



ISSN 2674-8169



Latindex



DOI



Assinaturas transcriptômicas do hospedeiro como biomarcadores diferenciais em infecções respiratórias: uma revisão integrativa dos marcadores de expressão gênica da resposta imune

Franklin Gustavo Rodrigues Vitor¹, Carlos Daniel Soares de Sousa¹, Ranufe Rafael de Oliveira Cardins Nogueira¹, José Ivan dos Santos Júnior¹, Antônio Cabral da Silva Neto¹, Jhonatas Gabriel dos Santos Barreto¹, Caio Lira Palmeira de Araújo¹, Andressa Victória Noberto Chaves¹, Guilherme de Melo Lima Medeiros¹, Thiago Vilar Crispim²



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n2p1084-1100>

Artigo recebido em 24 de Janeiro e publicado em 24 de Fevereiro de 2026

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Introdução: As infecções respiratórias constituem importante causa de morbidade e mortalidade global, e sua distinção etiológica permanece um desafio clínico devido à sobreposição de manifestações clínicas entre agentes virais e bacterianos. Nesse contexto, tecnologias transcriptômicas de alto rendimento têm permitido a identificação de assinaturas de expressão gênica do hospedeiro capazes de refletir respostas imunes específicas, configurando-se como potenciais biomarcadores diferenciais em infecções respiratórias. **Objetivo:** Analisar as principais assinaturas transcriptômicas do hospedeiro descritas como biomarcadores diferenciais em infecções respiratórias. **Métodos:** Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura, conduzida nas bases *National Library of Medicine* (PubMed), na *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os descritores “Infecções Respiratórias”, Transcriptoma e Biomarcadores, e seus correspondentes em inglês. Foram incluídos estudos publicados entre 2021 e 2026, disponíveis na íntegra, nos idiomas português ou inglês. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 14 estudos compuseram a amostra final. **Resultados:** Os estudos analisados foram majoritariamente observacionais, com predominância de publicações em língua inglesa. As assinaturas transcriptômicas identificadas foram categorizadas em multigênicas, unicelulares/espaciais, metatranscriptômicas e assinaturas imunes específicas em sangue ou swab. Entre os biomarcadores destacados, observaram-se genes interferon-dependentes, subtipos imunes, NETs e assinaturas associadas à tuberculose pulmonar e às infecções virais respiratórias. **Discussão:** Os achados demonstram que diferentes agentes respiratórios induzem padrões específicos de expressão gênica do hospedeiro, com potencial diagnóstico e prognóstico. Apesar da heterogeneidade metodológica entre os estudos, as assinaturas transcriptômicas mostraram-se superiores à abordagem

exclusivamente patógeno-dependente. **Conclusão:** As assinaturas transcriptômicas do hospedeiro representam uma estratégia promissora e pathogen-agnostic para a diferenciação etiológica das infecções respiratórias, com potencial aplicação clínica futura, embora ainda demandem validações adicionais e padronização metodológica.

Palavras-chave: Diagnóstico diferencial. Medicina de precisão. Estratificação de Risco Genético.

Host transcriptomic signatures as differential biomarkers in respiratory infections: an integrative review of immune response gene expression markers

ABSTRACT

Introduction: Respiratory infections are a major cause of global morbidity and mortality, and their etiological distinction remains a clinical challenge due to the overlap of clinical manifestations between viral and bacterial agents. In this context, high-throughput transcriptomic technologies have enabled the identification of host gene expression signatures capable of reflecting specific immune responses, establishing themselves as potential differential biomarkers in respiratory infections. **Objective:** To analyze the main transcriptomic signatures of the host described as differential biomarkers in respiratory infections. **Methods:** This is an Integrative Literature Review conducted in the National Library of Medicine (PubMed), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) and Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) databases, using the descriptors “Respiratory Infections,” Transcriptome, and Biomarkers, and their English equivalents. Studies published between 2021 and 2026, available in full in Portuguese or English, were included. After applying the eligibility criteria, 14 studies comprised the final sample. **Results:** The studies analyzed were mostly observational, with a predominance of publications in English. The transcriptomic signatures identified were categorized as multigene, single-cell/spatial, metatranscriptomic, and specific immune signatures in blood or swabs. Among the highlighted biomarkers, interferon-dependent genes, immune subtypes, NETs, and signatures associated with pulmonary tuberculosis and respiratory viral infections were observed. **Discussion:** The findings demonstrate that different respiratory agents induce specific patterns of host gene expression, with diagnostic and prognostic potential. Despite methodological heterogeneity among studies, transcriptomic signatures proved superior to the exclusively pathogen-dependent approach. **Conclusion:** Host transcriptomic signatures represent a promising and pathogen-agnostic strategy for the etiological differentiation of respiratory infections, with potential future clinical application, although they still require additional validation and methodological standardization.

