

EDMILSON LEAL BASTOS DE MOURA

**Presepsina como biomarcador diagnóstico e prognóstico da lesão renal aguda associada
a sepse: revisão de escopo das evidências clínicas**

Brasília, 2025

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

EDMILSON LEAL BASTOS DE MOURA

**Presepsina como biomarcador diagnóstico e prognóstico da lesão renal aguda associada
a sepse: revisão de escopo das evidências clínicas**

Tese apresentada para a obtenção do título de
Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília.

Área de Concentração Fisiopatologia médica

Orientador: Prof. Dr. Rinaldo Wellerson
Pereira

Brasília, 2025

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Lp

Leal Bastos de Moura, Edmilson

Presepsina como biomarcador diagnóstico e prognóstico da lesão renal aguda associada a sepse: revisão de escopo das evidências clínicas / Edmilson Leal Bastos de Moura; orientador Rinaldo Wellerson Pereira. Brasília, 2025.
125 p.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) Universidade de Brasília, 2025.

1. Lesão renal aguda. 2. Sepse. 3. Choque séptico. I. Wellerson Pereira, Rinaldo, orient. II. Título.

EDMILSON LEAL BASTOS DE MOURA

Presepsina como biomarcador diagnóstico e prognóstico da lesão renal aguda associada a sepse: revisão de escopo das evidências clínicas

Tese apresentada para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Rinaldo Wellerson Pereira (Presidente)
Universidade de Brasília

Prof^a. Dr^a. Taia Maria Berto Rezende (Titular)
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Thiago dos Santos Rosa (Titular)
Universidade Católica de Brasília

Prof. Dr. Hugo de Luca Corrêa (Titular)
Universidade Católica de Brasília

Prof. Dr. Robert Edward Pogue (Membro Suplente)
Universidade Católica de Brasília

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela minha existência.

A meus pais, Beatriz e Nonato, por fazerem de nossa família seu único propósito.

A Érica, minha esposa, pelo incentivo e apoio irrestrito aos meus sonhos.

Aos meus filhos, Lis, Fernando e Daniel, por ressignificarem minha vida.

A minha irmã Carmelina e sobrinha Anna Luísa, pelo respaldo em momentos inglórios.

Ao Prof. Dr. Rinaldo Wellerson Pereira, meu orientador, pela oportunidade e diligente condução dessa laboriosa tese.

A Profa. Dra. Francine Golghetto Casemiro, por ser guia e incansável adjuvante nessa empreitada.

Ao Prof. Dr. Fábio Humberto Ribeiro Paes Ferraz, combatente anônimo do Sistema Único de Saúde, carismático idealista do ensino público de qualidade, pelas incontáveis lições.

Ao Prof. Dr. Dilson Palhares Ferreira, companheiro da Medicina Intensiva e Sala de Aula, exímio desatador de nós górdios.

A CAPES por promover a Ciência e torná-la tangível aos seus aspirantes.

RESUMO

Introdução: a sepse é uma síndrome clínica complexa associada a alta morbimortalidade e disfunções orgânicas, entre as quais destaca-se a lesão renal aguda. Seu reconhecimento precoce determina decisões clínicas cruciais aos indivíduos sépticos. Essa brevidade diagnóstica depende da acurácia de biomarcadores no contexto da disfunção renal coexistente. Nesse contexto, o valor da presepsina vem sendo investigado e contestado há uma década, sem respostas assertivas. **Objetivo:** Essa revisão de escopo tem como objetivo avaliar as evidências existentes acerca da acurácia da presepsina como biomarcador diagnóstico e prognóstico da lesão renal aguda associada a sepse (LRAAS). **Método:** foi realizada busca de referências nas bases de dados (*PubMed/Medline, Web of Science, Embase e Scopus*), obedecendo as diretrizes da PRISMA-ScR, obtendo 130 artigos, submetidos a seleção sequencial por 3 leitores independentes. **Resultados:** foram selecionados 9 publicações para leitura integral, sendo realizada a análise descritiva, com síntese narrativa. **Conclusão:** A presepsina apresenta moderada acurácia diagnóstica e prognóstica em pacientes com LRAAS, contudo, necessita de valores limítrofes específicos cuja determinação ainda depende de novos estudos controlados e randomizados.

Palavras-chave: Lesão renal aguda; Sepse; Choque séptico.

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is a complex clinical syndrome associated with high morbidity and mortality and organ dysfunction, most notably acute kidney injury. Early recognition determines crucial clinical decisions for septic individuals. This rapid diagnosis depends on the accuracy of biomarkers in the context of coexisting renal dysfunction. In this context, the value of presepsin has been investigated and contested for a decade, with no definitive answers. **Objective:** This scoping review aims to evaluate the existing evidence regarding the accuracy of presepsin as a diagnostic and prognostic biomarker for sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI). **Method:** A search for references in databases (*PubMed/Medline, Web of Science, Embase, and Scopus*) was performed, following the PRISMA-ScR guidelines. 130 articles were retrieved, which were then subjected to sequential selection by three independent readers. **Results:** Nine publications were selected for full-text reading, and descriptive analysis was performed, with narrative synthesis. **Conclusion:** Presepsin has moderate diagnostic and prognostic accuracy in patients with SA-AKI; however, it requires specific threshold values, the determination of which still depends on new controlled and randomized studies.

Keywords: Acute kidney injury; Sepsis; Shock, Septic.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Alterações na resposta pró e anti-inflamatória do sistema imunológico durante o curso da sepse e do choque séptico.....	22
Figura 2 –	História da sepse e biomarcadores importantes.....	23
Figura 3 –	A inter-relação entre a resposta inflamatória sistêmica, sepse e infecção.....	31
Figura 4 –	Cenários clínicos da sepse.....	32
Figura 5 –	Componentes da hemodiálise.....	38
Figura 6 –	Seleção de estudos.....	60

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Definições e critérios diagnósticos de sepse, sepse grave e choque séptico conforme as diretrizes sepsis 1, 2 e 3.....	34
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Escore SOFA.....	37
Tabela 2 –	Características dos estudos selecionados.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APACHE	Avaliação de fisiologia aguda e saúde crônica
APC	Células apresentadoras de antígeno
AUC	Área sob a curva
CARS	Síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória
CD-14	Grupo de diferenciação 14
CLEIA	Imunoensaio enzimático quimioluminescente
DAMPs	Padrões moleculares associados a danos
DRA	Doença renal aguda
DRC	Doença renal crônica
DRET	Doença renal em estágio terminal
IC	Intervalo de confiança
IRA	Insuficiência renal aguda
KD-EPI	Colaboração em epidemiologia da doença renal crônica
LRA	Lesão renal aguda
LRAAS	Lesão renal aguda associada a sepse
MDRD	Modificação da dieta na doença renal
mEq/L	Miliequivalentes por litro
MEWS	Pontuação de alerta precoce modificada
MOF	Falência multiorgânica
KDOQI	Pontuação nacional de alerta precoce
NF κ B	Fator nuclear kappa B
Ng/l	Nanograma por litro
PAMPs	Padrões moleculares associados a patógenos
PCR	Proteína C-reativa
PCT	Procalcitonina
pg/ml	Picogramas por mililitro
PICS	Síndrome de inflamação persistente /imunossupressão e catabolismo
PRRs	Receptores de reconhecimento de padrões
PSP	Presepsina
qSOFA	Avaliação rápida sequencial de falência de órgãos
RRs	Receptores de reconhecimento de padrões

SCr	Nível de creatinina sérica
SIRS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SOFA	Avaliação sequencial de falência de órgãos
TFG	Taxa de filtração glomerular
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TLRs	Receptores do tipo <i>toll</i>
TM	Pressão transmembrana do dialisador
TRS	Terapia renal substitutiva
U	Débito urinário
UTI	Unidade de tratamento intensiva

APRESENTAÇÃO

Graduado em Medicina na Universidade de Brasília em julho de 1997, o discente especializou-se em Cirurgia Geral, Cirurgia Cardiovascular e Medicina Intensiva, através de Programas de Residência Médica e Título de Especialista. Concluiu o Mestrado em Ciências Médicas na Universidade de Brasília em novembro de 2008.

Movido pelo desejo de aprofundar conhecimentos na sua área de atuação, sob a orientação do Professor Dr. Rinaldo Wellerson Pereira, foi iniciado projeto de pesquisa intitulado “Influência da hemodiálise no nível sérico de microvesículas em pacientes com doença renal crônica”, no 2º semestre de 2016. O projeto pretendia coletar duas amostras de sangue total de indivíduos em programa de Hemodiálise na Clínica Soclimed, sediada no Edifício Pacini, Asa Sul (Brasília, DF) e obter análise de microvesículas. A coleta seria feita de modo sequencial no mesmo dia, antes e após a terapia hemodialítica. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Católica de Brasília (CAAE 58196716.2.0000.0029; Número do Parecer: 1.693.061), em 24/08/2016.

A etapa de coleta de amostras foi iniciada em seguida, com o material estocado sob temperatura adequada no Campus da Universidade Católica de Brasília - Asa Norte.

O projeto foi submetido a análise de Edital Demanda Espontânea da FAPDF em 24/04/2017, sendo aprovada verba utilizada para realização de análise laboratorial das amostras (purificação, contagem e determinação de tamanho de microvesículas, Western blotting, caracterização de exossomos por microscopia eletrônica, extração de RNA total de microvesículas, RNAseq Análise global de miRNAs por *Next Generation*, análise Proteômica), com previsão de término em setembro de 2019. Nesse período, o discente ingressou no Programa de Doutorado em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências de Saúde da Universidade de Brasília.

Naquele momento histórico, protagonizado pela pandemia causada pelo SARS-CoV2, o aluno esteve diretamente envolvido no atendimento a pacientes com síndrome respiratória grave internados na unidade de tratamento intensiva (UTI), dificultando seu acesso aos pacientes hemodialíticos, considerados grupo de risco. cursou as disciplinas que serviriam de pré-requisito para a conclusão do programa. Paralelamente, tentava-se concluir a coleta de amostras e dados do projeto. Por motivos alheios ao controle da equipe de pesquisa, a troca de gerência e titularidade da clínica anteriormente mencionada impossibilitou sua finalização.

Nesse cenário, impedidos de seguir adiante, optamos pela mudança na tese em 21 de outubro de 2022. Esse novo projeto consistia em realização de revisão sistemática, intitulada

"Presepsina como biomarcador diagnóstico de sepse em pacientes com lesão renal aguda associada a sepse: uma revisão sistemática e metanálise". Concomitantemente, foi iniciada a produção do artigo "*Crossing Age Boundaries: The Unifying Potential of Presepsin in Sepsis Diagnosis Across Diverse Age Groups*", revisão narrativa que abordava o biomarcador de nosso interesse no contexto da síndrome séptica nas várias faixas etárias, publicada no periódico *Journal of Clinical Medicine* em outubro de 2024 (J. Clin. Med. 2024, 13(23), 7038; <https://doi.org/10.3390/jcm13237038>) (Apêndice A).

