

Biomarcadores bioquímicos e hematológicos no diagnóstico e prognóstico da Seps

Biochemical and hematological biomarkers in the diagnosis and prognosis of Sepsis

DOI:10.34117/bjdv9n2-122

Recebimento dos originais: 23/01/2023

Aceitação para publicação: 20/02/2023

José Araújo de Oliveira Neto

Graduando em Biomedicina

Instituição: Universidade Salvador (UNIFACS)

Endereço: Av. Getúlio Vargas, 2.734, Parque Getúlio Vargas, Feira de Santana - BA,
CEP:44076-684

E-mail: pessoal.neto@gmail.com

Raphael Lima Roque Santos

Graduando em Biomedicina

Instituição: Universidade Salvador (UNIFACS)

Endereço: Av. Getúlio Vargas, 2.734, Parque Getúlio Vargas, Feira de Santana- BA,
CEP: 44076-684

E-mail: rapharoque13@gmail.com

Matheus Vinicius de Almeida Cruz

Bacharelado em Farmácia

Instituição: Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana (UNEF)

Endereço: Av. Luís Eduardo Magalhães, Subaé S/N, Feira de Santana - Bahia

E-mail: matheus.viniciusfsa@gmail.com

Marcus Vinicius Cardoso Matos Silva

Mestrado em Genética pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Instituição: Universidade Salvador (UNIFACS)

Endereço: Av. Getúlio Vargas, 2.734, Parque Getúlio Vargas, Feira de Santana - BA,
CEP: 44076-684

E-mail: marcuscardoso.fsa@gmail.com

Carlos Danilo Cardoso Matos Silva

Mestrado em Biotecnologia

Instituição: Centro Universitário de Excelência (UNEX)

Endereço: Av. Artêmia Pires Freitas, s/n, Sim, Feira de Santana - BA, CEP:44085-370

E-mail: carloscardoso.ssa@gmail.com

RESUMO

Sepsis é uma condição sistêmica que gera resposta inflamatória exacerbada nos pacientes, e mesmo com os avanços na saúde, ela ainda é uma das principais causas de internação e mortalidade em UTIs. O presente artigo tem como objetivo verificar a aplicabilidade dos principais marcadores dentro do manuseio clínico, identificar alterações dos biomarcadores ligados à sepsis e correlacionar os marcadores bioquímicos

e hematológicos durante o curso clínico da sepse auxiliando no diagnóstico e prognóstico. Para compor este estudo foi utilizado como base metodológica pesquisas bibliográficas, descritivas e qualitativas dos últimos 5 anos, utilizando os descritores "biomarkers", "sepsis" e "diagnosis" nas bases de dados do PubMed e LILACS. A Proteína C Reativa (PCR) e Procalcitonina (PCT) vem sendo amplamente utilizada, assim como a razão neutrófilo/ linfócito e contagem de RDW, MDW e plaquetas. Foi observado marcadores com papéis importantes nas fases da doença, como a PCR encontra-se na fase aguda e a PCT que está relacionada com a eficácia dos antibióticos. Relação neutrófilo/linfócito com o MDW geram reações pró inflamatórias e o RDW sugeriu um mau prognóstico.

Palavras-chave: Sepse, Unidade de Terapia Intensiva, Proteína C reativa, procalcitonina.

ABSTRACT

Sepsis is a systemic condition that generates exacerbated inflammatory response in patients, and even with the advances in health, it is still one of the leading causes of hospitalization and mortality in ICUs. This article aims to verify the applicability of the main markers within the clinical management, identify changes in biomarkers linked to sepsis and correlate the biochemical and hematological markers during the clinical course of sepsis helping in the diagnosis and prognosis. This study was based on bibliographic, descriptive and qualitative research of the last 5 years, using the keywords "biomarkers", "sepsis" and "diagnosis" in the PubMed and LILACS databases. C Reactive Protein (CRP) and Procalcitonin (PCT) have been widely used, as have neutrophil to lymphocyte ratio and RDW, MDW and platelet counts. Markers have been observed to play important roles in disease phases, with CRP found in the acute phase and PCT being related to the efficacy of antibiotics. Neutrophil/lymphocyte ratio with MDW generate pro inflammatory reactions and RDW suggested a poor prognosis.

Keywords: Sepsis, Intensive Care Unity, C-reactive protein, procalcitonin.

1 INTRODUÇÃO

A sepse é uma das principais causas de mortalidade nas unidades de terapia intensiva (UTI), causada por um mau funcionamento orgânico. Trata-se de uma síndrome gerada pela resposta inflamatória exacerbada a nível sistêmico do indivíduo à infecção, manifestado como condição mais grave o choque séptico apresentando anormalidades orgânicas severas. Em diversos casos os sinais e sintomas não são presentes ou se apresentam de forma incerta gerando uma identificação tardia da complicação, ocasionando em um aumento nas taxas de morbimortalidade dos pacientes (ZONTA et al., 2018).

Alterações bioquímicas e hematológicas estão presentes na maioria dos casos da doença, onde o desequilíbrio homeostático da oxigenação e coagulação sanguínea podem ser comumente detectados durante o curso clínico do paciente. Mesmo não sendo

alterações específicas da sepse, esse conjunto de disfunções orgânicas, podem formar um perfil sugestivo de alterações relacionadas a esta doença auxiliando na identificação e intervenção frente a esta enfermidade (PIERRAKOS et al., 2020).

A Sociedade Europeia de Medicina ao lado da *Society of Critical Care Medicine*, vem realizando consensos regulares ao passar dos anos, com objetivo de criar definições mais concretas ligadas à sepse. Em um de seus últimos avanços, foram descritas uma espécie de sistema de pontuação sequencial, a fim de avaliar a falha sistêmica de órgãos, presente em casos mais graves da patologia, o mesmo ficou conhecido como Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (ESPOSITO et al., 2017).