Keywords: Differential Diagnosis. Precision Medicine. Genetic Risk Score.



Instituição afiliada – 1. Graduando em medicina do Centro Universitário de Patos
2. Mestrando em Sistemas Agroindustriais pela Universidade Federal de Campina Grande

Autor correspondente: Franklin Gustavo Rodrigues Vitor franklingustavorodrigues@gmail.com

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



INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias representam uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, especialmente em populações vulneráveis como crianças pequenas, idosos e indivíduos imunocomprometidos (Da Silva Filho *et al.*, 2017). O estabelecimento de métodos diagnósticos eficazes é um desafio clínico importante, pois episódios causados por diferentes agentes (por exemplo, vírus ou bactérias) frequentemente apresentam sintomas inespecíficos que dificultam a distinção etiológica apenas com base na avaliação clínica tradicional. Essa dificuldade pode levar a prescrições inadequadas de antibióticos, impactando negativamente tanto a saúde individual quanto a saúde pública devido ao aumento de resistência antimicrobiana (Azevedo; Costa; Vaz-Carneiro, 2014).

Nos últimos anos, a aplicação de tecnologias de transcriptômica de alto rendimento, como RNA-seq, revelou respostas transcricionais do hospedeiro que variam de acordo com o tipo de agente infeccioso e o contexto da infecção, abrindo novas perspectivas para a identificação de assinaturas moleculares específicas. Ao capturar o perfil global de expressão gênica do hospedeiro durante a infecção, é possível detectar padrões de resposta imune, inflamatória e metabólica que podem funcionar como biomarcadores diferenciais entre infecções virais, bacterianas ou mistas (Doxey *et al.*, 2025).

Estudos de transcriptômica comparativa têm demonstrado que diferentes patógenos respiratórios induzem assinaturas de expressão gênica distintas no tecido pulmonar ou em amostras sanguíneas. Por exemplo, no modelo *ex vivo* de tecido pulmonar humano, infecções por vírus *Influenza A* (IAV) induzem uma forte resposta interferon-mediada, com genes como IFI6, MX1 e ISG15 destacando-se entre os transcritos regulados diferencialmente, enquanto infecções bacterianas exibem padrões alternativos de expressão gênica envolvendo outros conjuntos de genes (Sohail *et al.*, 2024). Da mesma forma, em estudos clínicos envolvendo RNA-seq de amostras respiratórias, assinaturas transcricionais específicas foram capazes de diferenciar respostas do hospedeiro entre infecções bacterianas e virais, sugerindo centenas de potenciais biomarcadores para uso diagnóstico futuro (Williams *et al.*, 2025).

A utilidade prática dessas assinaturas transcriptômicas é apoiada pela identificação de perfis de resposta no hospedeiro que correlacionam com resultados clínicos específicos. Por exemplo, perfis de expressão gênica derivados de amostras do trato respiratório inferior em crianças com coinfeção por *influenza* e *Staphylococcus aureus* foram associados a piores desfechos clínicos, destacando o potencial prognóstico dessas assinaturas (Britto *et al.*, 2022). Além disso, abordagens baseadas em transcriptômica têm se mostrado promissoras para a distinção entre diferentes agentes etiológicos, como observado em estudos de SARS-CoV-2 onde genes interferon-associados (como IFI27) apresentaram regulação diferencial entre pacientes com COVID-19 em relação a outros tipos de pneumonia viral (Kulasinghe *et al.*, 2022).

Apesar desses avanços, a tradução das assinaturas transcriptômicas em biomarcadores clínicos robustos e amplamente aplicáveis ainda enfrenta desafios importantes, incluindo variabilidade entre coortes populacionais, diferenças tecnológicas entre plataformas de sequenciamento e a necessidade de validações externas rigorosas. A integração de dados de múltiplos estudos e a realização de revisões integrativas são estratégias metodológicas essenciais para consolidar o corpo de evidências disponíveis e identificar assinaturas de resposta do hospedeiro com maior confiança no diagnóstico e no prognóstico.

Neste contexto, este trabalho tem como objetivo analisar as principais assinaturas transcriptômicas do hospedeiro descritas como biomarcadores diferenciais em infecções respiratórias.

METODOLOGIA

Revisão Integrativa de Literatura (RIL) com abordagem descritiva é um método que permite a síntese dos conhecimentos e a incorporação dos resultados de estudo significativos na prática. Desse modo, para alcance do objetivo proposto, o estudo foi esquematizado nas seguintes etapas: identificação do tema central e elaboração da hipótese ou questões de pesquisa; definição de critérios para inclusão e exclusão; escolha das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; análise dos estudos incluídos na revisão integrativa; compreensão dos resultados; apresentação da revisão (De Sousa; Bezerra; Do Egyto, 2023).

