



Biomarcadores prognósticos e preditivos em sepse infantil: inovações e aplicações clínicas

Luiz Felipe Neves Frazão, Isadora Ribeiro Schettert, Luca Moreira Mansur Zambaldi, Gabriel Ramos Muniz Braga, Ana Beatriz Martins de Lima, Mateus dos Santos Ribeiro, Sthefan Bruno Machado Ribeiro, Felipe de Figueiredo Zaccara, Bárbara Helena Bernardes Cabral, Murilo Zupelli Rodrigues Alves, Maria Eduarda Galdino Palmério.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v7n1p1587-1605>

Artigo recebido em 30 de Novembro e publicado em 20 de Janeiro de 2025

Revisão de Literatura

RESUMO

O artigo possui como objetivo expor os principais biomarcadores de sepse pediátrica e apontar suas vantagens no prognóstico dos afetados e como objetivo secundários, demonstrar o Modelo de Risco de Biomarcadores de Sepse Pediátrica (PERSEVERE). Trata-se de uma revisão narrativa de caráter crítico e analítico, na pesquisa sobre os principais conceitos no que tange os biomarcadores de sepse pediátrica. Foi realizada uma revisão de artigos nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed, com os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Biomarcadores; Pediatria; Sepse. A mortalidade associada à sepse permanece um desafio significativo para a saúde pública infantil global. Estimar de forma confiável o risco basal de mortalidade em casos de sepse pediátrica representa uma forma importante de enriquecimento prognóstico. O enriquecimento prognóstico é essencial para diversas áreas, incluindo a tomada de decisões clínicas, a alocação eficiente de recursos, os esforços para melhoria da qualidade do atendimento e a pesquisa. Embora diversos biomarcadores tenham sido avaliados para estimar o risco de desfechos desfavoráveis em sepse, poucos foram validados com rigor suficiente para serem adotados clinicamente como estratégias eficazes de enriquecimento prognóstico. O uso de biomarcadores para identificar pacientes com sepse continua sendo uma área de pesquisa amplamente reconhecida e de grande importância. No entanto, uma vertente igualmente relevante, embora menos enfatizada, é a descoberta e o desenvolvimento de biomarcadores voltados para o enriquecimento prognóstico e preditivo em pacientes com sepse. Nos últimos anos, essa área tem avançado significativamente, especialmente no contexto pediátrico.

Palavras-chave: Biomarcadores; Pediatria; Sepse.

Prognostic and predictive biomarkers in childhood sepsis: innovations and clinical applications

ABSTRACT

The article aims to present the main biomarkers of pediatric sepsis and highlight their advantages in predicting outcomes for affected patients. As a secondary objective, it aims to demonstrate the Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model (PERSEVERE). This is a narrative review with a critical and analytical approach, focusing on the key concepts related to pediatric sepsis biomarkers. A review of articles was conducted using the Scientific Electronic Library Online (SciELO) and PubMed databases, with the following Health Sciences Descriptors (DeCS): Biomarkers, Pediatrics, Sepsis. Mortality associated with sepsis remains a significant challenge for global pediatric public health. Reliably estimating the baseline risk of mortality in pediatric sepsis cases is an important form of prognostic enrichment. Prognostic enrichment is crucial for various areas, including clinical decision-making, efficient resource allocation, efforts to improve care quality, and research. Although several biomarkers have been evaluated to estimate the risk of adverse outcomes in sepsis, few have been rigorously validated to be adopted clinically as effective strategies for prognostic enrichment. The use of biomarkers to identify sepsis patients continues to be a widely recognized and important area of research. However, an equally relevant, albeit less emphasized, aspect is the discovery and development of biomarkers aimed at prognostic and predictive enrichment in sepsis patients. In recent years, this area has advanced significantly, especially in the pediatric context.

Keywords: Biomarkers, Pediatrics, Sepsis.

