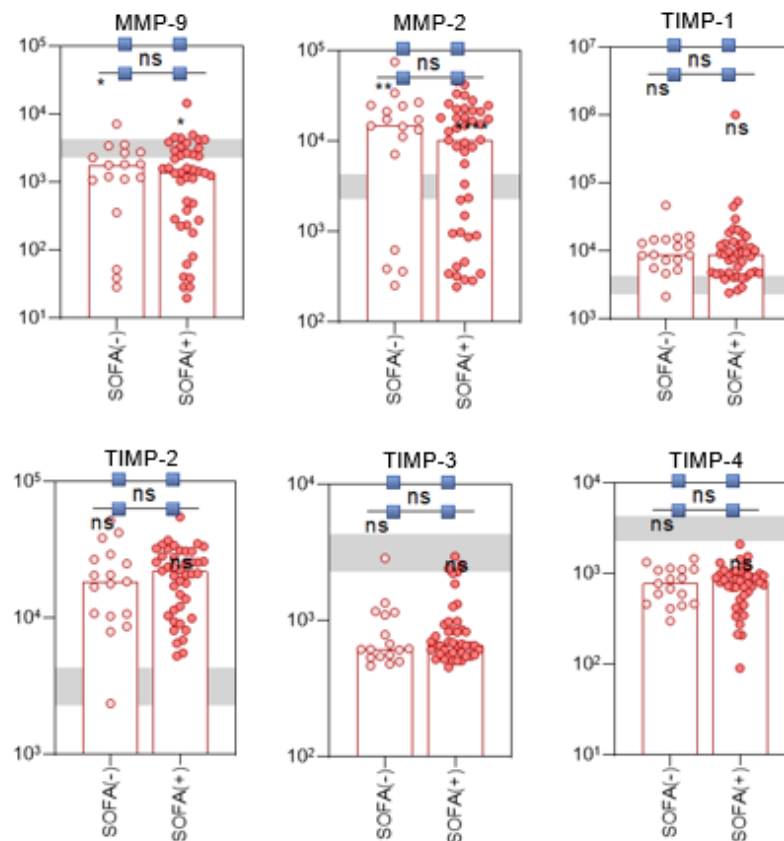
* Kruskal Wallis ** Teste de Dunn

Fonte: Elaboração própria.

Os achados sugerem que as MMPs são eficazes em diferenciar pacientes não infectados tanto do SOFA positivo quanto do SOFA negativo, conforme avaliado pelo teste de Dunn. Entretanto, as TIMPs não apresentaram significância estatística. Adicionalmente, nenhum desses marcadores se mostrou capaz de diferenciar pacientes com SOFA positivo daqueles com SOFA negativo.

A Figura 14 mostra as concentrações plasmáticas de MMPs e TIMPs em indivíduos não infectados comparadas às de pacientes infectados com SOFA negativo e SOFA positivo.

Figura 14 – Níveis plasmáticos das metaloproteinases de matriz e de seus inibidores em indivíduos não infectados e infectados com SOFA negativo e SOFA positivo. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021



Legenda: SOFA(-): infectado com SOFA negativo durante toda a internação; SOFA(+): infectado com SOFA positivo; ns: não significantes; *p valor menor que 0,01; **p valor menor que 0,015;***p valor menor que 0,0001. Valores de p calculados pelo teste de Kruskal-Wallis na comparação entre os grupos de indivíduos não infectados com aqueles com SOFA positivo e SOFA negativo. Teste de Dunn para comparar o grupo não infectado *versus* SOFA negativo; na comparação do grupo não infectado *versus* SOFA positivo e para comparar SOFA positivo com SOFA negativo. Linha cinza denota o grupo de não infectados.

Fonte: Elaboração própria.

A Tabela 20 expõe a análise das concentrações plasmáticas de MMPs e TIMPs no momento da admissão e no momento em que o escore se tornou positivo no grupo de pacientes com SOFA positivo.

Tabela 20 – Comparação da concentração plasmática das metaloproteinases de matriz e de seus inibidores em pacientes com SOFA positivo na admissão *versus* no momento em que o escore se tornou positivo. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021

| Variável | SOFA positivo admissão (mediana) | SOFA positivo – momento em que positivou o escore (mediana) | Soma dos postos de Wilcoxon | p valor* |
|----------|----------------------------------|---|-----------------------------|----------|
| MMP 9 | 1.386 (n = 43) | 1.150 (n = 41) | 35,0 | 0,8275 |
| MMP 2 | 10.177 (n = 43) | 15.023 (n = 41) | 147,0 | 0,3479 |
| TIMP 1 | 8.975 (n = 42) | 8.951 (n = 40) | -48,0 | 0,7547 |
| TIMP 2 | 22.168 (n = 43) | 23.212 (n = 42) | 51,0 | 0,7570 |
| TIMP 3 | 660,6 (n = 43) | 691,8 (n = 42) | -8,0 | 0,9629 |
| TIMP 4 | 838,0 (n = 43) | 827,4 (n = 42) | 157,0 | 0,3330 |

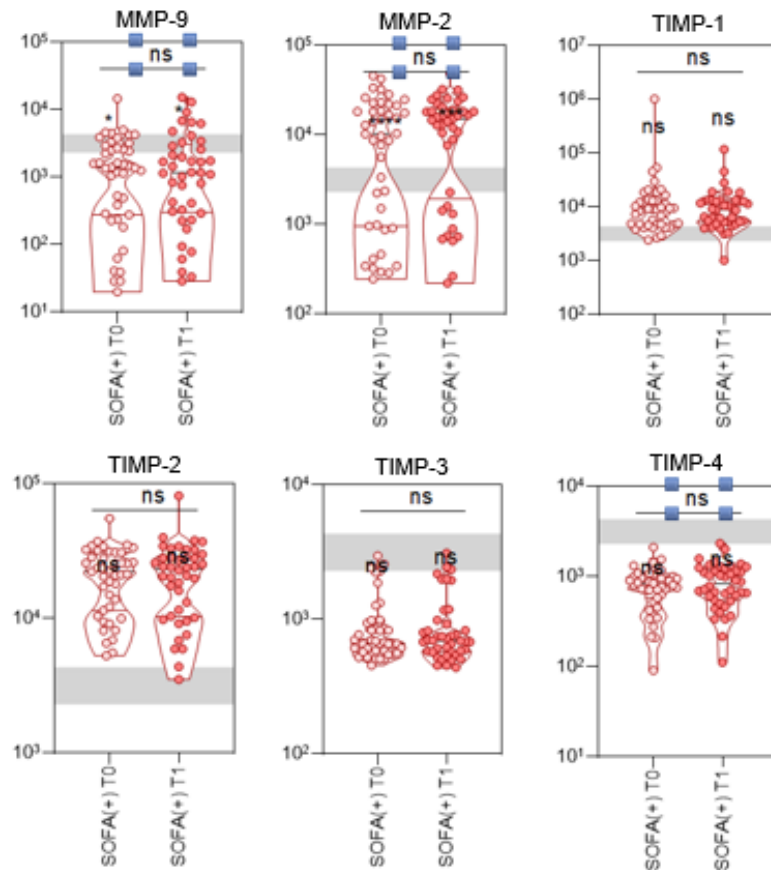
*Teste de Wilcoxon

Fonte: Elaboração própria.

Observa-se que, em todas as variáveis, os valores de p são maiores que 0,05, indicando que não há diferenças estatisticamente significativas nas concentrações de MMPs e TIMPs entre os dois momentos avaliados. A ausência de diferenças significativas nas concentrações de MMPs e TIMPs sugere que esses biomarcadores permanecem estáveis em pacientes com escore SOFA ao longo do tempo, desde a admissão até o momento em que o escore se torna positivo. Esses dados sugerem que esses biomarcadores não são eficazes para identificar o momento em que o paciente apresenta sepse.

A Figura 15, a seguir, apresenta as concentrações plasmáticas de MMPs e TIMPs em pacientes com escore SOFA positivo, abrangendo o momento da admissão e o momento em que o escore se tornou positivo, e no grupo dos não infectados.

Figura 15 – Comparação dos níveis plasmáticos das metaloproteínas de matriz e de seus inibidores em pacientes que positivaram o escore SOFA na admissão *versus* no momento em que o escore se tornou positivo *versus* indivíduos não infectados. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021



Legenda: SOFA(+) T0: valor das metaloproteínas de matriz e de seus inibidores do paciente infectado na admissão e que positivou o SOFA; SOFA(+) T1: valor das metaloproteínas de matriz e de seus inibidores do paciente infectado no momento em que positivou o SOFA; ns: não significativo; *p valor menor que 0,01; ***p valor menor que 0,025; ****p valor menor que 0,0001. Valores de p calculados pelo teste de Kruskal-Wallis na comparação entre os grupos de indivíduos não infectados com aqueles com SOFA(+) T0 e SOFA(+) T1. Teste de Dunn para comparar o grupo não infectado *versus* SOFA negativo; na comparação do grupo não infectado *versus* SOFA positivo e para comparar SOFA positivo com SOFA negativo. Linha cinza denota o grupo de não infectados. Linha preta contínua denota o teste de Wilcoxon utilizado para comparar os níveis plasmáticos das metaloproteínas de matriz e de seus inibidores T0 (admissão) *versus* o momento em que o paciente positivou o SOFA (T1).

Fonte: Elaboração própria.

A Tabela 21 apresenta uma comparação das concentrações plasmáticas de MMPs e TIMPs na admissão, em pacientes com infecção classificados de acordo com os escores qSOFA e SOFA.