A revisão sistemática supra citada foi apresentada em Defesa de Qualificação em 27/06/2025, com recomendação de trabalhar os dados da presepsina e doença renal em um contexto de revisão de escopo, já que a revisão sistemática, com o número de artigos incluídos, não suportava as evidências encontradas.

Nesse sentido, foi concluída a revisão de escopo com tema correlato ao da atual Tese, intitulada "Presepsin as a diagnostic and prognostic biomarker of sepsis-associated acute kidney injury: a scoping review of clinical evidence", registrada na OSF (*Open Science Framework*) no link <https://archive.org/details/osf-registrations-z8u25-v>, sob o registro DOI <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/Z8U25>; submetida a análise do periódico *Journal of Clinical Medicine* no dia 02/09/2025, aceita para publicação em 26/09/25 (Apêndice B).

SUMÁRIO

1	PREFÁCIO.....	17
2	INTRODUÇÃO.....	18
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	20
3.1	SEPSE.....	20
3.1.1	Preâmbulo.....	20
3.1.2	Fisiopatologia.....	21
3.1.3	Biomarcadores.....	22
3.1.3.1	Histórico	22
3.1.3.2	Conceito.....	23
3.1.3.3	Presepsina.....	25
3.1.3.3.1	Diagnóstico.....	27
3.1.3.3.2	Terapêutica.....	28
3.1.3.3.3	Limitações.....	29
3.2	CONSENSOS E DIRETRIZES DE SEPSE.....	30
3.2.1	Sepsis-1 e Sepsis-2.....	30
3.2.2	Sepsis-3.....	32
3.3	HEMODIÁLISE.....	37
3.3.1	Conceito.....	37
3.3.2	Componentes.....	37
3.3.2.1	Circuito sanguíneo.....	38
3.3.2.2	Circuito de fluido dialítico.....	39
3.3.2.3	Água para diálise.....	40
3.3.2.4	Hemodialisador.....	40
3.3.3	Heparina.....	42
3.3.4	Biocompatibilidade.....	43
3.3.5	Inflamação.....	44
3.3.6	Periodicidade das sessões.....	45
3.4	CONSENSOS E DIRETRIZES DE LESÃO RENAL AGUDA.....	46
3.4.1	<i>Risk, injury, failure, loss, and end stage e Acute Kidney Injury Network..</i>	47
3.4.2	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>.....	47
3.5	LESÃO RENAL AGUDA ASSOCIADA A	48

	SEPSE.....	
3.6	ANÁLISE TEMÁTICA.....	50
3.6.1	Cinética da presepsina e medidas seriadas.....	50
3.6.2	Presepsina na fisiologia e fisiopatologia renal.....	50
3.6.3	Acurácia diagnóstica da presepsina <i>versus</i> procalcitonina.....	51
3.6.4	Presepsina na sepse sem lesão renal aguda.....	52
3.6.5	Presepsina na lesão renal aguda sem sepse.....	52
3.6.6	Valores limítrofes para o diagnóstico de sepse.....	53
3.6.7	Presepsina na lesão renal aguda associada a sepse.....	53
3.6.8	Valores limítrofes para o diagnóstico de lesão renal aguda associada a sepse.....	53
3.6.9	Presepsina e terapia hemodialítica.....	54
3.6.10	Prognóstico – sobrevida e mortalidade.....	54
4	JUSTIFICATIVA.....	56
	.	
5	HIPÓTESE.....	57
6	OBJETIVO.....	58
7	MÉTODO.....	59
7.1	TIPO DE ESTUDO.....	59
7.2	ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	59
7.3	ELIGIBILIDADE.....	59
7.3.1	Crítérios de inclusão.....	59
7.3.2	Crítérios de exclusão.....	59
7.4	SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	59
7.5	EXTRAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS.....	60
7.6	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	61
7.7	ESTUDOS SELECIONADOS.....	61
8	RESULTADOS.....	62
9	DISCUSSÃO.....	64
10	PERSPECTIVAS FUTURAS.....	67
11	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	68
	REFERÊNCIAS.....	69
	APÊNDICES.....	85

1 PREFÁCIO

O texto da dessa Tese estrutura-se segundo o formato tradicional sugerido pelo Programa Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, em suas Normas para a redação de Teses e Dissertações.

Após breve introdução que sumariza debates científicos envolvendo o uso da presepsina como biomarcador em indivíduos sépticos portadores de lesão renal aguda, o texto inicia Revisão de Literatura, onde aborda temas de importância ao entendimento desse trabalho, como sepse com seus consensos e diretrizes internacionais, aspectos primordiais da terapia hemodialítica, consensos e diretrizes de Lesão Renal Aguda, bem como o conceito de Lesão Renal Aguda Associada a Sepse. Ainda nesse item, busca-se provocar o leitor através de resenha contendo tópicos, baseados no entendimento atual, abrangendo a proposição central dessa Tese - sepse, lesão renal aguda e presepsina em seus vários cenários combinatórios.

Em seguida, os itens Justificativa, Hipótese e Objetivo evidenciam a importância do assunto no contexto atual e os anseios de resposta pela equipe de pesquisa, lançando a proposta de investigação, respectivamente.

Através do Método e seus tópicos, estão relatados os passos subsequentes, que envolveram a escolha da Revisão de Escopo como tipo de estudo e a estratégia de busca adotada, a seleção de trabalhos que a integrariam, quando obedecidos os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. Assim, pode-se extrair as informações relevantes ao contexto da pesquisa, sumarizados em tabela.

Buscou-se, no item Discussão, contextualizar tais achados com as questões e dissonâncias encontradas na literatura, na tentativa de elucidar pontos críticos de debate e sugerir possíveis respostas. Além disso, propõe a investigação de temas inconclusos, sob a égide da abordagem personalizada, afim de promover análise e definição de subgrupos de lesão renal aguda associada a sepse.

Conclui-se a Tese sugerindo o relevante papel da presepsina como biomarcador, e sua boa acurácia diagnóstica e prognóstica na lesão renal aguda associada a sepse, ressaltando a escassez de dados na literatura.

2 INTRODUÇÃO

A sepse é uma emergência médica que afeta aproximadamente 1,7 milhão de adultos nos Estados Unidos anualmente, contribuindo em mais de 250.000 mortes.¹ Atinge aproximadamente 49 milhões de pessoas mundialmente², e totalizam 20% das mortes.³ Vários estudos estimam que a sepse está presente em 30% a 50% das hospitalizações que culminam em morte.¹ No entanto, o registro da epidemiologia populacional é tarefa desafiadora, sendo obtidos através de dados administrativos, cuja confiabilidade é considerada limitada.⁴

O diagnóstico da sepse é clínico, e precisa ser feito precocemente para mitigar seus desfechos desfavoráveis e a alta mortalidade. Nesse sentido, esforços globais têm sido envidados para que seu diagnóstico, estratificação de risco, tratamento e prognóstico sejam otimizados.

Neste cenário de abreviação da marcha diagnóstica da sepse, os biomarcadores têm notabilidade amparada por inúmeros estudos, que apoiam seu uso na estratificação de risco, identificação da etiologia, avaliação da gravidade e previsão da duração e recuperação da IRA. Em pesquisa realizada recentemente, observa-se que as publicações envolvendo biomarcadores na sepse tem aumentado sensivelmente.⁵

Com esse propósito, a presepsina (PSP) tem sido considerada candidata, em virtude de sua alta especificidade para infecções e pelo número de publicações explorando suas características. Trata-se de molécula com aproximadamente 13 kDa, fragmento N-terminal do agrupamento da proteína marcadora de diferenciação CD14, que existe sob a forma solúvel (sCD14) ou ligada a membrana (mCD14).⁶ Inicialmente descrita como biomarcador para a sepse em 2005⁷, foi considerada de surgimento precoce (elevando-se antes da proteína C reativa, que inicia sua elevação 4-6 horas após início da infecção, com meia-vida de 24 horas, atingindo o pico em 48-72 horas).⁶

Apesar de ser considerado de especial importância na sepse bacteriana^{8,9}, a proteína CD 14 (grupo de diferenciação 14, proteína do sistema imune inato) não é produzida primariamente apenas pelos monócitos e macrófagos¹⁰ também ocorrendo em células não hematopoiéticas, como ocorre após indução da transcrição do mRNA em células epiteliais pulmonares, renais e hepáticas, assim como células endoteliais, migrogliais e miócitos vasculares, secundários à endotoxemia.¹¹

Nenhum biomarcador confiável foi ainda apontado como ideal em cenários clínicos de sepse, PSP foi fracamente recomendada, apenas como suplementar a observação clínica, nas Diretrizes Clínicas Japonesas para o Manejo da Sepse e Choque Séptico de 2020.¹² No

entanto, seu uso rotineiro tem sido comprometido, já que a PSP tem características que a permitem ser filtrada através dos glomérulos, reabsorvida e catabolizada dentro das células tubulares proximais, instando interpretação atenta em pacientes com doença renal; ou seja, existe correlação inversa entre os níveis de PSP e a taxa de filtração glomerular (TFG).¹³ Desse modo, o valor da PSP como indicador fidedigno para a sepse naqueles indivíduos em estágios avançados de lesão renal aguda (LRA) tem sido contestado, considerando-se não apresentarem diferença estatística entre pacientes sépticos ou não, para alguns autores.¹⁴

A presente revisão de escopo tem por objetivo revisar as evidências científicas que avaliam a eficácia da presepsina como biomarcador de diagnóstico em situações clínicas onde coexistem a sepse e a LRA, ou seja, na lesão renal aguda associada a sepse (LRAAS).