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)



INTRODUÇÃO

As diretrizes de manejo da sepse atualmente enfatizam a importância de uma alta suspeita clínica para a detecção precoce da sepse, bem como a administração tempestiva de antibióticos, considerando esses aspectos como elementos fundamentais para a melhoria dos desfechos clínicos. Nesse sentido, há um crescente interesse na utilização de biomarcadores para sepse, visto que eles oferecem informações valiosas para a implementação das estratégias terapêuticas recomendadas. Ao se discutir os "biomarcadores de sepse", é essencial compreender o contexto clínico em que são aplicados, bem como os tipos de informações que se pretende extrair a partir dos dados biomoleculares (1,2,3).

A avaliação de crianças febris, que muitas vezes apresentam um quadro clínico inespecífico, representa um desafio recorrente na prática pediátrica. Neste cenário, os biomarcadores podem desempenhar um papel crucial na diferenciação entre casos de infecção e aqueles em que a febre é resultante de inflamação sistêmica de origem não infecciosa. Ademais, os biomarcadores têm potencial para distinguir infecções bacterianas de infecções virais, o que é fundamental para a decisão sobre a necessidade de prescrição de antibióticos (4). A procalcitonina, apesar de suas limitações, tem se destacado como um biomarcador amplamente utilizado para enfrentar esses desafios, tanto em ambientes ambulatoriais quanto hospitalares. Além disso, avanços na utilização de painéis de expressão gênica têm mostrado grande promissor na abordagem desses desafios clínicos, apresentando uma capacidade superior de capturar a complexidade da resposta imunológica à infecção quando comparado aos biomarcadores isolados. Estes painéis, ao refletirem de maneira mais abrangente o fenômeno infeccioso, podem agregar valor significativo em relação às abordagens tradicionais baseadas em biomarcadores únicos (5,6).

Embora a utilização de biomarcadores diagnósticos para sepse tenha grande relevância clínica, este tópico não será o foco principal da presente revisão, uma vez que já foi amplamente discutido em estudos de revisão recentes. Em vez disso, o objetivo deste trabalho é explorar questões clínicas de igual importância, mas menos abordadas na

literatura atual, que poderiam ser resolvidas por meio da descoberta e do desenvolvimento de biomarcadores confiáveis e inovadores (7,8,9).

Logo, frente a todo este exposto, o objetivo deste estudo é expor os principais biomarcadores de sepse pediátrica e apontar suas vantagens no prognóstico dos afetados e como objetivo secundários, demonstrar o Modelo de Risco de Biomarcadores de Sepse Pediátrica (PERSEVERE).

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa de caráter crítico e analítico, na pesquisa sobre os principais conceitos no que tange os biomarcadores de sepse pediátrica. Foi realizada uma revisão de artigos nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed, com os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Biomarcadores; Pediatria; Sepse.

Selecionando artigos entre os períodos de 2015 a 2021, nos idiomas Inglês, e Português, para ampliar o nível de relevância e a qualidade da revisão, além do embasamento técnico-científico advindo de obras literárias conceituadas pela história. Por conta dessas descrições, foram encontrados 100 artigos, sendo analisados os títulos, resumos e resultados.

Logo, foram empregados filtros a partir de: conter assuntos principais, disponibilidade da versão ampla e completa, conter as palavras-chaves e período de 2015 a 2021. Uma segunda filtração seguiu os parâmetros: (a) período da pesquisa até 14 anos; (b) se possuía todas as palavras-chaves reunidas; (c) a quantidade de citações que o artigo possui; (d) a linguagem adotada na pesquisa; (e) o nível de evidência do estudo; (f) a composição referencial do trabalho, obtendo assim 56 artigos.

Foram encontrados na SciELO 32 artigos, onde foram excluídos 3 artigos. No PubMed foram encontrados 24 artigos, mas foram excluídos 10 artigos. Totalizando 43 artigos selecionados nas cinco bases de dados. Os artigos excluídos foram determinados pela duplicação das bases de dados ou pelas naturezas de metodologia, como: estudos qualitativos e estudos apenas com relatórios transversais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A mortalidade associada à sepse permanece um desafio significativo para a saúde pública infantil global. Estimar de forma confiável o risco basal de mortalidade em casos de sepse pediátrica representa uma forma importante de enriquecimento prognóstico(10,11,12). O enriquecimento prognóstico é essencial para diversas áreas, incluindo a tomada de decisões clínicas, a alocação eficiente de recursos, os esforços para melhoria da qualidade do atendimento e a pesquisa (13). Embora diversos biomarcadores tenham sido avaliados para estimar o risco de desfechos desfavoráveis em sepse, poucos foram validados com rigor suficiente para serem adotados clinicamente como estratégias eficazes de enriquecimento prognóstico (14,15).