Tabela 21 – Comparação das concentrações plasmáticas das metaloproteinases de matriz e de seus inibidores em pacientes infectados em relação aos escores qSOFA e SOFA. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021

| Variável | qSOFA positivo e SOFA negativo admissão (mediana) | qSOFA negativo e SOFA positivo admissão (mediana) | p valor* |
|----------|--|--|----------|
| MMP 9 | 356,5 (n = 7) | 1.366 (n = 23) | 0,4466 |
| MMP 2 | 626,7 (n = 7) | 7.664 (n = 23) | 0,2661 |
| TIMP 1 | 8.598 (n = 7) | 9.428 (n = 23) | 0,6314 |
| TIMP 2 | 10.789 (n = 7) | 21.174 (n = 23) | 0,2879 |
| TIMP 3 | 672,0 (n = 7) | 689,0 (n = 23) | 0,9141 |
| TIMP 4 | 1.085 (n = 7) | 838,0 (n = 23) | 0,1584 |

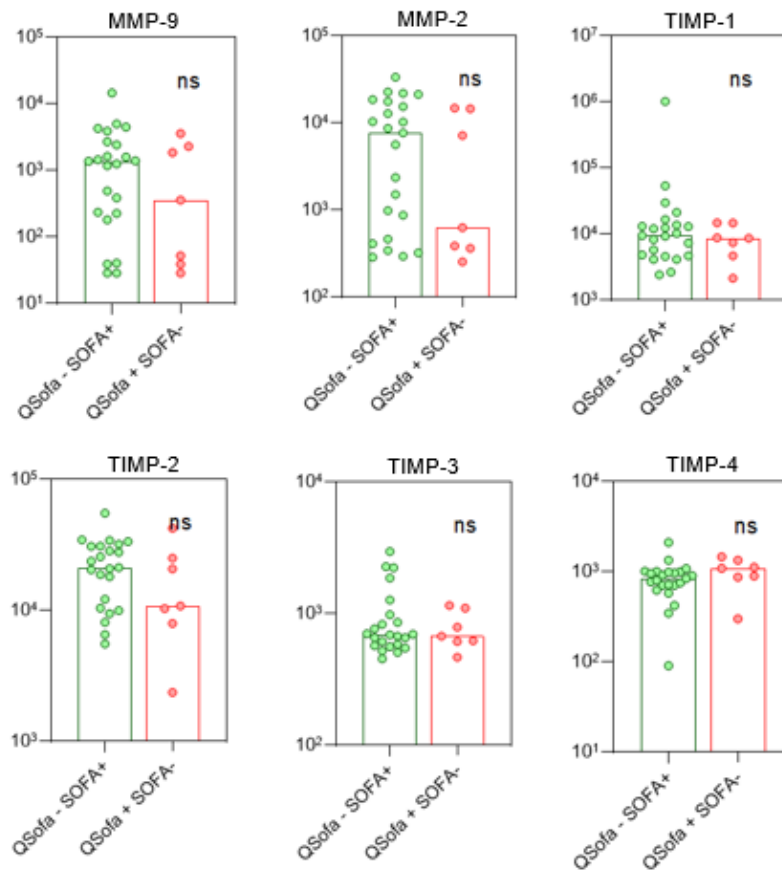
*Teste de Mann-Whitney

Fonte: Elaboração própria.

As medianas variam entre os grupos, com algumas diferenças notáveis nas concentrações. A concentração de MMP-2 é significativamente maior no grupo qSOFA negativo e SOFA positivo. Embora existam variações nas concentrações de MMPs e TIMPs, essas diferenças não são estatisticamente significativas. Esses marcadores não diferem significativamente entre pacientes que são qSOFA positivo/SOFA negativo e qSOFA negativo/SOFA positivo.

A Figura 16 ilustra uma comparação dos níveis plasmáticos de MMPs e TIMPs entre pacientes infectados com qSOFA positivo e SOFA negativo e aqueles com SOFA positivo e qSOFA negativo.

Figura 16 – Níveis plasmáticos das metaloproteínas de matriz e de seus inibidores de pacientes com qSOFA positivo e SOFA negativo *versus* aqueles com SOFA positivo e qSOFA negativo. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021



Legenda: qSOFA(-) SOFA(+): infectado com SOFA positivo e manteve o qSOFA negativo durante toda a internação; qSOFA(+) SOFA(-): infectado com SOFA negativo durante toda a internação, porém positivou o qSOFA; ns: não significantes. Valores de p calculados pelo teste de Mann-Whitney.

Fonte: Elaboração própria.

A Tabela 22 exibe a Área sob a curva ROC das concentrações plasmáticas de metaloproteínas de matriz e de seus inibidores em pacientes infectados em relação aos escores qSOFA e SOFA.

Tabela 22 – Área sob a curva ROC das concentrações plasmáticas de metaloproteinases de matriz e de seus inibidores em pacientes com qSOFA positivo e SOFA negativo na admissão *versus* aqueles com qSOFA negativo e SOFA positivo na admissão. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021

| Variável | qSOFA positivo e SOFA negativo admissão (mediana) | qSOFA negativo e SOFA positivo admissão (mediana) | Área sob a curva | Intervalo de confiança | p valor* |
|----------|---|---|------------------|------------------------|----------|
| MMP 9 | 356,5 (n = 7) | 1.366 (n = 23) | 0,5994 | 0,3509-0,8478 | 0,4327 |
| MMP 2 | 626,7 (n = 7) | 7.664 (n = 23) | 0,6460 | 0,4186-0,8733 | 0,2492 |
| TIMP 1 | 8.598 (n = 7) | 9.428 (n = 23) | 0,5652 | 0,3276-0,8029 | 0,6067 |
| TIMP 2 | 10.789 (n = 7) | 21.174 (n = 23) | 0,6398 | 0,3894-0,8901 | 0,2699 |
| TIMP 3 | 672,0 (n = 7) | 689,0 (n = 23) | 0,5155 | 0,2810-0,7500 | 0,9024 |
| TIMP 4 | 1.085 (n = 7) | 838,0 (n = 23) | 0,6832 | 0,4276-0,9389 | 0,1480 |

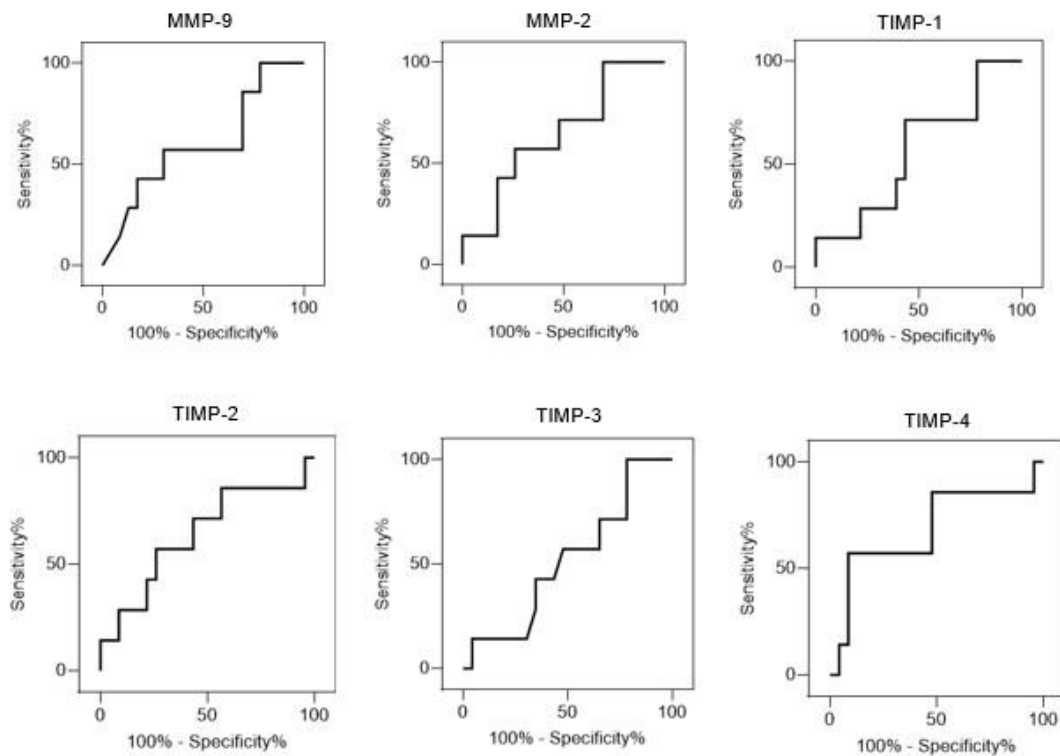
*Curva ROC

Fonte: Elaboração própria.

Os dados mostram que as variáveis não apresentam diferenças significativas na capacidade discriminativa entre os grupos. Isso sugere que esses biomarcadores não oferecem uma distinção efetiva entre pacientes qSOFA positivo/SOFA negativo e qSOFA negativo/SOFA positivo.

A Figura 17 apresenta a curva ROC comparando as concentrações plasmáticas de MMPs e TIMPs com os escores qSOFA e SOFA.

Figura 17 – Curva ROC para avaliação do desempenho dos níveis plasmáticos das metaloproteinases de matriz e de seus inibidores de pacientes infectados comparados aos escores qSOFA e SOFA. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021



Fonte: Elaboração própria.

A Tabela 23 apresenta a análise estatística da Área sob a curva ROC relacionada às MMPs e TIMPs, comparando pacientes infectados e não infectados.

Tabela 23 – Área sob a curva ROC das concentrações plasmáticas das metaloproteinases de matriz e de seus inibidores em pacientes não infectados e infectados. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021

| Variável | Não infectado (mediana) | Infectado (mediana) | Área sob a curva | Intervalo de confiança | p valor* |
|----------|-------------------------|---------------------|------------------|------------------------|----------|
| MMP 9 | 3196 (n = 10) | 1411 (n = 60) | 0,7900 | 0,6787-0,9013 | 0,0035 |
| MMP 2 | 32.385 (n = 10) | 13.021 (n = 60) | 0,9117 | 0,8430-0,9804 | < 0,0001 |
| TIMP 1 | 10.317 (n = 10) | 8890 (n = 59) | 0,5136 | 0,3183-0,7088 | 0,8915 |
| TIMP 2 | 24.739 (n = 10) | 20.891 (n = 60) | 0,5500 | 0,3653-0,7347 | 0,6146 |
| TIMP 3 | 901,1 (n = 10) | 654,8 (n = 60) | 0,5833 | 0,3665-0,8002 | 0,4014 |
| TIMP 4 | 591,4 (n = 10) | 820,5 (n = 60) | 0,5767 | 0,3703-0,7830 | 0,4401 |