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 SEPSE

3.1.1 Preâmbulo

Como comentado anteriormente, a sepse é uma emergência médica que afeta indivíduos mundialmente, gerando hospitalizações, alta morbimortalidade, com grande impacto social, sanitário e econômico. Alguns estudos epidemiológicos identificaram sua incidência como menor em mulheres comparativamente aos homens.^{15,16}

Apesar de sua importância como problema de saúde pública, medir sua incidência e tendências pode ser um desafio, já que as mudanças nos critérios diagnósticos podem corromper a exatidão dos registros.¹ O uso de diferentes escores de triagem, como o qSOFA, SIRS, MEWS e NEWS, concebidos para auxiliar nessa tarefa, mostrou-se insuficiente, necessitando de aprimoramento do processo desde a suspeição até o diagnóstico da sepse.¹⁷

No Brasil essa tendência se repete, ressaltando-se a sua heterogeneidade socioeconômica e demográfica, tendo sido registrados 1.044.227 casos de sepse no país, considerando-se o período entre 2010 e 2019.¹⁸ A prevalência média foi de 51,3/100 mil habitantes, com 463 mil óbitos por sepse, e coeficiente médio de 22,8 óbitos/100 mil habitantes, sem diferença significativa entre os sexos.¹⁸ Existe uma grande disparidade epidemiológica entre continentes e, especialmente, entre países com altos e baixos recursos financeiros, podendo-se destacar maior incidência e mortalidade, associadas à maior prevalência de doenças infecciosas e menos acesso à saúde e saneamento nos países em desenvolvimento.¹⁹

As bactérias permaneceram como os agentes mais prevalentes até 2020²⁰, quando a pandemia produzida pelo SARS-Cov-2 mudou momentaneamente esse panorama²¹, quando a sepse de etiologia viral atingiu 80% dos casos²², sem que haja perspectiva para o que ocorrerá na era pós-pandêmica.² Apesar de em 30-50% dos casos de sepse, o patógeno causador permanecer desconhecido ou incerto, as infecções do trato respiratório são as causas predominantes de sepse nos países do ocidente, representando até 50% dos casos; outras fontes incluem o abdome, trato urinário, pele ou sistema nervoso central.²³ Durante a internação hospitalar, o uso de catéteres e sondas, aliados a imunossupressão decorrente do quadro clínico, tornam comuns as infecções nosocomiais.

3.1.2 Fisiopatologia

A sepse é uma síndrome clínica heterogênea, oriunda de várias possíveis etiologias. Após a invasão por microrganismos (caracteristicamente bactérias ou fungos), os antígenos PAMPs são reconhecidos pelo sistema imune inato (sendo essa resposta conhecida, então, como resposta inata) por duas categorias diferentes de receptores: PRRs (receptores de reconhecimento de padrões, entre os quais está a subfamília dos TLRs) e não-PRRs.²⁴ O reconhecimento dessas moléculas resulta em reação inflamatória e dano tecidual, com a formação de DAMPs, um sinal de perigo endógeno derivado do hospedeiro.²⁵ Através da ativação dos TLR, presentes nas células apresentadoras de antígenos (APC) e monócitos, ocorre a ativação do fator nuclear kappa B (NF κ B)²⁵, e inicia-se a transcrição dos “genes de ativação precoce”²⁵, relacionados à inflamação, metabolismo celular e imunidade adaptativa (Figura 1).²⁶

O efeito final no fenótipo imunológico (hipo ou hiper-reatividade) é variável e individualizado.²⁵ No entanto, consiste na expressão de interleucinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-12, IL-18), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferons (IFNs), com a ativação subsequente de citocinas (IFN- γ , IL-6, IL8), cascatas de complemento e coagulação.²⁵ Além disso, numa infrarregulação de componentes do sistema imune adaptativo.^{27,28} Também se observa uma profunda supressão do sistema imunológico adaptativo, que pode ser explicada pela perda da hipersensibilidade do tipo tardio em pacientes com sepse, fenômeno já bem descrito.^{29,30} A esta, associa-se a infrarregulação de moléculas de ativação da superfície celular, o aumento da apoptose e a exaustão das células T, que levam à “imunoparalisia” em os estágios tardios da doença.²⁵ Esse padrão de resposta à sepse caracteriza-se por imunossupressão relativa, tolerância a endotoxinas e distúrbios metabólicos estando significativamente associadas à maior mortalidade a curto prazo.^{31,32}

Os sobreviventes da sepse habitualmente exibem uma trajetória clínica prolongada, caracterizada por inflamação e imunossupressão crônica, denominada síndrome da imunossupressão, inflamação e catabolismo persistente (PICS).³³ Esse desdobramento, anteriormente descrito como “MOF tardio”, “CARS” ou “curso clínico complicado”, normalmente ocorre após um insulto séptico ou inflamatório acentuado.²⁵ Apesar de não apresentar definição consensual³⁴, trata-se de um ciclo de disfunção orgânica contínua, inflamação e catabolismo, que resulta em sarcopenia, imunossupressão, infecções recorrentes, distúrbios metabólicos e disfunções na medula óssea.³⁵ Sua etiologia é desconhecida, e pode estar associada a DAMPs, infecções oportunistas, alterações na microbiota do hospedeiro e

lesão mecânica secundária à ventilação mecânica ou implante de cateter intravascular²⁷, contudo, necessita de ampla pesquisa para determinação de seus fatores de risco.³⁴

Concomitantemente, um estado de hipercoagulabilidade é induzido tanto pelo aumento do fator tecidual (ou tromboplastina) resultando redução da anti-trombina e aumento da trombina plasmática, quanto pela produção diminuída de proteína C, com aumento do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 que inibe ainda mais a fibrinólise.³⁶

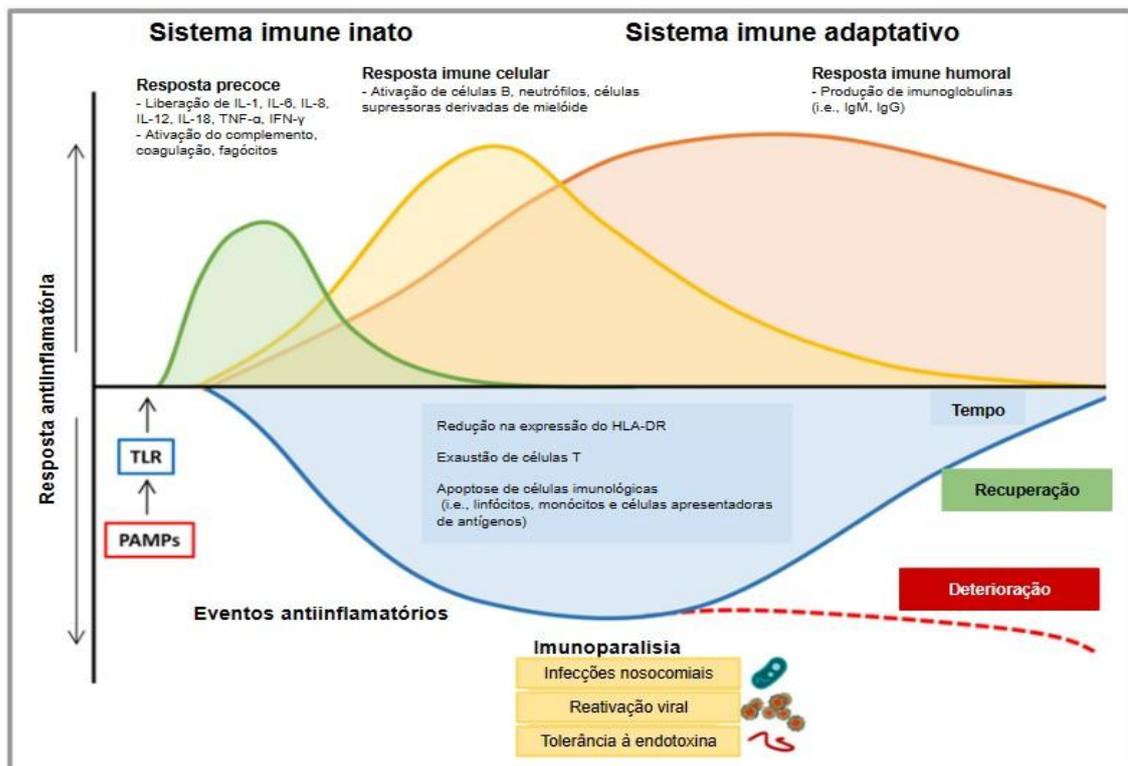


Figura 1 – Alterações na resposta pró e anti-inflamatória do sistema imunológico durante o curso da sepse e do choque séptico

Fonte: Adaptado de Jarczak et al., 2021²⁵

3.1.3 Biomarcadores

3.1.3.1 Histórico

A investigação de substâncias mediadoras envolvidas na sepse é tarefa laboriosa, por ser essa uma condição clínica complexa, heterogênea em suas etiologias e formas de apresentação. As moléculas elegíveis devem ser provenientes de estudos que garantam a distribuição aleatória de fatores de risco que possam afetar seus resultados (p. ex., idade, disfunção orgânica, tipo de infecção, comorbidades).⁵

Em pesquisa realizada recentemente, observa-se que as publicações envolvendo biomarcadores na sepse tem aumentado.⁵ Paradoxalmente, o número de substâncias identificadas para esse propósito tem diminuído. Na análise dos autores, isso pode ser resultado de cuidadoso escrutínio por parte dos periódicos, que selecionam apenas aquelas que merecem publicação (Figura 2).⁵

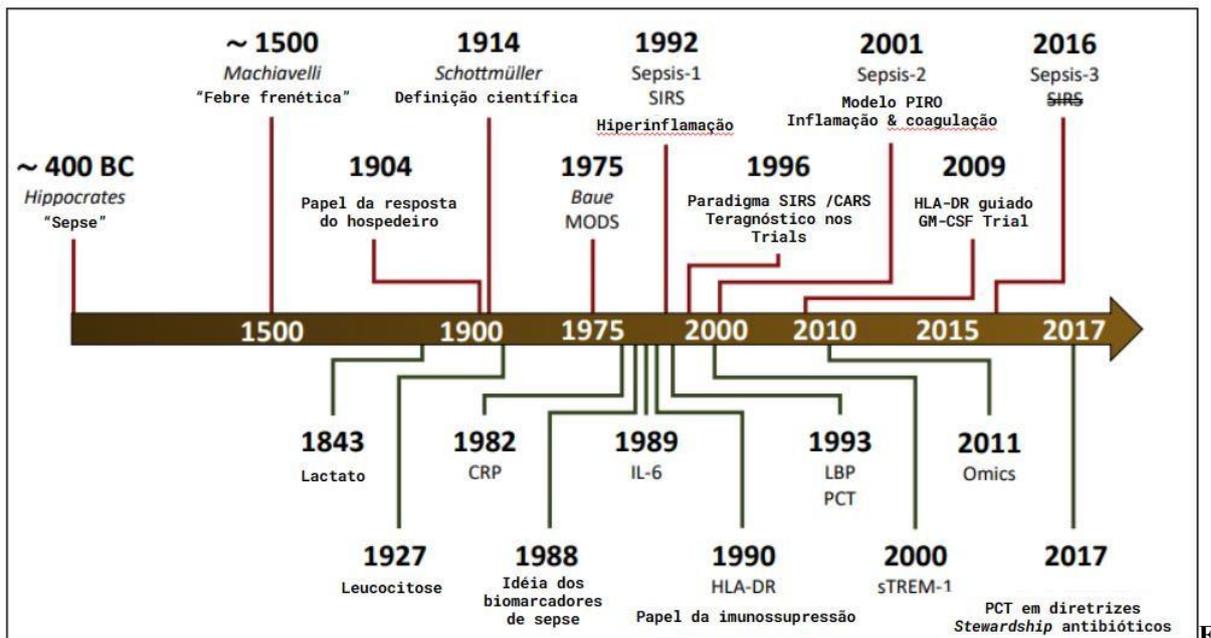


Figura 2 – História da sepse e biomarcadores importantes

Fonte: Adaptado de Lachmann & Reinhart, 2020⁵

O único biomarcador citado no consenso SEPSIS 3 é o lactato³⁷, devido à sua ampla disponibilidade e forte associação com a gravidade da doença e evolução do paciente. Na verdade, a lactatemia > 2 mmol/L foi a mais importante mudança nos critérios de choque entre os consensos SEPSIS 1 e 2 e SEPSIS 3.³⁷ O lactato tem um papel de destaque como um marcador de diagnóstico e como um marcador de progressão da doença.

