

# SEPSE: DESAFIOS DIAGNÓSTICOS E ESTRATÉGIAS DE INTERVENÇÃO

*Data de aceite: 21/12/2023*

### **Bruna Letícia Schulz Oyczenascz**

Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí.  
Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde. Ijuí/RS, Brasil.  
<http://lattes.cnpq.br/4197209987277310>

### **Vítor Antunes de Oliveira**

Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí.  
Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde. Ijuí/RS, Brasil.  
<http://lattes.cnpq.br/7774743853922682>

### **Matias Nunes Frizzo**

Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí.  
Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde. Ijuí/RS, Brasil.  
<http://lattes.cnpq.br/7486006018113492>

**RESUMO:** A sepse é uma condição caracterizada pela resposta desequilibrada do hospedeiro frente a um microrganismo invasor, resultando em falência orgânica, sendo que a desregulação do estado inflamatório é uma de suas principais características fisiopatológicas, levando a alterações metabólicas e celulares que contribuem para a disfunção orgânica, caso

não sejam controladas ou diagnosticadas precocemente. Caso o paciente apresente persistência de hipotensão e hiperlactatemia mesmo após a reposição de fluidos, o quadro denomina-se choque séptico. Estudos demonstram que cerca de 30% dos pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva são diagnosticados com sepse ou choque séptico, apresentando uma taxa de mortalidade superior a 50% e aumento dos custos hospitalares devido à estadia prolongada e aos procedimentos realizados. Portanto, é necessário a avaliação das alterações provenientes dessa condição, além de parâmetros que possam auxiliar no diagnóstico rápido e preciso dos pacientes, auxiliando na tomada de decisões clínicas e no manejo adequado. Nesse contexto, o objetivo deste capítulo é descrever as alterações fisiopatológicas associadas à sepse, juntamente com parâmetros de avaliação clínica e laboratorial que possam auxiliar no diagnóstico rápido e preciso de pacientes com sepse ou choque séptico.

**PALAVRAS-CHAVE:** Sepse, biomarcadores laboratoriais, prognóstico, desfecho.

## SEPSIS: DIAGNOSTIC CHALLENGES AND INTERVENTION STRATEGIES

**ABSTRACT:** Sepsis is a condition characterized by the host's imbalanced response to an invading microorganism, resulting in organ failure. Dysregulation of the inflammatory state is a key pathophysiological feature, leading to metabolic and cellular alterations contributing to organic dysfunction if not controlled or diagnosed early. If a patient exhibits persistent hypotension and hyperlactatemia even after fluid replacement, the condition is termed septic shock. Studies demonstrate that approximately 30% of patients admitted to Intensive Care Units are diagnosed with sepsis or septic shock, with a mortality rate exceeding 50% and increased hospital costs due to prolonged stays and performed procedures. Therefore, it is essential to observe changes arising from this condition, along with parameters aiding in the rapid and accurate diagnosis of patients, facilitating clinical decision-making and appropriate management. In this context, the primary goal of this study is to comprehend the pathophysiological changes associated with sepsis, along with clinical and laboratory evaluation parameters that can assist in the swift and precise diagnosis of patients with sepsis or septic shock.

**KEYWORDS:** Sepsis, Laboratory Biomarkers, Prognosis, Outcome

### 1 | INTRODUÇÃO

A sepse continua sendo um dos principais desafios da saúde pública mundial, mesmo com os avanços contínuos da medicina. A definição do quadro está atrelada ao desenvolvimento de disfunção orgânica causada por uma resposta inflamatória desregulada do hospedeiro frente a um microrganismo invasor. A heterogeneidade do perfil clínico dos pacientes acometidos torna complexo o processo de identificação e tratamento precoce, o que aumenta a morbidade e mortalidade em hospitais, além de possibilitar o risco de sequelas a longo prazo para os sobreviventes, podendo levar a óbitos tardios ou reinternações (Caraballo, 2019).

A natureza da infecção é variada e sua apresentação clínica ocorre conforme o sítio de inoculação do microrganismo. O diagnóstico rápido é essencial para o manejo adequado do paciente, tendo um impacto direto na sobrevida e no desfecho do quadro (Hecker, 2019). Estima-se que no ano de 2022 houve aproximadamente 14.366 casos de sepse ou choque séptico registrados no banco de dados do Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS) em território brasileiro, com o foco pulmonar sendo o mais incidente. O choque séptico foi responsável pelo maior número de óbitos (55,7%), seguido pela sepse (24,4%). A Unidade de Terapia Intensiva (UTI) apresentou o maior número de casos em ambiente hospitalar, representando 57,6% do total (ILAS, 2023).

Em geral, o organismo humano é capaz de eliminar infecções sem complicações agravadas. Porém, na sepse, ocorre uma resposta inflamatória desequilibrada que desencadeia uma disfunção orgânica grave. A fisiopatologia da sepse ocorre de maneira inespecífica, sabe-se que os danos perfusionais dos pacientes contribuem para diminuição dos requisitos metabólicos teciduais e, conseqüente, perda da capacidade da realização

de funções vitais. A inflamação vascular aumentada devido à liberação de citocinas leva à geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) e de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs). Como resposta, as células endoteliais aumentam a expressão de moléculas em sua superfície e a liberação de mediadores, desencadeando uma cascata inflamatória e estresse oxidativo (Zhang, 2023).

Durante a resposta inflamatória da sepse, os leucócitos desempenham um papel crucial no combate aos microrganismos, sendo os neutrófilos a primeira linha de defesa. Na prática clínica, a avaliação do paciente geralmente é baseada na contagem total de leucócitos, raramente optando por uma avaliação detalhada das células individuais e parâmetros leucocitários (Qi, 2021). No entanto, na sepse a avaliação criteriosa do leucograma é indispensável em função das alterações significativas presentes principalmente na linhagem neutrofilica e linfocitária. Com a intensa liberação de mediadores inflamatórios e agressões teciduais, os neutrófilos maduros sofrem com aumento da sobrevivência e mudanças na morfologia (Cao, 2019). Além disso, os constantes estímulos da medula óssea vermelha na inflamação exacerbada faz com que sejam liberados granulócitos imaturos que, atrelado a maior permanência das células que já estão em circulação, ocasionam leucocitose. Ainda, ocorre uma interação direta entre neutrófilos e plaquetas, as quais sofrem ativação modificando sua estrutura, o que pode contribuir para a formação de eventos trombóticos. A resposta imunológica adaptativa também é afetada, resultando em uma redução significativa na contagem de linfócitos. A ocorrência de apoptose afeta subpopulações de linfócitos T e B, o que geralmente está associado a um aumento na mortalidade (Venet, 2018).

Atrelado à necessidade de biomarcadores de fácil e rápido acesso em ambiente hospitalar capazes de classificar risco e/ou gravidade de pacientes com sepse, os parâmetros hematológicos evidenciados no hemograma podem auxiliar a verificar a resposta do hospedeiro frente ao quadro clínico em função das alterações celulares desencadeadas em todo o processo. A quantificação da linhagem imatura por meio do *Delta Neutrophil Index* (DNI) reflete o estímulo medular intenso (Ahn, 2018). Já o fenômeno de ativação plaquetária pode ser identificado a partir da verificação do Volume Plaquetário médio (VPM) e *Platelet Distribution Width* (PDW), ambos associados a formação de eventos trombóticos juntamente com a redução do nível plaquetário (Lin *et al.*, 2021). Outros parâmetros hematológicos, como as razões leucocitárias, avaliam a depleção de linfócitos associado à contagem de plaquetas e neutrófilos, refletindo as complicações originadas pelo distúrbio (Hou, 2021).

Já no contexto da celularidade eritrocitária, observa-se alteração em sua produção e maleabilidade, ocasionando danos à estrutura dessa célula e dificultando a realização das suas funções. Essas modificações podem ser facilmente visualizadas no hemograma do paciente a partir dos parâmetros contidos no eritrograma. Dentre eles, destaca-se o parâmetro de *Red Cell Distribution Width* (RDW) que reflete a presença de anisocitose

(alteração no tamanho das hemácias), sendo representativo de pior prognóstico em doenças críticas (Hu, 2020).

Portanto, diante da possibilidade de utilização desses parâmetros hematológicos como biomarcadores para auxiliar na predição e classificação de risco e/ou gravidade de pacientes com sepse, é de grande importância avaliar sua aplicabilidade em hospitais, especialmente em UTI, setor em que ocorre maior número de casos. Assim, o objetivo do presente capítulo é descrever os parâmetros hematológicos que podem ser utilizados no diagnóstico e predição de mortalidade em pacientes com sepse.

## 2 | METODOLOGIA

O presente estudo foi desenvolvido na forma de uma revisão integrativa, sendo que para o levantamento dos artigos científicos, realizou-se uma busca nas bases de dados: PubMed e Scientific Electronic Library Online (sciELO). Os termos descritores utilizados para a busca de artigos foram *Sepsis AND pathophysiology of sepsis AND biomarkers AND hematological disorders*. Os artigos englobam de maneira geral ensaios clínicos, estudos observacionais e retrospectivos. Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português, inglês e espanhol e artigos na íntegra que retratam, de forma atual, a temática referente à revisão. A análise dos estudos selecionados, em relação ao delineamento de pesquisa, e a síntese dos dados extraídos dos artigos foram realizadas de forma descritiva, possibilitando observar, descrever e classificar os dados, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão, buscando-se a originalidade das informações descritas no artigo.

## 3 | SEPSE: CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO

O conceito de sepse modificou-se ao longo dos anos após constantes compreensões reformuladas da fisiopatologia da síndrome. No ano de 1991 o conceito formulado foi embasado nos critérios clínicos da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) e conforme gravidade do quadro, distinguia-se entre sepse, sepse grave (termo atrelado ao desenvolvimento da falência múltipla de órgãos) ou choque séptico (associado a presença de hipotensão e hiperlactatemia após ressuscitação volêmica). Após revisões, foi delimitada a falta de especificidade do critério de SIRS para detecção da sepse visto a magnitude do problema de saúde, além da predominância de pacientes potencialmente graves que não foram incluídos como sépticos. A terceira definição de sepse conhecida como sepse 3, datada no ano de 2016 a *Society of Critical Care Medicine* e a *European Society of Intensive Care Medicine* baseadas em evidências e dados, ponderaram a forma que a condição aumenta relativamente o número de óbitos, associada não somente a uma resposta inflamatória exacerbada, mas a processos de desequilíbrio circulatório, metabólico e celular (Bracht; Hafner; Weib, 2019).

Atualmente a terceira definição de sepse segue as conclusões originadas a partir do consenso realizado no ano de 2016, sendo considerada resposta inflamatória não comum a um processo infeccioso, a qual reflete em disfunção orgânica grave, podendo levar ao óbito. O termo “sepse grave” foi retirado da classificação devido ao seu significado redundante, já choque séptico define a associação de sepse com desregulações profundas, o qual predomina hipotensão e hiperlactatemia persistentes após ressuscitação com fluidos e está associado a um aumento da mortalidade dos pacientes (Font; Thyagarajan; Khanna, 2020).

## 4 | EPIDEMIOLOGIA

Uma das principais causas de internação na UTI é relacionada à sepse. Aproximadamente um terço dos leitos na terapia intensiva estão ocupados por pacientes com sepse ou choque séptico com letalidade aproximada de 46%. A discrepância de valores de letalidade entre leitos particulares e públicos se faz notar, 58,5% se dá em hospitais públicos e 34,5% em ambiente particular. No Brasil, um estudo realizado pelo Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS) denominado *Sepsis Prevalence Assessment Database* (SPREAD), publicado em 2017, apontou que 30% dos leitos de UTIs brasileiras estão ocupados por indivíduos diagnosticados com sepse ou choque séptico, englobando uma mortalidade de 55,4%, não havendo a diferença de dados entre leitos públicos ou privados (Viana; Machado; Souza, 2020). O estado do Rio Grande do Sul foi responsável por abranger a maior taxa de óbitos na região Sul. Segundo estudo realizado entre o ano de 2010 a 2019, a cada 100 mil habitantes ocorreu uma taxa de óbitos igual a 30,8. A região sul também foi responsável por um alto número de internações devido a sepse com 18,9%, antecedendo apenas a região nordeste com 19,7% e sudeste com 51,6% (Almeida *et al.*, 2022).

Os custos relacionados à internação de pacientes com sepse ou choque séptico são considerados elevados, havendo relação entre piores desfechos e aumento do tempo de internação com maiores custos. A incidência de mortes de pacientes devido a disfunção orgânica e necessidade de procedimentos complexos para manutenção de estado estável ocasiona maior proporção de ônus econômico, possuindo aproximadamente valor igual a R\$2.215.773,47. Pacientes que obtiveram alta hospitalar e retornaram a internar devido desenvolvimento de comorbidades secundárias após o quadro principal, representam custo adicional de readmissão e risco de morte em torno de 8%. Estima-se que em território nacional, o valor médio diário é de R\$3.669,75 e no Rio Grande do Sul de R\$3.247,69 por paciente. O diagnóstico precoce e manejo adequado do paciente auxilia na redução considerável dos custos, visto que a UTI é um dos locais de internação que mais agregam custos a estadia (Santos *et al.*, 2021).

## 5 | ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

A elevada mortalidade da sepse é frequentemente associada a um diagnóstico tardio devido aos sinais e sintomas apresentados serem mascarados em função de diferentes comorbidades. Assim, considera-se necessário o rápido diagnóstico do quadro séptico para melhor manejo e tratamento do paciente. O foco infeccioso possui relação intrínseca com a gravidade do processo e pode ser originado em diferentes locais, porém o foco pulmonar, intra-abdominal e urinário são os mais frequentes. Infecções nosocomiais e adquiridas em meio comunitário podem originar sepse ou choque séptico e a positividade da hemocultura é encontrada em aproximadamente 30% dos casos, a resistência bacteriana a múltiplos antibióticos, mesmo de amplo espectro, está relacionada a maior incidência de casos (Viana; Machado; Souza, 2020).

De acordo com dados obtidos após estudo em 2020, diversos fatores podem aumentar o risco de desenvolver a condição: utilização de ventilação mecânica, trauma, utilização de catéteres, imunossupressão, cirurgias de emergência, dentre outros. Os principais organismos isolados em indivíduos diagnosticados com sepse em UTIs estão relacionados 62% a bactérias gram-negativas, 47% gram-positivas e 19% de origem fúngica. A bactéria isolada mais comum é a *Staphylococcus aureus*, seguida de *Pseudomonas spp.* e *Escherichia coli*. Espécies de origem fúngica são encontradas associadas a piores desfechos clínicos (Font; Thyagarajan; Khanna, 2020).

## 6 | FISIOPATOLOGIA DA SEPSE

### 6.1 Respostas Inflamatórias

O processo inflamatório é considerado um meio de resposta do hospedeiro frente a um organismo desconhecido, um dano tecidual ou distúrbios autoimunes, podendo ser dividido em dois estágios: aguda e crônica. A inflamação aguda é caracterizada por uma duração curta e sintomas como rubor, calor, edema, dor e perda de função associados a reação do vaso sanguíneo, o qual sofre vasodilatação e conseqüente aumento do fluxo sanguíneo local e aumento da permeabilidade vascular. Já a inflamação crônica ocorre geralmente após processos infecciosos não eliminados, a qual pode estar atribuída a distúrbios crônicos secundários (Arulselvan *et al.*, 2016).

A resposta inflamatória é mediada através de processos controlados e dinâmicos, sendo que a transmigração dos leucócitos está relacionada com a ação de citocinas e quimiocinas. As citocinas liberadas podem ser classificadas em pró ou anti-inflamatórias. A liberação de citocinas pró-inflamatórias, compostas pela Interleucina 1 beta (IL-1  $\beta$ ), Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 8 (IL-8), Interleucina 12 (IL-12), Interferon Gama (IFN-  $\gamma$ ) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-  $\alpha$ ), ativam as células imunes e desencadeiam a febre no hospedeiro. A ativação excessiva da via pró inflamatória pode prejudicar a homeostase

biológica, devendo ser estritamente controlada. Para isso, ocorre a liberação de citocinas anti-inflamatórias, tais como antagonistas de receptores de Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 4 (IL-4), Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 10 (IL-10), Interleucina 11 (IL-11), Interleucina 13 (IL-13) e Fator de Transformação do Crescimento Beta (TGF- $\beta$ ), em condições fisiológicas normais, são responsáveis por limitar o efeito inflamatório excessivo. No entanto, quando ocorre um desequilíbrio entre os níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias, pode-se ocasionar impactos negativos na saúde do hospedeiro (Liu *et al.*, 2021).