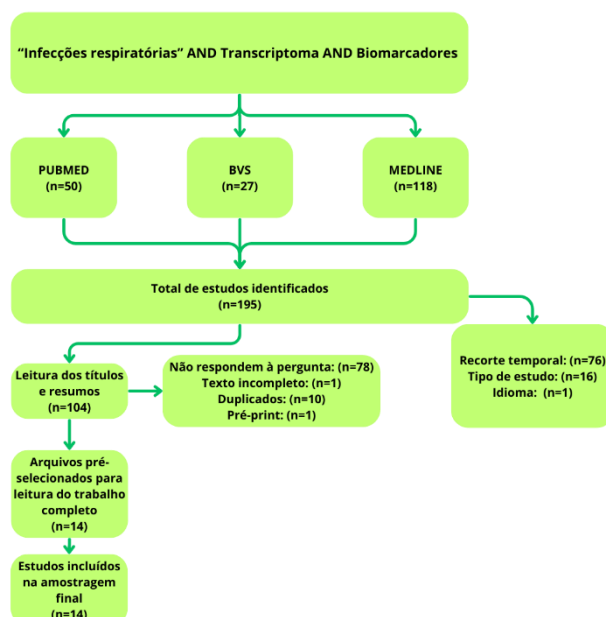
Todas estas fases foram percorridas para realização deste estudo que apresentou como pergunta norteadora: “Quais assinaturas transcriptômicas do hospedeiro têm sido descritas como biomarcadores diferenciais capazes de discriminar infecções respiratórias?”.

Realizou-se a busca na *National Library of Medicine* (PubMed), na *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Utilizou-se o cruzamento dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): 1. Infecções Respiratórias; 2. Transcriptoma; 3. Biomarcadores, e seus correspondentes em inglês: 1. *Respiratory Tract Infections*; 2. *Transcriptome*; 3. *Biomarkers*.

Como critérios de inclusão, foram elegíveis textos disponíveis online, na íntegra e gratuitos, nos idiomas português ou inglês, publicados entre 2021 e 2026, que apresentassem compatibilidade com o tema e contemplassem a questão de pesquisa. Os critérios de exclusão foram editoriais, cartas ao editor, teses, dissertações e monografias, pré-prints, textos duplicados (mantendo-os apenas uma vez) e que não abordassem ao tema proposto ou respondiam à questão norteadora. Na pesquisa prévia encontrou-se 195 estudos e após a aplicação dos critérios de elegibilidade, restaram 14 estudos condizentes com os objetivos pretendidos (Figura 1).

REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos



Fonte: dados de pesquisa, 2026.

Com a seleção dos 14 estudos que contemplaram a amostra, inicialmente foi realizada a organização e categorização dos estudos, de acordo com autor, ano, periódico, tipo de estudo, idioma e país. Foram trabalhadas categorias como tipos de assinaturas transcriptômicas e os biomarcadores específicos observados. Por fim, na quinta e sexta etapa da RIL dedicou-se, respectivamente, a interpretação dos resultados e a apresentação da revisão, permitindo assim uma síntese do conhecimento.

RESULTADOS

No quadro 1, pode-se observar a caracterização geral dos artigos selecionados para integrar a Revisão Integrativa de Literatura. Além disso, foi possível observar que os anos de destaque foram 2021 (28%; n=4) e 2025 (28%; n=4), e o tipo de estudo mais recorrente foi o estudo observacional (78%; n=11). O idioma inglês representa 100% (n=14) das publicações e é evidente a prevalência de países americanos, com 28,5% (n=4), e da China, também com 28,5% (n=4).

Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RIL.