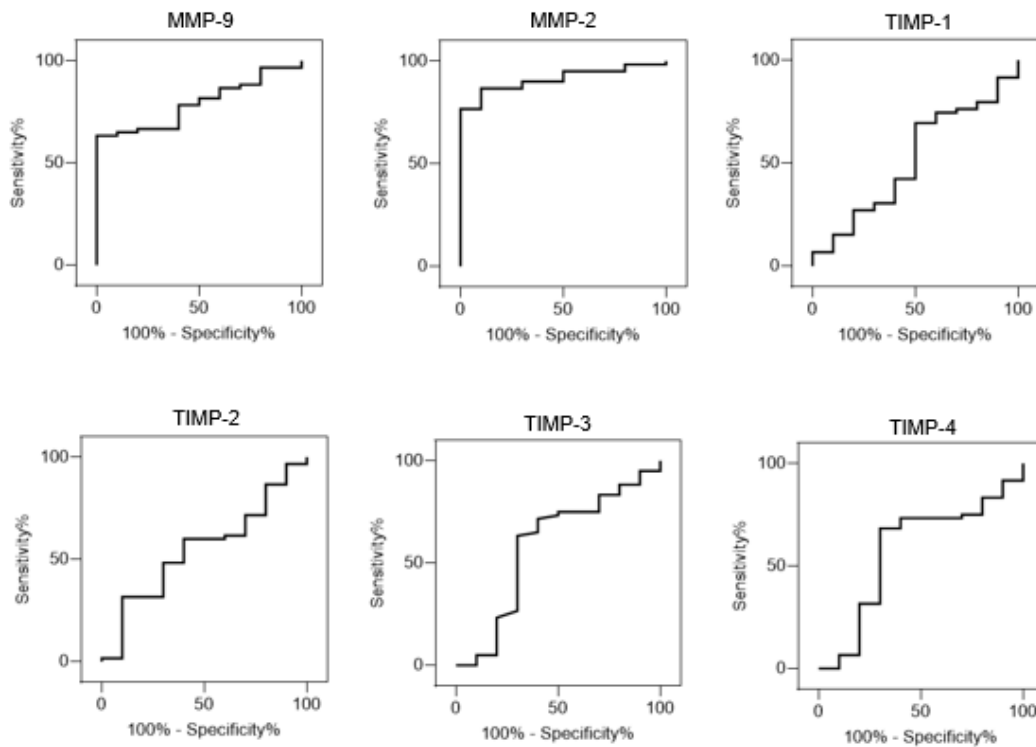
*Curva ROC

Fonte: Elaboração própria.

As MMP-9 e MMP-2 mostram uma boa capacidade discriminativa entre pacientes infectados e não infectados, exibindo AUCs de 0,7900 e 0,9117, respectivamente. Já as TIMPs não demonstram eficácia para discriminar infectados e não infectados.

A Figura 18 apresenta a curva ROC que compara as concentrações de MMPs e TIMPs em indivíduos não infectados e infectados.

Figura 18 – Curva ROC para avaliação do desempenho dos níveis plasmáticos das metaloproteinases de matriz e de seus inibidores em pacientes não infectados comparados aos infectados. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2020-2021



Fonte: Elaboração própria.

A sepse é um conceito amplo, caracterizando-se por um processo parcialmente elucidado. Essa condição é multifacetada, transcendendo uma simples resposta inflamatória sistêmica ou um distúrbio imunológico isolado. Ela implica uma série de alterações complexas na funcionalidade de vários órgãos, culminando em disfunção orgânica (HUANG; CAI; SU, 2019). O foco de infecção na sepse varia de acordo com o contexto clínico e é essencial para o entendimento da sua origem e para seu tratamento.

Este estudo identificou a ferida operatória como o foco infeccioso predominante, presente em 34 (22,4%) pacientes da amostra. Da mesma forma, entre os pacientes com SOFA positivo, a infecção em ferida operatória ocorreu em oito (18%) deles. Esses achados são divergentes dos estudos de Xie et al. (2020) sobre sepse em UTIs, na China, e de Markovic et al. (2019) sobre infecções adquiridas na comunidade, nas Ilhas Faroé. Ambos identificaram o trato respiratório inferior como o foco de infecção mais comum.

Estudos recentes nos EUA têm concentrado esforços para identificar fatores que aumentam o risco de sepse, destacando, especialmente, doenças crônicas como diabetes e hipertensão. Uma revisão abrangente de estudos publicados de 1990 a 2022 ressaltou que o envelhecimento e a presença de comorbidades, como as mencionadas, elevam significativamente o risco de sepse, uma vez que essas doenças contribuem para disfunção endotelial e para estados hiperinflamatórios (AHLBERG et al., 2023).

A hipertensão arterial sistêmica e o *Diabetes mellitus* foram as comorbidades de maior evidência tanto na coorte de pacientes inclusos neste estudo quanto no grupo de pacientes com qSOFA e SOFA positivos. Sepse, envelhecimento e doenças crônicas compartilham traços comuns de disfunção endotelial (DE). Durante a infecção, uma nova DE pode se desenvolver em pacientes com DE preexistente, potencialmente causando falência de órgãos e levando à sepse (BERMEJO-MARTIN et al., 2018).

O reconhecimento de pacientes sépticos permanece complexo, especialmente porque a infecção subjacente à sepse, frequentemente, não é confirmada por meio de testes microbiológicos no início do tratamento. De fato, a presença de uma cultura positiva é evidenciada em apenas 30% a 40% dos casos diagnosticados com sepse (SINGER et al., 2016). Este estudo mostrou que as bactérias gram-negativas foram os agentes patogênicos mais frequentemente

detectados, superando em incidência as bactérias gram-positivas.

A revisão conduzida por Grondman et al. (2020) constatou que a maioria dos casos de sepse é desencadeada por bactérias gram-negativas. Observou-se, também, uma proporção muito baixa de sepse de origem viral, representando menos de 5% dos casos. Especificamente em zonas tropicais, os vírus mais comumente ligados à sepse são os diversos sorotipos de gripe e o vírus da dengue, ambos com potencial de provocar epidemias sazonais. Adicionalmente, destacou-se a *Candida albicans* como o patógeno fúngico mais prevalente na sepse, notório por estar associado a taxas elevadas de mortalidade.

Um estudo retrospectivo em um hospital de oncologia iraniano, entre seus objetivos, investigou infecções bacterianas multirresistentes da corrente sanguínea em adultos com câncer. Entre as 2.393 hemoculturas analisadas, 414 apresentaram resultados positivos, sendo a maioria causada por bactérias gram-negativas. A taxa de mortalidade foi de 21,5%, notando-se disparidades significativas entre as infecções causadas por bactérias gram-negativas e gram-positivas (AMANATI et al., 2021). Esses achados estão em consonância com este estudo.

A elevada incidência de infecções bacterianas multirresistentes identificada no estudo de Amanati et al. (2021) ilustra os desafios abordados na revisão de Uddin et al. (2021). Essa revisão analisa a história dos antibióticos, destacando sua trajetória, desde um marco revolucionário na medicina até a problemática atual da resistência antimicrobiana global. Esse fenômeno, agravado pelo uso excessivo e inadequado de antibióticos, por diagnósticos imprecisos e por práticas de prescrição deficientes, tem levado a um aumento de infecções resistentes e mortais. O estudo enfatiza a urgência de novas estratégias terapêuticas e preventivas, além de melhorias nas práticas de saúde e de higiene para combater esse problema em escalada.

Este estudo mostrou uma maior utilização no uso de quinolonas durante o período de internação dos pacientes. Em um contexto mais amplo, uma análise do consumo de quinolonas em 30 países europeus, ao longo de duas décadas, mostrou variações significativas no uso entre diferentes nações. A Bulgária registrou o maior consumo em 2017, enquanto a Noruega teve a menor utilização. Mais de 50% do consumo em vários países era de quinolonas de segunda geração. Além disso, houve um aumento na variação sazonal e no uso proporcional de quinolonas de terceira geração, particularmente no tratamento de infecções respiratórias (ADRIAENSSENS

et al., 2021).

Ao analisar os critérios clínicos, a avaliação de desempenho do escore qSOFA identificou limitações na sua sensibilidade. Observou-se que, dos 31 pacientes com escore qSOFA positivo, doze (39%) tiveram os escores qSOFA e SOFA positivos simultaneamente. É importante destacar, também, que 23 (18%) pacientes tiveram o SOFA positivo com um qSOFA negativo. Esses dados sugerem que, em certos pacientes com disfunção orgânica, os sinais clínicos iniciais identificados pelo qSOFA podem não estar presentes. Essa situação pode ser mais comum em casos em que a disfunção orgânica se manifesta sem os sintomas característicos da sepse.

A discussão sobre a eficácia do escore qSOFA na detecção precoce da sepse é enriquecida ao se compararem dois estudos prospectivos realizados em contextos diferentes, como demonstram os estudos de Luo et al. (2019), em Pequim, e de Machado et al. (2020), no Brasil. No estudo de Luo e colaboradores (2019), dos 122 pacientes com sepse e qSOFA positivo, 64 (53%) satisfizeram simultaneamente os critérios qSOFA e SOFA. Em 15 pacientes (12%), o qSOFA foi positivo 3 dias antes dos critérios de sepse, enquanto, em 43 pacientes (35%), os critérios de sepse antecederam o qSOFA por 4 dias.

O escore SIRS mostrou-se altamente sensível, mas pouco específico, ao contrário do qSOFA, que foi específico, porém pouco sensível. Essa especificidade, no entanto, não garantiu uma detecção eficaz precoce da sepse, levantando dúvidas sobre a eficiência do qSOFA como ferramenta de triagem. Por outro lado, o estudo multicêntrico de Machado et al. (2020) abrangendo 76 hospitais, no Brasil, avaliou a eficácia do qSOFA em duas coortes de pacientes distintas de pacientes de emergência e de enfermaria.

A coorte 1 compreendia pacientes suspeitos de infecção sem disfunção orgânica ou sepse, enquanto a coorte 2 incluía pacientes com sepse. Observou-se que 78,3% dos pacientes da coorte 1 e 62,3% da coorte 2 tinham uma pontuação qSOFA menor ou igual a 1. A baixa sensibilidade do qSOFA na previsão de mortalidade, destacada neste estudo, aponta para as limitações da ferramenta como único método de triagem, com risco de perda de casos graves (MACHADO et al., 2020).

Uma análise conjunta desses dois estudos indica que o qSOFA, apesar de sua especificidade, possui uma sensibilidade restrita, o que pode resultar em atrasos no diagnóstico e no tratamento da sepse, elevando o risco de mortalidade. Essa

constatação enfatiza a importância de se considerarem abordagens alternativas ou complementares na identificação precoce da sepse, apontando para a necessidade de um equilíbrio entre sensibilidade e especificidade nas ferramentas de triagem para sepse.