As primeiras células imunes a migrarem para os focos inflamatórios são os neutrófilos, sendo também as principais células recrutadas durante a inflamação aguda. Os neutrófilos expressam muitos receptores de quimiocinas e, quando ativados no tecido, regulam outros receptores de quimiocinas, amplificando a resposta inflamatória inicial e atraindo outros leucócitos. Posteriormente, os eventos estão atribuídos a uma resposta de captura e adesão leucocitária de alta afinidade ao endotélio microvascular, a qual é desencadeada devido interação de integrinas e moléculas de adesão celular expressas em leucócitos e nas células endoteliais. A infiltração de células mononucleares (monócitos e linfócitos) é uma das principais diferenças presentes na inflamação crônica, atrelada à agressão tecidual intensa por espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e, proteases (Sokol; Luster, 2015; Abdulkhaleq *et al.*, 2018).

## 6.2 Disfunções Hemodinâmicas e Endoteliais

A fisiopatologia da sepse é composta por interações de alta complexidade entre sistema imunológico, resposta inflamatória, sistema vascular e sistema de coagulação, gerando heterogeneidade de sinais e sintomas clínicos. Anteriormente às novas definições da fisiopatologia da sepse, a condição era relatada como uma infecção sistêmica causada pela intensa proliferação de bactérias em múltiplos órgãos. Atualmente, sabe-se que a resposta imune do próprio hospedeiro mediante a invasão de qualquer microrganismo ocasiona desequilíbrios sistêmicos que podem afetar múltiplos órgãos (Berg; Gerlach, 2018).

A microcirculação dirige o fluxo sanguíneo através da detecção de fatores que sinalizam a liberação de vasodilatadores, principalmente o Óxido Nítrico (NO), para perfusão e oxigenação tecidual através de vasos sanguíneos de pequeno calibre. Na sepse, o processo de disfunção de órgãos é ocasionado principalmente por agressões microvasculares originadas por infecções localizadas ou sistêmicas que danificam a integridade do endotélio vascular, sendo expresso de forma heterogênea a enzima Óxido Nítrico Sintase (NOS) que, como consequência, ocasiona deficiência na capacidade de regulação local de oxigênio devido a um desequilíbrio entre áreas hipo e hiper perfundidas. Ainda, quando ocorre invasão por microrganismos estes podem liberar fatores de virulência que penetram nas células do endotélio causando a morte celular e amplificando a resposta

inflamatória e imune. Os mediadores inflamatórios e imunes do hospedeiro, tais como proteínas do complemento, moléculas de adesão, quimiocinas e citocinas, agravam o dano microvascular e prejudicam as funções da célula endotelial (Hawiger; Veach; Zienkiewicz, 2015; Miranda *et al.*, 2016).

O termo “tempestade de citocinas” é utilizado para descrever a hiperativação de células imunes e níveis expressivamente elevados de citocinas na circulação sistêmica. A liberação de quatro citocinas principais estão associadas à sepse TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8. As concentrações de TNF- $\alpha$ , regulador central da resposta imune e alterações fisiológicas, estão aumentadas durante a bacteremia, estando associado a capacidade fagocítica dos monócitos e acaba, juntamente com a IL-1  $\beta$ , por intensificar a liberação de IL-6 e IL-8 (Gierlikowska *et al.*, 2022). Segundo Chousterman, Swirski e Weber (2017), os níveis de IL-1  $\beta$  e IL-6 mostraram-se alterados em pacientes que evoluíram para óbito, demonstrando que o desbalanço na resposta imune é um importante parâmetro de análise na patogênese da sepse. A elevada produção de citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 estão associadas à produção hepática de fibrinogênio, promovendo estado pró-coagulante e, ao aumento na atividade e mobilização de leucócitos, principalmente de neutrófilos os quais, quando ativados e aderidos ao endotélio, liberam espécies reativas que comprometem a barreira endotelial (Colantuoni *et al.*, 2020).

Fisiologicamente, a defesa do hospedeiro é composta pela liberação de espécies reativas que regulam o tônus vascular, facilitam a angiogênese e respostas inflamatórias agudas. A manutenção do equilíbrio entre agentes oxidantes e antioxidantes, conhecido como estado redox é realizada através da conversão de espécies reativas por enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase (SOD), a qual converte superóxido em oxigênio e peróxido de hidrogênio e as enzimas glutathiona peroxidase (GPx) e catalase (CAT), que catalisam a conversão de peróxido de hidrogênio em água. No entanto, na patogênese da sepse, a liberação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio, provenientes das reações imunológicas, ocorre de forma excessiva levando a um desbalanço do estado redox que gera lesão e disfunção endotelial devido a alteração nos ácidos nucleicos, proteínas e lipídios e, com isso o glicocálix presente na membrana é comprometido, aumentando a permeabilidade do endotélio vascular em função do prejuízo às junções celulares. O aumento da permeabilidade vascular está associado ao desequilíbrio de fluidos e a consequente hipovolemia, a qual contribui para o desenvolvimento da hipotensão do paciente séptico, além do extravasamento de fluido contendo substâncias presentes no plasma, que, caso não controlada pode evoluir ao choque (Mantzarlis; Tsolaki; Zakyntinos, 2017).

Além disso, a agressão ao endotélio, contribui para a ativação das plaquetas e sistema de coagulação, favorecendo a exposição de moléculas de adesão de plaquetas e leucócitos e, quando ativadas, as plaquetas liberam mediadores de inflamação. A complicação mais comum desenvolvida por esses pacientes é a coagulação intravascular

disseminada (CIVD), caracterizada pela intensa atividade pró-trombótica e supressão da fibrinólise, evento ocasionado pela alta liberação do Inibidor 1 do ativador do plasminogênio (PAI-1) realizada pelo endotélio agredido. Esse fenômeno induz a formação de trombos de forma disseminada na circulação e queda nos fatores de coagulação (Dolmatova *et al.*, 2020). Dessa forma, faz-se notar que as disfunções hemodinâmicas e endoteliais no processo séptico contribuem para as consequentes danos aos órgãos e sistemas, sendo cruciais para o desenvolvimento da falência múltipla de órgãos, característica da condição, necessitando de biomarcadores de rápido acesso que possam contribuir para a predição e diagnóstico do quadro.

### 6.3 Alterações Metabólicas

A reprogramação metabólica na sepse está relacionada principalmente à alta atividade de citocinas inflamatórias e células imunes, as quais contribuem para uma hipotensão induzindo a hipóxia ou a glicólise anaeróbica tecidual, a qual possui como principal subproduto o lactato. Em pacientes sépticos, o aumento de lactato sérico é utilizado como um biomarcador de pior prognóstico reconhecido e utilizado nos escores de estratificação devido a sua correlação com disfunção de órgãos e mortalidade. Neste cenário, indivíduos com níveis persistentes acima de 2 mmol/L, mesmo após reposição de fluidos, estão inclusos na classificação de choque séptico (Yang *et al.*, 2022; Suetrong; Walley, 2016). O excessivo aumento de lactato leva a uma redução do potencial hidrogeniônico (pH) sanguíneo, ocasionando distúrbio no equilíbrio ácido-base (Kimmoun *et al.*, 2015).

Na sepse, o desenvolvimento da acidose láctica, devido a hiperlactatemia, ocorre através de quatro principais formas: má oxigenação tecidual, problemas na microcirculação, aumento da glicólise e diminuição da depuração de lactato. O processo de hipóxia tecidual é desencadeado após um desbalanço entre demanda e oferta de oxigênio, ocorrendo a respiração anaeróbica, um dos fatores que influenciam é a capacidade tecidual reduzida de extrair oxigênio e, ainda, a microcirculação prejudicada e a geração da circulação heterogênea também ocasiona o aumento de lactato nas áreas hipoperfundidas. No entanto, são evidenciados casos em que a oxigenação é restabelecida e permanece a hiperlactatemia, isso se deve a disfunção mitocondrial (associada ao estresse oxidativo), a qual tem como consequência o metabolismo anaeróbico e geração de lactato. Ademais, o aumento da taxa metabólica de repouso leva ao aumento do metabolismo da glicose em que a catalisação do piruvato é comprometida e esse é convertido em lactato. Caso ocorra uma disfunção hepática, a depuração desse metabólito é prejudicada e gera, igualmente, seu aumento na circulação mesmo em pacientes hemodinamicamente estáveis (Suetrong; Walley, 2016).

O aumento na circulação de mediadores inflamatórios leva a um excessivo processo catabólico (estado hipermetabólico), o qual resulta em processos de lipólise, glicogenólise

e proteólise, podendo desencadear resistência à insulina atrelado a uma perda acentuada de massa muscular esquelética (Knuth; Auger; Jeschke, 2021). De acordo com uma metanálise realizada por Wang *et al.* (2021), o processo de resistência à insulina na sepse ocorre principalmente pela agressão tecidual e o potencial dano ocorrido às células beta pancreáticas, as quais reduzem a secreção desse hormônio, podendo ocasionar distúrbios de glicose que ocorrem de forma variada, destacando-se a ocorrência de hiperglicemia, atrelada a susceptibilidade a processos infecciosos secundários, estresse oxidativo e aumento da mortalidade.

## 6.4 Disfunções Cardíacas

A manifestação cardíaca do processo séptico pode ocorrer de maneira variada, incluindo-se disfunções ventriculares, alterações no débito cardíaco ou lesão miocárdica. O processo inflamatório desregulado na sepse atrelado a endotoxemia, induzida principalmente por Lipopolissacarídeo (LPS), ocasionam defeitos na contratilidade cardíaca. Além disso, a exacerbação da resposta imune provoca um quadro clínico de vasodilatação periférica prolongada provocando um quadro de hipotensão. Cabe destacar que a hipotensão presente na circulação sistêmica ocasiona redução nas pressões de enchimento das câmaras cardíacas, comprometendo a perfusão e oferta de oxigênio aos tecidos contribuindo para o agravamento do quadro clínico (Poveda-Jaramillo, 2021).

Ademais as citocinas TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, sistema complemento, EROs e o LPS alteram a homeostase do cálcio, elemento importante para o processo de contração, essa alteração se dá a partir da disfunção dos transportadores intracelulares de cálcio, diminuição da sensibilidade ao cálcio nos miofilamentos cardíacos e prejuízo a extrusão diastólica de cálcio, determinando a disfunção sistólica e diastólica durante a sepse. Na sepse, a expressão de NOS é potencializada, especialmente o subgrupo da Óxido Nítrico-Sintase Induzida (iNOS), expressa por mediadores inflamatórios, aumentando a produção de NO. Esse evento está igualmente associado com a diminuição da sensibilidade do miocárdio aos íons de cálcio e aumento da permeabilidade das membranas mitocondriais, contribuindo para a disfunção miocárdica e potencial choque séptico (Carbone *et al.*, 2022; Ravikumar *et al.*, 2021).

Na evolução do quadro séptico, o choque séptico é caracterizado por um aumento significativo no débito cardíaco juntamente com uma redução na resistência vascular sistêmica, a qual está associada com a vasodilatação (desencadeada principalmente pela alta expressão de NO) e consequente redução da pressão arterial. Cabe destacar que a resposta inflamatória exacerbada está relacionada a danos mitocondriais cardíacos, aumentando o desequilíbrio do estado redox. Tal fato, pode reduzir o consumo de oxigênio e comprometer a síntese de Adenosina trifosfato (ATP), desencadeando a morte de cardiomiócitos (Yang; Zhang, 2021).

## 6.5 Disfunções Respiratórias

O comprometimento respiratório por causas inflamatórias está associado a uma relação da pressão parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ) e fração de oxigênio inspirado ( $\text{FiO}_2$ ) diminuída, sem comprometimento cardíaco prévio, hipoxemia e taquipnéia (aumento da frequência respiratória). O aumento da frequência respiratória está igualmente relacionado com a acidose láctica, quando presente no paciente avaliado, a relação ocorre como um meio de compensação respiratória pela eliminação do componente ácido caracterizado pelo gás carbônico, a fim de manter o equilíbrio ácido-básico e diminuir a acidose metabólica presente, originada pela intensa liberação de lactato (Lee *et al.*, 2021).

O desenvolvimento da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) é comumente visualizado em pacientes com sepse através do início rápido da taquipnéia, hipoxemia e complacência pulmonar reduzida, diminuindo a capacidade de expansão pulmonar. A SDRA associada à sepse pode ser desencadeada em ambos os lados, como lesão pulmonar direta devido ao dano epitelial ou de forma indireta através do dano celular ao endotélio, sendo a infiltração neutrofílica a principal causa desse processo. A infiltração de neutrófilos é favorecida devido a expressão aumentada de moléculas de adesão na vasculatura pulmonar, consequência do impacto de moléculas pró inflamatórias, as quais danificam a barreira epitelial e aumentam sua permeabilidade, ocasionando o extravasamento de fluidos para o espaço alveolar (Kumar, 2020). O aumento da permeabilidade vascular, juntamente com a redução do surfactante, estão atrelados à redução da complacência pulmonar e aumento do espaço morto, relacionados com a oxigenação prejudicada e redução na relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (Viana, Machado e Souza, 2020).

## 6.6 Disfunções Gastrointestinais

No intestino, as células epiteliais, o muco e uma monocamada de células situadas mais abaixo, atuam como barreira de defesa, impedindo que agentes potencialmente agressores passem para a circulação sanguínea ou linfática. A segunda barreira de defesa é composta por células imunes, compostas principalmente por linfócitos intepiteliais que, quando detectada a presença de um agressor, ativam a resposta inflamatória e imune através de citocinas, as quais contribuem para a imunidade adaptativa intestinal. Ainda, a proteção intestinal também é desencadeada por bactérias comensais denominadas probióticos, as quais permitem benefícios mútuos entre hospedeiro e microbiota (Zhang *et al.*, 2022).

O desequilíbrio das respostas inflamatórias promovido pelo quadro séptico pode promover lesões ao epitélio intestinal como lesões diretas a ele ou de forma secundária em decorrência da hipoperfusão e quadros isquêmicos. A hipovolemia e diminuição do débito cardíaco, ocasionam problemas na perfusão intestinal, principalmente em período

digestivo em que é necessário maior débito cardíaco e irrigação sanguínea. Como resposta à hipóxia, a mucosa intestinal libera agentes pró-inflamatórios que destroem a barreira mucosa (Haussner *et al.*, 2019).

Ainda, a liberação intensa de citocinas no processo inflamatório da sepse, provoca a modulação da permeabilidade intestinal, as junções celulares presentes sofrem contração ou abertura além de reduzir/inibir a regeneração celular intestinal e estimular a apoptose. Assim, com a manutenção da hiperpermeabilidade intestinal, agentes agressores realizam a translocação do lúmen intestinal ao sistema linfático e circulação sistêmica, utilizando principalmente a circulação portal. Esse quadro favorece a disfunção de múltiplos órgãos e pode acarretar o óbito do paciente (Sun *et al.*, 2020).

## 6.7 Disfunções Hepáticas

O fígado é considerado a maior glândula do corpo humano, desempenhando papel na homeostase metabólica e imunológica, isso faz com que, quando atingido por lesões graves como na sepse, é capaz de ocasionar complicações críticas para o organismo do indivíduo. (Yan *et al.*, 2014). Uma das complicações está relacionada com a *clearance* do lactato prejudicada, sendo que em condições normais o fígado possui ampla responsabilidade na remoção do metabólito da circulação através do Ciclo de Cori. Como na sepse ocorre o aumento excessivo de lactato, pacientes que desenvolvem insuficiência hepática sofrem com declínio na eliminação do metabólito, contribuindo para a hiperlactatemia persistente (Ha *et al.*, 2016).

Além disso, a coagulação também encontra-se afetada na disfunção hepática, a qual está relacionada com redução de fatores pró e anticoagulantes já que a produção de ambos ocorre majoritariamente pelos hepatócitos. A redução dos fatores anticoagulantes promove uma excessiva ativação plaquetária e por consequência a formação de coágulos e trombose desencadeando maiores lesões e distúrbios hepáticos. Em associação a este quadro pró trombótico eleva-se a expressão do fator VII e o fator de Von Willebrand os quais promovem maior ativação plaquetária (Thai; Oben; Wagener, 2020).