O PERSEVERE integra um painel de biomarcadores baseados em proteínas séricas, mensuradas nas primeiras 24 horas após o diagnóstico de sepse, com o objetivo de estimar o risco basal de mortalidade entre crianças criticamente doentes, especialmente aquelas com choque séptico (16,17). A Figura 1 ilustra a metodologia utilizada para identificar os biomarcadores do modelo PERSEVERE, destacando a potencial contribuição da transcriptômica baseada em RNA extraído de sangue integral para a descoberta de novos biomarcadores. Em uma coorte de crianças com choque séptico grave, foram empregadas abordagens complementares de bioinformática e aprendizado de máquina para identificar um conjunto de genes candidatos preditores de mortalidade em 28 dias. A partir de um conjunto inicial de mais de 100 genes candidatos, foi realizada uma seleção utilizando dois critérios a priori: (A) plausibilidade biológica, conectando o gene preditor com a patologia associada à sepse, e (B) a capacidade de medir o produto genético (isto é, a proteína) no sangue (18,19,20). Com base nesses critérios, 12 biomarcadores candidatos foram escolhidos para uma avaliação mais aprofundada (Tabela 1).

Figura 1: Fluxo de trabalho geral para alavancar dados transcriptômicos para a descoberta de biomarcadores prognósticos candidatos (PERSEVERE) para choque séptico pediátrico.



Fonte: WONG, Hector R. Pediatric sepsis biomarkers for prognostic and predictive enrichment.
Pediatric Research, v. 91, n. 2, p. 283-288, 2022.

Tabela 1: Candidato a biomarcadores PERSEVERE.

Símbolo genético	Descrição
<i>CCL3</i>	Ligante de quimiocina C-C 3
<i>CCL4</i>	C-C quimiocina ligante 4
<i>ELA2</i>	Elastase de neutrófilos 2
<i>GZMB</i>	Granzyme B
<i>HSPA1B.</i>	Proteína de choque térmico 70 kDa 1B
<i>IL1A</i>	Interleucina-1 α
<i>IL8</i>	Interleucina-8
<i>LCN2</i>	Lipocalina-2

<i>LTF</i>	Lactotransferrina
<i>MMP8</i>	Metalopeptidase-8
<i>RETN</i>	Resistência
<i>THBS1</i>	Trombospondina-1

Fonte: WONG, Hector R. Pediatric sepsis biomarkers for prognostic and predictive enrichment.
Pediatric Research, v. 91, n. 2, p. 283-288, 2022.

As concentrações de proteína sérica dos 12 biomarcadores candidatos foram quantificadas em uma coorte de crianças com choque séptico para modelar o risco de mortalidade em 28 dias utilizando a metodologia de Classificação e Árvore de Regressão. O modelo resultante, denominado PERSEVERE, incorporou cinco dos biomarcadores candidatos originais (CCL3, IL8, HSPA1B, GZMB e MMP8), além da idade, como variáveis preditivas. Em seguida, o modelo PERSEVERE foi recalibrado, originando o PERSEVERE II, que passou a incluir a contagem de plaquetas na admissão como uma variável preditora adicional. As regras de decisão do modelo PERSEVERE II foram então aplicadas prospectivamente a uma coorte de validação composta por crianças com choque séptico (17,18,19).