O prognóstico positivo do paciente, durante o curso clínico, está diretamente associado ao início imediato do tratamento eficaz. Diretrizes internacionais criadas pela *Society of Critical Care Medicine* junto a Sociedade Europeia de Medicina determinam administração do antibiótico correto de 1 a 3 horas após a infecção sistêmica. Nota-se que o método de sensibilidade ao antimicrobiano só está disponível de 24 a 72 horas após o diagnóstico concreto da sepse (OPAL; WITTEBOLE, 2020). Desse modo, torna-se imprescindível o uso de marcadores de fácil acesso para o encaminhamento a um diagnóstico precoce da doença e conseqüentemente um bom prognóstico.

Estima-se que em todo o mundo, 19,4 milhões de pacientes desenvolvem um quadro séptico todo ano, sendo que 14,1 milhões sobrevivem a este quadro clínico (BARROS; MONTEIRO, 2016; MARTINS et al., 2018). Números tão elevados de sepse em UTIs acarretam gastos públicos extremamente elevados. Estimaram-se desembolsos de aproximadamente 38 milhões de reais com internamento de pacientes de urgência e emergência em um hospital brasileiro no ano de 2016, logo a permanência do indivíduo em leitos por complicações como sepse, promove elevação dos custos hospitalares e por fim aumento das despesas públicas (DOS SANTOS et al., 2021).

O presente trabalho tem como objetivo verificar a aplicabilidade dos principais marcadores dentro do manuseio clínico no diagnóstico e prognóstico da doença. Identificando alterações dos biomarcadores ligados a sepse e correlacionando marcadores laboratoriais hematológicos e bioquímicos durante o curso clínico da doença para auxiliar no diagnóstico e prognóstico.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 SEPSE

A sepse é uma doença grave com uma alta taxa de mortalidade e morbidade que acomete diversas faixas etárias e gêneros gerando gastos hospitalares exorbitantes (SANTOS; NUNES, 2019).

Os pacientes que desenvolvem sepse tanto ambulatoriamente quanto internados são caracterizados por diversos fatores como idade, sexo ou predisposição genética. A infecção por sepse pode ser através de bactérias, fungos ou vírus em inúmeras partes do corpo. Para que uma infecção ocorra é necessário que haja perda de barreiras corporais com o epitélio da pele, do trato respiratório e do trato gastrointestinal, sendo estas a primeira linha de defesa do organismo (Figura 1). Traumas cirúrgicos ou causados por acidentes, queimaduras e até mesmo os próprios patógenos podem romper a barreira de proteção podendo gerar uma infecção (UHLE et al., 2015).

Em face do atual entendimento, a sepse trata-se de uma imunopatologia que é desencadeada por uma infecção tendo um quadro clínico determinado a partir da resposta imunológica do hospedeiro. Portanto ela não deve ser entendida como uma resposta pró ou anti-inflamatória, visto que diversos mecanismos estão presentes no decorrer da doença. Reações pró-inflamatórias estão presentes na fase inicial da enfermidade que com o passar do tempo vão sendo compensadas em forma de reações anti-inflamatórias podendo gerar uma disfunção imunológica com riscos de infecções adicionais (LELUBRE; VINCENT, 2018).

2.1.1 Classificação

Durante muitos anos, diversas definições acerca de sepse foram utilizadas, assim como inúmeras nomenclaturas, por exemplo, septicemia, síndrome séptica e infecção generalizada. Isto gerava certa confusão sobre o entendimento da doença afetando diretamente nos tratamentos e pesquisas sobre o assunto (ILAS, 2015).

Em 1991, quando foi feito o primeiro acordo (Sepsis-1) e mais a frente em 2001 o segundo (Sepsis-2), a sepse foi definida como uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) estabelecendo alguns critérios para a identificação e diferenciação de sepse, sepse grave e choque séptico. A sepse era identificada através de medidas de temperatura corporal, frequência cardíaca e contagem de leucócitos, na identificação da sepse grave era necessário apresentar falência do órgão, hipotensão ou hipoperfusão, já

para classificar como choque séptico era preciso apresentar hipotensão refratária (LOPES; NEVES; TORRES, 2019)

Porém 25 anos após o primeiro consenso acerca da definição da sepse e choque séptico serem feitos, foi reconhecida a necessidade de restabelecer este conceito ficando conhecido como Sepsis-3 deixando o termo sepse grave em desuso e definindo a sepse como a presença de uma disfunção orgânica que ameaça a vida através de uma resposta desregulada e exacerbada a infecções com presença falência dos órgãos podendo incluir hipotensão, lactacidemia ou vasopressores, já o choque séptico foi estabelecido como conjunto de sepse com a presença de disfunção circulatória, metabólica e celular estando associado ao maior risco de mortalidade (CARNEIRO; PÓVOA; GOMES, 2017; LIMA, 2020).

2.1.2 Diagnóstico

Em 1991 foi feito o primeiro acordo de definição para a sepse onde ficou conhecida como uma Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) estabelecendo alguns critérios para a sua identificação e diagnóstico como taquicardia, alteração da temperatura, taquipneia e alteração do leucograma, sendo necessário apresentar alteração em pelo menos dois destes critérios. Alguns anos depois de estabelecido o primeiro acordo sobre a sepse foi necessária uma atualização devido a baixa especificidade do SIRS adotando o escore Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) como meio de auxílio no diagnóstico da sepse (ILAS, 2015).

O SOFA é o escore utilizado para avaliar funções orgânicas permitindo uma avaliação simplificada e dinâmica de forma contínua para as funções orgânicas visto que sua medição se dá de forma diária. Através deste método é atribuído escores de 0 a 4 para avaliar o grau de alterações a níveis cardiovasculares, respiratórios, hepáticos, hematológicos, neurológicos e renais onde é feita a soma dos resultados obtendo o escore SOFA (Quadro 1). Visto que o escore SOFA necessita de análises laboratoriais, foi necessária uma forma de análise mais prática e simplificada para avaliar infecções que ficou conhecido como quick SOFA ou qSofa adicionando a pressão arterial, frequência respiratória e alteração mental (FREITAS et al.,2014; KEEGAN; SOARES, 2016; ESPOSITO, 2017).