Estudos de coorte retrospectivos também apresentaram resultados semelhantes aos artigos citados. O estudo de Tian et al. (2019) avaliou a precisão do qSOFA no diagnóstico de Sepse-3 na China. Eles revisaram registros de 1.716 pacientes, categorizando-os em quatro grupos, com base na presença ou na ausência de qSOFA e de sepse. Descobriram que o qSOFA tinha sensibilidade de 50,2% e especificidade de 78,1%, sendo eficaz para identificar pacientes com alto risco de mortalidade, mesmo que não fossem diagnosticados com sepse.

Svingel et al. (2022) compararam a precisão do qSOFA com um sistema de alerta precoce (EWS) em 97.332 pacientes, na Dinamarca, para prever admissão na UTI ou morte em dois dias. Constatou-se que o qSOFA era menos sensível, porém mais específico que o EWS. Concluíram que o qSOFA não deveria substituir o EWS para todos os pacientes hospitalizados. Os dois estudos ampliam a compreensão sobre a utilidade e as limitações do qSOFA no manejo de pacientes com potencial risco de sepse e de outras condições críticas.

Em relação aos marcadores imunológicos, as citocinas são vitais na regulação da inflamação, estimulando a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais. Essas moléculas facilitam a ligação dos leucócitos ao endotélio, marcando o início do processo inflamatório. Adicionalmente, as metaloproteinases de matriz atuam como moduladores locais essenciais da inflamação nesse contexto (MOSEVOLL et al., 2018).

No âmbito desses biomarcadores, níveis mais elevados podem indicar uma resposta imunológica mais intensa, possivelmente associada a uma evolução clínica desfavorável. Neste estudo, uma análise detalhada revelou que a maioria das citocinas exibiu um valor preditivo moderado em relação aos escores qSOFA e SOFA. Contudo, destacou-se a importância e o potencial de várias citocinas de diferenciar o processo infeccioso.

Estudos de coorte adicionais corroboraram a ideia de que certas citocinas servem como marcadores diagnósticos eficazes para infecção. Essas pesquisas perceberam, também, que a utilização combinada desses biomarcadores pode melhorar significativamente a precisão do diagnóstico, potencializando a identificação

precoce e o tratamento eficaz das infecções (IBÁÑEZ-PRADA et al., 2023; WANG et al., 2020).

Um estudo prospectivo multicêntrico conduzido no Japão investigou a capacidade preditiva de biomarcadores para identificar precocemente a disfunção múltipla de órgãos em adultos com escore SIRS positivo nas unidades de pronto-socorro ou na UTI. A coleta ocorreu em três momentos: 6 horas após a admissão (Dia 0), na manhã seguinte (Dia 1) e na manhã do Dia 2. Destacou-se que a IL-6 foi o biomarcador mais preciso para a previsão precoce de disfunção múltipla de órgãos (AUC: 0,790) (ISHIKAWA et al., 2021). Os resultados do presente estudo corroboram a importância da IL-6, evidenciando-a como uma das citocinas capazes de detectar infecção e de identificar, desde a admissão, os pacientes que evoluíram para sepse (SOFA positivo). É pertinente observar que o estudo de Ishikawa et al. (2021) envolveu 161 pacientes, dos quais 83 apresentavam $qSOFA \geq 2$ desde a admissão.

Paralelamente, um estudo unicêntrico coreano, realizado por Jekarl et al. (2019), analisou citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento com o objetivo de identificar sua associação com a disfunção orgânica e a desregulação imunológica. Foram recrutados um total de 160 pacientes, sendo 80 diagnosticados com sepse e admitidos na UTI por meio do departamento de emergência e um grupo controle com 80 indivíduos saudáveis. A comparação entre os grupos controle e sepse revelou diferenças estatisticamente significativas em uma variedade de citocinas, incluindo IFN- γ , IL-1 α , IL-4, IL-5, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-31, TNF- β , MCP-1, MIP-1 α , Eotaxina, IP-10, FGF basic, PDGF-bb, VEGF-A, VEGF-D.

No estudo de Jekarl et al. (2019), foi constatado, também, um aumento na concentração da maioria das citocinas no grupo de pacientes com sepse, exceto o Fator de Crescimento Epidérmico (EGF), que teve níveis mais baixos em comparação ao grupo controle. As concentrações de IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-15 e CCL11 apresentaram correlações estatisticamente significativas com o escore SOFA. A análise multivariada mostrou idade, escore SOFA e EGF como preditores de prognóstico independentes e estatisticamente significativos.

Os dois estudos em questão avaliaram as citocinas em pacientes com escores $qSOFA$ e SOFA positivos no momento de sua inclusão no estudo. Entretanto, eles não realizaram uma comparação dos níveis de citocinas entre pacientes infectados com escores $qSOFA$ e SOFA negativos e aqueles com escores positivos.

Essa abordagem limitou a possibilidade de se avaliar a progressão clínica dos pacientes e de se compararem os níveis de biomarcadores ao longo do tempo, considerando os diferentes momentos do curso da doença.

Esta pesquisa identificou que a citocina FGF basic exibiu uma diferença estatística significativa e um valor preditivo notável para a condição de infecção. Além disso, registrou-se um valor de p inferior a 0,0001 quando o escore qSOFA tornou-se positivo, o que foi corroborado por um resultado positivo na soma dos postos no teste de Wilcoxon. Outrossim, essa citocina demonstrou eficácia em diferenciar pacientes qSOFA positivo/SOFA negativo e aqueles com SOFA positivo/qSOFA negativo.

O FGF basic ou FGF-2 é um membro essencial da família dos fatores de crescimento fibroblásticos. Além de influenciar o crescimento e a motilidade celular, ele regula a produção de mediadores inflamatórios e de componentes da matriz extracelular. Essencial nas respostas inflamatórias, angiogênese e cicatrização, o FGF basic requer mais estudos clínicos para esclarecer seu valor prognóstico e seus mecanismos na sepse com base em amostras humanas (PAN et al., 2020).

Notavelmente, o FGF basic também foi enfatizado em um estudo recente de randomização mendeliana conduzido por Lin, Mao e He (2023), que teve como objetivo explorar a ligação causal entre citocinas circulantes e sepse. Esses pesquisadores, utilizando dados genéticos, investigaram essa relação em pessoas de ascendência europeia e demonstraram uma associação estatisticamente significativa e causal entre os níveis geneticamente preditos de RANTES, FGF basic e fator de crescimento do nervo beta (β -NGF) e o risco de sepse. Esses achados são de grande relevância, pois fornecem evidências inovadoras sobre o envolvimento do FGF basic, bem como de outras citocinas, na patogênese da sepse.

Em todas as análises realizadas neste estudo, as citocinas IL-10 e VEGF não mostraram nenhuma diferença estatística significativa. A VEGF desempenha um papel fundamental no desenvolvimento vascular, promovendo a formação de novos vasos sanguíneos. Sua produção excessiva está relacionada à ocorrência de inflamação aguda. No contexto da sepse, a família de fatores VEGF é crucial na regulação da permeabilidade dos vasos sanguíneos, embora os mecanismos exatos por trás desse processo ainda não sejam totalmente entendidos (XUE et al., 2022).

Uma pesquisa retrospectiva conduzida em um pronto-socorro na cidade de Xangai teve como objetivo avaliar o valor diagnóstico de biomarcadores. Para isso, compararam-se os perfis de proteínas plasmáticas, de citocinas e de marcadores

funcionais endoteliais entre três grupos: controles saudáveis, pacientes com SIRS e pacientes sépticos. O marcador VEGF, por sua vez, não apresentou diferenças estatísticas significativas entre os grupos (XUE et al., 2022). Esses resultados assemelham-se aos encontrados neste estudo.

A IL-10 é uma importante citocina anti-inflamatória, possuindo propriedades imunomoduladoras significativas ao inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias. Essa citocina está envolvida na fisiopatologia de várias doenças autoimunes. No presente trabalho, observa-se uma discrepância com os achados dos estudos de Potjo et al. (2019), conduzido em um hospital acadêmico na África do Sul, e de Zhang et al. (2022), realizado em um hospital universitário na China.

As duas pesquisas se concentraram na avaliação diagnóstica de biomarcadores. Potjo et al. (2019) identificaram a IL-10 como o biomarcador mais eficiente na diferenciação de casos de sepse. Zhang et al. (2022) descobriram que a combinação da IL-10 com outras citocinas proporciona um valor diagnóstico e benefício clínico superiores em comparação aos testes isolados, ultrapassando os indicadores laboratoriais padrão na identificação de infecção.

Relativamente às MMP-9 e MMP-2, os resultados mostraram que são marcadores significativos na resposta à infecção, com níveis medianos mais baixos em pacientes infectados. Ambas foram eficazes na distinção entre pacientes infectados e não infectados, com AUCs de 0,7900 para MMP-9 e 0,9117 para MMP-2. Além disso, as MMPs conseguiram diferenciar pacientes não infectados daqueles com escores qSOFA e SOFA positivos ou negativos.

Os estudos evidenciam a relevância das MMPs em distintos contextos de infecções, alinhando-se com as descobertas presentes neste trabalho. Na pesquisa de Chang e NGuyen (2021), a desregulação das MMPs, com ênfase na MMP-9, é identificada como um fator crítico na patogênese das úlceras do pé diabético infectadas, influenciando negativamente o processo de cicatrização. Por outro lado, Kathamuthu et al. (2020) destacam as MMPs e seus inibidores como biomarcadores eficazes para diferenciar a tuberculose pulmonar da extrapulmonar, demonstrando a diversidade na expressão dessas proteínas em variadas condições de saúde.

García-López e colaboradores (2023) apontam para a superexpressão das MMP-2 e MMP-9 em casos de ceratite infecciosa, um fator-chave na degradação do colágeno corneano, ressaltando o papel significativo das MMPs no desenvolvimento de infecções em tecidos específicos. Esses estudos, coletivamente, ilustram a

diversidade e a importância das MMPs na patologia de doenças infecciosas, abrindo caminho para terapias mais direcionadas. No que diz respeito às TIMPs, não foi observada nenhuma diferença estatística significativa nas análises conduzidas.