Pacientes classificados como falsos-positivos apresentaram uma maior desorganização das variáveis fisiológicas e uma carga mais intensa de insuficiência orgânica em comparação aos pacientes verdadeiros-negativos. Esse achado sugere que os indivíduos identificados como falsos-positivos pelo modelo PERSEVERE II estavam, de fato, sob maior risco de mortalidade, embora esse risco tenha possivelmente sido atenuado por intervenções clínicas (21,22). Em um estudo preliminar relacionado, os biomarcadores do modelo PERSEVERE demonstraram utilidade na estimativa do risco

de desfechos funcionais e de qualidade de vida comprometida em crianças que sobreviveram ao estágio agudo da sepse e receberam alta hospitalar. Coletivamente, as evidências acumuladas, incluindo a validação prospectiva bem-sucedida em uma coorte de pacientes altamente heterogênea, sugerem que o PERSEVERE II pode ter um valor clínico como ferramenta de enriquecimento prognóstico (23). De forma interessante, os biomarcadores PERSEVERE também foram úteis para prever o risco de mortalidade em modelos experimentais de sepse em camundongos. Esse achado sugere que as vias biológicas associadas a desfechos adversos na sepse são conservadas entre humanos e modelos experimentais, oferecendo uma oportunidade para explorar as conexões mecanicistas e biológicas entre os biomarcadores PERSEVERE e os mecanismos de agravamento da sepse (24,25,26).

Outro esforço recente no desenvolvimento de ferramentas de enriquecimento prognóstico para sepse envolveu uma colaboração entre três grupos de pesquisa independentes. Os pesquisadores catalogaram todos os dados transcriptômicos publicamente disponíveis relacionados a adultos, crianças e recém-nascidos com sepse, e utilizaram essas informações para desenvolver modelos independentes de previsão de mortalidade. Usando abordagens baseadas em aprendizado de máquina orientadas por dados, cada grupo criou modelos de previsão de mortalidade com os mesmos dados de entrada, e todos esses modelos apresentaram bom desempenho durante a validação (23,24). Vale destacar que os modelos desenvolvidos pelos três grupos geraram um total combinado de 65 genes preditores candidatos, dos quais 11 coincidiram com os genes inicialmente identificados no processo de descoberta do modelo PERSEVERE. Essa sobreposição de genes adiciona uma camada de validade interna entre os diferentes modelos. Além disso, uma abordagem recente que combina inteligência artificial com dados transcriptômicos reforçou ainda mais a confiabilidade desses modelos, corroborando os genes classificadores identificados (27,28,29).

Embora todos os órgãos possam ser afetados por disfunção durante a sepse, a lesão renal aguda (IRA) representa uma complicação particularmente comum e contribui de maneira independente para o aumento da morbidade e mortalidade associadas à sepse. A patologia subjacente da IRA relacionada à sepse envolve uma interação complexa e ainda não completamente compreendida entre perfusão

prejudicada, estresse oxidativo e inflamação. Em razão disso, há um crescente interesse no desenvolvimento de estratégias para identificar crianças com maior risco de desenvolver IRA associada à sepse. Este tipo de *enriquecimento prognóstico*, que visa a prevenção da IRA em vez de focar unicamente na mortalidade, permitiria a aplicação de estratégias direcionadas de proteção renal e terapia de reposição renal, além de contribuir para a inscrição em ensaios clínicos futuros que busquem mitigar a IRA associada à sepse (27,30,31).

Recentemente, os biomarcadores do modelo PERSEVERE foram utilizados para desenvolver um modelo para estimar o risco de IRA associada à sepse em uma coorte de crianças gravemente doentes com choque séptico (27). O desfecho primário desse estudo foi o desenvolvimento de IRA grave no terceiro dia do choque séptico. A IRA grave foi definida de acordo com a Doença Renal Melhorando o Estágio 2 dos Resultados Globais de IRA, representando um aumento de pelo menos duas vezes na concentração de creatinina sérica em relação aos níveis basais (32,33).