De forma inicial, enquanto esperam mais estudos para o diagnóstico, devem ser coletadas hemoculturas e culturas de urina caso haja suspeita de infecção a nível urinário. Alguns exames de imagem são propostos como a radiografia do tórax caso haja

suspeita de pneumonia, tomografia computadorizada abdominal para verificar a presença de processos intra-abdominal (FONT; THYAGARAJAN; KHANNA, 2020)

Quadro 1 - Quadro do escore SOFA

	0	1	2	3	4
Pa O ₂ /FiO ₂	≥ 400	300 a 399	200 a 299	100 a 199	< 100
Plaquetas(x10 ³ µL)	≥ 150	100 a 149	50 a 99	20 a 49	< 20
Bilirrubinas(mg/dL)	< 1,2	1,2 a 1,9	2 a 5,9	6 a 11,9	≥ 12
Pressão	PAM ≥ 70mmHg	PAM < 70mmHg	Dopa ¹ ≤ 5 ou uso dobutamina	Dopa ¹ 5,1 a 15 ou nora ² ≤ 0,1	Dopa ¹ > 15 ou nora ² > 0,1
Glasgow	15	13 ou 14	10 a 12	6 a 9	< 6
Creatinina (mg/dL) e/ou diurese (mL/dia)	Cr < 1,2	Cr 1,2 a 1,9	Cr 2 a 3,4	Cr 3,5 a 4,9 ou diurese < 500	Cr ≥ 5 ou diurese < 200

Fonte: DA DIVISÃO, (2017).

3 MÉTODO

Para alcançar os objetivos do estudo, foi utilizada como base metodológica pesquisa bibliográfica descritiva e qualitativa com a finalidade de reunir e sintetizar os últimos avanços e atualizações sobre essa determinada temática de estudo. De maneira ordenada e sistemática, foi feito o cruzamento de uma série de resultados e pesquisas que contribuíram para o aprofundamento do tema pesquisado, considerando como solidez a prática baseada em evidências.

A seguir foram catalogados uma série de estudos utilizando o descritor "biomarkers" e "sepsis" e "diagnosis" e para juntar os mesmos foi utilizado o operador booleano AND nas bases de dados PubMed (*National Library of Medicine*), LILACS (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*). Os critérios de inclusão para a escolha dos artigos foram: artigos e literaturas do ano de 2017 a 2022 em idiomas descritos em inglês, português e espanhol onde os tipos de artigos foram: ensaios clínicos, meta-análises e testes controlados aleatórios.

Na etapa de seleção dos artigos fora utilizado o método de Bardin que consiste em três etapas: pré-análise, exploração do material e tratamento dos resultados, onde através desta análise serão fornecidos dados necessários para o desenvolvimento de trabalhos (CÂMARA, 2013). Teve como objetivo a filtração dos artigos que se encaixam na temática através da leitura prévia dos títulos e resumos dos artigos encontrados nas bases de dados. Em seguida foi feita a interpretação analítica de algumas vertentes relacionadas ao tema, sepse, como: marcadores bioquímicos e hematológicos de fácil acesso, relevância dos biomarcadores e marcadores de maior prevalência. O critério para exclusão de artigos foi a fuga da temática abordada, como

artigos que destaquem somente diagnóstico por imagem, tratamento e não abordem o diagnóstico laboratorial.

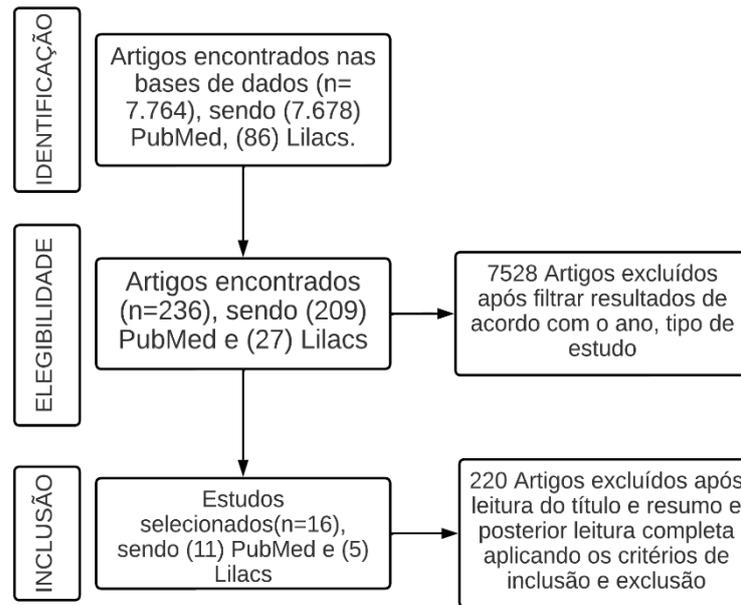
4 RESULTADOS

A busca nas duas bases de dados obteve 7.764 resultados, sendo 7.678 do PubMed e 86 do Lilacs. Como critério de inclusão utilizamos os artigos publicados nos últimos 5 anos que abordavam marcadores de fácil acesso em UTIs e com o estudo feito em UTIs pediátricas, de jovens e adultos. Para o processo de exclusão foram observados os artigos que fogem do tema abordado no estudo se tratando de marcadores de alto custo e difícil acesso, diagnósticos moleculares ou por imagem e pacientes imunodeprimidos, análises, revisões sistêmicas, livros e documentos.

Na base de dados do PubMed, ao realizar a pesquisa, filtrando os resultados para os últimos 5 anos e selecionar os tipos de artigos: ensaios clínicos, meta-análises, teste controlados aleatórios, foram obtidos 209 resultados. Feita a análise destes através do título e resumo, seguido de uma leitura integral do material utilizado os critérios de inclusão e exclusão separou-se 11 artigos referentes aos marcadores bioquímicos e hematológicos.

Ao realizar a pesquisa no site do LILACS e selecionar o período de publicação dos últimos 5 anos, definir o Estudo Observacional, Estudo Prognóstico, Estudo Diagnóstico, Ensaio clínico controlado e selecionando textos completos foi possível obter 27 resultados. Feita a leitura do título e resumo dos artigos e posterior leitura integral aplicando os critérios de inclusão e exclusão, 5 artigos foram aproveitados relacionados a marcadores bioquímicos e hematológicos.