3.1.3.2 Conceito

Os biomarcadores podem ser definidos como “...uma característica que é objetivamente medida e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica”.³⁸

Entre suas várias funções, podemos destacar sua aplicação como ferramenta de diagnóstico, de indicação de estadiamento da gravidade da doença, de prognóstico, de previsão e monitoramento da resposta clínica a uma intervenção.³⁹

Sua utilidade reside na capacidade de fornecer informações para orientar a tomada de decisão clínica, em conjunto com outros testes estabelecidos e rotineiramente disponíveis. Isso depende da velocidade, da facilidade e do custo de aquisição, bem como de seu desempenho diagnóstico em comparação com marcadores tradicionais e da validade dos resultados do teste.³⁶

É importante ressaltar, no entanto, que não parece haver valor de corte universal entre os biomarcadores utilizados rotineiramente. Além disso, vários biomarcadores são necessários e medições repetidas são aconselháveis.⁴⁰

Algumas pesquisas atuais visam direcionar a busca por biomarcadores que ajudem a identificar um possível curso clínico grave em um estágio inicial, melhorando o resultado por meio do gerenciamento de terapia individualizada.²⁵

A avaliação progressiva de cada novo biomarcador foi proposta em seis etapas, de maneira a tentar garantir sua utilidade antes da sua utilização na prática clínica:⁴¹

1. Prova de conceito: os níveis deste novo marcador diferem entre indivíduos com diferentes resultados perioperatórios?
2. Validação prospectiva: O novo marcador prevê a probabilidade de certos resultados em estudos prospectivos?
3. Demonstração de valor incremental: O novo marcador adiciona informações preditivas aos marcadores de risco padrão?
4. Utilidade clínica: A modificação dos valores do novo marcador prediz um risco ao mudar a terapia recomendada?
5. Melhor resultado clínico: O novo marcador de risco melhora os resultados clínicos?
6. Custo-efetividade: O uso do marcador melhora os resultados clínicos para justificar os custos adicionais associados ao seu uso?

Nesse sentido, o uso de biomarcadores na sepse visam aprimorar várias etapas da marcha diagnóstica: na sua predição, adicionando informações valiosas (probabilidade pós-teste) à suspeita clínica inicial de sepse (probabilidade pré-teste)⁴²; no diagnóstico, diferenciando entre doenças infecciosas e não- infecciosas^{42,43}; na terapêutica, avaliando a efetividade do tratamento⁴³; no prognóstico, avaliando o risco de desfechos desfavoráveis.⁴³ Recentemente, também são usados com o objetivo terapêutico, onde biomarcadores estratificam os pacientes que podem ser mais suscetíveis a intervenções específicas⁴⁴.

3.1.3.3 Presepsina

A presepsina (PSP) é uma molécula com aproximadamente 13 kDa, fragmento N-terminal da proteína do grupamento de diferenciação CD14, que existe sob a forma solúvel (sCD14) ou ligada a membrana (mCD14).⁶ Esta última é uma proteína transmembrana presente em muitas células implicadas nas cascatas da sepse, incluindo macrófagos, monócitos e granulócitos, e é responsável pela transdução intracelular de sinais de endotoxina.⁴⁵ A PSP também é identificada como sCD14-ST, oriunda da clivagem da sCD14 pela catepsina D e outras proteases no plasma⁴⁶, sendo uma forma solúvel do receptor de lipopolissacarídeo (LPS, componente da parede da célula bacteriana gram-negativa), um membro da família de *toll like receptors* (TLR) que reconhecem padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e iniciam a resposta imune inata.⁴⁵

Os granulócitos fagocitam tanto as bactérias quanto o CD14 e expõem a PSP no sangue dentro de duas horas, após digestão enzimática.⁷ Inicialmente descrita como biomarcador para a sepse em 2005⁷, foi considerada de surgimento precoce (elevando-se antes da proteína C reativa, que inicia sua elevação 4-6 horas após início da infecção, com meia-vida de 24 horas, atingindo o pico em 48-72 horas).⁶ Essa cinética foi confirmada através da estimulação com LPS de uma linhagem de células monocíticas humanas incubadas (THP1), onde observou-se aumentos sucessivos de 31, 39 e 35% com relação aos níveis basais, na 1ª, 2ª e 3ª horas, respectivamente.⁴⁷ Nesse cenário, a hemocultura apresenta baixo índice de positividade, resultando em atraso no diagnóstico e perda do melhor tempo de tratamento (período conhecido como *golden hours*).⁴⁸

A PSP demonstra aumento na concentração sérica mais acentuado 6 h após o início de um processo infeccioso, e seus valores podem ser 10 a 15 vezes maiores que o normal.^{49,50} Dessa forma, durante a indução da inflamação sistêmica, o aumento da PSP ocorre mais precocemente e mais rápido do que o aumento de outros marcadores de sepse.⁴⁵

Inicialmente, a dosagem de PSP era obtida através da técnica ELISA (do inglês, *enzyme linked immunosorbent assay*) em duas etapas, com concentrações extrapoladas a partir de antígeno recombinante CD14 (40 KDa), com duração de 4 horas. Posteriormente, desenvolveu-se um método de ELISA em apenas uma etapa, usando a PSP nativa (fragmento N-terminal do CD14, com 13KDa), que revelava o resultado em 1,5 horas.⁴⁶

Métodos automatizados sensíveis são capazes de fornecer o resultado da dosagem sérica em 17 minutos.⁵¹ Tal técnica, denominada CLEIA (*Chemiluminescent Enzyme Immunoassay*), pode ser simplificada descrita assim⁵²: a presepsina na amostra liga-se

aos anticorpos anti-presepsina para formar um imunocomplexo com os anticorpos marcados com ALP e as partículas magnéticas revestidas com anticorpo. Após a remoção dos anticorpos marcados com ALP não ligados, utilizando a Tecnologia MAGTRATION (as partículas magnéticas são lavadas diretamente na tampa dispensadora; Precision System Science Europe GmbH, Wörrstadt, Alemanha), um substrato quimioluminescente é adicionado ao imunocomplexo. Após um período de incubação de 10 minutos, a luminescência gerada pela reação enzimática é detectada por um fotomultiplicador para calcular a concentração de presepsina nas amostras utilizando a medição da emissão de luz.

A PSP, como vimos, tem sido estudada há muitos anos e tem se mostrado útil para o diagnóstico de sepse e para monitorar as respostas clínicas a intervenções terapêuticas.^{7,53} Por ser um biomarcador especificamente relacionado à fisiopatologia da sepse, ao invés de a uma reação inflamatória geral⁵⁴, os autores consideram que a PSP mais específica para infecção em comparação com lactato e VHS (velocidade de hemossedimentação), podendo ter melhor validade prognóstica do que a PCT, PCR e a VHS.^{55,56} No entanto, demonstrou desempenho inferior à PCT como preditora de infecção bacteriana e bacteremia comprovadas por cultura.⁵⁶ Estudos preliminares mostraram alta sensibilidade e especificidade na sepse, e correlação de seus níveis com a gravidade e mortalidade intra-hospitalar de pacientes com sepse e choque séptico.⁵⁷

Como a interpretação de seus valores depende de sua confiabilidade analítica e variação biológica, tais parâmetros foram estudados, mostrando-se a PSP adequada para uso clínico, sendo seu limite de referência superior descrito como 180 ng/l (ou pg/ml).⁴⁰ Seus limites de detecção e quantificação foram descritos como 13,4 e 47,6 pg/ml, respectivamente.⁵¹ No entanto, os níveis plasmáticos têm sido considerados normais até 400-600 pg/ml (valores médios de 517 pg/ml nos indivíduos controle, 875 pg/ml em pacientes sépticos e 1460 pg/ml em pacientes com choque séptico).⁵⁸ Outros autores mostraram que 300 pg/mL foi o ponto de corte da normalidade, utilizando intervalos de referência de 120 indivíduos saudáveis.⁵⁹ A PSP tendeu a mostrar um valor maior em idades mais avançadas e no sexo masculino.⁵⁹

É importante lembrar que a eficiência diagnóstica da PSP depende do ponto de corte utilizado: para 600 pg/mL, sensibilidade e especificidade foram de 70,3% e 81,3%, respectivamente, enquanto para 864 pg/mL, a sensibilidade aumentou para 71,4%, mas a especificidade diminuiu para 63,8%.⁶⁰

Os níveis séricos foram previamente descritos⁶¹, na tentativa de correlacioná-los com a condição patológica e gravidade do acometimento sistêmico, desde o estado de normalidade

clínica, cujos valores seriam $294,2 \pm 121,4$ pg/ml, assim como em situações diversas, segundo classificações utilizadas à época: infecção local ($721 \pm 611,3$ pg/ml), síndrome da resposta inflamatória sistêmica ($333,5 \pm 130,6$ pg/ml), sepse ($817,9 \pm 572,7$ pg/ml) e sepse grave ($1992,9 \pm 1509,2$ pg/ml). De modo geral, podem ser considerados os seguintes níveis plasmáticos:⁴⁷

- < 200 pg/mL: sepse excluída;
- < 300 pg/mL: infecção sistêmica improvável;
- < 500 pg/mL: sepse provável;
- < 1000 pg/mL: risco significativo de sepse grave;
- ≥ 1000 pg/mL: alto risco de sepse grave/choque séptico, equivalente ao $\text{SOFA} \geq 8$.