Autores (Ano)	Título	Idioma e País	Periódico	Tipo de Estudo
Butler <i>et al.</i> , 2021.	Shotgun transcriptome, spatial omics, and isothermal profiling of SARS-CoV-2 infection reveals unique host responses, viral diversification, and drug interactions	Inglês Estados Unidos	Nature Communications	Estudo observacional
Chendi <i>et al.</i> , 2023.	Utility of a three-gene transcriptomic signature in the diagnosis of tuberculosis in a low-endemic hospital setting	Inglês Noruega	Infectious Diseases	Estudo observacional
De Lamballerie <i>et al.</i> , 2021.	Human Respiratory Syncytial Virus-Induced Immune Signature of Infection Revealed by Transcriptome Analysis of Clinical Pediatric Nasopharyngeal Swab Samples	Inglês França	The Journal of Infectious Diseases	Estudo observacional
Doxey <i>et al.</i> , 2025.	Metatranscriptomic profiling reveals pathogen and host response signatures of pediatric acute sinusitis and upper respiratory infection	Inglês Canadá	Genome Medicine	Estudo observacional
Ferlage <i>et al.</i> , 2023.	Single cell transcriptomics identifies distinct profiles in pediatric acute respiratory distress syndrome	Inglês Estados Unidos	Nature Communications	Estudo observacional
Irene <i>et al.</i> , 2021	Analisando o perfil da resposta imune a Mycobacterium tuberculosis Família de Pequiminfeção: uma perspectiva do transcriptome	Inglês México	Virulence	Estudo observacional
Li <i>et al.</i> , 2024.	Multi-cohort analysis reveals immune subtypes and predictive	Inglês China	Scientific Reports	Estudo analítico multicoorte

	biomarkers in tuberculosis			
Mulenga et al., 2021.	Longitudinal Dynamics of a Blood Transcriptomic Signature of Tuberculosis	Inglês Indeterminado	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	Estudo longitudinal
Pelaia et al., 2025.	Evaluating the InSignia IFI27 expression assay for detecting viral respiratory infection compared to a traditional gene normalisation assay	Inglês Austrália	Scientific Reports	Estudo observacional
Pereverzeva et al., 2022.	Blood leukocyte transcriptomes in Gram-positive and Gram negative community-acquired pneumonia	Inglês Países Baixos	European Respiratory Journal	Estudo observacional
Quin et al., 2024	Machine learning-based derivation and validation of three immune phenotypes for risk stratification and prognosis in community-acquired pneumonia: a retrospective cohort study	Inglês China	Frontiers in Immunology	Estudo de Coorte Retrospectivo
Sha et al., 2025.	Biomarkers for diagnosing pulmonary tuberculosis in adolescents: Peripheral blood monocyte myotubularin-related protein 4 and oncostatin M genes	Inglês China	Tuberculosis	Estudo observacional
Sivakumaran et al., 2024.	Protein and transcriptional biomarker profiling may inform treatment strategies in lower respiratory tract infections by indicating bacterial-viral differentiation	Inglês Noruega	Microbiology Spectrum	Estudo observacional
Wang et al., 2025.	Neutrophil extracellular traps associated with severity and prognosis of community-acquired pneumonia	Inglês China	Clinical and Experimental Medicine	Estudo observacional

Fonte: dados de pesquisa, 2026.

De acordo com o quadro 2, a categorização dos estudos que foram selecionados de acordo com os tipos de assinatura transcriptômica e os biomarcadores específicos que foram observados em diferentes infecções respiratórias. No que diz respeito aos tipos de assinaturas transcriptômicas, 42,85% (n=6) dos estudos especificaram que assinaturas imunes específicas foram observadas em testes de sangue ou swab. Já no que se refere aos biomarcadores específicos, identificou-se uma ampla gama de distintos biomarcadores, com ênfase para *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs) e respostas amplas, com 42,85% (n=6) dos estudos identificados.

Quadro 2: Categorização dos estudos selecionados na pesquisa

Categorias	Subcategorias	Autores (Ano)	n	%
Assinatura transcriptômica	Assinaturas multigênicas (3+ genes)	Chendi et al., 2023; Mulenga et al., 2021; Li et al., 2024; Sha et al., 2025.	4	28,57
	Unicelular ou espacial	Butler et al., 2021; Flerlage et al., 2023.	2	14,28

	Metatranscriptômica ou perfis amplos	Doxey <i>et al.</i> , 2025; Sivakumaran <i>et al.</i> , 2024	2	14,28
	Assinaturas imunes específicas (swab/sangue)	De Lamballerie <i>et al.</i> , 2021; Irene <i>et al.</i> , 2021; Pelaia <i>et al.</i> , 2025; Pereverzeva <i>et al.</i> , 2022. Qin <i>et al.</i> , 2024; Wang <i>et al.</i> , 2025.	6	42,85
Biomarcadores específicos	IFI27 e normalização gênica	Pelaia <i>et al.</i> , 2025.	1	7,14
	MTMR4/OSM e monócitos TB	Sha <i>et al.</i> , 2025.	1	7,14
	Assinaturas de 3 genes TB	Chendi <i>et al.</i> , 2023; Mulenga <i>et al.</i> , 2021.	2	14,28
	Subtipos imunes/perfis (sem genes nomeados)	Li <i>et al.</i> , 2024; Irene <i>et al.</i> , 2021; Pereverzeva <i>et al.</i> , 2022. Qin <i>et al.</i> , 2024	4	28,57
	NETs e respostas amplas	Butler <i>et al.</i> , 2021; De Lamballerie <i>et al.</i> , 2021; Doxey <i>et al.</i> , 2025; Flerlage <i>et al.</i> , 2023; Sivakumaran <i>et al.</i> , 2024; Wang <i>et al.</i> , 2025.	6	42,85