O modelo gerado estimou o risco de IRA grave associada à sepse com uma área sob a curva de operação do receptor (AUROC) de 0,95 (intervalo de confiança de 95%: 0,92–0,98), uma sensibilidade de 92% (IC 95%: 82–97) e uma especificidade de 89% (IC 95%: 85–92). A validação cruzada de dez vezes resultou em um AUROC resumido de 0,88, e, quando testado em uma coorte histórica, o modelo obteve um AUROC de 0,83 (IC 95%: 0,79–0,88). Além disso, o modelo foi capaz de identificar pacientes com sinais de IRA no momento da admissão na unidade de terapia intensiva pediátrica, que apresentavam recuperação da função renal no terceiro dia de choque séptico. Embora este modelo precise de validação prospectiva, seus elevados índices de desempenho indicam seu potencial como uma estratégia de *enriquecimento prognóstico* para IRA associada à sepse (26,27,34).

Em um estudo conceitualmente relacionado, os biomarcadores do modelo PERSEVERE foram avaliados quanto à sua capacidade de identificar o risco de deterioração clínica em pacientes imunocomprometidos hospitalizados que estavam sendo avaliados para possível infecção. Os critérios de inclusão envolveram pacientes em que uma hemocultura foi realizada como parte da investigação de infecção suspeita,

sendo os biomarcadores medidos simultaneamente à coleta da amostra de hemocultura. A deterioração clínica foi definida por um conjunto de critérios que indicavam insuficiência de órgãos em evolução, necessitando de cuidados intensivos, e foi monitorada até 72 horas após a inclusão no estudo. Este estudo demonstrou que os biomarcadores PERSEVERE conseguiram identificar pacientes com maior probabilidade de deterioração clínica (ou seja, disfunção orgânica em progresso), apresentando uma sensibilidade de 86% e um valor preditivo negativo de 97%. Embora seja um estudo de centro único que ainda requer validação e expansão para pacientes não imunocomprometidos, esses achados sugerem que os biomarcadores PERSEVERE poderiam ser utilizados para identificar pacientes com maior risco de deterioração clínica, orientando decisões de tratamento e alocação de recursos (19,32,34,35).

Endótipos são definidos como subgrupos dentro de síndromes clínicas heterogêneas, caracterizados por semelhanças biológicas subjacentes. Nos últimos anos, tem crescido o interesse em identificar endótipos de sepse por meio da análise de perfis de expressão gênica em larga escala. A premissa por trás dessa abordagem é que os estudos transcriptômicos imparciais podem identificar endótipos de sepse, com base em padrões coordenados de expressão gênica (ou biomarcadores) compartilhados entre os subgrupos. A metodologia geralmente emprega algoritmos de agrupamento não supervisionado, considerando semelhanças na expressão gênica, características agnósticas do paciente, trajetória clínica e desfechos. O objetivo final é utilizar a endotipagem baseada na expressão gênica como uma ferramenta de *enriquecimento preditivo*. Diferentemente do *enriquecimento prognóstico*, que visa prever os desfechos de mortalidade, o *enriquecimento preditivo* refere-se à seleção de uma coorte de pacientes para a qual uma intervenção é mais provável de ser eficaz, com base na biologia subjacente do paciente. Essa abordagem está intimamente associada ao conceito de medicina de precisão (29,36,37).

Em 2016, Davenport e colaboradores descreveram dois endótipos de sepse baseados em expressão gênica em adultos, denominados assinatura de resposta à sepse 1 (SRS1) e 2 (SRS2). O perfil de expressão gênica do SRS1 estava relacionado à tolerância à endotoxina, à repressão da classe II do antígeno leucocitário humano e à exaustão das células T. Pacientes alocados ao SRS1 apresentaram taxas de mortalidade superiores em

comparação com os pacientes do SRS2, sendo essa distinção validada em estudos subsequentes. Em 2017, Scicluna et al. identificaram quatro endótipos baseados em expressão gênica, denominados Mars1 a Mars4, com o endótipo Mars1 associando-se ao maior risco de mortalidade e caracterizado pela repressão de programas genéticos envolvidos com imunidade inata e adaptativa.

Em 2018, Sweeney e colaboradores analisaram quase todos os dados transcriptômicos publicamente disponíveis para adultos, crianças e recém-nascidos com sepse, identificando três endótipos de sepse: inflamapáticos, adaptativos e coagulopáticos. O endótipo coagulopático foi particularmente associado a uma maior taxa de mortalidade. Esses achados foram posteriormente corroborados em pacientes com COVID-19 grave.