A formação de coágulos fica favorecida mesmo com a redução da população plaquetária, a qual, em distúrbios hepáticos, pode ocorrer através de uma redução na produção medular de megacariócitos devido a injúria ao fígado, principal produtor de trombopoietina, além do intenso consumo na CIVD a qual pode gerar a formação excessiva de coágulos ou desencadear episódios de intensa hemorragia (Thai; Oben; Wagener, 2020).

## 6.8 Disfunções Renais

Os rins possuem amplas funções que permitem a manutenção da homeostase corporal, dentre elas a filtragem, excreção e secreção de produtos residuais, regulação de

fluidos e equilíbrio de eletrólitos. Na sepse, a resposta inflamatória atrelada ao processo infeccioso prejudica o funcionamento correto do sistema renal, desencadeando a lesão renal aguda (LRA) séptica, a qual é multifatorial. Além disso, a expressão de citocinas inflamatórias pode desencadear tamponamento e formação de microtrombos nos capilares renais, levando a uma agressão intensa no endotélio vascular que colabora para produção de EROs. Essa produção pode levar a apoptose celular e a consequentes alterações estruturais e funcionais dos rins (Poston; Koyner, 2019).

Os principais mecanismos envolvidos nas alterações incluem inflamação, alterações na microcirculação peritubular e glomerular e resposta metabólica das células epiteliais tubulares à agressão. Como na sepse o fluxo microvascular e a função endotelial sofrem inúmeras alterações, a disfunção renal decorre também pela redução no aporte de sangue, assim como na redução da pressão arterial. O aumento na liberação de NO também possui papel igualmente importante na fisiopatologia da LRA séptica, favorecendo o aparecimento de áreas desprovidas de NO, prejudicando a vasodilatação no rim. O aumento da heterogeneidade de fluxo presente nas alterações microcirculatórias, pode prejudicar a distribuição normal de sangue em alguns néfrons, ocorrendo declínio na taxa de filtração glomerular (TFG). Esse declínio ainda é explicado por alterações no interior dos glomérulos, como estes operam através de pressões líquidas exercidas para a saída de fluidos da Cápsula de Bowman, o declínio na pressão arterial influencia no funcionamento correto desse mecanismo (Gómez et al., 2016).

Ainda, como o rim é considerado o principal produtor da Eritropoetina, pacientes acometidos por LRA séptica, conseqüentemente, sofrem com queda progressiva na síntese renal dessa glicoproteína, podendo ocasionar diminuição na proliferação e maturação de eritrócitos na medula óssea vermelha, bem como, provocar acúmulo de excretas metabólicas, como a uréia e creatinina, sobrecarga hídrica, oligúria/anúria, edema tecidual, e alterações nas funções de diversos órgãos (Chang *et al.*, 2022).

## 6.9 Disfunções Neurológicas

A sepse, principalmente quando as injúrias são prolongadas, pode causar efeitos deletérios ao sistema nervoso, evidenciando distúrbios neurológicos como delírium, isquemia cerebral e hemorragia. Os sinais de disfunções do sistema nervoso são mais evidentes em idosos e pacientes imunocomprometidos, ocasionando síndromes que incluem principalmente a encefalopatia associada à sepse (EAS) (Piva *et al.*, 2023).

A EAS é caracterizada por mudança abrupta do estado cognitivo ou nível de consciência, os quais podem desencadear desde um delírium leve até o coma grave. Os mecanismos envolvidos no desencadeamento da encefalopatia incluem a inflamação sistêmica, juntamente com a tempestade de citocinas, as quais prejudicam a integridade da barreira hematoencefálica e causam neuroinflamação, estresse oxidativo e perfusão

cerebral prejudicada (Piva *et al.*, 2023).

Segundo Atterton *et al.* (2020), a neuroinflamação pode persistir a longo prazo, mesmo após a recuperação e alta hospitalar da sepse ou choque séptico, explicando o declínio neurológico frequentemente observado em sobreviventes. O reconhecimento rápido e o manejo adequado do paciente são essenciais para minimizar os efeitos da condição. A escala com maior utilização nesse cenário é a Escala de Coma de Glasgow. No entanto, a avaliação da função cognitiva e disfunção cerebral durante a sepse é desafiadora.

## 6.10 Alterações Hematológicas

As anormalidades hematológicas variam em gravidade e são comumente evidenciadas em pacientes com sepse em função das disfunções metabólicas, circulatórias e orgânicas, podendo ter implicações clínicas significativas quando avaliadas criteriosamente. As alterações hematológicas ocorrem de forma qualitativa e quantitativa da porção figurada sanguínea, a qual abrange eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Assim como, ocorrem alterações no volume e composição do plasma. Estas alterações hematológicas demonstram-se importantes para o manejo clínico do paciente com séptico quando associadas ao estado clínico e outros parâmetros laboratoriais, visto a rápida e fácil obtenção desta análise (Wendelbo *et al.*, 2017).

### 6.10.1 Alterações Eritrocitárias

Alterações morfológicas nas hemácias devido a reologia proveniente da disfunção microcirculatória são comuns, assim como o desenvolvimento da anemia hemolítica, a qual pode ser desencadeada a partir do aumento da hemólise em função da deformabilidade reduzida. A perda da função da membrana eritrocitária está relacionada a anormalidades no citoesqueleto, o qual é mantido pela síntese de ATP através da glicólise, como ocorre a depleção do ATP nas hemácias, a membrana fica mais rígida e, conseqüentemente, menos deformável. Essa redução da deformabilidade das hemácias está associada a maus prognósticos em função da ligação prejudicada das moléculas de oxigênio à hemoglobina, contribuindo para a hipóxia, e risco aumentado de hemólise (Wendelbo *et al.*, 2017). A presença de anemia na sepse ainda pode estar associada à hemodiluição devido ao edema, hemorragias, diminuição da eritropoiese (atrelada a queda na produção de Eritropoietina renal ou função reduzida da mesma) ou deficiência de ferro (Apple *et al.*, 2022).

Como na disfunção da microcirculação ocorre a heterogeneidade de distribuição fluxo sanguíneo os eritrócitos, conforme sua localização, sofrem exposição a diversos microambientes, o que pode aumentar o estresse oxidativo nas hemácias além desencadear alterações na morfologia e agregação eritrocitária. Com as alterações presentes no citoesqueleto e conseqüente redução na deformabilidade, em extensões sanguíneas em lâmina de pacientes com sepse, nota-se a presença de poiquilocitose (hemácias

com formas diferentes), eritrócitos em desintegração e aglomerados. As deformações mais evidenciadas, equinócitos e estomatócitos, devem-se devido a externalização ou internalização da membrana induzida pela sepse (Bateman *et al.*, 2017).

A heterogeneidade do tamanho dos eritrócitos circulantes é visualizada através do RDW, considerado um importante marcador de anisocitose. A fisiopatologia exata da elevação dessa alteração pode estar associada a diversos fatores. No entanto, a resposta inflamatória sistêmica desencadeada pela sepse e a elevação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias com o aumento do estresse oxidativo afeta de forma negativa a função da medula óssea, alterando a meia vida e produção dos glóbulos vermelhos através da diminuição da produção de Eritropoietina, perturbação no metabolismo do ferro e aumento da hemólise, essa última sendo responsável pela maior presença de eritrócitos jovens na circulação periférica. Isso eleva o RDW assim como as alterações na morfologia eritrocitária (Wang *et al.*, 2021).

O cálculo do RDW é realizado utilizando o valor do Volume Corpuscular Médio (VCM), qualquer alteração nesse fator influencia a modificação nos valores de RDW, tanto no RDW-CV (Amplitude de Distribuição dos Eritrócitos - Coeficiente de Variação) quanto RDW-SD (Amplitude de Distribuição dos Eritrócitos - Desvio Padrão) (Wang *et al.*, 2021). Em um estudo realizado por Han *et al.* (2018), foi demonstrado que um valor superior de RDW possui relação com o risco aumentado de mortalidade. Neste estudo, o RDW permaneceu com a associação inalterada a taxa de mortalidade em quatro anos, mesmo em pacientes não anêmicos, obtido rapidamente através do hemograma, facilitando a rotina do clínico.

### 6.10.2 Alterações Leucocitárias

Além das alterações na celularidade eritrocitária, a sepse atinge a população leucocitária, a qual desempenha papel fundamental na imunidade do organismo. Na sepse, ocorre a existência de dois estados que podem atuar separados ou concomitantemente, o estado hiper inflamatório e o estado imunossupressor, este último pode persistir mesmo após a recuperação do paciente, favorecendo a incidência de infecções secundárias por patógenos oportunistas. Ambos os estados advêm de respostas inatas e adaptativas deficientes desencadeadas em função do intenso desequilíbrio circulatório no indivíduo, as quais acarretam um maior risco de disfunção de múltiplos órgãos, tempo de internação prolongado e aumento da mortalidade (Mcbride *et al.*, 2021).

No processo séptico, a falha do organismo em combater a invasão de um patógeno de qualquer etiologia leva a uma resposta inflamatória sistêmica em células da imunidade inata, as quais potencializam a produção de mediadores inflamatórios, além da ativação em pouco tempo da cascata de coagulação, sendo que fatores pró-coagulantes ativados amplificam ainda mais a resposta inflamatória. Essa fase inflamatória inicial é responsável

por gerar a conhecida “tempestade de citocinas” e leva à agressão endotelial progressiva (Vachharajani; Mccall, 2019).

Inicialmente, células como macrófagos (tecido), monócitos (circulação), células dendríticas e células epiteliais detectam o potencial patógeno através de sistemas que consistem em padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e padrões moleculares associados a danos (DAMPs) e liberam mediadores inflamatórios ativados, os quais incluem as interleucinas IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  e quimiocinas como prostaglandinas, histamina e IL-8. Quando esses mediadores atingem as células endoteliais vasculares, realizam a liberação de NO, o qual aumenta a permeabilidade vascular. Na circulação, os neutrófilos recebem sinais sobre a presença do antígeno, mobilizando-se através de rolagem e aderem ao epitélio via interação selectina e integrina, transmigando da circulação para o tecidos. No tecido, essas células executam funções específicas para o combate ao invasor, dentre elas a degranulação, fagocitose e formação de NETs, associadas a ativação da cascata de coagulação, favorecendo a agregação plaquetária e intensificando a inflamação. Ainda, a hiperativação de neutrófilos gera EROs, grande responsável por alterações metabólicas e agressões teciduais em diversos órgãos e sistemas (Nedeva, 2021).

Ademais, por estarem amplamente associados ao processo inflamatório, os neutrófilos sofrem alterações significativas durante a sepse. Em estado fisiológico normal essas células possuem sobrevida relativamente curta, entre um período de aproximadamente 12 horas. No entanto, na sepse ocorre um aumento na vida útil devido a uma maior resistência à apoptose, retardando-a. Já na medula óssea, responsável pela maturação dessas células, o processo de granulopoiese é intensificado através da regulação positiva dos níveis do Fator estimulador de colônias granulocitárias por citocinas inflamatórias ou produtos bacterianos (Shen *et al.*, 2017). Nesse cenário, a medula óssea vermelha, recebe grande quantidade de estímulos para a liberação intensa de neutrófilos e o número desordenado dessas células na circulação sanguínea pode aumentar a leucometria desses pacientes, assim como uma maior presença de granulócitos imaturos caracterizando o fenômeno de “desvio à esquerda”, definido por essa liberação de neutrófilos jovens em resposta a estímulos excessivos. Essa liberação excessiva pode ser mensurada através do Índice de Granulócitos Imaturos (IG) pela porcentagem de Promielócitos, Mielócitos e Metamielócitos no sangue periférico, obtida através de contagem automatizada ou *delta neutrophil index* (DNI) subtraindo-se a subfração de polimorfonucleares da subfração de neutrófilos somados a eosinófilos. Além dessas medidas, a linhagem imatura pode ser verificada por aumento de neutrófilos bastonetes e células imaturas separadamente (Kim *et al.*, 2017). Além da presença da linhagem imatura, granulócitos maduros podem apresentar alterações em sua morfologia como a presença de granulação grosseira, vacuolização, densidade da cromatina aumentada e presença de corpos de Dohle, as quais podem, também refletir o estado infeccioso e inflamatório do organismo que necessita da ativação das funções bactericidas e fagocitárias da linhagem leucocitária (Zhang *et al.*, 2021).

Na sua atuação, a imunidade adaptativa é composta por linfócitos T e B, os quais possuem receptores de antígenos altamente específicos, compostos por Receptores de reconhecimento de padrões do sistema imune inato. A célula do sistema inato apresenta antígeno microbianos aos linfócitos principalmente por meio de moléculas do complexo de histocompatibilidade. Quando envolvido, o receptor presente na célula B sinaliza para uma produção intensa de anticorpos. Na sepse, a fase de imunossupressão adaptativa está relacionada principalmente com a apoptose de células da linhagem linfocitária (Zhang *et al.*, 2021; Rimmelé *et al.*, 2016). Segundo estudo realizado por Yao *et al.* (2022), o declínio nas células B é secundário ao aumento da apoptose e redução da quantidade de linfócitos T circulantes. Os linfócitos T que sobrevivem a esse processo de morte, possuem diminuição da proliferação, liberação de citocinas reduzida e expressão de diversos receptores que inibem a funcionalidade dessas células, favorecendo a o aumento da suscetibilidade a infecções secundárias, conseqüente piora no prognóstico clínico e risco de mortalidade a longo prazo.

O estado de imunossupressão, concomitante com o hiper inflamatório, afeta igualmente a celularidade do sistema imune inato e adaptativo. Os neutrófilos exibem defeito na quimiotaxia e recrutamento para locais de infiltração de patógenos e a liberação de citocinas pró-inflamatórias é diminuída significativamente. Por outro lado, visualiza-se um aumento da liberação de citocinas anti inflamatórias, como a IL-10. Todas as alterações celulares evidenciadas podem desencadear um estado crônico de imunossupressão, resultando em maior mortalidade em função de novas infecções, readmissões hospitalares, sobrevida a longo prazo reduzida e alterações moleculares que influenciam nas disfunções celulares (Delano *et al.*, 2016).

### 6.10.3 Alterações Plaquetárias

Os megacariócitos são células grandes que possuem seu desenvolvimento na medula óssea vermelha, seus fragmentos são posteriormente liberados na circulação sanguínea e chamados trombócitos ou plaquetas. As plaquetas atuam principalmente no processo inflamatório e de hemostasia, dentre suas funções encontram-se a liberação de citocinas, recrutamento de leucócitos, interação com microrganismos ou células do endotélio e atuação na formação de microtrombos. Quando um vaso sanguíneo sofre lesão, expõe-se proteínas da matriz subendotelial, as quais entram em contato com as plaquetas que sofrem ativação e expressam receptores na superfície celular juntamente com a liberação de grânulos citoplasmáticos contendo proteínas imunomoduladoras que facilitam a interação das plaquetas com outras células (Greco *et al.*, 2017).

Na sepse, os pacientes frequentemente desenvolvem um quadro de trombocitopenia (redução na contagem absoluta de plaquetas). As principais causas que contribuem para esse quadro clínico são a diminuição da produção de plaquetas (podendo ser causada por

lesões hepáticas), hemodiluição em função do edema, destruição imune e aumento no consumo em casos de hipercoagulação. O consumo plaquetário aumentado via ativação plaquetária é o caso mais comum de trombocitopenia, sendo o desenvolvimento do quadro de CIVD desencadeador da ativação exacerbada dos mecanismos de coagulação e oclusão de vasos de pequeno e médio calibre por trombos (Vardon-Bounes *et al.* 2019).

Com a trombocitopenia persistente, a heterogeneidade da proliferação de megacariócitos na medula induz a produção de plaquetas jovens que aumentam em tamanho e tornam-se ativadas com maior frequência. Essa ativação, faz com que os fragmentos fiquem esféricos e exibam pseudópodes durante o processo de ativação para facilitar a aderência a outras plaquetas e a células lesadas, aumentando os valores da largura de distribuição de plaquetas (PDW) e volume plaquetário médio (VPM). Caso o estado do paciente continue a agravar, maior a proliferação heterogênea de megacariócitos e maior a presença de ativação plaquetária (Lin *et al.*, 2021).