Um estudo multicêntrico, prospectivo e analítico conduzido na Colômbia, com 289 pacientes com sepse e choque séptico, investigou a eficácia das MMPs e de seus inibidores na previsão da mortalidade em sepse. Foram analisadas amostras de sangue para medir TIMP-1, TIMP-2, MMP-2 e MMP-9, além das razões MMP-9/TIMP-1 e MMP-2/TIMP-2. Concluiu-se que nenhum desses biomarcadores apresentou um valor preditivo significativo para a mortalidade (SERRANO-GOMEZ et al., 2020). É importante ressaltar que a falta de uma análise temporal dos biomarcadores, considerada uma limitação significativa, dada a natureza dinâmica da sepse, afeta a validade dos resultados.

Jordakieva e sua equipe (2021) realizaram uma pesquisa, em Viena, com 120 pacientes graves na UTI, analisando os níveis de MMP-2, MMP-9 e de seus inibidores TIMP-1 e TIMP-2 no momento da admissão. Os pacientes foram divididos em subgrupos: doenças cardíacas, insuficiência respiratória e sepse. Amostras de sangue foram coletadas dentro das primeiras 12 horas após a admissão na UTI. Eles descobriram que níveis mais baixos de MMP-9 e de TIMP-1 estão associados à sobrevivência e que altos níveis desses marcadores indicam maior risco de mortalidade em 30 dias, especialmente em pacientes cardíacos. Não houve associação significativa entre MMP-2, TIMP-2 e mortalidade. O estudo se limitou a avaliar os níveis de MMP e de TIMP em um único momento, durante a fase crítica de admissão na UTI, sem explorar as tendências a longo prazo.

A abordagem terapêutica da sepse, conforme ilustrado por pesquisas como a de Xue et al. (2022), está evoluindo para além do tratamento antimicrobiano convencional. Reconhece-se, cada vez mais, a importância de se corrigir a resposta imunológica desregulada, um elemento fundamental na patobiologia do choque séptico. Essa perspectiva amplia o escopo do tratamento da sepse, enfatizando a necessidade de intervenções que modulam a resposta imune, trazendo benefícios significativos para a saúde dos pacientes afetados.

Este estudo se destaca por seu caráter prospectivo, que minimiza as limitações comumente encontradas em desenhos retrospectivos, como a escassez de dados. Essa metodologia assegura uma coleta de dados mais precisa e confiável. Além disso, a comparação das concentrações de biomarcadores entre um grupo de

indivíduos saudáveis e um de pacientes infectados oferece uma avaliação mais robusta do papel desses marcadores em diferentes cenários clínicos.

Outro ponto forte deste estudo é a avaliação temporal dos biomarcadores, considerando o momento em que os escores qSOFA e SOFA se tornam positivos. Essa abordagem permite entender as alterações dos biomarcadores em resposta à infecção, como também acompanhar a evolução clínica dos pacientes de forma mais detalhada e dinâmica. A interpretação dos resultados deve considerar as limitações deste estudo, como o tamanho da amostra e a heterogeneidade dos pacientes, abrangendo os diferentes perfis clínicos e as possíveis variáveis não controladas.

Este trabalho concluiu que citocinas como Eotaxina, FGF basic, IFN- γ , IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IP-10, MCP-1, MIP-1a, MIP-1b, PDGF-bb, RANTES, TNF- α , com as metaloproteinases de matriz MMP-9 e MMP-2, são biomarcadores significativos na identificação de infecção em pacientes fora da UTI.

A IL-4 foi a única citocina capaz de diferenciar significativamente pacientes com qSOFA positivo e negativo. As citocinas como G-CSF, IFN- γ , IL-1ra, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, MIP-1a, e MIP-1b mostraram ser eficientes em identificar, desde a admissão, os pacientes que evoluíram para sepse (SOFA positivo) daqueles que não evoluíram (SOFA negativo), com valores medianos mais elevados no primeiro grupo.

Adicionalmente, na comparação entre indivíduos não infectados e pacientes com SOFA positivo e SOFA negativo na admissão, as citocinas G-CSF, IFN- γ , IL-8, IL-1ra, MIP-1a e MIP-1b também foram eficazes na distinção de pacientes que desenvolveram sepse (SOFA positivo) dos que não desenvolveram (SOFA negativo).

Algumas citocinas, como FGF basic, IFN- γ , IL-1ra, IL-8 e MIP-1a, demonstraram eficácia na diferenciação entre grupos com qSOFA positivo/SOFA negativo e SOFA positivo/qSOFA negativo. O FGF basic e a IL-9 foram úteis em detectar o momento em que o qSOFA se tornou positivo. No entanto, nenhuma citocina foi capaz de identificar o momento em que o escore SOFA atingiu a positividade.

As MMP-9 e MMP-2 são biomarcadores eficazes na distinção entre pacientes infectados e não infectados. Contudo, as TIMP1, -2, -3, -4 não apresentam diferenças significativas entre esses grupos. As MMPs se mostraram eficientes na distinção entre pacientes não infectados e pacientes infectados com qSOFA positivo e negativo e também foram efetivas na diferenciação entre pacientes não infectados e aqueles com escore SOFA positivo e negativo.

Os marcadores MMPs e TIMPs não foram capazes de distinguir os pacientes com qSOFA positivo/SOFA negativo daqueles com qSOFA negativo/SOFA positivo. Nenhuma MMP ou TIMP conseguiu diferenciar pacientes com qSOFA positivo dos com qSOFA negativo, assim como não diferenciaram pacientes com SOFA positivo daqueles com SOFA negativo. Os níveis de MMPs e TIMPs se mantiveram estáveis ao longo do tempo, desde a admissão até o momento em que o escore SOFA se tornou positivo, indicando que eles não são eficazes para identificar sepse.

REFERÊNCIAS¹

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (NBR 6023)

- ADRIAENSSENS, N. *et al.* Consumption of quinolones in the community, European Union/European Economic Area, 1997-2017. **J. Antimicrob. Chemother.**, [s.l.], v. 76, n. (Suppl 2), p. ii37–ii44, 2021.
- AHLBERG, C. D. *et al.* Linking sepsis with chronic arterial hypertension, *diabetes mellitus*, and socioeconomic factors in the United States: A scoping review. **Journal of Critical Care**, [s.l.], v. 77, e. 154324, 2023.
- ALMEIDA, L. G. N. *et al.* Matrix metalloproteinases: from molecular mechanisms to physiology, pathophysiology, and pharmacology. **Pharmacological Reviews**, [s.l.], v. 74, n. 3, p. 714-770, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000349>.
- ALMEIDA, N. R. C. *et al.* Analysis of trends in sepsis mortality in Brazil and by regions from 2010 to 2019. **Revista de Saúde Pública**, [s.l.], v. 56, p. 25, 2022. DOI: 10.11606/s1518-8787.2022056003789. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/197372>. Acesso em: 20 dez. 2023.
- AMANATI, A. *et al.* Bloodstream infections in adult patients with malignancy, epidemiology, microbiology, and risk factors associated with mortality and multi-drug resistance. **BMC Infectious Diseases**, [s.l.], n. 636, 2021.
- APRIL, M. D. *et al.* Sepsis clinical criteria in emergency department patients admitted to an intensive care unit: an external validation study of quick sequential organ failure assessment. **J. Emerg. Med.**, [s.l.], v. 52, n. 5, p. 622-631, 2017.
- BARRETO, M. F. C. *et al.* Sepsis in a university hospital: a prospective study for the cost analysis of patients' hospitalization. **Rev. Esc. Enferm. USP**, [s.l.], v. 50, n. 2, p. 299-305, 2016.
- BERMEJO-MARTIN, J. F. *et al.* Shared features of endothelial dysfunction between sepsis and its preceding risk factors (aging and chronic disease). **J. Clin. Med**, [s.l.], v. 7, n. 11, p. 400, 2018.
- BONE, R. C. *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. **Chest Journal**, [s.l.], v. 101, n. 6, p. 1644-55, 1992.
- BORGUEZAM, C. B. *et al.* Protocolo clínico gerenciado: impacto da implementação nos indicadores de qualidade do tratamento da sepse. **Rev. Bras. Enferm.**, [s.l.], v. 74, n. 2, 2021.
- BRABRAND, M.; HAVSHOJ, U.; GRAHAM, C. A. Validation of the qSOFA score for identification of septic patients: a retrospective study. **Eur. J. Intern. Med.**, [s.l.], v. 36, n. esp., p. 35-36, 2016.
- BREEN, S. J.; REES, S. Barriers to implementing the sepsis six guidelines in an acute hospital setting. **Br. J. Nurs.**, [s.l.], v. 27, n. 9, p. 473-478, 2018.

- BREW, K; DINAKARPANDIAN, D; NAGASE, H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. **Biochim. Biophys. Acta**, [s.l.], v. 1477, n. 1-2, p. 267-283, 2000.
- CABRA-PACHECO, G. A. *et al.* Os papéis das metaloproteinases de matriz e seus inibidores em doenças humanas. **Int. J. Mol. Sci.**, [s.l.], v. 21, p. 9739, 2020.
- CHANG, M.; NGUYEN, T. T. Strategy for treatment of infected diabetic foot ulcers. **Acc. Chem. Res.**, [s.l.], v. 54, n. 5, p.1080-1093, 2021.
- CHOPRA, S; OVERALL, C. M.; DUFOUR, A. Matrix metalloproteinases in the CNS: interferons get nervous. **Cell. Mol. Life Sci.**, [s.l.], v. 76, p. 3083-3095, 2019.
- DOGANYIGIT, Z.; EROGLU, E.; AKYUZ, E. Inflammatory mediators of cytokines and chemokines in sepsis: from bench to bedside. **Hum. Exp. Toxicol.**, [s.l.], v. 41, 2022.
- DUQUE, G. A.; DESCOTEAUX, A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. **Front. Immunol.**, [s.l.], n. 5, p. 491, 2014.
- EVANS, L. *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. **Critical Care Medicine**, [s.l.], v. 49, n. 11, p. e1063-e1143, November 2021.
- FLEISCHMANN, C.; SCHERAG, A; ADHIKARIO, N. K. J. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, [s.l.], v. 193, n. 3, p. 259-72, 2016.
- GADREY, S.M. *et al.* The relationship between acuity of organ failure and predictive validity of Sepsis-3 criteria. **Crit. Care Explor.**, [s.l.], v. 2, n. 10, p. e0199, 2020.
- GARCÍA-LÓPEZ, C. *et al.* The role of matrix metalloproteinases in infectious corneal ulcers. **Survey of Ophthalmology**, [s.l.], v. 68, n. 5, p. 929-939, 2023.
- GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E. J. *et al.* Validation of the new Sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification. **Clin. Microbiol. Infect.**, [s.l.], v. 23, n. 2, p. 104-109, 2017.
- GOULART, L. S. *et al.* Os enfermeiros estão atualizados para o manejo adequado do paciente com sepse? **Esc. Anna Nery**, [s.l.], v. 23, n. 4, 2019.
- GRONDMAN, I.; PIRVU, A.; RIZA, A.; IOANA, M.; NETEA, M. G. Biomarkers of inflammation and the etiology of sepsis. **Biochemical Society Transactions**, [s.l.], v. 48, n. 1, p. 1-14, 2020.
- HUANG, M.; CAI, S.; SU, J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets. **Int. J. Mol. Sci.**, [s.l.], v. 20, n. 21, p. 5376, 2019.
- IBÁÑEZ-PRADA, E. D. *et al.* Comparison of systemic inflammatory profiles in COVID-19 and community-acquired pneumonia patients: a prospective cohort study. **Respir. Res.**, [s.l.], v. 24, n. 1, p. 60, 2023.

INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE. **Morte por infecção é duas vezes maior na rede pública do que na privada.** [S.l.]: [s.n.], 2019. Disponível em: <https://ilas.org.br/interacao/?p=357>. Acesso em: 06 nov. 2019.

INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE. Programa de melhoria de qualidade. Protocolos gerenciados de sepse. **Relatório nacional.** Ano de referência – 2022. [S.l.]: [s.n.], 2022. Disponível em: <https://ilas.org.br/wp-content/uploads/2023/02/Relatorio-Nacional-ILAS-2022.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2023.

ISHIKAWA, S. *et al.* Risk prediction of biomarkers for early multiple organ dysfunction in critically ill patients. **BMC Emerg. Med.**, [s.l.], v. 21, n. 1, p. 132, 2021.

JEKARL, D. W. *et al.* Diagnosis and prognosis of sepsis based on use of cytokines, chemokines, and growth factors. **Disease Markers**, [s.l.], n. 2019, p.1089107, 2019.

JONES, T. K. *et al.* Elevated plasma levels of matrix metalloproteinase-3 and tissue-inhibitor of matrix metalloproteinases-1 associate with organ dysfunction and mortality in sepsis. **Shock**, [s.l.], v. 57, n. 1, p. 41-47, 2022.

JORDAKIEVA, G. *et al.* Plasma MMP-9 and TIMP-1 levels on ICU admission are associated with 30-day survival. **Wiener Klinische Wochenschrift**, [s.l.], v. 133, n. 3, p. 86-95, 2021.

JÚNIOR E. A. *et al.* Incidência de sepse nosocomial em adultos de uma unidade de terapia intensiva, Tubarão (SC), em 2013. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, [s.l.], v. 46, n. 4, p. 17-26, 2017.

KATHAMUTHU, G. R. *et al.* Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases are potential biomarkers of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. **Front. Immunol.**, [s.l.], v. 11, n. 419, 2020.

KEMPKER, J. A.; WANG, H. E.; MARTIN, G. S. Sepsis is a preventable public health problem. **Crit. Care**, [s.l.], v. 22, n. esp., p. 116, 2018.

LANÇONI, A. M.; FILHO, L. F. O.; OLIVEIRA, M. L. C. Sepse em unidade de terapia intensiva. **Research, Society and Development**, [s.l.], v. 11, n. 6, p. 21511629035, 2022.

LEVY, M. M. *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Intensive Care Med.**, v. 29, n. 4, p. 530-8, 2003.

LIN, S.; MAO, X.; HE, W. Causal association of circulating cytokines with sepsis: a Mendelian randomization study. **Front. Immunol.**, [s.l.], v. 14, n.1281845, 2023.

LIU, G. *et al.* Point-of-care detection of cytokines in cytokine storm management and beyond: significance and challenges. **View**, Beijing, v. 2, n. 4, p. 20210003, 2021.

- LUO, J. *et al.* Usefulness of qSOFA and SIRS scores for detection of incipient sepsis in general ward patients. A prospective cohort study. **Journal of Critical Care**, [s.l.], v. 51, p. 13-18, 2019.
- MÁCA, J. *et al.* A new definition of sepsis (Sepsis-3) – Aims, advantages, and controversies. **Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.**, [s.l.], v. 67, n. 1, p. 36-43, 2018.
- MACHADO, F. R. *et al.* The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. **Lancet Infect. Dis.**, [s.l.], v. 17, n. 11, p.1180-1189, 2017.
- MACHADO, F. R. *et al.* Predictive accuracy of the quick sepsis-related organ failure assessment score in Brazil. A prospective multicenter study. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, [s.l.], v. 201, n. 7, p. 789-798, 2020.
- MAK, M. H. W. *et al.* A prospective validation of Sepsis-3 guidelines in acute hepatobiliary sepsis: qSOFA lacks sensitivity and SIRS criteria lacks specificity (Cohort Study). **Int. J. Surg.**, [s.l.], v. 72, p. 71-77, 2019.
- MARKOVIC, M. T. *et al.* Focus of infection and microbiological etiology in community-acquired infections in hospitalized adult patients in the Faroe Islands. **BMC Infect. Dis.**, [s.l.], v. 19, n. 1, p. 16, 2019.
- MASCIANTONIO, M. G. *et al.* The balance between metalloproteinases and TIMPs: Critical regulator of microvascular endothelial cell function in health and disease. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, [s.l.], v.147, p.101-131, 2017.
- MATSUMOTO, H. *et al.* The clinical importance of a cytokine network in the acute phase of sepsis. **Sci. Rep.**, [s.l.], n. 8, p. 13995, 2018.
- MEARELLI, F. *et al.* Derivation and validation of a biomarker-based clinical algorithm to rule out sepsis from noninfectious systemic inflammatory response syndrome at emergency department admission: a multicenter prospective study. **Crit. Care Med.**, [s.l.], v. 46, n. 9, p. 1421-1429, 2018.
- MIRANDA, A. P.; SILVA, J. R.; DUARTE, M. G. L. The knowledge of the nurse in the sepsis protocol in an emergency service of a big public hospital. **Revista Nursing**, [s.l.], v. 22, n. 251, p. 2834-2838, 2019.
- MORELLO, L. G. *et al.* Avaliação das características clínicas e epidemiológicas de pacientes com e sem sepse nas unidades de terapia intensiva de um hospital terciário. **Einstein**, [s.l.], v. 17, n. 2, 2019.
- MOSEVOLL, K. A. *et al.* Inflammatory mediator profiles differ in sepsis patients with and without bacteremia. **Imunol. frontal**, [s.l.], v. 9, p. 691, 2018.
- NORITOMI, D. T. *et al.* Implementation of a multifaceted sepsis education program in an emerging country setting: clinical outcomes and cost-effectiveness in a long-term follow-up study. **Intensive Care Med.**, [s.l.], v. 40, n. 2, p. 182-91, 2014.

- PAN, X. *et al.* Fibroblast growth factor-2 alleviates the capillary leakage and inflammation in sepsis. **Mol. Med**, [s.l.], v. 26, n. 1, p. 108, 2020.
- PANDHARIPANDE, P. P. *et al.* Derivation and validation of Spo₂/Fio₂ ratio to impute for Pao₂/Fio₂ ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score. **Crit. Care Med.**, [s.l.], v. 37, n. 4, p. 1317-21, 2009.
- PIERRAKOS C. *et al.* Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. **Crit. Care**, [s.l.], n. 24, p. 287, 2020.
- POTJO, M. *et al.* Interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist distinguish between patients with sepsis and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). **Cytokine**, [s.l.], v. 120, p. 227-233, 2019.
- PÓVOA, P. *et al.* How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. **Intensive Care Med.**, [s.l.], v. 49, n. 2, p.142-153, 2023.
- RHEE, C.; KLOMPAS, M. Conducting sepsis surveillance by applying Sepsis-3 criteria to electronic health record data: promises and potential pitfalls. **Critical Care Medicine**, [s.l.], v. 49, n. 11, p. 1983-1986, 2021.
- RHODES, A. *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. **Critical Care Medicine**, [s.l.], v. 45, n. 3, p. 486-552, 2017.
- ROCHA, N. P. M. *et al.* Impact on the evolution of septic patients after implementation of an institutional sepsis protocol in a public hospital in Belém-PA. **Electronic Journal Collection Health**, [s.l.], v. 11, n. 3, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reas.e255.2019>. Acesso em: 09 nov. 2019.
- RUDD, K. E. *et al.* Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. **Lancet**, [s.l.], v. 395, n. 10219, p. 200-211, jan. 2020.
- SALOMÃO, R. *et al.* Sepsis: evolving concepts and challenges. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, [s.l.], v. 52, n. 4, e8595, 2019.
- SERRANO-GOMEZ, S. *et al.* Predictive value of matrix metalloproteinases and their inhibitors for mortality in septic patients: a cohort study. **Journal of Intensive Care Medicine**, [s.l.], v. 35, n. 1, p. 95-103, 2020.
- SEYMOUR, C. W. *et al.* Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). **JAMA**, [s.l.], v. 315, n. 8, p. 762-774, 2016.
- SINGER, M. *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). **JAMA**, [s.l.], v. 315, n. 8, p. 801-10, 2016.

SVINGEL, L. S. *et al.* Prognostic and discriminative accuracy of the quick sepsis-related organ failure assessment compared with an early warning score: a Danish cohort study. **Emerg. Med. J.**, [s.l.], v. 39, n. 9, p. 697-700, 2022.

TIAN, H. *et al.* Accuracy of qSOFA for the diagnosis of sepsis-3: a secondary analysis of a population-based cohort study. **J. Thorac. Dis.**, [s.l.], v. 11, n. 5, p. 2034-2042, 2019.

UDDIN, T. M. *et al.* Antibiotic resistance in microbes: history, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. **Journal of Infection and Public Health**, [s.l.], v. 14, n. 12, p. 1750-1766, 2021.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Hospital das Clínicas. **Relatório de atividades 2011**. Ribeirão Preto: [s.n.], 2011. Disponível em: http://www.hcrp.fmrp.usp.br/sitehc/upload/RelatoriodeAtividades_HCRP_2011.pdf. Acesso em: 16 dez. 2014.