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

DISCUSSÃO

Os estudos que compõem esta revisão demonstram o potencial das assinaturas transcriptômicas do hospedeiro como biomarcadores diferenciais em infecções respiratórias, organizados em dois eixos analíticos: tipos de assinatura (multi-gene, *single-cell*/espacial, metatranscriptômica e imunes específicas) e biomarcadores específicos (IFI27, MTMR4/OSM, subtipos imunes e NETs/respostas amplas). As assinaturas multigênicas predominam no diagnóstico de tuberculose pulmonar (Chendi *et al.*, 2023; Mulenga *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2024; Sha *et al.*, 2025), enquanto técnicas unicelulares e *shotgun* revelam heterogeneidade em síndromes pediátricas graves (Flerlage *et al.*, 2023; Butler *et al.*, 2021). Biomarcadores como IFI27 validam-se para infecções virais (Pelaia *et al.*, 2025), e NETs associam-se ao prognóstico em pneumonia comunitária (Wang *et al.*, 2025), evidenciando convergência para medicina de precisão respiratória apesar de heterogeneidades metodológicas.

As assinaturas multigênicas, compostas por três ou mais genes, predominam no diagnóstico de tuberculose pulmonar. Chendi *et al.* (2023) validaram uma assinatura de três genes em ambiente hospitalar de baixa endemicidade, enquanto Mulenga *et al.* (2021) mapearam a dinâmica longitudinal dessas assinaturas em sangue periférico. Complementarmente, Li *et al.* (2024) identificaram subtipos imunes preditivos por meio

de análise multicoorte, e Sha *et al.* (2025) destacaram MTMR4/OSM em monócitos de adolescentes, evidenciando especificidade tecidual superior aos testes tradicionais como IGRA. Esses achados são consistentes com estudos prévios que demonstram que assinaturas multigênicas do hospedeiro refletem melhor a ativação coordenada de vias inflamatórias, interferônicas e metabólicas associadas à tuberculose ativa, superando limitações de testes baseados exclusivamente em IFN- γ , especialmente em populações jovens e imunologicamente heterogêneas (Berry *et al.*, 2010; Haas *et al.*, 2016).

As abordagens unicelulares e espaciais revelam heterogeneidade celular específica. Nesse contexto, Flerlage *et al.* (2023) identificaram perfis distintos na Síndrome do Desconforto Agudo (SDRA) pediátrico por transcriptômica unicelular, enquanto Butler *et al.* (2021) integraram o transcriptoma *shotgun* com ômicas espaciais, superando as análises *bulk* em resolução celular. Estudos adicionais reforçam que a transcriptômica de célula única permite identificar subpopulações celulares raras, como neutrófilos imaturos, monócitos inflamatórios e células epiteliais lesionadas, diretamente associadas à gravidade clínica e ao desfecho da SDRA, algo que permanece mascarado em análises *bulk* tradicionais (Ma *et al.*, 2025). A incorporação da dimensão espacial também tem se mostrado crítica para compreender gradientes inflamatórios e microambientes pulmonares específicos em infecções respiratórias graves.

A meta-transcriptômica mapeia interações patógeno-hospedeiro de forma abrangente. Assim, Doxey *et al.* (2025) descreveram perfis em sinusite aguda pediátrica, e Sivakumaran *et al.* (2024) diferenciam etiologias bacterianas de vírus no trato inferior, orientando terapêuticas direcionadas. Essa abordagem tem sido amplamente reconhecida como uma estratégia *pathogen-agnostic*, capaz de capturar simultaneamente a carga microbiana e a resposta imune do hospedeiro, mesmo em cenários de baixa detecção do patógeno por PCR, como demonstrado em estudos de infecções respiratórias comunitárias e hospitalares (Destras *et al.*, 2025). Dessa forma, a meta-transcriptômica contribui diretamente para decisões clínicas mais precisas e para o uso racional de antimicrobianos.