O processo de ativação plaquetária desencadeado, contribui significativamente para o processo de falência múltipla de órgãos em pacientes sépticos. A análise deste parâmetros plaquetários é simples, uma vez que esses biomarcadores encontram-se disponíveis no hemograma de rotina e possuem afinidade com as mudanças durante o estado do paciente, auxiliando o clínico na identificação do risco sem que haja custo adicional para realização da análise (Harrison; Goodall, 2016).

#### 6.10.4 Alterações na Hemostasia

O endotélio vascular não lesado é composto por propriedades anticoagulantes que não possibilitam a agregação plaquetária e desencadeamento da cascata de coagulação. No entanto, quando ocorre uma lesão este torna-se pró-coagulante para evitar que quantidades excessivas de sangue sejam extravasadas, expondo proteínas da matriz subendotelial e fibras de colágeno. O processo inicial ou hemostasia primária após a lesão pode ser dividido em duas etapas principais: vasoconstrição, a qual diminui o diâmetro do vaso e desacelera o fluxo sanguíneo para conter o extravasamento excessivo e a adesão plaquetária (tampão plaquetário). O colágeno endotelial exposto atua como um meio de ligação do Fator de Von Willebrand, o qual interage com o complexo de glicoproteína presente nos trombócitos. A partir desta ligação, desencadeia-se a adesão das plaquetas circulantes ao endotélio, a qual cria uma cobertura às células danificadas. Nesse processo as plaquetas tornam-se ativadas e realizam o processo de modificar seu tamanho e morfologia para melhorar a adesão. Contudo, essa adesão inicial não possui grande estabilidade (Neubauer *et al.*, 2021).

Como o tampão plaquetário é constituído por uma adesão fraca ao endotélio, é necessário o fortalecimento para que o estancamento do vaso fique estável. Assim, inicia-se a hemostasia secundária que tem como característica a cascata de coagulação, a qual

irá formar por uma malha de fibrina que forma uma cápsula sobre o trombo e o fortalece (Golebiewska *et al.*, 2015). A fase secundária é composta principalmente pelos fatores de coagulação que se sucedem em forma de cascata, sendo a mesma estratificada em três vias: intrínseca, extrínseca e comum. Com a lesão interna do vaso e exposição do colágeno, paralelamente ao processo de adesão plaquetária, a via intrínseca é ativada através do fator de coagulação XII (FXII), ativando em cascata os próximos fatores presentes. Já a via extrínseca é ativada devido à liberação de Fator Tecidual (FT) por células extravasculares em resposta à agressão ao endotélio (Coban *et al.*, 2022). Por sua vez, o FT atua juntamente com o Fator VII (FVII) como seu cofator e receptor, formando o complexo FT/FVII. Esse complexo, ativa o FVII e tão logo forma-se o complexo FT/FVIIa (ativado), o qual atua desencadeando a ativação do fator X (FX). O Fator X ativado (FXa) liga-se ao Fator V ativado (FVa), proveniente dos grânulos plaquetários, convertendo porções de protrombina em trombina, componentes da via comum da coagulação. O resultado da via comum da coagulação é a formação de coágulos de fibrina para a posterior fibrinólise (destruição do coágulo) (Rezende, 2013).

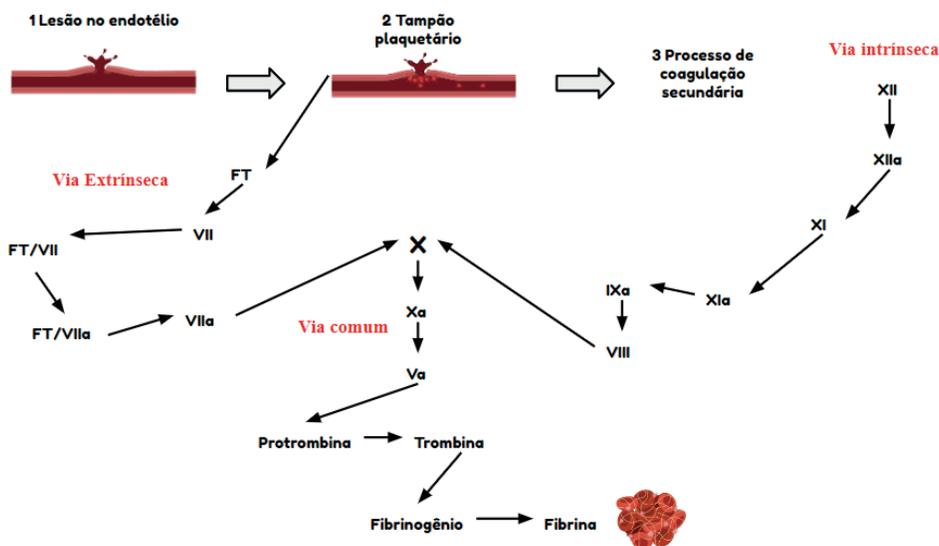


Figura 1 - Hemostasia Primária e Secundária

Fonte: Dos Autores.

Legenda: 1- Lesão no endotélio vascular e exposição de proteínas da matriz subendotelial e fibras de colágeno; 2- Formação de tampão plaquetário para conter o sangramento; 3- Início do processo de coagulação secundária: Via intrínseca ativada paralelamente ao processo de tampão plaquetário através da ativação do fator XII (XII→XIIa), o qual posteriormente ativa o fator XI (XI→XIa). O fator XI ativado, ativa o fator IX que ativa o fator VIII, o qual ativa o fator X; A via extrínseca está ligada com a liberação do FT, o qual atua de forma conjunta com o fator VII através da formação e ativação do complexo FT/VII (FT/VII →FT/VIIa), levando a ativação do fator VII (VII→VIIa) que ativa o fator X; A via comum da coagulação está relacionada a ativação do fator X (X→Xa) por ambas as vias (intrínseca e extrínseca), o qual ativa o fator V (V→Va). Esse último fator ativa o processo final da coagulação através da conversão de porções de protrombina e trombina, a qual converte o fibrinogênio em monômeros de fibrina, originando coágulos de fibrina.

A trombina formada converte o fibrinogênio em monômeros de fibrina para a formação do coágulo. Assim, a concentração local de trombina pode alterar a estrutura do coágulo, concentrações muito altas geram coágulos mais resistentes que podem contribuir para trombose e concentrações diminuídas originam coágulos frágeis e mais suscetíveis a fibrinólise e sangramento. A destruição do coágulo ou fibrinólise é considerado o mecanismo final da hemostasia. Para esse processo, o plasminogênio ativa a plasmina por uma de duas proteases primárias: plasminogênio tecidual, liberado por células endoteliais ou pelo plasminogênio do tipo uroquinase, produzido principalmente por monócitos e macrófagos. Ambos ficam rapidamente na corrente sanguínea em função da presença do PAI-1, o qual é liberado na circulação por células do endotélio e plaquetas. A destruição do coágulo de forma correta regula e remove o acúmulo de trombos, sendo essencial para a manutenção da hemostasia (Chapin *et al.*, 2015).

Assim, como ocorre ampla interação entre células imunes e mediadores inflamatórios, o sistema de hemostasia também entra em estado de desequilíbrio juntamente com o distúrbio inflamatório na sepse. As citocinas aumentam a expressão do FT em diversas células (incluindo macrófagos), estimulando as vias da coagulação, elevando a expressão de fatores pró-coagulantes e reduzindo os anticoagulantes. Esse quadro clínico promove uma falha nas vias fibrinolíticas com a elevação sustentada do PAI-1 ativada pela trombina, inibindo a fibrinólise, contribuindo para a manutenção de um cenário pró-coagulante. A hipercoagulação leva a um consumo extremo dos fatores de coagulação que desencadeiam a CIVD (Jacobi *et al.*, 2021).

A CIVD é considerada um evento crítico e de mau prognóstico para pacientes com sepse, considerada um distúrbio hemostático. Sua fisiopatologia é multifatorial, porém a expressão alterada de FT nos macrófagos e outras células contribui significativamente para o início da cascata de coagulação, sendo a supressão da fibrinólise o papel central dessa condição. O endotélio vascular constitui o alvo primário na CIVD associada à sepse em função da formação de agregados constituídos por plaquetas-leucócitos e formação de NETs, além da fibrina amplamente depositada no lúmen microvascular. Esse cenário tem como consequência a má perfusão dos tecidos, fator que contribui e pode desencadear a disfunção múltipla de órgãos (Iba *et al.*, 2021).

No hemograma, a contagem plaquetária encontra-se reduzida em função da ativação plaquetária secundária ao alto consumo no quadro de CIVD, sinalizando a necessidade da intervenção imediata. Além disso, nas análises do coagulograma, observa-se o alargamento no tempo de protrombina (TAP) e do Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa), indicadores diretos do consumo excessivo de fatores de coagulação. A presença elevada do dímero D, produto da degradação da fibrina, também pode ser identificada, o que reflete a disfunção da hemostasia causada pela sepse e orienta a necessidade de um tratamento específico e adequado ao quadro. A análise conjunta desses biomarcadores associados a linhagem plaquetária, permite a tomada de decisão coesa e ágil frente ao

caso investigado, uma vez que a condição não diagnosticada e controlada está relacionada ao óbito do paciente (Levi *et al.*, 2017).

## 7 | AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os sinais e sintomas evidenciados na sepse podem ser inespecíficos, o que dificulta o diagnóstico clínico preciso. Além disso, a apresentação da sepse pode variar dependendo do local de inoculação do microrganismo causador da infecção, idade do paciente e de comorbidades pré-existentes. A febre geralmente está relacionada à resposta imunológica do corpo à infecção, mas nem todos os indivíduos apresentam elevação da temperatura corporal. Por exemplo, pacientes imunossuprimidos podem não apresentar febre como um sintoma proeminente (ILAS, 2022). Em casos de infecções localizadas, os sintomas estão relacionados ao órgão específico afetado. Os pulmões, o abdômen e o trato urinário são locais comuns de infecção que podem levar à sepse. Nesses casos, os sintomas podem incluir tosse, dor abdominal, disúria (dor ou desconforto ao urinar) e outros sinais específicos da infecção no local (Rello *et al.*, 2017)

Para auxiliar na estratificação do risco de evolução para óbito, existem escores e critérios clínicos que podem ser utilizados. Esses escores levam em consideração parâmetros como temperatura corporal, frequência cardíaca, frequência respiratória, contagem de células sanguíneas e alterações na função de órgãos, entre outros. Dentre os diversos escores de avaliação que podem ser utilizados na estratificação de risco pelo médico, pode-se encontrar os critérios de avaliação sequencial de falência de órgãos (SOFA), escore de falência orgânica sequencial rápida (qSOFA), SIRS, pontuação nacional de alerta precoce (NEWS) e pontuação de aviso precoce modificada (MEWS) (Toker; Kose; Turken, 2021).

De acordo com Liu *et al.* (2019) o escore SOFA possui frequente usabilidade na rotina clínica para avaliar a disfunção orgânica desencadeada pela sepse, altas pontuações estão relacionadas a índices mais altos de mortalidade. A pontuação SOFA está baseada a partir de seis definições principais com alterações pontuadas de 0 a 4. Por exemplo, no sistema respiratório, a relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  é usada como um indicador da função pulmonar. No sistema cardiovascular, a pressão arterial média e o uso de vasopressores são avaliados. Para o sistema renal, são considerados a creatinina sérica e o débito urinário. Bilirrubina é usado para avaliar o sistema hepático, Plaquetas para avaliar a coagulação, enquanto a Escala de Coma de Glasgow é usada para avaliar o sistema nervoso. Quando os parâmetros do paciente não se enquadram nas faixas da escala SOFA, um valor de zero é atribuído. No entanto, se houver mais de uma faixa que corresponda aos parâmetros do paciente, a pontuação mais alta é selecionada. Para admissões na UTI, o escore SOFA pode ser aplicado com base no valor mais grave registrado nas 24 horas que antecedem a admissão (Lamden *et al.*, 2019).

O critério de SIRS foi inicialmente utilizado como parâmetro para definir sepse, utilizando-se dois ou mais pontos associados a um foco infeccioso. As alterações abrangidas pelo critério são a frequência respiratória superior a 20 respirações por minuto, frequência cardíaca superior a 90 batimentos por minuto, contagem de leucócitos maior que 12.000 células/ $\mu\text{L}$  ou menor que 4.000/ $\mu\text{L}$ , temperatura corporal maior que 38 °C ou menor que 36 °C, respectivamente. No conceito de sepse 3 o critério de SIRS para definição da condição foi descartado em função de seus parâmetros estarem alterados em outras condições, o que limita a especificidade e sensibilidade do escore (Jiang *et al.*, 2018).

Atualmente, os escores mais utilizados e amplamente conhecidos são o SOFA e qSOFA. Esse último é utilizado como escore de triagem para avaliação à beira leito como critério adicional a pacientes com suspeita de infecção como uma substituição do SIRS e facilitação do SOFA, baseado a partir da soma de pontuações (0 a 3) em três critérios clínicos: frequência respiratória igual ou superior a 22 respirações por minuto, critério de estado mental com o nível de consciência do paciente usando a Escala de Coma de Glasgow e pressão arterial sistólica igual ou inferior a 100 mmHg. Pacientes com pontuações altas estão associados a piores prognósticos, porém a utilização desse parâmetro precisa ser avaliada de forma conjunta a outras análises que orientem corretamente a abordagem do clínico de forma a garantir um manejo adequado e intervenções precoces (Evans *et al.*, 2021).

Uma meta análise publicada por Franchini *et al.* (2018) comparou os resultados obtidos através de sua análise com os demonstrados no estudo original para a definição de sepse 3 que ocasionou a inserção do conceito de qSOFA, equiparando o tamanho da amostra com apenas algumas diferenças. No conceito de sepse 3, as diferenças entre qSOFA e o antigo SIRS para parâmetros de mortalidade não identificados na triagem foi de 3 a cada 1000 triados. No entanto, no estudo de Franchini *et al.* esse valor aumenta de 17 para cada 1000 pacientes triados com os dados obtidos na revisão, demonstrando uma subestimação de apenas 22% dos critérios de SIRS. Além disso, a análise mostrou que a previsão de mortalidade após um resultado negativo para qSOFA era ligeiramente menor (1,5%) do que após um resultado negativo para SIRS (1,6%). Com base nesses e outros resultados apresentados no estudo original, os quais também foram encontrados nesse estudo podem auxiliar a indicar o motivo da decisão de implementar o uso do qSOFA na rotina clínica para melhorar a triagem e identificação de pacientes com sepse. Porém sendo associado a parâmetros que garantem a eficácia na predição do prognóstico.

## 8 | AVALIAÇÃO LABORATORIAL

### 8.1 Avaliação Microbiológica

Na sepse, o diagnóstico precoce do agente infeccioso é de extrema importância

para que possa ser realizada a administração de antimicrobianos de forma rápida e eficaz. A cultura microbiológica através do isolamento da amostra deve ser realizada à procura do agente etiológico, porém quando de origem bacteriana a alta resistência aos medicamentos desaceleram o início da medicação, devido a necessidade de se pesquisar o perfil de resistência para que os medicamentos corretos sejam administrados, sendo a bactéria *Staphylococcus Aureus* Resistente à Meticilina responsável por 5% da positividade em culturas de pacientes graves. Ainda, a maior frequência de infecções provenientes de bacilos gram negativos multirresistentes, principalmente através do trato genitourinário, resulta em maior atraso na antibioticoterapia dos pacientes, associando-se a piores prognósticos. Da mesma forma, o diagnóstico de infecção fúngicas demandam de alto tempo de incubação para a identificação, sabe-se que essas estão associadas a piores prognósticos na UTI, sendo a mais recorrente a *Candida* em imunossuprimidos (Evans *et al.*, 2021; Britt *et al.*, 2018).

As infecções virais são menos evidentes na fisiopatologia da sepse. Seu diagnóstico é baseado no estado clínico do paciente, positividade de culturas, detecções moleculares por meio da técnica de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), sorologia, histopatologia ou imuno-histoquímica. Por vezes ocorre subdiagnóstico de sepse viral devido a não realização de testes diagnósticos. A infecção viral pode ser o tanto o único causador da sepse como também o fator contribuinte para sepse bacteriana secundária, co-infecção, infecção prolongada ou resultado de uma infecção que estava em período de latência (Lin *et al.*, 2018).

A demora na detecção do agente etiológico pode ser prejudicial para o paciente, pois permite que a doença progrida e se torne mais grave. Assim, faz-se necessário a utilização de parâmetros que facilitem a identificação das alterações visualizadas no organismo do paciente.