VAN DEN BERG, M. *et al.* Hospital-related costs of sepsis around the world: a systematic review exploring the economic burden of sepsis. **Journal of Critical Care**, [s.l.], v. 71, e.154096, 2022.

VIANA, R. A. P. P.; MACHADO, F. R.; SOUZA, J. L. A. **Sepse**: um problema de saúde pública. A atuação e colaboração da enfermagem na rápida identificação e tratamento da doença. 3. ed. São Paulo: Coren-SP, 2020. 66 p.

XIE, J. *et al.* The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey. **Crit. Care Med.**, [s.l.], v. 48, n. 3, e209-e218, 2020.

XUE, M. *et al.* Diagnosis of sepsis with inflammatory biomarkers, cytokines, endothelial functional markers from SIRS patients. **Medicine**, Baltimore, v. 101, n. 7, p. e28681, 2022.

WANG, L. *et al.* Biochemical tools for tracking proteolysis. **J. Proteome Res.**, [s.l.], v. 20, p. 5264–5279, 2021.

APÊNDICE A – CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA DO GRUPO CONTROLE

NOME: _____

DATA DA COLETA: _____

NÚMERO: _____

DADOS DEMOGRÁFICOS

Data de nascimento: ____/____/____

Sexo: _____

Estado civil: _____

APÊNDICE B – CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA E CLÍNICA

NOME: _____ **REGISTRO:** _____

DATA DA COLETA: _____

NÚMERO DO PACIENTE: _____

DADOS DEMOGRÁFICOS

Data de nascimento: ____/____/____

Sexo: _____

DADOS CLÍNICOS:

Data da internação hospitalar: ____/____/____

Especialidade: _____

Comorbidades: _____

Motivo da internação: _____

Foco infeccioso: _____

Cultura de fluidos corporais: _____

Uso de antibióticos não profiláticos: _____

Choque séptico: () SIM Data _____ () NÃO

Data da saída ____/____/____

Condição da saída: _____

APÊNDICE F – AMOSTRAS PLASMÁTICAS

NOME: _____ **REGISTRO:** _____

DATA DA INCLUSÃO: _____
AMOSTRA PLASMÁTICA: _____

qSOFA POSITIVO: () SIM () NÃO
AMOSTRA PLASMÁTICA: _____

SOFA POSITIVO: () SIM () NÃO
AMOSTRA PLASMÁTICA: _____

APÊNDICE G – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – PACIENTE

O (a) Senhor (a) está sendo convidado (a) a participar da pesquisa “Avaliação dos critérios clínicos e a identificação da nitrosilação proteica na triagem da sepse fora da Unidade de Terapia Intensiva”, que estarei desenvolvendo nas enfermarias desse Hospital. Seu objetivo é identificar pacientes com suspeita de sepse internados fora da Unidade de Terapia Intensiva, contribuindo para o reconhecimento mais rápido da doença.

Será necessário consultar seu prontuário para obter informações referentes ao seu estado de saúde. Esta consulta será realizada, uma vez ao dia, durante todo o tempo de sua internação na enfermaria. Será coletado 10 ml de sangue e 2 ml de saliva para análises laboratoriais. Esse procedimento ocorrerá uma ou duas vezes durante sua participação na pesquisa. Esse material será utilizado apenas para essa pesquisa e, para novas pesquisas, será solicitado um novo termo de consentimento.

Para tanto, venho solicitar sua autorização para ser incluído nesse estudo. As informações obtidas com a pesquisa ajudarão no diagnóstico e tratamento da sepse em menor tempo. Além disso, sua participação e contribuição irão ajudar no desenvolvimento científico e nos cuidados da doença.

Pode haver algum tipo de desconforto durante a coleta de sangue e o aparecimento de um pequeno hematoma no local da punção, como em qualquer outro tipo de exame de rotina e, habitualmente, não tem consequências. Caso haja qualquer tipo de desconforto ou eventos indesejáveis, a pesquisadora estará à disposição. O Sr.(a) poderá retirar seu consentimento ou desistir desta participação em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e nem prejuízo ao cuidado fornecido. Não haverá nenhuma despesa ou gratificação relacionada à sua participação. A identidade dos participantes será mantida em sigilo (segredo).

Declaramos ainda, que os resultados da pesquisa serão tornados públicos, em publicações científicas e apresentados em eventos com a finalidade única de contribuir para os conhecimentos científicos.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que ambas as vias serão assinadas pelo pesquisador responsável e pelo participante. Uma via será arquivada pelo pesquisador e a outra via será fornecida a você. Se o (a) senhor (a) se sentir prejudicado por ter participado da pesquisa, poderá buscar indenização de acordo com a lei vigente no Brasil.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto (CEP-EERP/USP) que tem a finalidade de proteger os participantes. Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o CEP - EERP/USP –localizado na Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, sala 38, telefone: (16) 33159197, e-mail: cep@eerp.usp.br. Horário funcionamento: dias úteis das 10 às 12h ou das 14 às 16h. Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato, a qualquer momento, com a pesquisadora abaixo assinado.

Eu, _____, declaro que, após ter sido esclarecido suficientemente pela pesquisadora e entendido o que me foi explicado, concordo em participar, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito.

Ribeirão Preto, ____ de _____ de _____

Assinatura do participante

Francine Sanchez Gulin
Pesquisadora

Ana Maria Laus
Orientadora

Contato: Avenida dos Bandeirantes, 3900, Campus Universitário - Bairro Monte Alegre
Ribeirão Preto - SP – Brasil CEP: 14040-902
e-mail: fran_gulin@hotmail.com cel: (16) 98128-9748

APÊNDICE H – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – RESPONSÁVEL

Gostaria de convidar e solicitar a sua autorização para que o Paciente _____ possa participar, como voluntário, da pesquisa “Avaliação dos critérios clínicos e a identificação da nitrosilação proteica na triagem da sepse fora da Unidade de Terapia Intensiva”, que estarei desenvolvendo nas enfermarias desse Hospital. Seu objetivo é identificar pacientes com suspeita de sepse internados fora da Unidade de Terapia Intensiva, contribuindo para o reconhecimento mais rápido da doença.

Para isso, caso o Senhor (a) concorde em autorizar a participação do paciente neste estudo, será necessário que a pesquisadora consulte o prontuário do paciente para obter informações referentes ao seu estado de saúde. Esta consulta será realizada, uma vez ao dia, durante todo o tempo de internação na enfermaria. Será coletado 10 ml de sangue e 2 ml de saliva para análises laboratoriais. Esse procedimento ocorrerá uma ou duas vezes durante a participação do paciente na pesquisa. Esse material será utilizado apenas para essa pesquisa e, para novas pesquisas, será solicitado um novo termo de consentimento.

Para tanto, venho solicitar sua autorização para o paciente ser incluído nesse estudo. As informações obtidas com a pesquisa ajudarão no diagnóstico e tratamento da sepse em menor tempo. Além disso, sua participação e contribuição irão ajudar no desenvolvimento científico e nos cuidados da doença. Pode haver algum tipo de desconforto durante a coleta de sangue e o aparecimento de um pequeno hematoma no local da punção, como em qualquer outro tipo de exame de rotina e, habitualmente, não tem consequências. Caso haja qualquer tipo de desconforto ou eventos indesejáveis, a pesquisadora estará à disposição. Não haverá nenhuma despesa ou gratificação relacionada à sua participação. O Sr.(a) poderá retirar seu consentimento ou desistir desta participação em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e nem prejuízo ao cuidado fornecido a seu familiar.

A identidade dos participantes será mantida em sigilo (segredo). Declaramos, ainda, que os resultados da pesquisa serão tornados públicos, em publicações científicas e apresentados em eventos com a finalidade única de contribuir para os conhecimentos científicos.

Assim, solicitamos sua AUTORIZAÇÃO, considerando a impossibilidade do Sr.(a).....decidir por si

próprio em razão de suas condições de saúde, para coletar os dados relativos ao seu familiar, colaborando assim, com a realização deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que ambas as vias serão assinadas pelo pesquisador responsável e pelo participante. Uma via será arquivada pelo pesquisador e a outra via será fornecida a você (responsável pelo participante). Se o (a) senhor (a) se sentir prejudicado por ter aceitado que o paciente participasse da pesquisa, poderá buscar indenização de acordo com a lei vigente no Brasil.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto (CEP-EERP/USP) que tem a finalidade de proteger os participantes. Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o CEP - EERP/USP –localizado na Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, sala 38, telefone: (16) 33159197, e-mail: cep@eerp.usp.br. Horário de funcionamento: dias úteis das 10 às 12h ou das 14 às 16h. Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato a qualquer momento com o pesquisador abaixo assinado.

Eu, _____, responsável legal por _____, declaro ter sido informado e concordo com a sua participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito.

Ribeirão Preto, ____ de _____ de _____

Francine Sanchez Gulin
Pesquisadora

Ana Maria Laus
Orientadora

Contato: Avenida dos Bandeirantes, 3900, Campus Universitário - Bairro Monte Alegre
Ribeirão Preto - SP – Brasil CEP: 14040-902
e-mail: fran_gulin@hotmail.com cel: (16) 98128-9748

ANEXO A – **QUICK SOFA (qSOFA)**

| SISTEMA | SCORE 0 | SCORE 1 |
|---|----------------|------------------------|
| Pressão Arterial Sistólica (mmHg) | > 100 | ≤ 100 |
| Frequência Respiratória (movimentos/minuto) | < 22 | ≥ 22 |
| Escala de Coma de Glasgow | 15 | Estado mental alterado |

Fonte: SINGER, M. *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, [s.l.], v. 315, n. 8, p. 801-10, 2016.

ANEXO B – SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME (SIRS)

| SISTEMA | ESCORE 0 | ESCORE 1 |
|---|--------------------|---|
| Temperatura (°C) | 36 a 38 | >38 ou <36 |
| Frequência Cardíaca (batimentos/minuto) | ≤90 | >90 |
| Frequência Respiratória (movimentos/minuto) | ≤20 | >20 |
| Contagem de Glóbulos Brancos (mm ³) | 4000 a 12000 | >12000 ou <4000 ou >10% faixas imaturas |

Fonte: SINGER, M. *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, [s.l.], v. 315, n. 8, p. 801-10, 2016.