Já as assinaturas imunes específicas abrangem diversas matrizes biológicas. De Lamballerie *et al.* (2021) caracterizaram assinaturas do vírus sincicial infecções em swabs nasofaríngeos pediátricos; Pelaia *et al.* (2025) validaram IFI27 para infecções

virais gerais; Chendi *et al.* (2023) identificaram respostas de hospedeiro único; Irene *et al.* (2021) mapearam perfis para *Mycobacterium tuberculosis*; Qin *et al.* (2024) definiram fenótipos para aprendizado de máquina em pneumonia comunitária; e Wang *et al.* (2025) associaram NETs ao prognóstico. Revisões recentes confirmam a superioridade transcriptômica sobre PCR para diferenciação etiológica. Esses achados corroboram revisões sistemáticas que demonstram que assinaturas do hospedeiro apresentam maior robustez diagnóstica em comparação aos testes baseados apenas na detecção do patógeno, especialmente em casos de coinfeção, infecção prévia recente ou inflamação residual (Bodkin *et al.*, 2022; Rimmel *et al.*, 2022; Tsalik *et al.*, 2021).

O gene IFI27, destacado por Pelaia *et al.* (2025), emerge para detecção viral rápida em comparação à normalização gênica tradicional, apresentando validação clínica superior ao PCR multiplex. Estudos independentes como os de Shojaei *et al.* (2023) e Tang *et al.* (2017) já haviam identificado IFI27 como um dos transcritos mais fortemente induzidos por interferon tipo I em infecções virais respiratórias, incluindo influenza e SARS-CoV-2, com expressão precoce e consistente em diferentes faixas etárias e matrizes biológicas, reforçando sua aplicabilidade translacional (Kulasinghe *et al.*, 2022).

Os biomarcadores MTMR4/OSM, identificados por Sha *et al.* (2025) em monócitos periféricos de adolescentes com TB pulmonar, complementam as assinaturas multi-gene de Chendi *et al.* (2023) e Mulenga *et al.* (2021), ampliando a especificidade diagnóstica. Esse achado é biologicamente plausível, uma vez que OSM está envolvido na modulação da resposta inflamatória granulomatosa e na ativação de macrófagos, enquanto MTMR4 participa da regulação endossomal e da sinalização imune, mecanismos previamente implicados na patogênese da tuberculose ativa (Pollara *et al.*, 2021; Sheffield *et al.*, 2019)

Os subtipos imunes sem genes individualizados incluem Li *et al.* (2024) com análise multicoorte de TB, Irene *et al.* (2021) com perfil específico da linhagem Pequim de *M. tuberculosis*, e Qin *et al.* (2024) com três fenótipos de aprendizado de máquina em pneumonia, refletindo a complexidade fenotípica dessas infecções. A identificação desses subtipos reforça a noção de que diferentes trajetórias imunopatológicas podem coexistir sob um mesmo diagnóstico clínico, conceito já descrito em estudos de

estratificação imunológica em sepse e pneumonia, nos quais fenótipos inflamatórios distintos apresentam respostas terapêuticas divergentes (Chenoweth *et al.*, 2024; Scicluna *et al.*, 2015).

Finalmente, as respostas amplas envolvidas em NETs englobam Wang *et al.* (2025) com associação à severidade da pneumonia comunitária, De Lamballerie *et al.* (2021) com VRS, Doxey *et al.* (2025) com sinusite pediátrica, Flerlage *et al.* (2023) com ARDS, Butler *et al.* (2021) com espingarda espacial, Sivakumaran *et al.* (2024) com trato respiratório inferior, e Chendi *et al.* (2023) com respostas únicas, confirmando a NETose como mediadora de dano tecidual em infecções graves. Esses achados convergem com evidências de que a formação excessiva de NETs contribui para lesão endotelial, tromboinflamação e disfunção pulmonar, sendo associada a piores desfechos clínicos em pneumonia grave e SDRA, conforme demonstrado em modelos experimentais e estudos clínicos (Lefrançais *et al.*, 2018).

Dado exposto, é importante destacar que limitações existiram nesta pesquisa, embora não reduza sua relevância. Portanto, o número de bases de dados e de artigos identificados foi pequeno, o que merece que estudos mais amplos sejam desenvolvidos e, também, investigações com delineamentos metodológicos mais robustos devem ser incentivados e realizados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências sintetizadas nesta revisão integrativa demonstram que as assinaturas transcriptômicas do hospedeiro representam uma abordagem promissora e inovadora para a diferenciação etiológica das infecções respiratórias. A análise global da expressão gênica permite capturar a resposta imune do hospedeiro de forma abrangente, refletindo mecanismos biológicos subjacentes que variam conforme o tipo de agente infeccioso, independentemente da detecção direta do patógeno. Nesse contexto, perfis transcricionais específicos têm se mostrado capazes de distinguir infecções virais, bacterianas e mistas, superando limitações inerentes aos métodos diagnósticos convencionais baseados exclusivamente na identificação do microrganismo.