Figura 2 – Fluxograma de seleção de artigos



Fonte: Elaborado pelos autores

A partir do material analisado, foi catalogado os artigos selecionados para compor este trabalho. Em um quadro, foi organizado de acordo com uma ordem cronológica dos mais antigos para os mais atuais destacando os autores/ano do estudo, título, objetivo e resultado (Quadro 2).

Quadro 2 – Quadro dos artigos selecionados para confecção do trabalho

AUTOR/ANO	TÍTULO	OBJETIVO	RESULTADO
SHOKOUHI, Behrooz et al., 2017	Diagnostic and prognostic performances of serum procalcitonin in patients with bloodstream infections: A parallel, case-control study comprising adults and elderly	Examinar o desempenho diagnóstico e prognóstico da procalcitonina sérica (PCT) em pacientes adultos e idosos com infecções da corrente sanguínea (BSIs).	O nível sérico médio de PCT (em ng/mL) foi significativamente maior nos casos do que nos controles (0,18 vs. 0,07, $p=0,01$ em adultos; 0,20 vs. 0,07, $p=0,002$ em idosos). Com um valor de corte de 0,2 ng/mL, a sensibilidade e a especificidade da PCT sérica em prever mortalidade em 28 dias foram de 81 e 81,7% em adultos e 75 e 80,4% em idosos, respectivamente.
TONIAL, Cristian T. et al., 2017	Cardiac dysfunction and ferritin as early markers of severity in pediatric sepsis / Disfunção cardíaca e a ferritina como marcadores precoces de	Verificar a associação do ecocardiograma, da ferritina, da proteína C reativa (PCR) e da contagem de leucócitos com desfechos desfavoráveis na sepse pediátrica.	Pacientes com níveis elevados de ferritina em D0 (primeiro dia) também tiveram menos horas livres de ventilação mecânica ($p = 0,046$) e maior escore inotrópico máximo ($p = 0,009$). A disfunção cardíaca pela ecocardiografia e o valor da ferritina sérica foram significativamente

	gravidade na sepse pediátrica		associados a desfechos desfavoráveis em pacientes pediátricos com sepse.
BEDET, Alexandre et al., 2018	Mechanisms of Thrombocytopenia During Septic Shock: A Multiplex Cluster Analysis of Endogenous Sepsis Mediators	Avaliar os fatores associados à trombocitopenia durante o choque séptico humano. Em particular, usamos uma análise multiplex para avaliar o papel dos mediadores endógenos da sepse.	Trombocitopenia ocorreu em 33 (55%) dos 60 pacientes avaliados. Pacientes com trombocitopenia foram mais propensos a apresentar infecções extrapulmonares e bacteremia. A coagulação intravascular disseminada foi frequente (81%) nesses pacientes, identificou marcadores de ativação plaquetária positivamente associado à contagem de plaquetas, um com marcadores de inflamação
STATZ, Stephen et al., 2018	Angiopoietin 2 levels in the risk stratification and mortality outcome prediction of sepsis-associated coagulopathy	Investigar se os níveis plasmáticos de ang-2 em pacientes com sepse são significativamente diferentes de pacientes saudáveis, verificar tendência de nível médio de Ang-2 ao longo do tempo, se Ang-2 é um bom preditor de gravidade e avaliar o nível basal de Ang-2 em diferentes gravidades da doença	Alguns dos biomarcadores tradicionais como PCT e contagem de neutrófilos em porcentagem não possuem um futuro promissor no diagnóstico de infecções bacterianas intracelulares. Porém a PCR pode ter um papel fundamental em orientar o diagnóstico dentro do quadro clínico juntamente a biomarcadores mais recentes e com ótima acurácia como receptor ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel (suPAR) e o sCD14-ST.
THOMAS-RÜDDEL, Daniel O. et al., 2018	Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia.	Avaliar a precisão das concentrações séricas de procalcitonina (PCT) para diagnosticar bacteremia Gram-negativa e a associação das concentrações séricas de PCT com patógenos mais específicos e foco de infecção.	As concentrações séricas de PCT são maiores em pacientes com bacteremia Gram-negativa do que em pacientes com bacteremia Gram-positiva ou candidemia. No entanto, o poder discriminatório dessa diferença é muito baixo para orientar as decisões terapêuticas.
MARTINS, Eduarda Cristina et al., 2019	Razão neutrófilo-linfócito no diagnóstico precoce de sepse em unidade de terapia intensiva: um estudo de caso-controle / Neutrophil-lymphocyte ratio in the early diagnosis of sepsis in an intensive care unit: a case-control study	Avaliar a razão neutrófilo-linfócito na predição de sepse e mortalidade em pacientes admitidos em uma unidade de terapia intensiva.	A razão neutrófilo-linfócito e os neutrófilos bastonados em combinação com outros parâmetros podem ser marcadores na detecção precoce de sepse em terapia intensiva.