## 8.2 Avaliação Bioquímica

### 8.2.1 Creatinina e Ureia

A creatinina é derivada a partir do metabolismo do músculo esquelético e seu nível pode ser influenciado por diversos fatores: dieta hiperproteica, massa muscular, exercício físico e medicamentos. No entanto, quando descartado outros fatores de interferência, a creatinina pode auxiliar a verificar a atividade dos rins. A concentração da creatinina pode sofrer influência de alterações renais em função de ser um produto filtrado pelos rins e excretado na urina. Quando a função renal está comprometida, a TFG diminui, resultando em uma redução na capacidade dos rins de excretar esse metabolito, o que provoca um acúmulo de creatinina no sangue, resultando em níveis elevados de creatinina sérica. Esse aumento pode ser um indicativo de uma função renal comprometida, como ocorre na LRA

séptica (Nusshag *et al.*, 2017).

Já a uréia é um produto formado no ciclo da ureia a partir do metabolismo da amônia no fígado, a qual é gerada como subproduto do catabolismo das proteínas. A uréia é excretada principalmente pelos rins através da filtração glomerular e secreção tubular, sendo considerada um composto importante para mensurar a atividade renal. Durante a hipovolemia, como pode ocorrer na sepse, o rim é inadequadamente perfundido devido à redução do fluxo sanguíneo. Isso pode levar a uma diminuição na TFG e resultar em acúmulo de ureia no sangue. A queda na TFG e o acúmulo de ureia no sangue também podem ocorrer em casos de disfunção renal, onde os rins não estão funcionando adequadamente (Wang *et al.*, 2014).

Em uma conferência internacional no ano de 2019 denominada *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), foi realizada a definição padronizada de termos para descrever a função renal e seus critérios de medida em artigos científicos. O aumento da creatinina sérica e da ureia foram marcadores para LRA e disfunção renal. A LRA foi definida com um aumento de creatinina sérica em 0,3 mg/dL em um período de dois dias ou aumento de 50% em uma semana (Levey *et al.*, 2020). Porém, o campo de pesquisas acerca de biomarcadores que possam auxiliar a identificação de distúrbios renais, principalmente em pacientes com sepse visto a ocorrência da disfunção deste e outros órgãos, ainda estão sendo amplamente realizadas para compensar falhas no diagnóstico precoce e prognóstico de pacientes acometidos pela LRA (Yoon *et al.*, 2022).

### 8.2.2 Equilíbrio Hidroeletrólítico

Os distúrbios de sódio e potássio em pacientes internados na UTI são comuns, especialmente durante o choque, e podem estar associados à sepse, aumentando a morbidade e mortalidade. A homeostase desses íons é regulada por meio da bomba de sódio e potássio, em grande parte através do sistema renal. Esse mecanismo mantém o gradiente iônico extracelular de sódio e o gradiente intracelular de potássio. Como o rim possui importante função reguladora da homeostase a disfunção renal devido a má perfusão desencadeada pela sepse pode resultar em uma diminuição da capacidade dos rins regularem adequadamente a excreção e reabsorção desses eletrólitos. Assim, nos distúrbios hemodinâmicos e renais, a desregulação dos níveis de sódio e potássio devido ao prejuízo da excreção e bomba de sódio e potássio ocasiona alterações no ambiente iônico desses pacientes (Hessels *et al.*, 2015).

Nesse cenário em específico, as concentrações de sódio, geralmente estão diminuídas (hiponatremia), juntamente com um aumento das concentrações de potássio (hipercalemia). Os danos renais podem ocasionar a hipercalemia em função da mudança na concentração de potássio no meio intra e extracelular, a qual pode ocorrer em função de um defeito secretor tubular renal que pode prejudicar a excreção do potássio. A injúria

renal também pode contribuir para defeitos no sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona através da diminuição da liberação de renal de renina ou defeito na síntese de aldosterona, afetando igualmente a excreção de potássio e a regulação da pressão arterial (Suhail *et al.*, 2010).

### 8.2.3 Cistatina C

A cistatina C é uma proteína produzida pelas células do corpo humano, sendo filtrada pelos glomérulos renais, reabsorvida e, em seguida, degradada pelos túbulos renais. Sua principal vantagem é a baixa variabilidade entre os indivíduos, ou seja, não é influenciada pela massa corporal, estado de saúde ou condições demográficas. Tal fato faz com que seja utilizada como um biomarcador da função renal (Shlipak *et al.*, 2013).

Um estudo observacional prospectivo realizado por Pei *et al.* (2022) investigou a utilidade da cistatina C na predição de lesão renal aguda (LRA) em pacientes com sepse. Os resultados demonstraram que a cistatina C teve uma melhor capacidade de predição em comparação com a creatinina sérica. A AUROC para a cistatina C foi de 0,821 (IC 95%: 0,752 a 0,891), enquanto a AUROC para a creatinina sérica foi de 0,813 (IC 95%: 0,736 a 0,890), sugerindo que a cistatina C foi ligeiramente superior em identificar pacientes com LRA séptica. Os pesquisadores também determinaram um valor de corte para a cistatina C de 10,4 µg/mL, na predição da lesão renal na sepse, com uma sensibilidade de 0,767 e especificidade de 0,802. Isso significa que, se o nível de cistatina C de um paciente estiver acima de 10,4 µg/mL, há uma alta probabilidade de desenvolver uma lesão renal durante a sepse.

Em outro estudo prospectivo de coorte realizado por Leem *et al.* (2017) investigou os níveis de cistatina C em pacientes sépticos que desenvolveram lesão renal. Os resultados desse estudo mostraram que os níveis de cistatina C foram mais altos nos pacientes sépticos que desenvolveram lesão renal em comparação com aqueles que não apresentaram essa complicação. Ademais, o grupo de pacientes com níveis elevados de cistatina C teve um prognóstico pior em relação ao grupo com níveis baixos, com uma maior incidência de óbitos. Isso sugere que esse parâmetro pode ser um indicador de gravidade da disfunção renal e um marcador prognóstico em pacientes sépticos com lesão renal.

### 8.2.4 LDH, Hiperlactatemia e Equilíbrio Ácido-Base

A concentração sérica exagerada de lactato ocasiona a hiperlactatemia e a acidose láctica, visualizada na fisiopatologia do processo séptico. A lactato Desidrogenase (LDH) realiza o processo de catalização do piruvato (última etapa da glicólise) e produção de lactato (Yang; Du; Zhang, 2020). Um estudo observacional retrospectivo publicado por Lu *et al.* (2018) incluiu o prontuário de 192 pacientes com sepse na UTI, possuindo como objetivo avaliar o potencial de predição de mortalidade em 28 dias com base nos níveis de

LDH. Os resultados do estudo demonstraram uma relação positiva entre o aumento dos níveis de LDH e a mortalidade em 28 dias. Isso significa que os pacientes com níveis mais altos de LDH apresentaram uma maior probabilidade de mortalidade dentro desse período. Além disso, os pesquisadores encontraram uma associação positiva entre os níveis de LDH e a produção de lactato, bem como um maior risco de falência de múltiplos órgãos.

O cenário de hiperlactatemia foi evidenciado em um estudo de coorte observacional exposto por Thomas-Rueddel *et al.* (2015). O estudo incluiu 988 pacientes e constatou que a presença de hiperlactatemia foi um fator preditor de mortalidade em 28 dias de internação, ou seja, pacientes que apresentaram níveis elevados de lactato no sangue tinham maior probabilidade de vir a óbito dentro de um mês após a admissão no hospital, em comparação com aqueles sem hiperlactatemia. Ademais, os pesquisadores observaram que esse efeito preditor da hiperlactatemia em relação à mortalidade foi independente do uso de vasopressores para suporte hemodinâmico. Tal cenário sugere que mesmo quando os pacientes recebiam tratamento com vasopressores para manter a pressão arterial e fluxo sanguíneo adequado, a presença de hiperlactatemia ainda estava associada a um risco aumentado de mortalidade.

Ainda, devido às alterações metabólicas, como o desenvolvimento da acidose láctica e consequentes disfunções orgânicas, a avaliação do equilíbrio ácido-base é de suma importância em pacientes com sepse internados na UTI. A gasometria arterial é um importante indicador de mortalidade e gravidade para estes pacientes, sendo rotina em ambiente de terapia intensiva (Mukherjee *et al.*, 2020). Um estudo experimental realizado por Rojas *et al.* (2013) utilizou 40 ratos da linhagem Wistar, o grupo em que foi induzida a sepse, verificou-se que a gasometria arterial mostrou-se marcador precoce de hipoperfusão tecidual devido a evoluírem com queda progressiva do pH, fenômeno envolvido na fisiopatologia séptica, demonstrando impacto significativo desfechos clínicos desses pacientes críticos.

### 8.2.5 *Aspartato Aminotransferase (TGO) e Transaminase Pirúvica (TGP)*

As enzimas hepáticas Aspartato Aminotransferase (TGO) e Transaminase Pirúvica (TGP) possuem associação com danos hepáticos. Quando há algum dano ou lesão nas células hepáticas, essas enzimas podem extravasar para a circulação sanguínea, levando ao aumento de suas concentrações plasmáticas. As alterações metabólicas e inflamatórias que ocorrem durante a sepse podem afetar o fígado e levar a lesões nos hepatócitos, resultando em disfunção hepática e ao aumento das concentrações plasmáticas de enzimas hepáticas, como TGO e TGP (Sookoian; Pirola, 2015).

Um estudo experimental realizado por Tsai *et al.* (2015) induziu a sepse por ligadura cecal e punção em ratos. Os pesquisadores evidenciaram um aumento significativo na concentração plasmática de TGO (126%) e TGP (121%) em 18 horas após a indução da

sepsis nos animais. A elevação das enzimas hepáticas foi igualmente evidenciada em um recente estudo prospectivo com 296 pacientes sépticos realizado por Tanaka *et al.* (2022) Aproximadamente 48% dos pacientes sépticos com disfunção hepática associada à condição possuíam elevação das transaminases (TGO e TGP). Ambos os estudos sugerem que o aumento das concentrações plasmáticas de TGO e TGP pode ser um indicador importante de lesão hepática e disfunção hepática durante a sepsis, quando associados a outras características clínicas da condição.

### 8.2.6 Bilirrubina

A bilirrubina é um pigmento amarelado produzido como resultado do metabolismo da hemoglobina proveniente de hemácias danificadas ou senis, as quais liberam o grupamento heme que é convertido em bilirrubina não conjugada ou indireta (não solúvel em água). Esse composto é transportado até as células hepáticas para que possa ser eliminado em forma de bilirrubina conjugada (solúvel em água) para que seja facilmente eliminado (Vitek; Tiribelli, 2021).

Um estudo conduzido por Patel *et al.* (2013) destacou a incidência de hiperbilirrubinemia em pacientes com sepsis que desenvolvem injúrias hepáticas e disfunção. A pesquisa envolveu a análise dos níveis de bilirrubina em 251 pacientes admitidos em UTI. O objetivo era verificar se a hiperbilirrubinemia estava de forma independente associada à mortalidade e ao tempo de internação, considerando hiperbilirrubinemia quando apresentados valores maiores que 1 mg/dL. Mesmo após ajuste para possíveis variáveis de confusão, os pesquisadores encontraram a bilirrubina independentemente associada à maior mortalidade, mesmo níveis levemente elevados foram associados a desenvolvimento de maiores riscos ao óbito, maior tempo de internação e utilização de ventilação mecânica.

Em uma análise mais atual, Liu *et al.* (2022) abordou a comparação do escore SOFA em relação à sepsis e examinou vários índices de avaliação, incluindo os níveis de bilirrubina como um indicador da função hepática em pacientes diagnosticados com a condição. Para realizar a comparação, os pesquisadores analisaram 140 pacientes com sepsis e 40 pacientes em um grupo controle. Eles consideraram a faixa normal de bilirrubina entre 5,13 - 22,24  $\mu\text{mol/L}$ . Os resultados mostraram um aumento significativo nos níveis de bilirrubina em pacientes sépticos quando comparados aos pacientes do grupo controle ( $15,63 \pm 2,46\mu\text{mol/L}$  e  $10,26 \pm 1,05\mu\text{mol/L}$ , respectivamente). Em particular, os pacientes com choque séptico apresentaram níveis de bilirrubina mais elevados do que aqueles com sepsis não complicada ( $18,06 \pm 2,64\mu\text{mol/L}$  e  $15,63 \pm 2,46\mu\text{mol/L}$ , respectivamente). Além disso, o estudo também investigou a relação dos níveis de bilirrubina com o desfecho dos pacientes, revelando que os níveis de bilirrubina foram ainda mais altos em pacientes que não sobreviveram em comparação com os que sobreviveram ( $18,63 \pm 3,10\mu\text{mol/L}$  e  $13,26 \pm 2,95\mu\text{mol/L}$ ), destacando que os níveis de bilirrubina estavam positivamente

correlacionados com o escore SOFA (análise de correlação de Pearson mostrou  $r = 0,618$   $P < 0,05$ ), indicando que quanto maior o escore SOFA (maior disfunção orgânica), maior tendia a ser o nível de bilirrubina nos pacientes. Tal achado sugere que níveis alterados de bilirrubina refletem a maior agressão hepática e provável disfunção do órgão.

### 8.2.7 Albumina

A albumina é produzida pelo fígado e considerada a mais abundante proteína plasmática, sendo responsável pela regulação da pressão coloidosmótica, ligação e transporte de substâncias, propriedades antioxidantes, modulação do óxido nítrico e capacidades tampão. Em pacientes com sepse a diminuição da albumina pode ocorrer por vários motivos como redução da função hepática, o que pode afetar a síntese da albumina, além de que a inflamação exacerbada causa uma alteração na permeabilidade capilar, aumentando o escape de albumina dos capilares para os tecidos circundantes. Esse fenômeno contribui para uma diminuição dos níveis de albumina no sangue, o que pode agravar ainda mais os problemas de pressão coloidosmótica e transporte de substâncias, entre outras funções agregadas a albumina (Vincent *et al.*, 2014).

Em um recente estudo, Omiya *et al.* (2021) compararam os níveis de albumina em 14 pacientes não sépticos e 24 pacientes sépticos. Eles encontraram que os pacientes com sepse apresentavam níveis de albumina significativamente menores em comparação com o grupo não séptico ( $26,8 \pm 3,1\text{g/L}$  e  $38,0 \pm 3,9\text{g/L}$ , respectivamente). No entanto, a síntese de albumina não mostrou diferenças significativas entre os dois grupos, o que sugere que a produção de albumina não foi suprimida nos pacientes sépticos. Os pesquisadores concluíram que a principal causa da hipoalbuminemia nos pacientes sépticos foi o aumento da depuração da circulação, ou seja, a albumina estava sendo removida do sistema circulatório em uma taxa maior do que estava sendo produzida. Como a sepse é uma condição médica grave que pode levar a alterações significativas na circulação sanguínea e em vários sistemas do corpo, o aumento da depuração da albumina pode ser um fator contribuinte para a redução dos níveis dessa importante proteína, agravando o quadro clínico dos pacientes.

### 8.2.8 Glicemia

A hiperglicemia na sepse foi alvo de estudo de Lu *et al.* (2022). Os pesquisadores avaliaram a variabilidade dos níveis de glicose no sangue de pacientes com sepse durante sua internação na UTI, utilizando registros bioquímicos para monitorar os níveis de glicose ao longo do tempo. A média glicêmica dos pacientes que vieram a óbito foi significativamente superior à dos sobreviventes e o impacto desse parâmetro aumentou conforme a gravidade da condição séptica. A hiperglicemia, neste estudo, foi um fator independente associado à maior mortalidade entre os pacientes, ou seja, mesmo após controlar outros fatores de risco

conhecidos, a hiperglicemia continuou a ser um preditor significativo de pior prognóstico.

Outro estudo realizado por Wei *et al.* (2022) buscou analisar a relação entre a hiperglicemia com a resposta inflamatória e indicadores imunológicos em pacientes com sepse. A glicemia dos pacientes com sepse estava associada positivamente com IL-6, TNF-  $\alpha$  e IL-1  $\beta$ . Além disso, o estudo mostrou uma correlação negativa entre os níveis de glicemia e o número de células imunes presentes. Tal fato sugere que a hiperglicemia pode estar associada ao agravamento da disfunção imunológica em pacientes com sepse.