Os estudos analisados indicam que vias relacionadas à resposta interferon-dependente, inflamação, ativação de neutrófilos e imunidade inata são diferencialmente moduladas conforme a etiologia da infecção respiratória, originando conjuntos de genes com potencial valor diagnóstico e prognóstico. Além disso, diversas assinaturas transcriptômicas foram associadas à gravidade clínica e a desfechos adversos, sugerindo aplicações que vão além do diagnóstico diferencial, incluindo estratificação de risco e monitoramento da progressão da doença.

Apesar dos avanços significativos, a translação dessas assinaturas para a prática clínica ainda enfrenta desafios relevantes. A heterogeneidade entre populações estudadas, plataformas tecnológicas e desenhos metodológicos, bem como a necessidade de validações externas robustas e padronização analítica, limitam a implementação imediata desses biomarcadores em larga escala. Ademais, questões relacionadas à viabilidade operacional, custo e tempo de resposta devem ser consideradas para sua incorporação em ambientes clínicos de rotina.

Dessa forma, conclui-se que as assinaturas transcriptômicas do hospedeiro constituem uma estratégia diagnóstica *pathogen-agnostic* altamente promissora no contexto das infecções respiratórias. Investimentos futuros em estudos multicêntricos, validação clínica e desenvolvimento de plataformas simplificadas de detecção são essenciais para viabilizar sua aplicação prática, contribuindo para diagnósticos mais precisos, uso racional de antimicrobianos e aprimoramento do manejo clínico dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. AZEVEDO, Pedro; COSTA, João; VAZ-CARNEIRO, António. Análise da Revisão Cochrane: Biomarcadores em Testes Rápidos para Guiar a Prescrição de Antibióticos em Doentes com Infecções Respiratórias Agudas nos Cuidados de Saúde Primários. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014, 11: CD010130. **Acta Médica Portuguesa**, v. 27, n. 6, p. 677-680, 2014.
2. BERRY, Matthew PR *et al.* An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis. **Nature**, v. 466, n. 7309, p. 973-977, 2010.
3. BODKIN, Nicholas *et al.* Systematic comparison of published host gene expression signatures for bacterial/viral discrimination. **Genome medicine**, v. 14, n. 1, p. 18, 2022.
4. BRITTO, Carl *et al.* Host Respiratory Transcriptome Signature Associated with Poor Outcome in Children with Influenza–Staphylococcus aureus Pneumonia. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 226, n. 7, p. 1286-1294, 2022.

5. BUTLER, Daniel *et al.* Shotgun transcriptome, spatial omics, and isothermal profiling of SARS-CoV-2 infection reveals unique host responses, viral diversification, and drug interactions. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 1660, 2021.
6. CHENDI, Bih Hycenta *et al.* Utility of a three-gene transcriptomic signature in the diagnosis of tuberculosis in a low-endemic hospital setting. **Infectious Diseases**, v. 55, n. 1, p. 44-54, 2023.
7. CHENOWETH, Josh G. *et al.* Sepsis endotypes identified by host gene expression across global cohorts. **Communications medicine**, v. 4, n. 1, p. 120, 2024.
8. DA SILVA FILHO, Edivá Basilio *et al.* Infecções respiratórias de importância clínica: uma revisão sistemática. 2017.
9. DE LAMBALLERIE, C. N. *et al.* Human respiratory syncytial virus-induced immune signature of infection revealed by transcriptome analysis of clinical pediatric nasopharyngeal swab samples. **The Journal of infectious diseases**, v. 223, n. 6, p. 1052-1061, 2021.
10. DE SOUSA, M. *et al.* Trilhando o caminho do conhecimento: o método de revisão integrativa para análise e síntese da literatura científica. **Observatorio de la economía latinoamericana**, v. 21, n. 10, p. 18448-18483, 2023.
11. DESTRAS, Gregory *et al.* Comparison between metatranscriptomics and viral metagenomics, 16S, and host transcriptomics for comprehensive profiling of the respiratory microbiome and host response. **Frontiers in Microbiology**, v. 16, p. 1685035, 2025.
12. DOXEY, Andrew C. *et al.* Metatranscriptomic profiling reveals pathogen and host response signatures of pediatric acute sinusitis and upper respiratory infection. **Genome Medicine**, v. 17, n. 1, p. 22, 2025.
13. FLERLAGE, Tim *et al.* Single cell transcriptomics identifies distinct profiles in pediatric acute respiratory distress syndrome. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 3870, 2023.
14. HAAS, Carolin T. *et al.* Diagnostic 'omics' for active tuberculosis. **BMC medicine**, v. 14, n. 1, p. 37, 2016.
15. IRENE, Cerezo-Cortes Maria *et al.* Profiling the immune response to Mycobacterium tuberculosis Beijing family infection: a perspective from the transcriptome. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 1689-1704, 2021.
16. KULASINGHE, Arutha *et al.* Profiling of lung SARS-CoV-2 and influenza virus infection dissects virus-specific host responses and gene signatures. **European Respiratory Journal**, v. 59, n. 6, 2022.
17. KULASINGHE, Arutha *et al.* Profiling of lung SARS-CoV-2 and influenza virus infection dissects virus-specific host responses and gene signatures. **European Respiratory Journal**, v. 59, n. 6, 2022.
18. LEFRANÇAIS, Emma *et al.* Maladaptive role of neutrophil extracellular traps in pathogen-induced lung injury. **JCI insight**, v. 3, n. 3, p. e98178, 2018.
19. LI, Ling *et al.* Multi-cohort analysis reveals immune subtypes and predictive biomarkers in tuberculosis. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 13345, 2024.