RUSSELL, Clark D. et al., 2019	The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis.	Avaliar a utilidade das relações neutrófilo:linfócito (NLR), linfócito:monócito (LMR) e plaqueta:linfócito (PLR) como biomarcadores de infecção.	Quarenta estudos foram incluídos, relatando infecções bacterianas e virais, malária e doenças críticas devido à sepse. A direcionalidade das associações entre NLR e resultados em coortes heterogêneas de adultos criticamente doentes com sepse variou. A medição longitudinal do LMR durante a infecção por vírus respiratório refletiu os sintomas e o NLR durante a sepse e bacteremia previu a mortalidade.
Chomba, Moeng et al, Lowman, 2020	Procalcitonin-guided antibiotic therapy for suspected and confirmed sepsis of patients in a surgical trauma ICU: a prospective, two period cross-over, interventional study	Determinar se um algoritmo clínico baseado em PCT diminuiria o total de dias de antibióticos em comparação com o tratamento antibiótico padrão em pacientes com trauma cirúrgico em um ambiente de UTI.	Pacientes que tiveram o tratamento acompanhado pela mensuração da PCT, encerrou antibioticoterapia mais precocemente do que os tratamentos que não foram acompanhados, a diferença de tempo relativamente pequena, aproximadamente 24 horas.
LIN, Mei-Fang et al., 2020	Evaluation of the clinical diagnostic value of traditional inflammatory markers and novel biomarkers in intracellular bacterial bloodstream infections.	Avaliar os valores diagnósticos de biomarcadores inflamatórios tradicionais (PCT, WBC e NEU% na identificação de pacientes com Intra-bac BSIs, e para explorar ainda mais a possibilidade de usar suPAR e sCD14-ST como novos biomarcadores para Intra-bac -bac BSIs.	Os níveis de <u>PCT</u> , <u>contagem de WBC</u> e <u>NEU%</u> em pacientes com BSIs Intra-bac não foram aumentados ou minimamente aumentados, eles foram significativamente menores do que com BSIs Extra-bac
Agnello, Luisa, et al., 2021	Monocyte distribution width as a biomarker of sepsis in the intensive care unit: A pilot study	Avaliar o papel do MDW como um biomarcador de sepse na UTI.	A amplitude de distribuição de monócitos (MDW), é um marcador em potencial de sepse em UTI's.
CONG, Shan et al., 2021	Diagnostic value of neutrophil CD64, procalcitonin, and interleukin-6 in sepsis: A meta-analysis.	Realizar uma meta-análise para avaliar a acurácia dos neutrófilos CD64, procalcitonina (PCT) e interleucina-6 (IL-6) como marcadores para o diagnóstico de sepse em pacientes adultos.	Dos três biomarcadores estudados, o neutrófilo CD64 apresentou o maior valor diagnóstico para sepse, seguido por PCT e IL-6. Por outro lado, a PCT mostrou um melhor potencial diagnóstico para o diagnóstico de sepse em pacientes com quadros graves.

Kyriazopoulou, Evdoxia, et al., 2021	Procalcitonin to reduce long-term infection-associated adverse events in sepsis. A randomized trial.	Investigar se a orientação do PCT pode reduzir a incidência de eventos adversos associados à infecção em longo prazo na sepse.	Na sepse, a orientação do PCT foi eficaz na redução de eventos adversos associados à infecção, mortalidade em 28 dias e custo de hospitalização.
TONIAL, Cristian Tedesco et al. 2021.	. Performance of prognostic markers in pediatric sepsis.	Realizar a avaliação do desempenho prognóstico de biomarcadores isolados e combinados e o sistema de pontuação utilizado para classificar a gravidade das doenças em crianças Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2).	Foram incluídos no estudo. PIM2, ferritina, lactato e PCR tiveram bom poder discriminatório para mortalidade, sendo PIM2 e ferritina superiores a PCR. A combinação de ferritina, lactato e PCR apresentou valor preditivo positivo de 43% para mortalidade, semelhante ao do PIM2 isoladamente (38,6%). O uso combinado dos três biomarcadores mais o PIM2 aumentou o valor preditivo positivo para 76% e a precisão para 0,945.
YAN, ShengTao; ZHANG, GuoQiang. 2021	Predictive performance of critical illness scores and procalcitonin in sepsis caused by different gram-stain bacteria	Identificar os escores de doença crítica (CISs) e os biomarcadores que melhor preveem a mortalidade relacionada à sepse comparando a validade preditiva para mortalidade precoce e tardia entre pacientes com infecções da corrente sanguínea (BSIs).	Os valores de área sob a curva AUC da PCT para infecções por bactérias gram-positivas (GPB) foram maiores para prever mortalidade precoce ou tardia; PCT mostrou maior AUC do que proteína C-reativa de alta sensibilidade e glóbulos brancos para prever mortalidade precoce.
CATENACCI, Vanessa et al., 2022	The prognostic utility of protein C as a biomarker for adult sepsis: a systematic review and meta-analysis.	Avaliar o valor diagnóstico e prognóstico da proteína C (PC) como biomarcador para sepse em adultos.	A análise agrupada demonstrou certeza moderada de evidências de que os níveis de PC foram menos reduzidos em sobreviventes de sepse em comparação com não sobreviventes e baixa certeza de evidência de que os níveis de PC foram menos reduzidos em pacientes sépticos sem coagulação intravascular disseminada (DIC) em comparação com aqueles com DIC.
JEROME, Ellen et al., 2022	Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin for post-operative sepsis/infection in liver transplantation.	Avaliamos a precisão diagnóstica da PCT como um biomarcador diagnóstico para infecção ou sepse após transplante de fígado (TH).	Oito estudos com 363 participantes relataram dados sobre a precisão diagnóstica da PCT, com sensibilidade combinada, especificidade, razão de chances de diagnóstico e curva resumo do operador do receptor de 70%

Fonte: Elaborado pelos autores

5 DISCUSSÃO

Chesi; Vazzana; Giumelli, 2016 afirmam que o diagnóstico através da bioquímica laboratorial, está essencialmente ligado a 3 marcadores bioquímicos, Proteína C Reativa (PCR), Procalcitonina (PCT) e Lactato. Apesar de serem biomarcadores de grande importância, apresentam uma especificidade relativa, já que podem sofrer alterações de outras fontes não ligadas à doença.

Seguindo a linha dos principais marcadores, Eschborn et al., 2019 entenderam que a PCR costuma estar presente durante a fase aguda da sepse e atua induzindo a fagocitose, através da interação com o componente do complemento C1q e os receptores de fragmentos de anticorpos (Fc) cristalizáveis, Fc-γRI e Fc-γRII para ativar a via clássica do complemento. Sua cinética de ação corresponde a ligações ao fósforo em bactérias gram-positivas e lipopolissacarídeos em gram-negativas, além de poder se ligar a outros componentes, como, lisofosfatidilcolina, ribonucleoproteínas, cromatina e histonas expostas em células apoptóticas. A expressão dessa proteína em sua maior parte é realizada no fígado, onde é estimulada por citocinas como (IL)-6, IL-1β e TNF-β. A PCR tende ser secretada 4 a 6 horas após a estimulação e atinge picos séricos cerca de 36 a 48 horas, apresenta meia-vida de aproximadamente 19 horas.