Entre crianças com sepse, estudos realizados em 2009 identificaram endótipos análogos aos de adultos, denominados A e B, com base em 100 genes relacionados ao sistema imunológico adaptativo e à sinalização do receptor de glicocorticóide. A atribuição ao endótipo A foi independentemente associada a maior mortalidade e maior carga de falência orgânica, sendo observada uma mudança de atribuição de endótipos ao longo dos três primeiros dias do choque séptico. Crianças que permaneceram no endótipo A durante esse período apresentaram maior risco de desfechos desfavoráveis (35,36,37,38).

Esses estudos compartilham uma abordagem de identificação de endótipos usando dados transcriptômicos de RNA extraído de sangue total e algoritmos de agrupamento, com o objetivo de classificar pacientes em subgrupos com padrões comuns de expressão gênica. Embora todos os estudos relatem associações entre a atribuição aos endótipos e a mortalidade, a principal finalidade da identificação dos endótipos é entender melhor os subgrupos de pacientes com alterações biológicas subjacentes, as quais podem ser alvo de terapias direcionadas. Essa abordagem está alinhada aos conceitos de *enriquecimento preditivo* e *medicina de precisão*. A identificação de subgrupos com desregulação do sistema imunológico, por exemplo, pode ter implicações significativas no desenvolvimento de terapias imunomoduladoras para pacientes com sepse (39,40).

A heterogeneidade do efeito do tratamento, exemplificada pelo uso de corticosteróides adjuvantes em choque séptico, é um exemplo claro de como a endotipagem pode ajudar a compreender e gerenciar as respostas ao tratamento. Dados observacionais indicam que, entre crianças com choque séptico, o uso de corticosteróides está associado a um aumento da mortalidade no endótipo A, enquanto, em pacientes com endótipo B, os corticosteróides podem ser benéficos em reduzir a mortalidade (41,42).

Esses achados ilustram como a combinação de *enriquecimento prognóstico* e *enriquecimento preditivo* pode ser utilizada para identificar subgrupos de pacientes com maior probabilidade de beneficiar-se de tratamentos específicos, como o uso de corticosteróides, com o objetivo de melhorar os desfechos clínicos. Estudos prospectivos estão atualmente em andamento para testar essas estratégias tanto em adultos quanto em crianças com sepse, com o intuito de refinar ainda mais as abordagens terapêuticas baseadas em características biológicas específicas(43).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de biomarcadores para identificar pacientes com sepse continua sendo uma área de pesquisa amplamente reconhecida e de grande importância. No entanto, uma vertente igualmente relevante, embora menos enfatizada, é a descoberta e o desenvolvimento de biomarcadores voltados para o enriquecimento prognóstico e preditivo em pacientes com sepse. Nos últimos anos, essa área tem avançado significativamente, especialmente no contexto pediátrico. Embora ainda exista uma considerável quantidade de trabalho necessário para validação e desenvolvimento desses biomarcadores, eles apresentam um grande potencial para integrar a medicina de precisão no manejo clínico de crianças com sepse.

A aplicação de biomarcadores prognósticos e preditivos pode contribuir de maneira significativa para o aprimoramento do desenho de ensaios clínicos, permitindo a estratificação mais eficiente de pacientes e o desenvolvimento de terapias mais específicas. Além disso, esses biomarcadores podem ser fundamentais para a

implementação de estratégias de intervenção mais personalizadas, bem como para a incorporação de informações biológicas precisas nos esforços destinados à melhoria da qualidade do atendimento.