20. MA, Rong *et al.* Single-cell transcriptome analysis reveals the dysregulated monocyte state associated with tuberculosis progression. **BMC Infectious Diseases**, v. 25, n. 1, p. 210, 2025.
21. MULENGA, Humphrey *et al.* Longitudinal dynamics of a blood transcriptomic signature of tuberculosis. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 204, n. 12, p. 1463-1472, 2021.
22. PELAIA, Tiana M. *et al.* Evaluating the In Signia IFI27 expression assay for detecting viral respiratory infection compared to a traditional gene normalisation assay. **Scientific Reports**, v. 15, n. 1, p. 21481, 2025.
23. PEREVERZEVA, Liza *et al.* Blood leukocyte transcriptomes in Gram-positive and Gram-negative community-acquired pneumonia. **European Respiratory Journal**, v. 59, n. 3, 2022.
24. POLLARA, Gabriele *et al.* Exaggerated IL-17A activity in human in vivo recall responses discriminates active tuberculosis from latent infection and cured disease. **Science translational medicine**, v. 13, n. 592, p. eabg7673, 2021.
25. QIN, Qiangqiang *et al.* Machine learning-based derivation and validation of three immune phenotypes for risk stratification and prognosis in community-acquired pneumonia: a retrospective cohort study. **Frontiers in Immunology**, v. 15, p. 1441838, 2024.
26. REMMEL, Melissa C. *et al.* Diagnostic host gene expression analysis by quantitative reverse transcription loop-mediated isothermal amplification to discriminate between bacterial and viral infections. **Clinical Chemistry**, v. 68, n. 4, p. 550-560, 2022.
27. SCICLUNA, Brendon P. *et al.* A consensus blood transcriptomic framework for sepsis. **Nature Medicine**, p. 1-12, 2025.
28. SHA, Yuxia *et al.* Biomarkers for diagnosing pulmonary tuberculosis in adolescents: Peripheral blood monocyte myotubularin-related protein 4 and oncostatin M genes. **Tuberculosis**, p. 102676, 2025.
29. SHEFFIELD, David A. *et al.* The myotubularin MTMR4 regulates phagosomal phosphatidylinositol 3-phosphate turnover and phagocytosis. **Journal of Biological Chemistry**, v. 294, n. 45, p. 16684-16697, 2019.
30. SHOJAEI, Maryam *et al.* IFI27 transcription is an early predictor for COVID-19 outcomes, a multi-cohort observational study. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 1060438, 2023.
31. SIVAKUMARAN, Dhanasekaran *et al.* Protein and transcriptional biomarker profiling may inform treatment strategies in lower respiratory tract infections by indicating bacterial-viral differentiation. **Microbiology Spectrum**, v. 12, n. 10, p. e02831-23, 2024.
32. SOHAIL, Aaqib *et al.* Differential transcriptomic host responses in the early phase of viral and bacterial infections in human lung tissue explants ex vivo. **Respiratory Research**, v. 25, n. 1, p. 369, 2024.
33. TANG, Benjamin M. *et al.* A novel immune biomarker IFI27 discriminates between influenza and bacteria in patients with suspected respiratory infection. **European respiratory journal**, v. 49, n. 6, 2017.
34. TSALIK, Ephraim L. *et al.* Discriminating bacterial and viral infection using a rapid host gene



expression test. **Critical care medicine**, v. 49, n. 10, p. 1651-1663, 2021.

35.WANG, Yaqi *et al.* Neutrophil extracellular traps associated with severity and prognosis of community-acquired pneumonia. **Clinical and Experimental Medicine**, 2025.

36.WILLIAMS, Derek J. *et al.* Transcriptomic Biomarkers Associated With Microbiological Etiology and Disease Severity in Childhood Pneumonia. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 231, n. 2, p. e277-e289, 2025.