A diferença nos níveis de PSP entre sobreviventes ou não à sepse também foi descrita como significativa, com valores médios de 1718 e 3266 pg/ml, respectivamente.⁶² Do mesmo modo, houve diferença estatística entre níveis de PSP entre os sobreviventes ou não em 28 dias (1108 vs 3251 pg/mL).⁶³ Também está descrita a associação entre a variação acima de 500 ng/mL dos níveis séricos de PSP e mortalidade em 28 dias.⁶⁴ A avaliação dinâmica também foi estudada, considerando-se que uma redução em 50% (entre a admissão e o sexto dia) foi preditora de melhor prognóstico (sobrevida) na sepse.⁶⁵

3.1.3.3.1 Diagnóstico

A dosagem de PSP pode agregar benefícios diagnósticos, pois permite detectar sepse em pacientes com trauma grave e queimaduras.^{55,66} Nas fases precoces do trauma grave, a PSP não sofreu alterações⁶⁷, não sendo afetada pela resposta imune pós-traumática precoce ou tardia⁶⁸, sendo considerada o biomarcador ideal nessa condição para o diagnóstico de sepse associada.⁶⁷

Em pacientes gestantes, as flutuações marcantes no nível de PSP após o diagnóstico de ruptura prematura de membranas podem ser usadas para prever corioamnionite subclínica e determinar a melhor momento do parto antes que os sinais clínicos de corioamnionite sejam estabelecidos.⁶⁹ Por isso, talvez tenha melhor emprego na detecção de infecções maternas gestacionais que a PCT, cujos níveis alteram-se na gravidez.⁷⁰

Em doenças autoimunes, como a artrite reumatóide, a PSP pode ser um marcador diagnóstico eficaz para infecção bacteriana, pois seus níveis não são afetados pela atividade da doença, ou pelo tratamento com corticoterapia de baixa dose e metotrexato.⁷¹ É importante

lembrar que os níveis basais de PSP são mais altos na AR que em controles.⁷¹ Essa situação não se observa em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, onde a PSP se correlaciona com a atividade da doença.⁷² Vale ressaltar que a dosagem não sofre interferência pelos valores de fator reumatóide.⁵¹

Em pacientes sépticos com cirrose descompensada, a PSP mostrou acurácia diagnóstica semelhante a PCT e PCR, mas com relevância prognóstica na mortalidade de 28 dias.⁶⁴ Mais uma vez, a dosagem não sofre interferência dos valores de bilirrubinas.⁵¹ Estudo concluiu que a PSP pode ser um biomarcador útil em pacientes com cirrose hepática⁷³, talvez por não ter síntese hepática.⁷⁴ No entanto, seus níveis aumentam com a progressão da doença mesmo sem infecção e correlaciona-se com a taxa de sobrevida.⁷⁵ Por isso, sua utilidade é controversa nesses pacientes para alguns autores.⁷⁵ Uma explicação seria que a PSP não é excretada apenas pelos rins, mas também sistema hepatobiliar, cujas anormalidades correlacionam-se com níveis mais elevados daquela.⁷⁶

Os níveis de PSP são ferramentas diagnósticas úteis na coagulação intravascular disseminada associada a infecção.⁷⁷ Nas neoplasias hematológicas, apresentou níveis semelhantes nas doenças mielóides ou linfóides⁷⁸, onde a PSP mostrou-se um biomarcador confiável na detecção precoce de neutropenia febril⁷⁸; a monitorização atenta de sua cinética pode prevenir a morte associada a infecções nesses pacientes.⁷⁸

A dosagem da PSP em líquidos orgânicos pode ser obtida para auxílio diagnóstico em condições específicas, como na artrite séptica, quando pode ser dosada no líquido sinovial, com potencial papel diagnóstico.⁷⁹ Além disso, a PSP foi considerada uma ferramenta útil para o diagnóstico e monitorização clínica de pacientes com infecção periprotética, auxiliada por outros marcadores inflamatórios.⁸⁰

Apesar de importante instrumento auxiliar no diagnóstico de sepse concomitante a inúmeras morbidades, como descrito acima, em algumas situações clínicas, como a psoríase pustular generalizada, a PSP falhou na diferenciação entre PPG e sepse.⁸¹

3.1.3.3.2 Terapêutica

Os níveis de PSP elevam-se significativamente em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos e sob tratamento com imunossupressores (globulina antitimócito, basiliximabe, rituximabe, infliximabe ou corticosteroides), em relação a pacientes submetidos a cirurgias de grande porte que não fossem transplante.⁸² Essa alteração parece dever-se ao uso das medicações, já que não houve diferenças entre os grupos divididos segundo o tipo de

cirurgia (transplante vs não-transplante).⁸² Um limite descrito pelos autores como absolutamente “seguro” para PSP foi de aproximadamente 1000 pg/ml em pacientes sem administração de imunossupressores e aproximadamente 1500 pg/ml em pacientes transplantados.⁸²

Parece possível que a infusão de pentaglobina reduza o nível de PSP de forma mais eficaz se for administrada a uma população mais jovem é uma variável crítica ao investigar o efeito de imunoglobulinas enriquecidas com IgM intravenosa na sepse.⁸³

Naqueles pacientes submetidos a terapias extracorpóreas (hemodiálise, plasmaférese), pode haver eliminação de biomarcadores, tanto pela adsorção quanto pela convecção (ou pela combinação das duas).⁸⁴ Isso pode torná-los não confiáveis para direcionar o diagnóstico e tratamento. Como o valor de corte para remoção por convecção é o peso molecular acima de 35 kDa (por características próprias das membranas utilizadas), a PSP (cujo peso molecular é de 13 kDa), teoricamente estaria sujeita a eliminação convectiva significativa.⁸⁴ Além disso, o uso de membranas altamente adsorptivas pode remover uma quantidade adicional dessa substância, tornando seu uso discutível.⁸⁴ Desse modo, novas faixas de referência para a PSP podem ser necessárias nesse contexto. Em pacientes submetidos à pancreatemia, a PSP falhou como preditora de complicações pós-operatórias, estando mais elevada na doença maligna.⁸⁵ Da mesma forma, nas técnicas de reprodução assistida, o valor da PSP no fluido folicular não se mostrou preditor confiável de desfechos reprodutivos.⁸⁶

3.1.3.3.3 Limitações

Em indivíduos com idade acima de 70 anos⁴⁷, bem como em algumas condições patológicas, como a bacteremia, queimadura, síndrome hemofagocítica, ou mesmo a corticoterapia, os níveis de PSP podem ser alterados⁸⁷, necessitando de pontos de corte específicos para a detecção de infecções nesses pacientes.⁸⁸

Devemos lembrar dos cuidados específicos no momento da coleta da amostra e de seu armazenamento padronizado, evitando a agitação do frasco (que induz a agregação de CD14 solúvel - sCD14) e consequente aumento artificial de seus níveis.^{89,90} Contudo, o uso de anticorpo anti-CD14 impede tal alteração.⁹⁰

Talvez seja a limitação associada a redução na função renal a que seja mais abordada na atual revisão. O valor da PSP como indicador confiável para a sepse em pacientes portadores de LRA tem sido questionado, e diferentes abordagens temáticas serão tratadas adiante nesse texto, no item 2.6. Análise temática.

3.2 CONSENSOS E DIRETRIZES DE SEPSE

A sepse é uma síndrome clínica definida por uma constelação de sinais, sintomas, anormalidades laboratoriais e distúrbios fisiopatológicos.²⁷ Na tentativa de estabelecer precoce e uniformemente seu diagnóstico, sociedades médicas e científicas têm estabelecido o uso de critérios para tal finalidade. Sua utilização visa antecipar o reconhecimento dessa entidade no cotidiano da prática médica, assim como padronizar características que tornarão indivíduos elegíveis para determinadas ações terapêuticas.⁹¹

No entanto, o uso dos critérios clínicos e laboratoriais estabelecidos tem sido contestado em cenários clínicos distintos. Se, por um lado, a utilização desses critérios diagnósticos, quando aplicada a pacientes internados com infecções não complicadas, pareceria exagerada ou inaplicável (quando tal classificação não faria sentido clínico, revelando baixa especificidade), por outro lado, poderia ser insuficiente para o diagnóstico em indivíduos com quadros clínicos menos exuberantes (resultado da baixa sensibilidade).²⁷

Por esses e outros motivos, tais critérios diagnósticos têm sido periodicamente revisados, buscando seu aperfeiçoamento como ferramenta diagnóstica. Abaixo, serão sumarizados alguns dos consensos mundiais sobre sepse, descritas suas características e critérios clínico-laboratoriais.

3.2.1 Sepsis-1 e Sepsis-2

O consenso original acerca das definições sobre sepse foi estabelecido após reunião entre o *American College of Chest Physicians* e a *Society of Critical Care Medicine*, publicadas em 1992.⁹² Nele, a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS, do inglês, *systemic inflammatory response syndrome*) foi proposta para descrever processos inflamatórios que acompanham condições clínicas e diferentes etiologias; quando é resultado de processo infeccioso confirmado, denominava-se sepse (Figura 3).⁹² Assim sendo, o diagnóstico da SIRS e da sepse baseavam-se, ambos, na presença de dois ou mais critérios clínico-laboratoriais, descritos na Figura 4.