REFERÊNCIAS

1. WEISS, S. L. et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 21, p. e52–e106, 2020.
2. FERNANDEZ-CARBALLO, L.; ESCADAFAL, C.; MACLEAN, E.; KAPASI, A. J.; DITTRICH, S. Distinguishing bacterial versus non-bacterial causes of febrile illness - a systematic review of host biomarkers. **Journal of Infection**, v. 82, p. 1–10, 2021.
3. SWEENEY, T. E. et al. A comprehensive time-course-based multicohort analysis of sepsis and sterile inflammation reveals a robust diagnostic gene set. **Science Translational Medicine**, v. 7, p. 287ra271, 2015.
4. SWEENEY, T. E.; KHATRI, P. Comprehensive validation of the FAIM3:PLAC8 ratio in time-matched public gene expression data. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 192, p. 1260–1261, 2015.
5. ANDRES-TERRE, M. et al. Integrated, multi-cohort analysis identifies conserved transcriptional signatures across multiple respiratory viruses. **Immunity**, v. 43, p. 1199–1211, 2015.
6. SWEENEY, T. E.; WONG, H. R.; KHATRI, P. Robust classification of bacterial and viral infections via integrated host gene expression diagnostics. **Science Translational Medicine**, v. 8, p. 346ra391, 2016.
7. MAYHEW, M. B. et al. A generalizable 29-mRNA neural-network classifier for acute bacterial and viral infections. **Nature Communications**, v. 11, p. 1177, 2020.
8. DUCHARME, J. et al. A multi-mRNA host-response molecular blood test for the diagnosis and prognosis of acute infections and sepsis: proceedings from a clinical advisory panel. **Journal of Personalized Medicine**, v. 10, p. 266, 2020.
9. THAIR, S. et al. Gene expression-based diagnosis of infections in critically ill patients - prospective

- validation of the sepsis metascore in a longitudinal severe trauma cohort. **Critical Care Medicine**, 2021.
10. WEISS, S. L. et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 191, p. 1147, 2015.
11. FLEISCHMANN, C. et al. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. **Archives of Disease in Childhood, Online ahead of print**, 2021.
12. RUDD, K. E. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. **Lancet**, v. 395, p. 200–211, 2020.
13. PRESCOTT, H. C.; CALFEE, C. S.; THOMPSON, B. T.; ANGUS, D. C.; LIU, V. X. Toward smarter lumping and smarter splitting: rethinking strategies for sepsis and acute respiratory distress syndrome clinical trial design. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 194, p. 147–155, 2016.
14. CONWAY, S. R.; WONG, H. R. Biomarker panels in critical care. **Critical Care Clinics**, v. 36, p. 89–104, 2020.
15. SAMPSON, D. et al. Blood transcriptomic discrimination of bacterial and viral infections in the emergency department: a multi-cohort observational validation study. **BMC Medicine**, v. 18, p. 185, 2020.
16. WONG, H. R. et al. The pediatric sepsis biomarker risk model. **Critical Care**, v. 16, p. R174, 2012.
17. WONG, H. R. et al. Testing the prognostic accuracy of the updated pediatric sepsis biomarker risk model. **PLOS ONE**, v. 9, e86242, 2014.
18. WONG, H. R. et al. Improved risk stratification in pediatric septic shock using both protein and mRNA biomarkers. PERSEVERE-XP. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 196, p. 494–501, 2017.
19. WONG, H. R. Pediatric sepsis biomarkers for prognostic and predictive enrichment. **Pediatric Research**, v. 91, n. 2, p. 283-288, 2022.
20. KAPLAN, J. M.; WONG, H. R. Biomarker discovery and development in pediatric critical care medicine. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 12, p. 165–173, 2011.
- Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*
Volume 7, Issue 1 (2025), Page 1587-1605