Já Nolt, et al., 2018 contribuem salientando que o aumento do lactato geralmente está associado ao aumento da atividade da bomba de sódio e potássio (induzida por catecolaminas) ou pela sua própria depuração principalmente como resultado da hipoperfusão hepática. Porém, estudos recentes elencados em sua literatura, indicam que a fase crítica da doença resulta em glicólise aeróbica e não em fosforilação oxidativa como característico de células em condições normais, logo torna-se evidente a contribuição da aplicação do metabolismo glicolítico aeróbico por células imunes ativadas, para o aumento do lactato através da utilização da glicólise aeróbica, uma vez que este metabolismo celular oferece vantagens para células imunes ativadas, entre elas, a produção mais rápida de energia, fornecendo ATP (adenosina trifosfato), quase de forma imediata, além de aumentar os paralelos da via de hexose monofosfato resultando em precursores de grande relevância para sintetizar lipídios, aminoácidos e nucleotídeos indispensáveis para o crescimento acelerado da célula juntamente a sua proliferação e por fim revelando que este metabolismo alterado existe em células não hipóxicas.

Já Esposito *et al.*, 2017 trazem marcadores relevantes que também fazem parte da bioquímica laboratorial, e costumam ser frequentemente utilizados durante o diagnóstico da sepse direcionando-se à avaliação de falência de órgãos, como: creatinina

(débito urinário/falência renal) e bilirrubina (falência hepática) e dosagem de catecolaminas os quais são avaliados dentro do escore de SOFA. Em um estudo de Pierrakos et al., 2020 é demonstrado que o aumento da transferrina e ferritina pode estar presente em crianças, porém não é comum, já em outros casos, o aumento da albumina pode ser um indicador de permeabilidade vascular, sendo bastante útil se analisada junto ao lactato.

Li et al., 2018 apresentam testes em camundongos através de ligação e perfuração cecal, que sugerem um quadro clínico semelhante ao do ser humano, onde foi possível observar disfunções de alguns outros componentes da bioquímica e hematologia laboratorial, como diminuição das globulinas, das proteínas totais e da glicemia, além do aumento do nitrogênio ureico, diminuição do lactato após 8 horas, bem como da contagem de plaquetas, do tempo de tromboplastina parcial ativada, e do tempo de protrombina. No mesmo animal, foram identificados fenótipos de disfunção orgânica múltipla, onde foi possível observar aumento do TGO e TGP, sugerindo falência hepática.

Lora-Andosilla et al., 2018 revelam que a PCT é produzida através das células C e tem como precursor a pré-procalcitonina. PAMP's (Padrões Moleculares Associados ao Patógeno), LPS e peptídeoglicanos, oriundos do patógeno responsável pelo processo séptico, estimulam estas células, e logo dão início a sua cadeia de produção, visto que, os principais produtores da PCT, são monócitos e macrófagos de diferentes regiões, porém essa produção é acentuada no fígado. É possível observar a presença da PCT no plasma sanguíneo, 2 a 3 horas após ser identificada a presença de endotoxinas bacterianas. O pico de PCT é observado de 12 a 48 horas após a exposição, onde a faixa normal desta proteína circulando, é menor que 0,5 ng/mL, uma vez que, cirurgias, traumas graves e queimaduras tendem a aumentá-lo, geralmente para menos de 2 ng/mL. Desse modo os níveis de PCT costumam ser monitorados a fim de obter informações sobre eficácia da antibioticoterapia. Pode-se destacar, como referência, a análise da PCT diante manobras terapêuticas com antibiótico contra pneumonia, onde, a diminuição da proteína em valores acima de 80%, em níveis séricos, é fundamental na tomada de decisão para encerrar o tratamento.

Wirz et al., 2018, contribuem constatando que a PCT pode ser melhor definida como um marcador de prognóstico, a qual vem apresentando um bom desempenho em guiar o tratamento da doença, diminuindo o período de administração de antibióticos, consequentemente aumentando a sobrevivência do paciente. Em contrapartida, Peng *et al.*

(2019), revelam a ineficácia da PCT como guia de administração de antibióticos em pacientes com escore SOFA, acima de 8 pontos. Kip et., 2018 complementam que os custos gerais da antibioticoterapia através da análise da PCT, não impacta nos orçamentos relacionados à saúde em curto prazo, porém não se foi estudado a longo prazo ou em outras perspectivas sociais e econômicas.

Abordando também a participação de monócitos no processo séptico, Agnello et al., 2021, acrescentam que a largura de distribuição destas células, (MDW) possui uma grande participação durante o processo da sepse, se mostrando um marcador promissor. Outros estudos advindos do mesmo autor no ano de 2021, sugerem que a proporção de neutrófilo/linfócito também é um biomarcador confiável. Corroborando com esta ideia, Denning et al., 2019 citam que o processo a SIRS de origem infecciosa durante a sepse produz a reatividade de células, incluindo macrófagos e neutrófilos, onde, PMAPs interagem com PRR (Receptores de Reconhecimento Padrão) nos próprios macrófagos para ativar NF- κ B, levando ao aumento da expressão dos DAMPs (Padrões Moleculares Associados ao Dano) em níveis transcricionais e translacionais gerando uma série de ligações entre receptores, citocinas, quimiocinas, e proteínas extremamente reativas durante processo inflamatório. Seguindo o processo inflamatório, também podem ser encontradas armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETS), onde há a liberação de teias de DNA (ácido desoxirribonucleico) extracelular alinhadas com histonas, mieloperoxidase e elastases. Os NETS são relevantes no combate ao patógeno, porém a sua formação excessiva na sepse, promove inflamação e dano tecidual. Lin et al., 2020 complementam que a porcentagem de neutrófilos não são bons marcadores para infecções bacterianas intracelulares da corrente sanguínea.

Complementando tais achados, Leal, 2021 avalia através de sua literatura, um estudo que analisou 65 grupos de pacientes com sepse divididos entre sobreviventes e não sobreviventes. Indivíduos que foram a óbito, apresentaram médias de relação neutrófilo/linfócito (RNL) mais elevados do que os pacientes que sobreviveram. Logo é válido afirmar através de meta-análises presentes na literatura que o RNL pode ser um biomarcador de prognóstico eficaz.