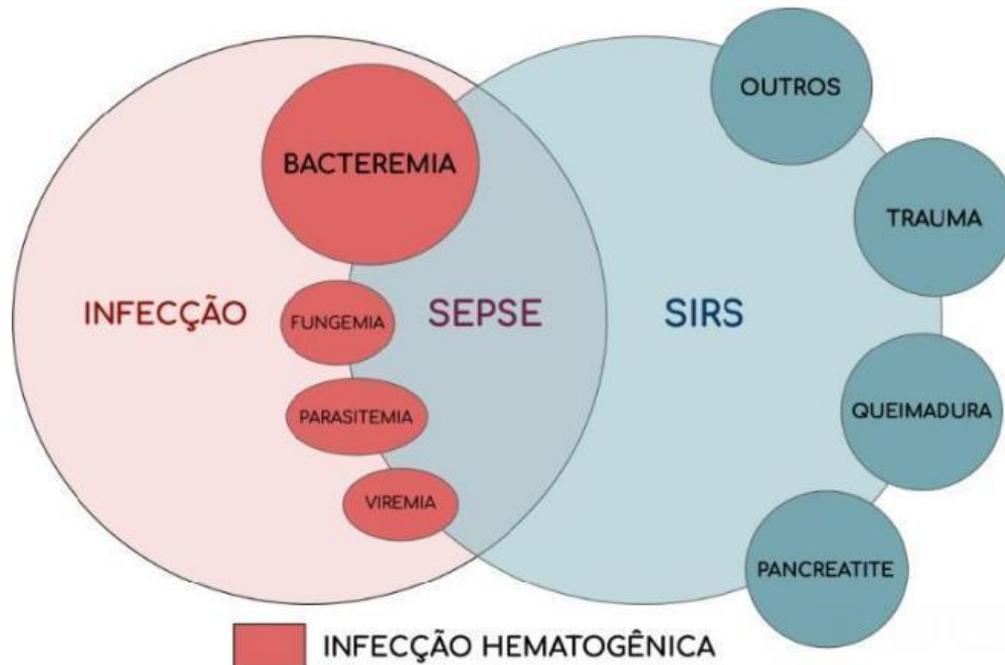


Figura 3 – A inter-relação entre a resposta inflamatória sistêmica, sepse e infecção
Fonte: Adaptado de Bone et al., 1992⁹²

Além de introduzir algumas nomenclaturas, como sepse grave (quando associava-se disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão), hipotensão induzida por sepse (se houver pressão arterial sistólica abaixo de 90 mmHg ou redução maior ou igual a 40 mmHg do estado basal sem outra causa para a hipotensão), deu importante destaque à disfunção orgânica sistêmica múltipla (MODS, do inglês *multiple organ dysfunction syndrome*)⁹², processo de falência fisiológica progressiva de vários sistemas orgânicos interdependentes. Essa última definição fez-se necessária pela heterogeneidade com a qual a literatura a descrevia, assim como pelo seu caráter dinâmico, que exige reconhecimento precoce.⁹²

As definições de sepse e choque séptico foram revisadas em 2001 para incorporar os valores limiares para danos a órgãos. A conferência que produziu o novo consenso, conhecido como SEPSIS-2, não fez uma revisão correspondente à definição de sepse. Propuseram descrevê-la como uma síndrome clínica combinada com lesão orgânica, mas mantendo os antigos critérios diagnósticos (Quadro 1). Tais similaridades justificam a confusão para diagnosticar "sepse" pelos novos critérios ou "sepse grave" pelos antigos critérios diagnósticos.⁹³

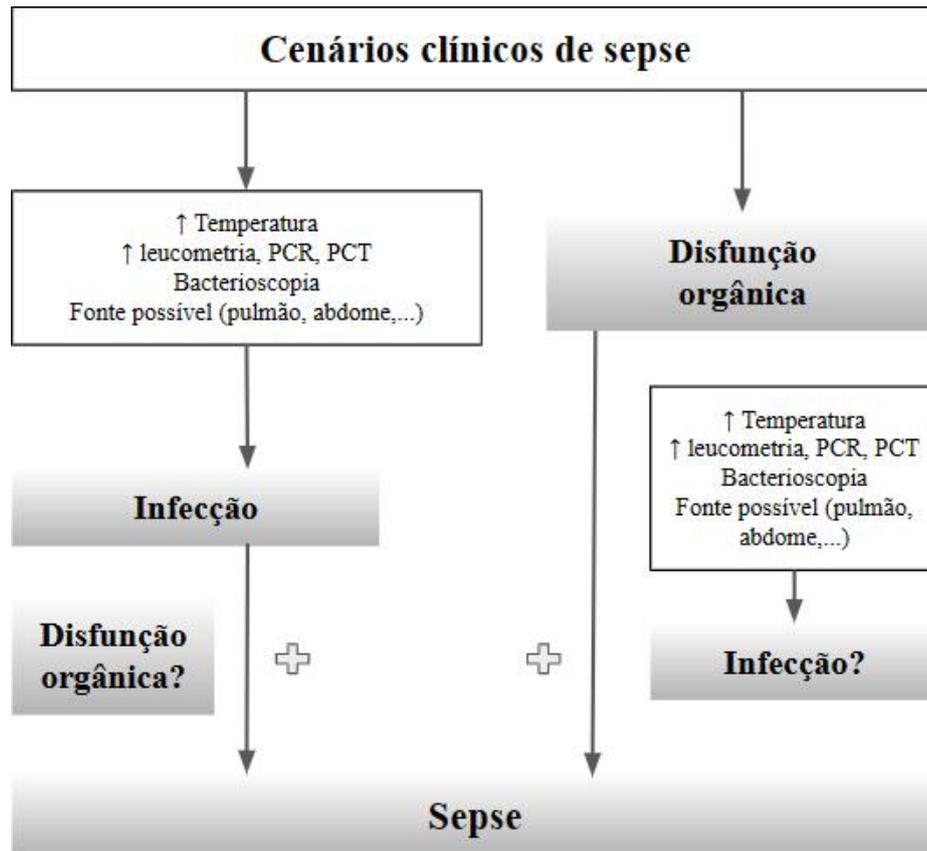


Figura 4 – Cenários clínicos da sepse
Fonte: Adaptado de Gül et al., 2017⁹³

As diretrizes de tratamento para sepse e choque séptico permitiram o lançamento de campanhas de conscientização sobre o tema, conhecidas como *Surviving Sepsis Campaign* (SSC), produzindo uma diminuição acentuada das taxas de mortalidade. Lançadas em 2004, também são revisadas periodicamente (2008, 2012, 2016, 2021).⁹⁴⁻⁹⁷ Apesar de muito importantes, não serão abordadas neste estudo.

3.2.2 Sepsis-3

A nova definição é baseada em revisões sistemáticas, uma metanálise, um estudo Delphi entre o grupo de consenso e grandes estudos de coorte retrospectivos.³⁷ Nela, buscou-se conscientizar e incentivar a avaliação adicional de pacientes com risco conhecido de sepse. Pela primeira vez, o consenso baseou-se nos dados disponíveis, e não na opinião de especialistas.⁹⁸

A sepse foi definida como “disfunção orgânica ameaçadora da vida, causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção” (consenso SEPSIS-3).³⁷ Por sua vez, a disfunção orgânica é representada por um aumento de dois ou mais pontos no escore SOFA

(*Sequential Organ Failure Assessment*, Quadro 1), cujos elementos constituintes são dados de monitorização respiratória e hemodinâmica, doses de medicações vasopressoras e inopressoras, dados do estado neurológico, informações de exames laboratoriais.⁹⁹ Desse modo, o diagnóstico atual baseia-se em critérios fisiológicos e na suspeita de uma fonte de infecção, usando história clínica, exame físico, estudos laboratoriais e estudos de imagem.^{100,101}

De forma prática, podemos sumarizar os consensos SEPSIS-1 (e 2) e SEPSIS-3 do seguinte modo: SEPSIS 1 e 2: ≥ 2 critérios da síndrome da resposta inflamatória sistêmica + infecção), SEPSIS-3 (pré-triagem por *quick Sequential Organ Failure Assessment* [qSOFA] de ≥ 2 de 3 critérios, seguido pela alteração da pontuação completa [escore SOFA] ≥ 2 + infecção) (Tabela 1). Ou seja, enquanto os critérios do SEPSIS 1 e 2 dependem da presença de infecção presumida ou documentada, associada a alterações inflamatórias traduzidas pelos achados de SIRS, os do SEPSIS 3 derivam da disfunção orgânica decorrente da infecção, revelados pelo agravamento no escore SOFA.¹⁰²

Quadro 1 – Definições e critérios diagnósticos de sepse, sepse grave e choque séptico conforme as diretrizes sepsis-1, 2 e 3

Definições/Critérios	Sepsis-3 (2016)	Sepsis-2 (2001)	Sepsis-1 (1992)
Sepse	Disfunção orgânica ameaçadora da vida, causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção	Inalterado	Resposta sistêmica a presença de infecção com mudança para dois ou mais critérios de SIRS: * Temperatura > 38,3 °C ou < 36 °C * Frequência cardíaca > 90 * Frequência respiratória > 20 ou PaCO ₂ < 32 mmHg * Leucometria > 12000 ou > 4000 células/mm ³ , ou > 10% formas imaturas
Sepse grave	Eliminado	Inalterado	Sepse com disfunção orgânica, hiperfusão ou hipotensão. Hipoperfusão ou anormalidades perfusionais incluem mas não se limitam a acidose láctica, oligúria ou alteração aguda do estado mental
Choque séptico	Sepse com anormalidades circulatórias ou celulares/metabólicas subjacentes suficientemente graves para aumentar substancialmente a mortalidade	Inalterado	Sepse com hipotensão, apesar da ressuscitação adequada com fluidos juntamente com anormalidades perfusionais que podem incluir, mas não estão limitadas a, acidose láctica, oligúria ou alteração aguda do estado mental. Pacientes em uso de inotrópicos ou vasopressores podem não estar hipotensos no momento em que as anormalidades perfusionais são percebidas

Fonte: Arquivo pessoal do autor

A sepse é o resultado de uma infecção, abrangendo a resposta a esse insulto e a disfunção orgânica resultante. Como sua nova definição inclui pacientes com disfunção orgânica e risco aumentado de mortalidade, o termo sepse grave foi removido de SEPSIS-3.

Podemos apontar algumas vantagens obtidas pelo novo consenso. A reconceituação promoveu um olhar mais abrangente sobre a fisiopatologia da sepse, considerando que tanto a inflamação quanto a imunossupressão fazem parte da “resposta desregulada do hospedeiro”.⁹⁸ Além disso, a utilização da variação do escore SOFA leva em consideração disfunções crônicas prévias, sendo preferível à utilização do escore propriamente dito.⁹⁸ Os critérios de SIRS, pouco sensíveis^{93,103} e pouco específicos^{93,104}, são prescindíveis para o diagnóstico de

sepse, tendo sido desvinculados. Outra importante evolução diz respeito à nova conceituação de choque séptico, que contemplou a disóxia celular, tornando-a mais adequada e abrangente.