21. WONG, H. R. et al. Prospective clinical testing and experimental validation of the Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model. **Science Translational Medicine**, v. 11, eaax9000, 2019.
22. WONG, H. R. et al. Biomarkers for estimating risk of hospital mortality and long-term quality-of-life morbidity after surviving pediatric septic shock: a secondary analysis of the Life After Pediatric Sepsis Evaluation investigation. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 22, p. 8–15, 2021.
23. SWEENEY, T. E. et al. A community approach to mortality prediction in sepsis via gene expression analysis. **Nature Communications**, v. 9, p. 694, 2018.
24. BANERJEE, S.; MOHAMMED, A.; WONG, H. R.; PALANIYAR, N.; KAMALESWARAN, R. Machine learning identifies complicated sepsis course and subsequent mortality based on 20 genes in peripheral blood immune cells at 24 h post-ICU admission. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 592303, 2021.
25. MANRIQUE-CABALLERO, C. L.; DEL RIO-PERTUZ, G.; GOMEZ, H. Sepsis-associated acute kidney injury. **Critical Care Clinics**, v. 37, p. 279–301, 2021.
26. STANSKI, N. L. et al. Severe acute kidney injury is independently associated with mortality in children with septic shock. **Intensive Care Medicine**, v. 46, p. 1050–1051, 2020.
27. STANSKI, N. L. et al. PERSEVERE biomarkers predict severe acute kidney injury and renal recovery in pediatric septic shock. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 201, p. 848–855, 2020.
28. JACOBS, L. et al. The Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model (PERSEVERE) biomarkers predict clinical deterioration and mortality in immunocompromised children evaluated for infection. **Scientific Reports**, v. 9, p. 424, 2019.
29. DEMERLE, K. M. et al. Sepsis subclasses: a framework for development and interpretation. **Critical Care Medicine**, v. 49, p. 748–759, 2021.
30. DAVENPORT, E. E. et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. **Lancet Respiratory Medicine**, v. 4, p. 259–271, 2016.
31. BURNHAM, K. L. et al. Shared and distinct aspects of the sepsis transcriptomic response to fecal peritonitis and pneumonia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 196, p. 328–

339, 2017.

32. SCICLUNA, B. P. et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. **Lancet Respiratory Medicine**, v. 5, p. 816–826, 2017.

33. SWEENEY, T. E. et al. Unsupervised analysis of transcriptomics in bacterial sepsis across multiple datasets reveals three robust clusters. **Critical Care Medicine**, v. 46, p. 915–925, 2018.

34. IGLESIAS, J. et al. A 33-mRNA classifier is able to produce inflammopathic, adaptive, and coagulopathic endotypes with prognostic significance: the Outcomes of Metabolic Resuscitation Using Ascorbic Acid, Thiamine, and Glucocorticoids in the Early Treatment of Sepsis (ORANGES) Trial. **Journal of Personalized Medicine**, v. 11, p. 9, 2020.

35. SWEENEY, T. E. et al. Validation of inflammopathic, adaptive, and coagulopathic sepsis endotypes in coronavirus disease 2019. **Critical Care Medicine**, v. 49, p. e170–e178, 2021.

36. HUTCHINS, N. A.; UNSINGER, J.; HOTCHKISS, R. S.; AYALA, A. The new normal: immunomodulatory agents against sepsis immune suppression. **Trends in Molecular Medicine**, v. 20, p. 224–233, 2014.

37. WONG, H. R.; SWEENEY, T. E.; HART, K. W.; KHATRI, P.; LINSELL, C. J. Pediatric sepsis endotypes among adults with sepsis. **Critical Care Medicine**, v. 45, p. e1289–e1291, 2017.

38. HOTCHKISS, R. S.; MONNERET, G.; PAYEN, D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. **Nature Reviews Immunology**, v. 13, p. 862–874, 2013.

39. HUTCHINS, N. A.; UNSINGER, J.; HOTCHKISS, R. S.; AYALA, A. The new normal: immunomodulatory agents against sepsis immune suppression. **Trends in Molecular Medicine**, v. 20, p. 224–233, 2014.

40. VENKATESH, B.; COHEN, J. Hydrocortisone in vasodilatory shock. **Critical Care Clinics**, v. 35, p. 263–275, 2019.

41. ANNANE, D. et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. **New England Journal of Medicine**, v. 378, p. 809–818, 2018.

42. VENKATESH, B. et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. **New England Journal of Medicine**, v. 378, p. 797–808, 2018.



43. ANTCLIFFE, D. B.; GORDON, A. C. Why understanding sepsis endotypes is important for steroid trials in septic shock. **Critical Care Medicine**, v. 47, p. 1782–1784, 2019.