## 9 | AVALIAÇÃO IMUNOLÓGICA

### 9.1 Proteína C Reativa

A proteína C reativa (PCR) é considerada uma proteína de fase aguda produzida pelo fígado dentro de 24 a 38 horas após o estímulo inflamatório e seus níveis no sangue podem elevar-se drasticamente em casos de inflamação aguda. A síntese da PCR é induzida principalmente pela IL-6, que é liberada em resposta à inflamação. Essa proteína liga-se a estruturas heterogêneas de origem endógena ou exógena, como componentes de bactérias, vírus e células danificadas. Essa ligação facilita a ativação do sistema complemento e pode promover a adesão e fagocitose por células imunológicas, como os macrófagos, e estimular a opsonização, o qual consiste em um processo de revestir partículas estranhas para facilitar sua sinalização e destruição pelos fagócitos. Em indivíduos saudáveis, os níveis de PCR no sangue são geralmente baixos, inferiores a 5 mg/L. No entanto, em caso de estímulo inflamatório agudo, como infecções bacterianas, inflamações teciduais ou lesões, os níveis de PCR podem aumentar significativamente. Portanto, o aumento dos níveis de PCR é um indicador inespecífico, mas sugere a presença de um processo inflamatório agudo no organismo (Prucha *et al.*, 2015).

Em um estudo realizado por Opal e Wittebole (2020) foi evidenciado que na sepse os valores de PCR aumentaram em mais de 100 vezes em relação ao valor basal. Esse aumento acentuado da PCR reflete a magnitude da resposta inflamatória e apesar de não ser específica para um diagnóstico preciso do local e motivo da inflamação, pode refletir a magnitude da resposta inflamatória. Ainda, embora seja considerada um marcador inespecífico de inflamação, sua utilização é amplamente difundida na prática clínica, especialmente em leitos de terapia intensiva. Sua associação com outros biomarcadores e dados clínicos, principalmente em pacientes com sepse, pode fornecer informações importantes para a avaliação da resposta inflamatória e contribuir para a tomada de decisões clínicas.

### 9.2 Procalcitonina (PCT)

A procalcitonina (PCT) é um peptídeo precursor da calcitonina, seus níveis

fisiológicos na circulação encontram-se  $\leq 0,1$  ng/mL. O valor da PCT sofre aumento em infecções sépticas de etiologia bacteriana, sendo que concentrações séricas maiores estão correlacionadas com maior gravidade da invasão bacteriana. No entanto, durante a antibioticoterapia os valores de PCT podem diminuir, auxiliando no monitoramento do tratamento em resposta à infecção (Bateman *et al.*, 2017). Uma revisão sistemática e meta-análise realizada por Iankova *et al.* (2018) abordou 8 ensaios randomizados contendo um total de 3.489 pacientes internados na UTI. Essa análise evidenciou que o monitoramento da PCT auxiliou a reduzir o tempo da terapia antimicrobiana em 7,35 dias em comparação com os controles (8,85 dias).

Outro estudo multivariado realizado por Jekarl *et al.* (2019), investigou o desempenho prognóstico da PCT em pacientes com sepse utilizando a definição da sepse 3 como parâmetro que prevê a utilização do PCT como biomarcador. Os resultados do estudo demonstraram que os níveis de PCT estavam significativamente aumentados em pacientes com pior desfecho clínico, incluindo maior mortalidade. Além disso, os pesquisadores observaram uma associação entre os níveis de PCT e as citocinas pró-inflamatórias presentes durante a inflamação exacerbada, sugerindo uma interação entre a PCT e a resposta inflamatória exacerbada.

No entanto, numerosos estados inflamatórios também influenciam na elevação dos níveis séricos da procalcitonina, mesmo que ela possa estar excessivamente elevada em pacientes com sepse não deve orientar a prescrição de antibiótico a esses pacientes. Portanto, apesar de estudos que favorecem a utilização desse biomarcador, é necessário a continuidade de pesquisas visto a natureza heterogênea da sepse, a qual inclui ampla gama de sinais e sintomas e a associação da procalcitonina com outros potenciais biomarcadores deve ser estabelecida para que se possibilite informações adicionais acerca do problema (Póvoa *et al.*, 2023).

## 10 | AVALIAÇÃO DA HEMOSTASIA

### 10.1 Tempo de Protrombina (TAP) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa)

A coagulopatia é constantemente encontrada na sepse e no choque séptico, possuindo ampla relação com a falência de múltiplos órgãos em função do prejuízo à circulação. Atrrelado a esse distúrbio no processo de coagulação, observa-se o prolongamento do Tempo de Protrombina (TAP), o qual está relacionado com a depleção de fatores da via extrínseca e fatores finais da via comum presentes na cascata de coagulação. Enquanto o prolongamento do Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa) relaciona-se com fatores intrínsecos e de via comum prejudicados (Semak *et al.*, 2022).

Na sepse, a inflamação descontrolada pode levar ao desenvolvimento da CIVD,

distúrbio caracterizado por estado de hipercoagulabilidade associada com sangramentos espontâneos em função do maior consumo dos fatores de coagulação, resultando em um aumento de TTPa e TAP (Papageorgiou *et al.*, 2018). Um recente estudo realizado por Schupp *et al.* (2022) buscou avaliar de maneira prospectiva a condição hemostática de 338 pacientes com sepse e choque séptico. Os resultados indicaram que o TTPa foi maior em pacientes que desenvolveram choque séptico na primeira semana de internação. O TAP juntamente com a razão normalizada internacional (INR), a qual é uma medida padronizada do TAP, também apresentou aumento em pacientes com choque séptico na primeira semana de internação na UTI. Além disso, ambos os parâmetros (TTPa e TAP/INR) foram significativamente maiores em pacientes não sobreviventes em comparação com os sobreviventes no momento inicial da internação. Tais observações sugerem o desequilíbrio na cascata de coagulação.

## 10.2 Dímero D

A verificação do Dímero D é usualmente utilizada para verificação na suspeita de tromboembolismo devido a ser um produto da degradação da fibrina, último estágio da formação do coágulo, sendo considerado um marcador direto do processo fibrinolítico (Innocenti *et al.*, 2021). A *International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH)* criou um algoritmo de pontuações para estratificar a coagulopatia em pacientes sépticos. Nesse sistema de pontuações, quando os valores do Dímero D estão acima de 4.000 µg/L, eles são caracterizados com a maior pontuação da escala, o que evidencia a coagulopatia e pode indicar um risco aumentado de complicações tromboembólicas (Patel *et al.*, 2019).

Uma análise retrospectiva realizada por Han *et al.* (2021) com 358 pacientes sépticos relatou a associação entre mortalidade e níveis significativamente elevados de Dímero D, ou seja, maior que 4.000 µg/L, esse valor prognóstico foi encontrado de forma independente ao escore SOFA. Outro estudo retrospectivo recente conduzido por Li *et al.* (2022) evidenciou a mesma situação que Han *et al.* Os pesquisadores avaliaram 135 pacientes diagnosticados com sepse e relataram um aumento de Dímero D em pacientes que evoluíram para óbito. Esses resultados sugerem que a avaliação do Dímero D pode ser uma ferramenta prognóstica importante para identificar pacientes sépticos com maior risco de complicações e mortalidade, fornecendo informações complementares à análise do clínico.

# 11 | AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA NA SEPSE

## 11.1 Eritrograma

O eritrograma é uma parcela do hemograma que avalia a celularidade eritrocitária,

ou seja, a quantidade e as características dos glóbulos vermelhos no sangue através de índices que são importantes para uma abordagem diagnóstica precisa (Gualandro, 2013). Os efeitos da sepse na microcirculação, juntamente com a redução da deformabilidade das hemácias, prejudicam a morfologia e agregação eritrocitária, fazendo com que seja visualizada a presença de poiquilocitose (Bateman et al., 2017). Um estudo brasileiro conduzido por Oliveira *et al.* (2017), analisou amostras coletadas de 18 pacientes com sepse e 12 indivíduos não diagnosticados com a condição. Através de análises hematológicas em lâmina, os pesquisadores observaram que os pacientes com sepse apresentavam eritrócitos estruturalmente modificados. Essas alterações incluíam a presença de esferócitos, equinócitos e estomatócitos, os quais não foram encontrados na população sem sepse.

A anemia desenvolvida durante a sepse foi relatada em uma análise de coorte retrospectiva realizada por Jansma *et al.* (2015), utilizando 296 pacientes diagnosticados com sepse e 320 utilizados para o grupo controle que não apresentavam sepse. Os pesquisadores analisaram os níveis de hemoglobina nos dois grupos ao longo dos dias de internação e embora não tenham observado diferenças significativas nos níveis de hemoglobina entre os grupos na admissão, ao longo dos dias houve uma redução significativa no grupo de pacientes com sepse em comparação com o grupo controle. A diminuição média na concentração de hemoglobina foi de 1 mmol/L (com uma faixa variando de 0,5 a 1,7 mmol/L) no grupo de sepse, enquanto no grupo controle foi de 0,5 mmol/L (com uma faixa variando de 0,1 a 1,1 mmol/L). A redução na concentração de hemoglobina não foi associada somente a administração de fluidos e a conseqüente diluição, mas também de forma independente ao próprio desenvolvimento da sepse.

Em relação ao RDW, Kim *et al.* (2013) avaliaram a relação entre os valores de RDW e desfecho de pacientes sépticos. Os resultados do estudo indicaram que pacientes sépticos com níveis de RDW dentro da faixa normal apresentaram um prognóstico melhor em comparação com aqueles com níveis mais altos de RDW. Além disso, os pacientes com RDW elevado tiveram maior tempo de internação e maior chance de desfecho fatal, mesmo após ajuste para outras variáveis que poderiam influenciar os resultados. Os pesquisadores sugeriram que o aumento do RDW observado nas primeiras 72 horas da internação pode ser um indicativo de mortalidade por sepse ou choque séptico. Isso sugere que o RDW pode ser um marcador útil para identificar pacientes com sepse ou choque séptico que apresentam maior risco de desfechos negativos.

Ertekin e Acar (2022) destacaram a utilização do RDW durante a pandemia do novo coronavírus em indivíduos que desenvolveram sepse devido a infecção viral. Os valores de RDW-SD (desvio padrão) e CV (coeficiente de variação) permaneceram alterados em pacientes com piores prognósticos ou que fizeram uso de ventilação mecânica. Ainda, para prever mortalidade o RDW-SD apresentou melhor sensibilidade (98,5%) e especificidade (96,2%). Os pesquisadores também sugeriram que o alto nível de estresse oxidativo e hipóxia podem estar intimamente relacionados com as alterações na morfologia

(poiquilocitose), tamanho (VCM e RDW) e a sobrevivência dos eritrócitos, o que pode explicar a associação entre o RDW e a gravidade da doença em pacientes com o novo coronavírus e sepse.

A modificação no tamanho dos eritrócitos também foi evidenciada em um estudo recente conduzido por Zhang *et al.* (2023) através do aumento do Volume Corpuscular Médio (VCM) em uma análise retrospectiva de dados. Os pesquisadores associaram alterações de VCM com a presença de resposta inflamatória ou desequilíbrios imunológicos em pacientes com sepse na UTI. A associação entre alterações dos eritrócitos e sepse pode indicar um possível papel da resposta imunológica do organismo na regulação dessas células sanguíneas durante o estado inflamatório e quando associados com outros parâmetros podem auxiliar no manejo clínico.

## 11.2 Leucograma

A avaliação dos leucócitos no hemograma se dá principalmente pelo grau de leucocitose ou leucopenia (aumento ou diminuição de seu número) evidenciado no leucograma. Porém, a fisiopatologia da condição que está afetando o hospedeiro pode ocasionar desequilíbrios, desencadeando diferentes alterações na produção, vida e atuação de cada classe dessas células. Assim, além da contagem absoluta a avaliação de outros parâmetros, como a relação entre os diferentes tipos de leucócitos, presença de células imaturas e avaliação morfológica dos leucócitos podem fornecer informações adicionais sobre a saúde do paciente séptico, visto que as condições inflamatórias são fatores para o agravamento da situação (Niero-Melo; Resende; Gaiolla, 2013).

Uma metanálise realizada por Huang *et al.* (2020) buscou avaliar a relação neutrófilo-linfócito (RNL) com a sepse utilizando estudos que envolveram análises com seres humanos. No total, a metanálise incluiu 11.564 pacientes com sepse, dos quais 9.455 sobreviveram à condição e 2.109 faleceram. Através da análise dos dados coletados, foi observado que a RNL era significativamente maior nos pacientes que não sobreviveram à sepse, quando comparados aos que sobreviveram. Além disso, os pesquisadores também realizaram uma análise de fatores de confusão, e mesmo após essa análise os resultados não foram significativamente afetados, o que sugere que a RNL é um parâmetro independente associado à predição de desfecho em pacientes com sepse.

Além da RNL, outros parâmetros como razão plaqueta-linfócito (RPL) e razão monócito-linfócito (RML) parecem ter valor significativo para predição de mortalidade por sepse conforme estudo retrospectivo realizado por Tian *et al.* (2021) com 194 pacientes. Tanto a RPL quanto a RML mostraram-se como fatores de risco independente para o prognóstico de pacientes com sepse quando elevadas. A RPL apresentou baixa sensibilidade (56,25%) e alta especificidade para o diagnóstico de sepse (79,01%), já a RML possui baixa sensibilidade (43,75%). Esses resultados destacam que, embora a RPL

e a RML sejam fatores de risco independentes para o prognóstico de pacientes com sepse quando elevadas, elas podem não ser tão eficazes como ferramentas de triagem devido à sua baixa sensibilidade quando avaliadas de forma isolada, necessitando que mais estudos sejam realizados para verificar a utilização desses parâmetros para a condição.

Para além dessas razões, outros índices leucocitários têm demonstrado utilidade significativa na avaliação de distúrbios inflamatórios sistêmicos. Um estudo conduzido por Hosseninia *et al.* (2023) demonstrou que o Índice de Resposta à Inflamação Sistêmica (SIRI) [(neutrófilos\*monócitos) / linfócitos] e o Índice Agregado de Inflamação Sistêmica (AIS) [(neutrófilos\*monócitos\*plaquetas) / linfócitos] aumentaram significativamente em pacientes que vieram a óbito devido a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) associada ao vírus SARS-CoV-2, sendo o AIS associado a sobrevida desses pacientes. A associação entre essas condições clínicas reflete a hiperatividade do sistema imunológico no contexto da DPOC e o estado de imunossupressão presente na infecção por SARS-CoV-2, tornando-os parâmetros com potencial a serem investigados sobre sua associação com a sepse, caracterizada por ampla desordem imunológica, requerendo que mais estudos sejam realizados.

Ainda, o aumento do Índice de Inflamação Sistêmica (SII) [(neutrófilos\*plaquetas) / linfócitos] e da proporção da razão neutrófilo/(linfócito\*plaquetas) (RNLP) foram igualmente associadas a não sobrevivência em pacientes infectados por SARS-CoV-2, sendo os pacientes idosos abrangendo índices inflamatórios sistêmicos mais elevados já na admissão, em um estudo realizado por Ghobadi *et al.* (2022). Ainda, em um estudo de Nooh *et al.* (2021) o RNLP demonstrou-se significativamente associado à reduzida sobrevivência de pacientes adultos com câncer e infecção por SARS-CoV-2, porém o SII, AIS e SIRI não demonstraram impacto significativo na predição de mortalidade, visualizando-se a necessidade de verificar em novos estudos a utilização dos índices inflamatórios calculados a partir da linhagem leucocitária e plaquetária como preditores de mortalidade nos distúrbios com exacerbação inflamatória, como ocorre na sepse. A integração desses índices calculados a partir do hemograma pode ser útil para a previsão de prognóstico, além da facilidade de manuseio e baixo custo. Entretanto, é essencial a realização de mais pesquisas para entender completamente a aplicabilidade e a confiabilidade desses índices em diferentes contextos clínicos, principalmente no quadro séptico.

A avaliação da presença de células imaturas da linhagem granulocítica na fisiopatologia da sepse foi alvo de uma metanálise escrita por Ahn *et al.* (2018) abrangendo onze estudos, avaliou o DNI como marcador prognóstico de mortalidade em adultos com sepse. Os quatro estudos utilizados na metanálise para avaliar a precisão prognóstica do DNI para mortalidade em adultos com sepse foram considerados de alta qualidade, neles o DNI apresentou sensibilidade igual a 0,70 (IC 95% 0,60 - 0,80) e especificidade igual a 0,72 (IC 95% 0,68 - 0,75) e o valor limite de DNI na previsão de mortalidade variou de 1,3% a 7,6%, o que pode indicar um ponto de corte útil para identificar os pacientes com

maior risco de mortalidade. No entanto, não foram avaliados o poder preditivo do DNI em relação a outros índices de predição clínica, necessitando que novas comparações sejam realizadas para determinar esse fator.