No entanto, a análise de seus critérios diagnósticos modificados despertou muitas críticas da comunidade médica e científica. Alguns pontos merecem destaque:¹⁰⁰

1. O escore SOFA, sistema de pontuação usado para determinar a acuidade e a velocidade da disfunção orgânica relacionada à sepse⁹³, com variação de 0 a 24 pontos. Calcula morbidade ao invés de mortalidade⁹³, e foi utilizado para comprovar a falência orgânica de que trata a definição, precisa ter uma variação maior ou igual a dois pontos; assume-se que a pontuação anterior seja zero, exceto se houver disfunção aguda ou crônica previamente documentada.¹⁰⁰
2. O instrumento qSOFA (*quick* SOFA), sucedâneo do SOFA em cenários externos à UTI (devido à complexidade deste último)⁹³, carece de validação clínica^{98,100}; além disso, afirma que critérios de suspeita e identificação diferentes serão utilizados a depender de o paciente estar ou não na UTI, mesmo tendo apresentação clínica semelhante.¹⁰⁰ O modelo estatístico utilizado para selecionar o ponto de corte de dois pontos para o instrumento qSOFA tinha como objetivo prever o risco de óbito e permanência na UTI superior a 3 dias. No entanto, foi sugerido pelos autores como ferramenta de triagem para diagnóstico precoce de sepse.⁹⁸
3. O lactato foi excluído como marcador do choque séptico, desvalorizando a hiperlactatemia isolada na fase aguda de infecção como uma disfunção orgânica metabólica.⁹⁸
4. Com a supressão da classificação sepse grave, quadros tão díspares quanto falência orgânica sem hipotensão nem lactato elevado, hipotensão arterial com vasopressores e lactato normal (choque vasoplégico), e de lactato elevado sem hipotensão (choque séptico), são compreendidos sob mesma nomenclatura sepse, e considerados equivalentes.
5. O choque séptico necessita da existência cumulativa de hipotensão arterial, definida pelo uso de vasopressores e lactacidemia elevada (>18mg/dL), apesar de adequada reposição volêmica.¹⁰⁰ Anteriormente, essa era a definição de choque com disóxia tecidual, uma subdivisão do choque séptico, com diferente expressão fenotípica e maior mortalidade.¹⁰⁰ No entanto, a presença isolada de qualquer uma das variáveis é fator independente de risco de óbito.⁹⁸ Como consequência, locais onde a lactatemia não possa ser determinada (locais com baixos recursos), não conseguirão fazer o diagnóstico de choque séptico.⁹⁸

6. A metodologia utilizada no estudo de onde derivaram as definições. Foram analisados retrospectivamente bases de dados hospitalares estadunidenses e alemãs, na tentativa de identificar os critérios clínicos e laboratoriais presentes nos doentes com suspeita de infecção que melhor se correlacionavam com a mortalidade.¹⁰⁰
7. Os países não desenvolvidos ou em desenvolvimento, com as peculiaridades demográficas, microbiológicas e clínicas próprias às suas populações, não tiveram seus dados estimados; além disso, a medida do lactato não é amplamente utilizada por esses países. Ambas as condições limitam o uso das bases de dados, provenientes de hospitais americanos e alemães (conforme citamos no item 5).⁹³

Apesar dos novos critérios diagnósticos, o reconhecimento precoce de sepse em pacientes sem choque ou infecção óbvia com inflamação sistêmica continua sendo o problema mais desafiador.¹⁰⁵

Na prática, existe estudo que aponta a superioridade do SEPSIS 3 como preditor de mortalidade (ou seja, na identificação de indivíduos com maior risco de morte) quando comparado aos consensos que o antecederam, sendo sua definição considerada mais rigorosa.¹⁰² No entanto, o trabalho conduzido por Raith e colaboradores, com uma amostra muito superior àquela analisada por Poutsiaka et al.¹⁰², não demonstrou diferenças entre as definições no tocante à acurácia prognóstica intra-hospitalar.¹⁰⁶ Há, ainda, autores que consideram comparação dos critérios pouco frutífera, por representarem fenótipos discordantes, sugerindo como ideal para discriminar o risco de óbito o modelo que abranja ambos.¹⁰⁷

Tabela 1 – Escore SOFA

Parâmetros	Escore SOFA				
	0	1	2	3	4
PaO₂/FiO₂ (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200	< 100
PAM (mmHg) e dose de catecolamina	≥ 70	< 70	Dopa < 5 Dobuta	Dopa 5,1-15/Epi ≤ 0,1 Nor ≤ 0,1	Dopa > 15/Epi > 0,1 Nor > 0,1
Plaquetas (x 10³/μL)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Bilirrubina (mg/dL)	< 1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	≥ 12
Escala de coma Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Creatina (mg/dL)	< 1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9	≥ 5
Débito urinário (mg/dL)				< 500	< 200

Fonte: Adaptado de Esposito et al., 2017⁹⁹

3.3 HEMODIÁLISE

3.3.1 Conceito

A hemodiálise é uma das formas de terapia renal substitutiva (TRS), utilizada em pacientes que atingem o estágio terminal de doença renal (DRET). Seu uso tem crescido rapidamente em diversos países, devido a disponibilidade desse tratamento e também ao envelhecimento da população.¹⁰⁸

3.3.2 Componentes

O aparato hemodialítico é composto por dois circuitos, um contendo o sangue e o outro, a solução de diálise, que se encontram no dialisador. O circuito sanguíneo contém as vias de influxo e efluxo (de onde o sangue sai e retorna ao paciente, respectivamente),

entremeadas com conexões e monitores, usados para a infusão de solução salina e heparina, para medir pressões e detectar a entrada de ar (Figura 5).¹⁰⁹

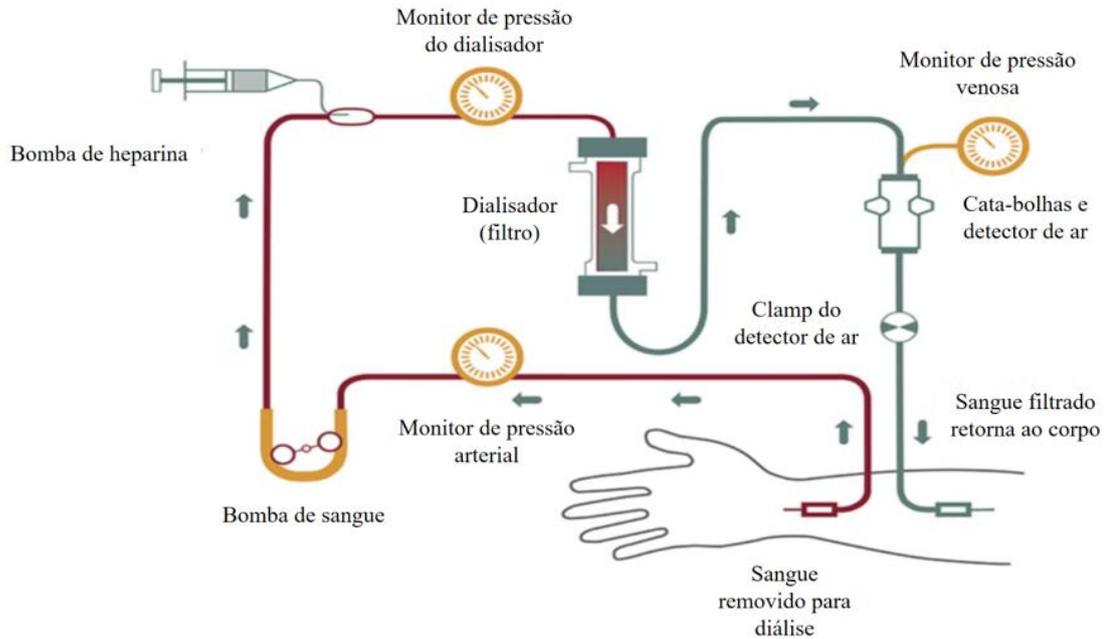


Figura 5 – Componentes da hemodiálise

Fonte: Adaptado de National Kidney Foundation¹¹⁰

A partir da mistura da água ultrapura as soluções concentradas de dialisato, é obtido o dialisato, que será bombeado para seu compartimento no dialisador. Lá, sob temperatura e concentração monitorizadas, fará contato com o sangue através da membrana semipermeável.

3.3.2.1 Circuito sanguíneo

Percorrendo o circuito, após receber o sangue proveniente do paciente, a via de influxo conduzirá ao segmento pré-bomba. Esse vai conter conexão para coleta de amostras, conexão para infusão do prime e retrolavagem do conteúdo do compartimento sanguíneo (após o término da HD) e monitor de pressão. O mencionado segmento é mantido sob pressão negativa, sendo essa medida função da taxa de fluxo e viscosidade sanguínea, calibre e comprimento do cateter ou agulha posicionada no lúmen da veia (e do seu bom funcionamento). Se houver qualquer defeito no circuito desta seção, podem se originar bolhas de ar, levando a prejuízo no processo ou coagulação do circuito.¹⁰⁹ Alarmes informam se a pressão divergir dos valores estabelecidos, excedendo o limite superior (em caso de desconexão do circuito), ou o inferior (bloqueio do circuito por dobramento ou coágulo).

O segmento da bomba de rolete vem a seguir, determinando o débito, em função do volume do segmento ($\pi \times \text{raio}^2 \times \text{comprimento}$) e da frequência de rotação (rotações por minuto - rpm).

Ainda na via de influxo, o segmento pós-bomba contém uma conexão para infusão de heparina (infundida continuamente durante o procedimento), além de monitor de pressão (sempre positiva, dependente da taxa de fluxo e viscosidade sanguínea, e resistência a jusante - no dialisador e além desse).¹⁰⁹

Após percorrer esse circuito, o sangue chega a via de efluxo, que o conduzirá de volta ao paciente, devidamente processado e livre de impurezas. Nela, encontram-se o monitor de pressão e o detector de bolhas de ar; o primeiro detectaria alterações na pressão, determinados, por exemplo, por coágulos ou desconexões no sistema. O segundo atua como dispositivo de segurança, capturando bolhas de ar que adentrem o circuito, antes de o sangue retornar ao paciente.¹⁰⁹

3.3.2.2 Circuito de fluido dialítico

A pureza da água utilizada na HD é garantida através de um sistema autônomo de purificação de água. A água para o uso deve ser aquecida entre 35-38°C e degaseificada. A solução dialítica é obtida a partir da mistura de soluções eletrolíticas concentradas e água ultrapura, pelo chamado sistema de proporção.¹⁰⁹ Tal combinação promove solução cuja condutibilidade é controlada, sendo mantida entre 12-16 miliSiemens/cm. Qualquer incorreção é detectada pelo sensor, que emite alarme e envia a solução para drenagem, através da válvula de *bypass*, protegendo o paciente.

O dialisato atravessa o dialisador, ganhando o circuito de efluxo, onde se encontra o detector de vazamento. Nesse segmento, há também o monitor de pressão do dialisato efluente, utilizado para estimar a taxa de ultrafiltração (calculando-se a pressão transmembrana do dialisador - PTM). No entanto, equipamentos mais modernos utilizam métodos volumétricos de medida, cuja precisão supera o anterior.