Silva e Cesar, 2018 discorrem que durante o processo séptico, é comum encontrar leucocitose advinda de neutrófilos durante o início da sepse. Por se tratar geralmente de uma neutrofilia extrema, gera uma produção em massa na medula, essa mobilização de reserva da medula, por sua vez libera células mais jovens (mieloides) logo é possível encontrar bastonetes acima de 10% no sangue periférico caracterizando

um desvio à esquerda. A neutropenia, em alguns casos, também pode estar presente devido ao término da produção de células progenitoras na medula, o que interfere diretamente na maturação celular. A morfologia dos neutrófilos tende a sofrer algumas alterações perceptíveis, como, vacuolizações citoplasmáticas devido ao englobamento de bactérias, associado a presença de granações tóxicas. A automação dessas análises em máquinas pode sugerir alguns “flags” (detecção de células mais jovens) como presença de eritroblastos resultante da acidose por má oxigenação, ou linfócitos atípicos, possíveis blastos e neutrófilos mais jovens (Granulócitos Imaturos ou IG).

Estudos mais antigos como de Mahmood et al., 2014 evidenciam que durante a fase crítico/agudo da doença, as hemácias são impactadas com estresse intenso, de modo que o período de sobrevivência eritrocitária diminui como consequência da ação de citocinas (fator de necrose tumoral- α e interleucina). A resposta às alterações estruturais provocadas pelo processo inflamatório resulta em uma destruição precoce das hemácias, por fim, diminuem seu tempo de sobrevivência, consequentemente aumentando as variações morfológicas, sucedendo em um RDW elevado. O estudo sugeriu que pacientes em quadros de sepse que apresentaram $RDW \geq 16\%$, correm o risco de maior gravidade de quadro séptico, de modo que, essa elevação foi independentemente associada à mortalidade.

Ratificando tais achados Seidler et al., 2021 apontam que a elevação do RDW na sepse, está associada a um mau prognóstico, onde o grupo de pacientes que possuíam o RDW mais elevado foram a óbito, o que sugere ser um marcador útil de agravo do quadro séptico, visto que alterações na hemoglobina, hematócrito e contagem de eritrócitos também podem estar presentes onde a queda destes, está associada a um mau prognóstico. Por exemplo, a redução da contagem de eritrócitos, associada ao quadro hipovolêmico causado pela resposta inflamatória descontrolada, podem alterar os índices hematimétricos indicando um aumento de permeabilidade vascular. O conjunto de alterações pode afetar o RDW, o que normalmente em casos de sepse, indica presença de anisocitose.

Ainda sobre os marcadores hematológicos, Bedet et al., 2018 acentuam evidências ligadas às alterações plaquetárias, onde a trombocitopenia costuma ser notória em pacientes sépticos. Em estudos realizados com 60 pacientes em quadros de choque séptico, 55% dos indivíduos apresentaram quadro de trombocitopenia, eles apresentaram uma tendência maior a desenvolver infecções extrapulmonares e bacteremia. Por fim, 81% destes pacientes apresentaram coagulação intravascular

disseminada. O estudo ainda revela que diferentes processos podem estar relacionados à trombocitopenia durante o choque séptico, entre elas disfunção endotelial e coagulopatia, hemodiluição e trombopoiese alterada.

6 CONCLUSÃO

Em vista do exposto, existem evidências que indicam a existência de biomarcadores de maior relevância presentes durante o quadro séptico. Marcadores bioquímicos como a PCR e PCT demonstraram um papel importante no curso clínico da doença. Uma vez que a PCR encontra-se presente durante a fase aguda, auxiliando no diagnóstico e a PCT está ligada à eficácia da antibioticoterapia. Ainda foi possível concluir que alguns exames complementares podem indicar falência orgânica no decorrer da doença como ureia e creatinina (falência renal), TGO, TGP, bilirrubinas (falência hepática).

De acordo com os resultados obtidos, as análises hematológicas apresentam um bom desempenho. Visto que a relevância da relação neutrófilo/ linfócito aliados ao MDW tem um papel fundamental para gerar reações pró inflamatórias agindo no combate ao patógeno, já o aumento dos índices de RDW sugeriram um mau prognóstico.

Os marcadores apresentados neste estudo são de baixo custo e com uma acessibilidade fácil que podem ser executados com facilidade pelos serviços de saúde tanto em países de baixa renda quanto em países com o poder aquisitivo mais elevado. Porém grande parte dos marcadores na sepse, necessitam de mais estudos para que possam ser aplicados de forma mais eficaz, visando auxiliar precisamente no diagnóstico e prognóstico da doença.

REFERÊNCIAS

AGNELLO, Luisa et al. Monocyte distribution width as a biomarker of sepsis in the intensive care unit: a pilot study. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 58, n. 1, p. 70-72, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33074719/>

AGNELLO, Luisa et al. The value of a complete blood count (CBC) for sepsis diagnosis and prognosis. **Diagnostics**, v. 11, n. 10, p. 1881, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8534992/>

BEDET, Alexandre et al. Mechanisms of thrombocytopenia during septic shock: a multiplex cluster analysis of endogenous sepsis mediators. **Shock: Injury, Inflammation, and Sepsis: Laboratory and Clinical Approaches**, v. 49, n. 6, p. 641-648, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29028771/>

CARNEIRO, António Henriques; PÓVOA, Pedro; GOMES, José Andrade. Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you. **Revista Brasileira de terapia intensiva**, v. 29, p. 4-8, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/c5HN9nP9pWpPjPVxHSbMsWK/?lang=pt>

CHESI, Giuseppe; VAZZANA, Natale; GIUMELLI, Claudio. Biomarkers for sepsis: past, present and future. **Italian Journal of Medicine**, v. 10, n. 4, p. 301-307, 2016. Disponível em: <https://www.italjmed.org/index.php/ijm/article/view/795>

DA DIVISÃO, Daniel Zoppi Médico Assistente. Sepsis e choque séptico na emergência. Disponível em: <https://www.hcrp.usp.br/revistaqualidadehc/uploads/Artigos/204/204.pdf>

DENNING, Naomi-Liza et al. DAMPs and NETs in sepsis. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 2536, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31736963/>