ANEXO C – **SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT SCORE [SEPSIS-RELATED (SOFA)]^a**

| Sistema | Score | | | | |
|---|--------------|--------------------|---|---|--|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Respiração | | | | | |
| PaO ₂ /Fio ₂ , mmHg (kPa) | ≥400 (53.3) | <400 (53.3) | <300 (40) | <200 (26.7) com suporte respiratório | <100 (13.3) com suporte respiratório |
| Coagulação | | | | | |
| Plaquetas, x 10 ³ /μL | ≥150 | <150 | <100 | <50 | <20 |
| Fígado | | | | | |
| Bilirrubina, mg/dL (μmol/L) | <1.2 (20) | 1.2- 1.9 (20-32) | 2.0- 5.9 (33-101) | 6.0- 11.9 (102-204) | >12.0 (204) |
| Cardiovascular | PAM ≥70 mmHg | PAM <70 mmHg | Dopamina <5 ou dobutamina (qualquer dose) | Dopamina 5.1-15 ou epinefrina ≤0.1 ou noradrenalina ≤0.1 ^b | Dopamina >15 ou epinefrina > 0.1 ou noradrenalina > 0.1 ^b |
| Sistema Nervoso Central | | | | | |
| Score da Escala de Coma Glasgow ^c | 15 | 13-14 | 10-12 | 6-9 | <6 |
| Renal | | | | | |
| Creatinina, mg/dL (μmol/L) | < 1,2 (110) | 1.2- 1.9 (110-170) | 2.0 – 3.4 (171-299) | 3.5-4.9 (300-440) | >5.0 (440) |
| Urina, mL/d | | | | <500 | <200 |

Abreviações: FIO₂, fração de oxigênio inspirado; PAM, pressão arterial média;

PaO₂, pressão parcial de oxigênio

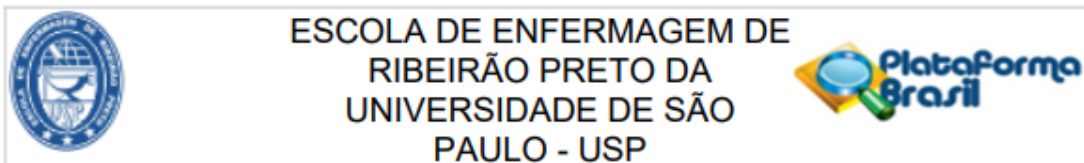
^a Adaptado de Vicent et al., Intensive Care Med, 1996.

^b Doses de catecolaminas são dadas em μg/Kg/min por pelo menos 1 hora.

^c As pontuações da escala de Coma de Glasgow variam de 3-15; pontuação mais alta indica melhor função neurológica.

Fonte: SINGER, M. *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, [s.l.], v. 315, n. 8, p. 801-10, 2016.

ANEXO D – COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DOS CRITÉRIOS CLÍNICOS E UTILIZAÇÃO DE BIOMARCADORES NA TRIAGEM DA SEPSE FORA DA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Pesquisador: Francine Sanchez Gulin

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 74336023.6.0000.5393

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.557.878

Apresentação do Projeto:

Trata-se da análise das respostas às pendências emitidas em parecer número 6.462.261. Foram analisados os documentos: Of_resposta_parecer_CEP.pdf; Projeto_Doutorado_CEP_Versao2.pdf; PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2208717.pdf.

1. Item de pendência: No documento Projeto_Doutorado_CEP.pdf, informar, na metodologia, que serão utilizados dados já coletados em projeto anterior.

Análise: Respondida. Na página 13 de 25 do Projeto de Pesquisa Detalhado foi incluída a frase: "Para o desenvolvimento do estudo serão utilizados os dados previamente coletados em projeto de pesquisa anterior (CAAE: 27624619.1.0000.5393)."

2. Item de pendência: Esclarecer sobre a forma de armazenamento do material biológico coletado na pesquisa original. Foi constituído biorrepositório ou foi feito encaminhamento para Biobanco? Além disso, deve-se informar qual o destino desse material após a sua utilização para a atual proposta de pesquisa.

Endereço: Avenida Bandeirantes, nº 3900, Bloco principal, sala 38 - Campus Universitário - EERP/USP
Bairro: VILA MONTE ALEGRE **CEP:** 14.040-902
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3315-9197 **E-mail:** cep@eerp.usp.br



ESCOLA DE ENFERMAGEM DE
RIBEIRÃO PRETO DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - USP



Continuação do Parecer: 6.557.878

Análise: Respondida parcialmente. Na página 18 de 25 foi incluída a frase: "O material biológico foi armazenado em um freezer a -70°C até ser submetido às análises. Uma vez utilizadas, as amostras serão descartadas em sacos designados para resíduos infecciosos (saco branco)." Faltou esclarecer se Foi constituído biorrepositório ou foi feito encaminhamento para Biobanco.

3. Item de pendência: Adequar os Riscos e Benefícios aos atuais objetivos propostos pela pesquisa em apreciação ética.

Análise: Não respondida. Na Plataforma Brasil consta:

Riscos: Os riscos associados a este estudo são mínimos e estão principalmente relacionados às percepções individuais de cada participante.

Benefícios: Identificação precoce da sepse em pacientes infectados ou com suspeita de infecção.

Os riscos e benefícios não estão adequados para o estudo em análise, visto que serão utilizadas amostras previamente coletadas para outro estudo. Solicita-se revisão.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Comparar a sensibilidade e a especificidade dos critérios qSOFA e SOFA e quantificar as concentrações de biomarcadores em pacientes com suspeita de sepse fora da Unidade de Terapia Intensiva.

Objetivo Secundário:

-Analisar a incidência de casos suspeitos e confirmados de sepse em pacientes infectados ou com suspeita de infecção.

-Identificar a disfunção orgânica por meio do escore SOFA.

-Estimar a gravidade da disfunção orgânica e o prognóstico do paciente com a mensuração do lactato sérico.

- Quantificar nitrito, nitrato, quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL4, CXCL8, CXCL10, CCL11) citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IFN-, TNF-a, IL-12, IL15, IL-17), fatores de crescimento (FGF-basico, PDGF, VEGF, G-CSF, GM-CSF, IL-7 and IL-2), citocinas reguladoras (IL-1Ra, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL -13), MMPs e TIMPs em concentrações plasmáticas e salivares de pacientes com infecção suspeita ou confirmada, suspeita de sepse e choque séptico e no grupo controle.

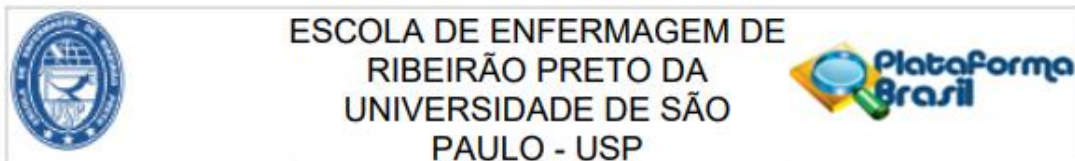
Endereço: Avenida Bandeirantes, n° 3900, Bloco principal, sala 38 - Campus Universitário - EERP/USP

Bairro: VILA MONTE ALEGRE **CEP:** 14.040-902

UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3315-9197

E-mail: cep@eerp.usp.br



Continuação do Parecer: 6.557.878

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Na Plataforma Brasil consta:

Riscos: Os riscos associados a este estudo são mínimos e estão principalmente relacionados às percepções individuais de cada participante.

Benefícios: Identificação precoce da sepse em pacientes infectados ou com suspeita de infecção.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide tópico "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide tópico "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Vide tópico "Considerações Finais a Critério do CEP".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP-EERP/USP considera que o protocolo de pesquisa ora apresentado contempla os quesitos éticos necessários, estando apto a ser iniciado a partir da presente data de emissão deste parecer.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em atendimento ao subitem II.19 da Resolução CNS 466/2012, cabe ao pesquisador responsável pelo presente estudo elaborar e apresentar relatórios parcial e final "[...] após o encerramento da pesquisa, totalizando seus resultados", em forma de "notificação". O modelo de relatório do CEP-EERP/USP se encontra disponível em: <http://www.eerp.usp.br/cep-relatorio/>

Parecer aprovado ad referendum.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Avenida Bandeirantes, n° 3900, Bloco principal, sala 38 - Campus Universitário - EERP/USP
Bairro: VILA MONTE ALEGRE **CEP:** 14.040-902
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3315-9197 **E-mail:** cep@eerp.usp.br



**ESCOLA DE ENFERMAGEM DE
RIBEIRÃO PRETO DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - USP**



Continuação do Parecer: 6.557.878

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|-------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2208717.pdf | 08/11/2023 04:26:35 | | Aceito |
| Outros | Projeto_Doutorado_CEP_Versao2.pdf | 08/11/2023 04:25:45 | Francine Sanchez Gulin | Aceito |
| Solicitação registrada pelo CEP | Of_resposta_parecer_CEP.pdf | 08/11/2023 04:18:10 | Francine Sanchez Gulin | Aceito |
| Outros | F_rosto_FrancineSG_assinada.pdf | 20/09/2023 15:46:07 | Carla Aparecida Arantes | Aceito |
| Outros | Autorizacao_diretoria_HCFMRP.pdf | 11/09/2023 23:39:56 | Francine Sanchez Gulin | Aceito |
| Outros | Oficio_Encaminhamento_assinado.pdf | 11/09/2023 23:38:38 | Francine Sanchez Gulin | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | Dispensa_TCLE_assinado.pdf | 11/09/2023 23:36:56 | Francine Sanchez Gulin | Aceito |
| Folha de Rosto | folhaDeRosto_assinado.pdf | 11/09/2023 23:35:50 | Francine Sanchez Gulin | Aceito |
| Orçamento | Orcamento_Projeto_Pesquisa.pdf | 05/09/2023 05:00:00 | Francine Sanchez Gulin | Aceito |
| Cronograma | CRONOGRAMA_DESENVOLVIMENTO_PESQUISA.pdf | 05/09/2023 04:56:11 | Francine Sanchez Gulin | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_Doutorado_CEP.pdf | 05/09/2023 04:55:24 | Francine Sanchez Gulin | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 06 de Dezembro de 2023

Assinado por:
RONILDO ALVES DOS SANTOS
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Bandeirantes, nº 3900, Bloco principal, sala 38 - Campus Universitário - EERP/USP

Bairro: VILA MONTE ALEGRE **CEP:** 14.040-902

UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3315-9197

E-mail: cep@eerp.usp.br