Um outro estudo conduzido por Song *et al.* (2020) avaliou a utilização do DNI em pacientes com cardiomiopatia induzida por sepse. De acordo com os resultados desse estudo, os pacientes que não sobreviveram apresentaram níveis relativamente mais altos de DNI em comparação com os sobreviventes. Os valores médios foram de 26,1 nos não sobreviventes e 3,2 nos sobreviventes, refletindo a gravidade da sepse como fatores de risco independente para mortalidade em 28 dias em pacientes com cardiomiopatia induzida por sepse.

Devido ao alto consumo de neutrófilos na fisiopatologia da sepse, além da linhagem imatura, é possível visualizar alterações na análise morfológica dessas células. Kolaczowska *et al.* (2013) destacaram que as alterações na linhagem neutrofílica são encontradas na circulação durante processo infecciosos e inflamatórios, muitos apresentam granulação grosseira, vacuolização e presença de corpos de Dohle. Essas alterações morfológicas podem ser identificadas por meio de uma análise detalhada do esfregaço sanguíneo em um exame de sangue periférico. Recentemente, um estudo conduzido por Ghosh *et al.* (2020) trouxe que dentre os 18 pacientes diagnosticados com sepse, todos possuíram a presença de neutrófilos com maior granulação intracitoplasmática, além de maior identificação de vacúolos nas células de maior parte dos pacientes com hemocultura positiva, juntamente com aumento do diâmetro celular. Tal fato enfatiza a alta especificidade das alterações morfológicas dos neutrófilos frente a uma infecção bacteriana e posterior sepse no trabalho desenvolvido por Ghosh *et al.*, corroborando com os resultados já evidenciados por Kolaczowska *et al.*

### 11.3 Plaquetograma

O último componente analítico encontrado no hemograma é a quantificação das plaquetas. As plaquetas possuem ampla associação com a manutenção da hemostasia, tanto que a maior parte de seu consumo ocorre durante esse processo. Sua sobrevivência é de aproximadamente dez dias, podendo estar reduzida em certas condições clínicas, as quais podem ocasionar rápida depleção plaquetária ou alterações de sua dinâmica, desencadeada por intensas agressões, como ocorre na sepse (Loureço, 2013). Um estudo com 304 pacientes diagnosticados com sepse realizado por Venkata *et al.* (2013) trouxe que dentre os pacientes que apresentaram trombocitopenia sem resolução durante a internação, estavam relacionados a um maior número de transfusões, maior permanência na UTI, maior valor de ácido láctico e maior mortalidade.

Além da contagem plaquetária absoluta, os parâmetros plaquetários possuem fácil acesso e baixo custo, auxiliando como marcadores prognósticos na sepse. Sabe-se que

plaquetas ativadas sofrem aumento de seu tamanho, refletindo diretamente no aumento de VPM e PDW (Korniluk *et al.*, 2019). Com base nesse conhecimento, Mangalesh *et al.* (2021) conduziram um estudo com 97 pacientes com sepse, comparando parâmetros plaquetários basais entre sobreviventes e não sobreviventes. Os pesquisadores avaliaram esses parâmetros e observaram que o VPM foi maior entre os não sobreviventes, assim como o valor de PDW.

Recentemente, Dixit *et al.* (2023) evidenciaram um resultado semelhante através de um estudo de coorte observacional prospectivo com 110 pacientes diagnosticados com sepse. Em função da modificação na dinâmica e contagem das plaquetas, os pesquisadores encontraram uma relação inversa entre contagem plaquetária e parâmetros plaquetários (PDW e VPM), ou seja, quando diminuía a quantidade de plaquetas aumentava o PDW e VPM, ambos aumentos associados a maior mortalidade durante a internação.

A partir disso, busca-se avaliar em novos estudos a capacidade de predição de prognóstico de parâmetros hematológicos visto suas relações com os mais diversos estados clínicos dos pacientes, comparando-os com outros parâmetros laboratoriais já utilizados na UTI para apoio ao diagnóstico de sepse, visto a necessidade de análises rápidas e de baixo custo, apoiado a uma ampla capacidade diagnóstica e prognóstica para a condição séptica e sua mortalidade.

## 12 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A intersecção entre a fisiopatologia e os biomarcadores na avaliação e monitoramento da sepse, especialmente os parâmetros hematológicos, oferece uma perspectiva para aprimorar a abordagem clínica, refletindo as alterações dinâmicas do estado de saúde do paciente. Portanto, as constantes inovações neste campo são essenciais para aprimorar a qualidade dos cuidados oferecidos aos pacientes, garantindo uma abordagem eficaz e centrada no paciente durante o enfrentamento desse desafio clínico.

## REFERÊNCIAS

AHN, Chiwon *et al.* The delta neutrophil index (DNI) as a prognostic marker for mortality in adults with sepsis: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 6621, 26 abr. 2018.

ALMEIDA, Nyara Rodrigues Conde de, *et al.* Análise de tendência de mortalidade por sepse no Brasil e por regiões de 2010 a 2019. **Revista de saúde pública**, Belém, v. 56, n. 25, 2022.

APPLE, Camille G. *et al.* Ineffective Erythropoietin Response to Anemia in Sepsis. **Surgical Infections**, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 142-149, 1 mar. 2022.

ARULSELVAN, Palanisamy *et al.* Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, [S.L.], v. 2016, p. 1-15, out. 2016.

- ATTERTON, Ben *et al.* Sepsis Associated Delirium. **Medicina**, [S.L.], v. 56, n. 5, p. 240, 18 maio 2020.
- BATEMAN, Ryon *et al.* The Effect of Sepsis on the Erythrocyte. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 18, n. 9, p. 1932, 8 set. 2017.
- BERG, Daniela; GERLACH, Herwig. Recent advances in understanding and managing sepsis. **F1000Research**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 1570-1578, set. 2018.
- BRACHT, Hendrik; HAFNER, Sebastian; WEIB, Manfred. Sepsis-Update: Definition und Epidemiologie. **Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie**. [S.L.], v. 54, n. 01, p. 10-20, 2019.
- BRITT, Nicholas S. *et al.* Clinical epidemiology of carbapenem-resistant gram-negative sepsis among hospitalized patients: shifting burden of disease?. **American Journal Of Infection Control**, [S.L.], v. 46, n. 10, p. 1092-1096, out. 2018.
- CAO, Chao; YU, Muming; CHAI, Yanfen. Pathological alteration and therapeutic implications of sepsis-induced immune cell apoptosis. **Cell Death & Disease**, [S.L.], v. 10, n. 10, p. 782-796, 14 out. 2019.
- CARABALLO, César; JAIMES, Fabián. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death. **Yale Journal Of Biology And Medicine**, [S. L.], v. 4, n. 92, p. 629-640, dez. 2019.
- CARBONE, Federico *et al.* Septic Cardiomyopathy: from pathophysiology to the clinical setting. **Cells**, [S.L.], v. 11, n. 18, p. 2833, set. 2022.
- CHANG, Yu-Ming *et al.* Sepsis and Acute Kidney Injury: a review focusing on the bidirectional interplay. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 16, p. 9159, 15 ago. 2022.
- CHAPIN, John C. *et al.* Fibrinolysis and the control of blood coagulation. **Blood Reviews**, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 17-24, jan. 2015.
- CHOUSTERMAN, Benjamin G.; SWIRSKI, Filip K.; WEBER, Georg F.. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. **Seminars In Immunopathology**, [S.L.], v. 39, n. 5, p. 517-528, 29 maio 2017.
- COBAN, Abdulkali *et al.* Domain Evolution of Vertebrate Blood Coagulation Cascade Proteins. **Journal Of Molecular Evolution**, [S.L.], v. 90, n. 6, p. 418-428, 1 out. 2022.
- COLANTUONI, Antonio *et al.* COVID-19 Sepsis and Microcirculation Dysfunction. **Frontiers In Physiology**, [S.L.], v. 11, p. 226-235, 26 jun. 2020.
- DELANO, Matthew J. *et al.* The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. **Immunological Reviews**, [S.L.], v. 274, n. 1, p. 330-353, 26 out. 2016.
- DIXIT, Srishti *et al.* Role of Routine Blood Parameters in Predicting Mortality Among Surgical Patients With Sepsis. **Cureus**, [S.L.], v. 15, n. 4, p. 1-10, 10 abr. 2023.
- DOLMATOVA, Elena V *et al.* The effects of sepsis on endothelium and clinical implications. **Cardiovascular Research**, [S.L.], v. 1, n. 117, p. 60-73, mar. 2020.
- ERTEKIN, Birsen; ACAR, Tarık. The Relationship Between Prognosis and Red Cell Distribution Width (RDW) and RDW-Albumin Ratio (RAR) in Patients with Severe COVID-19 Disease. **International Journal Of General Medicine**, [S.L.], v. 15, p. 8637-8645, dez. 2022.

EVANS, Laura *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. 1063-1143, 14 out. 2021.

FONT, Michael D.; THYAGARAJAN, Braghadheeswar; KHANNA, Ashish K. Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. **Medical Clinics of North America**. [S.], v. 104, n. 4, p. 573-585, jul. 2020.

FRANCHINI, Stefano *et al.* SIRS or qSOFA? Is that the question? Clinical and methodological observations from a meta-analysis and critical review on the prognostication of patients with suspected sepsis outside the ICU. **Internal And Emergency Medicine**, [S.L.], v. 14, n. 4, p. 593-602, 15 out. 2018.

GHOBADI, Hassan *et al.* Role of leukocytes and systemic inflammation indexes (NLR, PLR, MLP, dNLR, NLPR, AISI, SIR-I, and SII) on admission predicts in-hospital mortality in non-elderly and elderly COVID-19 patients. **Frontiers In Medicine**, [S.L.], v. 9, n. 9, p. 01, 18 ago. 2022.

GHOSH, Amit *et al.* Glycogen accumulation in neutrophil can be a marker of sepsis. **International Journal Of Applied And Basic Medical Research**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 22, 2020.

GIERLIKOWSKA, Barbara *et al.* The Impact of Cytokines on Neutrophils' Phagocytosis and NET Formation during Sepsis—A Review. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 9, p. 5076, 3 maio 2022.

GOLEBIEWSKA, Ewelina M. *et al.* Platelet secretion: from haemostasis to wound healing and beyond. **Blood Reviews**, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 153-162, maio 2015.

GÓMEZ, Hernando *et al.* Sepsis-induced acute kidney injury. **Current Opinion In Critical Care**, [S.L.], v. 22, n. 6, p. 546-553, dez. 2016.

GRECO, Elisabetta *et al.* Platelets and Multi-Organ Failure in Sepsis. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 18, n. 10, p. 2200, 20 out. 2017.

GUALANDRO, Sandra Fátima Menosi. Princípios da Abordagem Laboratorial das Doenças Hematológicas: análise do exame hematológico. alterações dos eritrócitos. In: ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo. **Tratado de hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 1-925.

HA, Tae Sun *et al.* Lactate clearance and mortality in septic patients with hepatic dysfunction. **The American Journal Of Emergency Medicine**, [S.L.], v. 34, n. 6, p. 1011-1015, jun. 2016.

HAN, Yan-Qiu *et al.* Performance of D-dimer for predicting sepsis mortality in the intensive care unit. **Biochemia Medica**, [S.L.], v. 31, n. 2, p. 309-317, 15 jun. 2021.

HAN, Yan-Qiu *et al.* Red blood cell distribution width predicts long-term outcomes in sepsis patients admitted to the intensive care unit. **Clinica Chimica Acta**, [S.L.], v. 487, p. 112-116, dez. 2018.

HARRISON, Paul; GOODALL, Alison H.. Studies on Mean Platelet Volume (MPV). **Platelets**, [S.L.], v. 7, n. 27, p. 605-606, 2016.

HAUSSNER, Felix *et al.* Challenge to the Intestinal Mucosa During Sepsis. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 10, p. 891, 30 abr. 2019.

- HAWIGER, J.; VEACH, R.A.; ZIENKIEWICZ, J.. New paradigms in sepsis: from prevention to protection of failing microcirculation. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 13, n. 10, p. 1743-1756, out. 2015.
- HECKER, A. *et al.* Intra-abdominal sepsis: new definitions and current clinical standards. **Langenbeck'S Archives Of Surgery**, [S.L.], v. 404, n. 3, p. 257-271, 26 jan. 2019.
- HESSELS, Lara *et al.* The relationship between serum potassium, potassium variability and in-hospital mortality in critically ill patients and a before-after analysis on the impact of computer-assisted potassium control. **Critical Care**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 4, dez. 2015.
- HOSSENINIA, Saeed *et al.* Aggregate index of systemic inflammation (AIS) in admission as a reliable predictor of mortality in COPD patients with COVID-19. **Bmc Pulmonary Medicine**, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 107, 31 mar. 2023
- HOU, Sen-Kuang *et al.* Monocyte Distribution Width, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Improves Early Prediction for Sepsis at the Emergency. **Journal Of Personalized Medicine**, [S.L.], v. 11, n. 8, p. 732-746, jul. 2021.
- HU, Zhi-De *et al.* Diagnostic and prognostic value of red blood cell distribution width in sepsis: a narrative review. **Clinical Biochemistry**, [S.L.], v. 77, n. 1, p. 1-6, mar. 2020.
- HUANG, Zhiwei *et al.* Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: a meta-analysis. **The American Journal Of Emergency Medicine**, [S.L.], v. 38, n. 3, p. 641-647, mar. 2020.
- IANKOVA, Irena *et al.* Efficacy and Safety of Procalcitonin Guidance in Patients With Suspected or Confirmed Sepsis. **Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 46, n. 5, p. 691-698, maio 2018.
- IBA, Toshiaki *et al.* Recent advances in the research and management of sepsis-associated DIC. **International Journal Of Hematology**, [S.L.], v. 113, n. 1, p. 24-33, jan. 2021.
- ILAS, Instituto Latino-Americano de Sepse. **Sepse: um problema de saúde pública**. São Paulo: Instituto Latino-Americano de Sepse Ilas, 2016. 92 p.
- ILAS. **PROGRAMA DE MELHORIA DE QUALIDADE PROTOCOLOS GERENCIADOS DE SEPSE**. 2022. Disponível em: <https://ilas.org.br/relatorio-nacional-2022/>. Acesso em: 25 abr. 2023.
- INNOCENTI, Francesca *et al.* D-Dimer Tests in the Emergency Department: current insights. **Open Access Emergency Medicine**, [S.L.], v. 13, p. 465-479, nov. 2021.
- JACOBI, Judith *et al.* The pathophysiology of sepsis—2021 update: part 1, immunology and coagulopathy leading to endothelial injury. **American Journal Of Health-System Pharmacy**, [S.L.], v. 79, n. 5, p. 329-337, 4 out. 2021.
- JANSMA, Geertje *et al.* 'Sepsis-related anemia' is absent at hospital presentation; a retrospective cohort analysis. **Bmc Anesthesiology**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 55, 24 abr. 2015.
- JEKARL, Dong Wook *et al.* Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis based on SEPSIS-3. **Journal Of Clinical Laboratory Analysis**, [S.L.], v. 33, n. 9, p. 22996, 16 ago. 2019.