DOS SANTOS, Marcia Eduarda Nascimento et al. Estimativa de custos com internações de pacientes vítimas de sepse: Revisão Integrativa. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, v. 95, n. 33, 2021. Disponível em: <https://revistaenfermagematual.com/index.php/revista/article/view/952/832>

ESCHBORN, Samantha; WEITKAMP, Joern-Hendrik. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. **Journal of Perinatology**, v. 39, n. 7, p. 893-903, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30926891/>

ESPOSITO, Silvano et al. Sepsis and septic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 10, p. 204-212, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213716517301352?via%3Dihub>

FONT, Michael D.; THYAGARAJAN, Braghadheeswar; KHANNA, Ashish K. Sepsis and Septic Shock—Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. **Medical Clinics**, v. 104, n. 4, p. 573-585, 2020. Disponível em: [https://www.medical.theclinics.com/article/S0025-7125\(20\)30019-5/abstract](https://www.medical.theclinics.com/article/S0025-7125(20)30019-5/abstract)

FREITAS, Gustavo Rocha Costa de et al. Relação entre o sequencial organ failure assessment (SOFA) e a pressão intra-abdominal em unidade de tratamento intensivo.

ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo), v. 27, p. 256-260, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/zz9wqPWbzY5L3jnRsCC8PKh/?lang=pt&format=html>

Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS). Critérios para a definição de sepse grave e choque séptico, 2015. Disponível em: <https://ilas.org.br/sepse-em-foco/materia7.html>

Instituto Latino Americano de sepse (ILAS). Sepse: Um problema de saúde pública, 2015. Disponível em: [https://ilas.org.br/assets/arquivos/upload/Livro-ILAS\(Sepse-CFM-ILAS\).pdf](https://ilas.org.br/assets/arquivos/upload/Livro-ILAS(Sepse-CFM-ILAS).pdf)

KEEGAN, Mark T.; SOARES, Marcio. O que todo intensivista deveria saber sobre os sistemas de escore prognóstico e mortalidade ajustada ao risco. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 28, p. 264-269, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/dmrJ6sjXF7Ftptfy6BXwD5z/?lang=pt>

KIP, Michelle et al. Cost-effectiveness of procalcitonin testing to guide antibiotic treatment duration in critically ill patients: results from a randomised controlled multicentre trial in the Netherlands. **Critical Care**, v. 22, n. 1, p. 1-10, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30424796/>

LEAL, Dalila Teixeira. Análises bioquímica, microbiológica e proteômica de pacientes com sepse. 2021. Disponível em: <https://www.locus.ufv.br/handle/123456789/28605>

LELUBRE Christophe; VINCENT Jean-Louis. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. **Nat Rev Nephrol**. v. 14, n. 3, p. 417-427, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29691495/>

LI, Jin-Ling et al. Assessment of clinical sepsis-associated biomarkers in a septic mouse model. **Journal of International Medical Research**, v. 46, n. 6, p. 2410-2422, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29644918/>

LIMA, Jéssica Caroline Costa et al. Sepse e choque séptico: compreensão de enfermeiros de um hospital escola de grande porte. **Revista de Divulgação Científica Sena Aires**, v. 9, n. 2, p. 254-261, 2020. Disponível em: <http://revistafacesa.senaaires.com.br/index.php/revisa/article/view/515>

LIN, Mei-Fang et al. Evaluation of the clinical diagnostic value of traditional inflammatory markers and novel biomarkers in intracellular bacterial bloodstream infections. **Cytokine**, v. 136, p. 155238, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32822910/>

LOPES, Arthur Tenório de Holanda; NEVES, Caique Rocha; TORRES, Rodrigo Vasconcelos. A aplicação de novos conceitos de sepse no Brasil: Uma revisão integrativa. 2019. Disponível em:

<https://openrit.grupotiradentes.com/xmlui/bitstream/handle/set/3229/15.pdf?sequence=1>

LORA-ANDOSILLA, Mario et al. Biomarkers in sepsis. In: **Sepsis**. Springer, New York, NY, 2018. p. 39-50. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-7334-7_4

NOLT, Benjamin et al. Lactate and immunosuppression in sepsis. **Shock (Augusta, Ga.)**, v. 49, n. 2, p. 120, 2018. Disponível em: https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2018/02000/Lactate_and_Immunosuppression_in_Sepsis.2.aspx

OPAL, Steven M.; WITTEBOLE, Xavier. Biomarkers of infection and sepsis. **Critical care clinics**, v. 36, n. 1, p. 11-22, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733673/>

PENG, Fei et al. Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: a meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 85, p. 158-166, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971219302425>

PIERRAKOS, Charalampos et al. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. **Critical Care**, v. 24, n. 1, p. 1-15, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32503670/>

SANTOS, Christyan Sannder; NUNES, Carlos Pereira. Sepsis 3: Novas definições, aplicabilidade, vantagens e desvantagens. **Revista de Medicina de Família e Saúde Mental**, v. 1, n. 1, 2019. Disponível em: <https://revista.unifeso.edu.br/index.php/medicinafamiliasaudemental/article/view/1588>

SEIDLER, Mardhjorie dos Santos et al. Parâmetros Eritrocitários Como Biomarcadores De Prognóstico e Desfecho em Pacientes Ingressantes No Protocolo De Sepse. **Salão do Conhecimento**, v. 7, n. 7, 2021. Disponível em: <https://publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/salaconhecimento/article/view/20875>

SILVA, Edilaine Nolasca da; CESAR, Jorgino Julio. ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS RELACIONADAS À SEPSE EM PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, V. 26, n. 1, p. 59-67, 2019. Disponível em: [https://www.mastereditora.com.br > download-3071](https://www.mastereditora.com.br/download-3071)

UHLE, Florian et al. Sepsis und Multiorganversagen–Pathophysiologie der Sepsis. **AINS-Anästhesiologie· Intensivmedizin· Notfallmedizin· Schmerztherapie**, v. 50, n. 02, p. 114-122, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25723606/>

WIRZ, Yannick et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. **Critical care**, v. 22, n. 1, p. 1-11, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30111341/>

ZONTA, Franciele Nascimento Santos et al. Características epidemiológicas e clínicas da sepse em um hospital público do Paraná. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 8, n. 3, p. 224-231, 2018. Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/11438>