- JIANG, Jianjun *et al.* Head-to-head comparison of qSOFA and SIRS criteria in predicting the mortality of infected patients in the emergency department: a meta-analysis. **Scandinavian Journal Of Trauma, Resuscitation And Emergency Medicine**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 56, 11 jul. 2018.
- KIM, Chan Ho *et al.* An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock. **Critical Care**, [S.L.], v. 17, n. 6, p. 282, 2013.
- KIM, Jong Wan *et al.* The delta neutrophil index is a prognostic factor for postoperative mortality in patients with sepsis caused by peritonitis. **Plos One**, [S.L.], v. 12, n. 8, p. 0182325, 1 ago. 2017.
- KIMMOUN, Antoine *et al.* Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. **Critical Care**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 175, 9 abr. 2015.
- KNUTH, Carly M; AUGER, Christopher; JESCHKE, Marc G.. Burn-induced hypermetabolism and skeletal muscle dysfunction. **American Journal Of Physiology-Cell Physiology**, [S.L.], v. 1, n. 321, p. 58-71, abr. 2021.
- KOLACZKOWSKA, Elzbieta *et al.* Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. **Nature Reviews Immunology**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 159-175, 25 fev. 2013.
- KORNILUK, Aleksandra *et al.* Mean Platelet Volume (MPV): new perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions. **Mediators Of Inflammation**, [S.L.], v. 2019, p. 1-14, abr. 2019.
- KUMAR, S. *et al.* Evaluation of oxidative stress and antioxidant status: correlation with the severity of sepsis. **Scandinavian Journal Of Immunology**, SI, v. 87, n. 4, p. 12653, fev. 2018.
- LEE, Che Uk *et al.* The index of oxygenation to respiratory rate as a prognostic factor for mortality in Sepsis. **The American Journal Of Emergency Medicine**, [S.L.], v. 45, p. 426-432, jul. 2021.
- LEEM, Ah Young *et al.* Value of Serum Cystatin C Measurement in the Diagnosis of Sepsis-Induced Kidney Injury and Prediction of Renal Function Recovery. **Yonsei Medical Journal**, [S.L.], v. 58, n. 3, p. 604, 2017.
- LEVEY, Andrew S. *et al.* Nomenclature for kidney function and disease: report of a kidney disease. **Kidney International**, [S.L.], v. 97, n. 6, p. 1117-1129, jun. 2020.
- LEVI, Marcel *et al.* Coagulation and sepsis. **Thrombosis Research**, [S.L.], v. 149, p. 38-44, jan. 2017.
- LI, Tao *et al.* Prognostic value of PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, SOFA and D-dimer in elderly patients with sepsis. **Journal Of International Medical Research**, [S.L.], v. 50, n. 6, p. 1-10, jun. 2022.
- LIN, Gu-Lung *et al.* Epidemiology and Immune Pathogenesis of Viral Sepsis. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 9, p. 2147, 27 set. 2018.
- LIN, Jian-Chang *et al.* Prognostic Values of Platelet Distribution Width and Platelet Distribution Width-to-Platelet Ratio in Severe Burns. **Shock**, [S.L.], v. 57, n. 4, p. 494-500, 22 nov. 2021.
- LIU, Changbo *et al.* SOFA Score in relation to Sepsis: clinical implications in diagnosis, treatment, and prognostic assessment. **Computational And Mathematical Methods In Medicine**, [S.L.], v. 2022, p. 1-8, 10 ago. 2022.

LIU, Chao *et al.* Cytokines: from clinical significance to quantification. **Advanced Science**, [S.L.], v. 8, n. 15, p. 1-29, 10 jun. 2021.

LIU, Zhiqiang *et al.* Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis. **Scandinavian Journal Of Trauma, Resuscitation And Emergency Medicine**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 51, 30 abr. 2019.

LOURENÇO, Dayse Maria. Trombocitopoese. In: ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo. **Tratado de hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 1-925.

LU, Jun *et al.* Lactate dehydrogenase is associated with 28-day mortality in patients with sepsis: a retrospective observational study. **Journal Of Surgical Research**, [S.L.], v. 228, p. 314-321, ago. 2018.

LU, Zongqing *et al.* Association of Blood Glucose Level and Glycemic Variability With Mortality in Sepsis Patients During ICU Hospitalization. **Frontiers In Public Health**, [S.L.], v. 10, p. 857368, 29 abr. 2022.

MANGALES, Sridhar *et al.* Platelet Indices and Their Kinetics Predict Mortality in Patients of Sepsis. **Indian Journal Of Hematology And Blood Transfusion**, [S.L.], v. 37, n. 4, p. 600-608, 24 mar. 2021.

MANTZARLIS, Konstantinos; TSOLAKI, Vasiliki; ZAKYNTHINOS, Epaminondas. Role of Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Sepsis and Potential Therapies. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, [S.L.], v. 2017, p. 5985209, mar. 2017.

MCBRIDE, Margaret A. *et al.* Immune Checkpoints: novel therapeutic targets to attenuate sepsis-induced immunosuppression. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 11, p. 624272, fev. 2021.

MIRANDA, Marcos *et al.* Microcirculatory dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies. **American Journal Of Physiology-Heart And Circulatory Physiology**, [S.L.], v. 311, n. 1, p. 24-35, jul. 2016.

NEDEVA, Christina. Inflammation and Cell Death of the Innate and Adaptive Immune System during Sepsis. **Biomolecules**, [S.L.], v. 11, n. 7, p. 1011, 10 jul. 2021.

NEUBAUER, Katharina *et al.* Endothelial cells and coagulation. **Cell And Tissue Research**, [S.L.], v. 387, n. 3, p. 391-398, 20 maio 2021.

NIERO-MELO, Lígia; RESENDE, Lucilene Silva Ruiz e; GAIOLLA, Rafael Dezen. Princípios da Abordagem Laboratorial das Doenças Hematológicas: leucocitoses e leucopenias. alterações sanguíneas em doenças não hematológicas. In: ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo. **Tratado de hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 1-925.

NOOH, Hend A. *et al.* The role of inflammatory indices in the outcome of COVID-19 cancer patients. **Medical Oncology**, [S.L.], v. 39, n. 1, p. 1, 8 nov. 2021.

NUSSHAG, Christian *et al.* Issues of Acute Kidney Injury Staging and Management in Sepsis and Critical Illness: a narrative review. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 18, n. 7, p. 1387, 28 jun. 2017.

OLIVEIRA, Yanaihara Pinchemel Amorim de *et al.* Oxidative stress in sepsis. Possible production of free radicals through an erythrocyte-mediated positive feedback mechanism. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 19-26, jan. 2017.

OMIYA, Keisuke *et al.* Albumin and fibrinogen kinetics in sepsis: a prospective observational study. **Critical Care**, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 436, dez. 2021.

OPAL, Steven M.; WITTEBOLE, Xavier. Biomarkers of Infection and Sepsis. **Critical Care Clinics**, [S.L.], v. 36, n. 1, p. 11-22, jan. 2020.

PAPAGEORGIU, Chrysoula *et al.* Disseminated Intravascular Coagulation: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies. **Clinical And Applied Thrombosis/Hemostasis**, [S.L.], v. 24, n. 9, p. 8-28, 8 out. 2018.

PATEL, Priya *et al.* Markers of Inflammation and Infection in Sepsis and Disseminated Intravascular Coagulation. **Clinical And Applied Thrombosis/Hemostasis**, [S.L.], v. 25, p. 1-6, 1 jan. 2019.

PEI, Yuanyuan *et al.* Serum cystatin C, kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, klotho and fibroblast growth factor-23 in the early prediction of acute kidney injury associated with sepsis in a Chinese emergency cohort study. **European Journal Of Medical Research**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 39, 11 mar. 2022.

PIVA, Simone *et al.* Neurological complications of sepsis. **Current Opinion In Critical Care**, [S.L.], v. 29, n. 2, p. 75-84, 15 fev. 2023.

POSTON, Jason T; KOYNER, Jay L. Sepsis associated acute kidney injury. **Bmj**, [S.L.], v. 364, p. 4891, 9 jan. 2019.

POVEDA-JARAMILLO, Ricardo. Heart Dysfunction in Sepsis. **Journal Of Cardiothoracic And Vascular Anesthesia**, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 298-309, jan. 2021.

PÓVOA, Pedro *et al.* How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. **Intensive Care Medicine**, [S.L.], v. 49, n. 2, p. 142-153, jan. 2023.

PRUCHA, Miroslav *et al.* Sepsis biomarkers. **Clinica Chimica Acta**, [S.L.], v. 440, p. 97-103, fev. 2015.

QI, Xinxin *et al.* Identification and characterization of neutrophil heterogeneity in sepsis. **Critical Care**, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 50-65, fev. 2021.

RAVIKUMAR, Nidhrav *et al.* Septic Cardiomyopathy: from basics to management choices. **Current Problems In Cardiology**, [S.L.], v. 46, n. 4, p. 100767, abr. 2021.

RELLO, Jordi *et al.* Sepsis: A Review of Advances in Management. **Advances In Therapy**, [S.L.], v. 11, n. 34, p. 2393-2411, nov. 2017.

REZENDE, Suely Meireles. Fisiologia da Coagulação, Fibrinólise e Controle da Coagulação. In: ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo. **Tratado de hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 1-925.

RIMMELÉ, Thomas *et al.* Immune Cell Phenotype and Function in Sepsis. **Shock**, [S.L.], v. 45, n. 3, p. 282-291, mar. 2016.

SANTOS, Marcia Eduarda Nascimento dos, *et al.* ESTIMATIVA DE CUSTOS COM INTERNAÇÕES DE PACIENTES VÍTIMAS DE SEPSE: REVISÃO INTEGRATIVA. **Revista Enfermagem Atual**, Ceará, v. 95, n. 33, 2021.

- SCHUPP, Tobias *et al.* Diagnostic and Prognostic Significance of the Prothrombin Time/International Normalized Ratio in Sepsis and Septic Shock. **Clinical And Applied Thrombosis/Hemostasis**, [S.L.], v. 28, p. 1, jan. 2022.
- SEMAK, Vladislav *et al.* Polyzwitterionic Coating of Porous Adsorbents for Therapeutic Apheresis. **Journal Of Functional Biomaterials**, [S.L.], v. 13, n. 4, p. 216, 3 nov. 2022.
- SHEN, Xiao-Fei *et al.* Neutrophil dysregulation during sepsis: an overview and update. **Journal Of Cellular And Molecular Medicine**, [S.L.], v. 21, n. 9, p. 1687-1697, 28 fev. 2017.
- SHLIPAK, Michael G. *et al.* Update on Cystatin C: incorporation into clinical practice. **American Journal Of Kidney Diseases**, [S.L.], v. 62, n. 3, p. 595-603, set. 2013.
- SOKOL, Caroline L.; LUSTER, Andrew D.. The Chemokine System in Innate Immunity. **Cold Spring Harbor Perspectives In Biology**, [S.L.], v. 7, n. 5, p. 1-19, 29 jan. 2015.
- SONG, Myung Jin *et al.* Predictors and outcomes of sepsis-induced cardiomyopathy in critically ill patients. **Acute And Critical Care**, [S.L.], v. 35, n. 2, p. 67-76, 31 maio 2020.
- SOOKOIAN, Silvia; PIROLA, Carlos J. Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: from systems biology to the personalized medicine. **World Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 21, n. 3, p. 711, 2015.
- SUETRONG, Bandarn; WALLEY, Keith R.. Lactic Acidosis in Sepsis: it's not all anaerobic. **Chest**, [S.L.], v. 149, n. 1, p. 252-261, jan. 2016.
- SUHAIL, Mohd *et al.* Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase: ubiquitous multifunctional transmembrane protein and its relevance to various pathophysiological conditions. **Journal Of Clinical Medicine Research**, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 1-17, 2010.
- SUN, Jian *et al.* Gut-liver crosstalk in sepsis-induced liver injury. **Critical Care**, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 614, out. 2020.
- TANAKA, Sébastien *et al.* Relationship between liver dysfunction, lipoprotein concentration and mortality during sepsis. **Plos One**, [S.L.], v. 17, n. 8, p. 0272352, 22 ago. 2022.
- THAI, Carolyn; OBEN, Cynthia; WAGENER, Gebhard. Coagulation, hemostasis, and transfusion during liver transplantation. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 79-87, mar. 2020.
- THOMAS-RUEDDEL, Daniel O. *et al.* Hyperlactatemia is an independent predictor of mortality and denotes distinct subtypes of severe sepsis and septic shock. **Journal Of Critical Care**, [S.L.], v. 30, n. 2, p. 439, abr. 2015.
- TIAN, Tian *et al.* Study of C-reactive protein, procalcitonin, and immunocyte ratios in 194 patients with sepsis. **Bmc Emergency Medicine**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 81, 7 jul. 2021.
- TOKER, Aysin Kilinc; KOSE, Sukran; TURKEN, Melda. Comparison of SOFA Score, SIRS, qSOFA, and qSOFA + L Criteria in the Diagnosis and Prognosis of Sepsis. **The Eurasian Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 53, n. 1, p. 40-47, fev. 2021.

TSAl, Tsen-Ni *et al.* Role of Exogenous Hsp72 on Liver Dysfunction during Sepsis. **Biomed Research International**, [S.L.], v. 2015, p. 1-8, 2015.

VACHHARAJANI, Vidula; MCCALL, Charles e. Epigenetic and metabolic programming of innate immunity in sepsis. **Innate Immunity**, [S.L.], v. 25, n. 5, p. 267-279, 18 abr. 2019.

VARDON-BOUNES, Fanny *et al.* Platelets Are Critical Key Players in Sepsis. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 20, n. 14, p. 3494, 16 jul. 2019.

VENET, Fabienne; MONNERET, Guillaume. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. **Nature Reviews Nephrology**, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 121-137, dez. 2017.

VENKATA, Chakradhar *et al.* Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome. **Journal Of Intensive Care**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 9, dez. 2013.

VIANA, Renata Andréa Pietro Pereira; MACHADO, Flavia Ribeiro; SOUZA, Juliana Lubarino Amorim de. **SEPSE UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA** A atuação e colaboração da Enfermagem na rápida identificação e tratamento da doença. 3. ed. São Paulo: Instituto Latino Americano para Estudos da Sepse (ILAS), 2020.

VÍTEK, Libor; TIRIBELLI, Claudio. Bilirubin: the yellow hormone?. **Journal Of Hepatology**, [S.L.], v. 75, n. 6, p. 1485-1490, dez. 2021.

WANG, Hongkai *et al.* Urea. **Subcellular Biochemistry**, [S.L.], p. 7-29, 2014.

WANG, Jing *et al.* Hypoglycemia and mortality in sepsis patients: A systematic review and meta-analysis. **Heart & Lung**, [S.L.], v. 2021, n. 50, p. 933-940, jul. 2021.

WANG, Tsung-Han *et al.* Red Cell Distribution Width as a Prognostic Factor and Its Comparison with Lactate in Patients with Sepsis. **Diagnostics**, [S.L.], v. 11, n. 8, p. 1474, 14 ago. 2021.

WEI, Qi *et al.* Correlation Analysis of Blood Glucose Level with Inflammatory Response and Immune Indicators in Patients with Sepsis. **Disease Markers**, [S.L.], v. 2022, p. 1-6, 26 maio 2022.

WENDELBO, Øystein *et al.* Microcirculation and red cell transfusion in patients with sepsis. **Transfusion And Apheresis Science**, [S.L.], v. 56, n. 6, p. 900-905, dez. 2017.

YAN, Jun *et al.* The Role of the Liver in Sepsis. **International Reviews Of Immunology**, [S.L.], v. 33, n. 6, p. 498-510, 10 mar. 2014.

YANG, Hang; DU, Linlin; ZHANG, Zhaocai. Potential biomarkers in septic shock besides lactate. **Experimental Biology And Medicine**, [S.L.], v. 245, n. 12, p. 1066-1072, 10 abr. 2020.

YANG, Hang; ZHANG, Zhaocai. Sepsis-induced myocardial dysfunction: the role of mitochondrial dysfunction. **Inflammation Research**, [S.L.], v. 70, n. 4, p. 379-387, 8 mar. 2021.

YANG, Kun *et al.* Lactate induces vascular permeability via disruption of VE-cadherin in endothelial cells during sepsis. **Science Advances**, [S.L.], v. 17, n. 8, p. 8965-8982, abr. 2022.

YAO, Ren-Qi *et al.* Advances in Immune Monitoring Approaches for Sepsis-Induced Immunosuppression. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 13, p. 891024, 10 maio 2022.

YOON, Soo-Young *et al.* Acute Kidney Injury: biomarker-guided diagnosis and management. **Medicina**, [S.L.], v. 58, n. 3, p. 340, 23 fev. 2022.

ZHANG, Hao *et al.* Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis. **Clinical And Translational Medicine**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 1170-1190, jan. 2023.

ZHANG, Wenping *et al.* The clinical value of hematological neutrophil and monocyte parameters in the diagnosis and identification of sepsis. **Annals Of Translational Medicine**, [S.L.], v. 22, n. 9, p. 1680, nov. 2021.

ZHANG, Xue *et al.* The gut–liver axis in sepsis: interaction mechanisms and therapeutic potential. **Critical Care**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 213, 13 jul. 2022