A solução de bicarbonato pode ser ofertada de modo ajustável, normalmente entre 20 e 40 mEq/L. Sua concentração é estimada a partir da condutividade da solução, sem incluir outras bases (como o acetato e o citrato), tornando o cálculo impreciso. No intuito de estabilizar a oferta de sódio pela solução de bicarbonato, sempre que essa é alterada, ocorre uma mudança na oferta da solução ácida concentrada, podendo levar a pequenas desequilíbrios nos eletrólitos contidos nessa última (cálcio, magnésio e potássio). Também é

possível monitorizar a concentração de substâncias de baixo peso molecular, no dialisato que deixa o dialisador, refletindo alterações na concentração sanguínea de uréia, podendo ser base para cálculo do Kt/V .¹⁰⁹

3.3.2.3 Água para diálise

A água utilizada durante a HD é alta (90 a 190 litros / sessão), e sua qualidade é garantida através de 3 diferentes fases: a fase de pré-tratamento, onde são eliminadas partículas em suspensão, as substâncias orgânicas e diminuídos os cátions, através de descalcificador, filtro de carvão ativado e microfiltro; a de tratamento, eliminando compostos químicos e contaminantes bacterianos (osmose reversa); e a de pós-tratamento, garantindo a distribuição de água pelo circuito, evitando a estagnação e contaminação.¹¹¹ Foram estabelecidos padrões para limite de contaminantes biológicos, ≤ 100 unidades formadoras de colônia (CFU)/mililitro, e $\leq 0,25$ unidades de endotoxina (EU)/mililitro. A partir dessas medidas, surge o conceito de água ultrapura, definida pela presença de ≤ 10 CFU/mililitro, e $\leq 0,03$ EU/mililitro (além de aspectos de resistividade, condutividade), que deve ser o padrão para utilização na HD.¹¹¹ Essa é a regra utilizada no Brasil, conforme estabelecido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.¹¹²

3.3.2.4 Hemodialisador

O hemodialisador é considerado o elemento principal da hemodiálise, onde ocorre a troca de substâncias entre o sangue e a solução de diálise. O sangue flui por uma câmara, após entrar por uma das extremidades do dispositivo, alcançando milhares de capilares, fazendo em contato com a solução de diálise que flui pela face externa desses capilares, em sentido oposto. Então, atinge a outra extremidade, onde será direcionado para retornar ao paciente.

Constituído por vários elementos, o hemodialisador tem na membrana o item fundamental. Atualmente, as membranas são manufaturadas a partir de polímeros sintéticos, entre os quais a polissulfona, polietersulfona, poliacrilonitrila, poliamida e polimetilmetacrilato. A biocompatibilidade desses materiais e a capacidade de fornecer altos fluxos, permitiu que essas membranas sintéticas substituíssem as antigas, produzidas em celulose.¹⁰⁹ Essas últimas sofreram adaptações de sua estrutura, com substituição do grupo hidroxila por acetato, diacetato ou triacetato, tornando-as mais biocompatíveis.¹⁰⁹ Dessa forma, alterações nas proporções dos polímeros durante sua manufatura (influenciando a

distribuição dos tamanhos dos poros) ou ajustes na sua espessura, propicia diferentes permeabilidades aos solutos e água.¹⁰⁹ Os poros tem seu tamanho e arranjo definidos por nanotecnologia, determinando sua capacidade de remoção de moléculas do sangue e técnica de HD a ser empregada.¹¹³

A eficiência do dialisador é definida pela capacidade de remover solutos de baixo peso molecular, como a uréia. Tal característica é função da área de superfície da membrana e de sua permeabilidade à uréia.

Uma importante propriedade técnica relacionada ao hemodialisador é o coeficiente de ultrafiltração (Kuf), que diz respeito ao volume de água plasmática filtrada em mililitros por hora para cada mmHg de PTM¹⁰⁹, e depende do número de poros dos capilares.¹¹³ Essa informação, associada a capacidade de clearance de moléculas grandes, classifica os hemodialisadores como de alto ou baixo fluxo.¹⁰⁹ Aqueles com coeficiente inferior a 8 ml/h/mmHg são considerados de baixo fluxo, e aqueles com Kuf superior a 20 ml/h/mmHg, de alto fluxo; entre esses valores estão os intermediários.

O coeficiente de peneiração (*sieving coefficient*, SC) é outra importante característica, e é definido como a fração de uma molécula presente no sangue que será encontrada no ultrafiltrado; deve ser alta para moléculas de tamanho médio, sem perda significativa de albumina (SC menor que 0,01).¹¹³

O volume de priming informa o volume necessário para preencher o dialisador, em torno de 60 a 120 ml. Esse dado é muito importante quando consideramos pacientes pediátricos ou adultos muito pequenos.¹⁰⁹

A esterilização do hemodialisador é obtida a partir de quatro métodos: feixe de elétrons, irradiação γ , autoclave a vapor ou gás óxido de etileno. A ocorrência de reações anafiláticas durante a hemodiálise em pacientes alérgicos ao óxido de etileno, ainda que rara, motivou seu desuso.¹⁰⁹

O aspecto visual do dialisador ao final do tratamento pode ser um indicador da heparinização do sistema extracorpóreo, repercutindo sobre os resultados da hemodiálise¹¹⁴, já que a manutenção da permeabilidade do circuito é pré-requisito para um ótimo funcionamento. A presença de coágulos no circuito extracorpóreo foi o critério mais frequentemente utilizado para ajuste de drogas anticoagulantes, em 88,2% das unidades avaliadas, em pesquisa conduzida na Espanha.¹¹⁵

O reuso de dialisadores refere-se ao uso de um mesmo dispositivo múltiplas vezes pelo mesmo paciente, após reprocessamento. A seu favor pesam a redução de custos e do lixo hospitalar, melhora da biocompatibilidade membrana-sangue (particularmente das membranas

de celulose), e reduzir a síndrome de “primeiro uso” (associada ao uso de dialisadores esterilizados em óxido de etileno)¹¹⁶; contra o reprocessamento, a tendência à infecção de corrente sanguínea, reações pirogênicas, exposição crônica aos agentes germicidas (formaldeído, ácido peracético, glutaraldeído).

A segurança dessa prática é motivo de debate há mais de 30 anos, e foram criados protocolos para uniformizar e garantir a qualidade no processamento desse material.^{117,118} As análises feitas por revisões sistemáticas não mostrou conclusivamente que a reutilização do dialisador estava associada a piores resultados, comparada ao uso único.¹¹⁹ Portanto, é considerada segura e custo-efetiva, sendo o método de eleição em países com recursos limitados¹²⁰, sem prejuízo da eficiência do tratamento.

3.3.3 Heparina

O uso da heparina objetiva a manutenção da patência do circuito extracorpóreo, prevenindo a formação de coágulos, induzida pelo contato do sangue com o material inerte. A dosagem inadequada, se insuficiente, pode prejudicar a eficiência da HD e reduzir a vida útil do circuito; se excessiva, aumenta as chances de sangramento.¹²¹ Cabe destacar que distúrbios complexos de coagulação são encontrados na DRC, e a HD, através da remoção de toxinas urêmicas, reduz a tendência ao sangramento. Nesse complexo cenário clínico, é necessário encontrar o equilíbrio.

Infelizmente, não há consenso entre as sociedades mundiais de Nefrologia para o tipo de heparina ou a dose ideal. Portanto, a prática clínica evidencia uma ampla variedade de decisões terapêuticas locais, baseadas empiricamente, sendo tomadas em relação ao uso de anticoagulante em pacientes em HD.¹²² Algumas entidades, como a British Renal Association, advogam pelo uso da heparina não fracionada (HNF) como padrão.¹²³ Outras, como a sociedade européia, em seu consenso European Best Practice Guidelines, orientam o uso da heparina de baixo peso molecular (HBPM) para anticoagulação na HD.¹²⁴

A HNF é o tipo mais utilizado, apesar do risco mais elevado de coagulação insuficiente ou excessiva. Isso ocorre por não ser uma molécula única, mas uma mescla molecular de mucopolissacarídeos, com peso variando entre 3 e 30 kDa, carregadas negativamente.¹²⁵ Devido a essa variabilidade, a HNF pode ligar-se covalentemente a antitrombina III (AT III) através de uma sequência de pentassacarídeos, ou eletrostaticamente, propriedade restrita as moléculas maiores de 18 unidades de polissacarídeos repetidas (que não possuem a sequência de pentassacarídeos).¹²⁵

A carga negativa dos componentes é a base do teste farmacológico, e a atividade anticoagulante, presumidamente, correlaciona-se a essa carga.¹²⁵ Essa característica também é responsável pela adesividade ao circuito extracorpóreo¹²⁵, hemodialisador, proteínas plasmáticas, monócitos, leucócitos e endotélio.¹²⁶ As preparações demonstram efeito anticoagulante similar, sejam oriundos de intestino porcino ou bovino.¹²⁵

A HBPM é derivada da HNF e, devido a sua baixa ligação a proteínas plasmáticas, seu efeito é mais confiável e previsível.¹²⁵ Além disso, sua denominação deriva da eliminação de moléculas de alto peso molecular, podendo não ser longa o suficiente para se ligar a antitrombina (AT) e a trombina, tendo menor efeito sobre essa. Seu efeito primário é prevenir a ativação do fator X. Ela não é eliminada pela heparinase endotelial e depende da excreção renal, estando sua meia-vida muito aumentada nos quadros de insuficiência.¹²⁷ Comparativamente a HNF, apresenta uma dosagem mais simples (bolus único antes da HD).

Atualmente, as medições do tempo parcial de tromboplastina ativada (aPTT) e anti-Xa são usadas para monitorar a HNF e a HBPM durante a HD. Contudo, a dosagem de anti-Xa é demorada e cara, inviabilizando seu uso rotineiro em muitos centros.¹²⁴ Além disso, a adequação dessa prática é questionada em alguns estudos, quer para o monitoramento da ação anticoagulante das heparinas de baixo peso molecular (HBPM)¹²⁸, quer devido a não adequação para monitorar o efeito anticoagulante durante as sessões de HD, pois requer um atraso na determinação do resultado.¹²⁴

É importante lembrar que a heparina, seja ela não fracionada ou de baixo peso molecular, tem muitos de seus efeitos mediados pela liberação de citocina.¹²⁹ Essas últimas, por sua vez, desempenham um papel importante na patogênese de muitos sinais, sintomas e complicações da DRET.¹²⁹ A HD realizada sem heparina (utilizando membranas especiais) reduziu o nível de citocinas pró-inflamatórias e contribuiu para a melhora da função endotelial.¹²⁹

3.3.4 Biocompatibilidade

O termo "biocompatível" refere-se à "capacidade de um material / solução de existir em contato com o corpo humano sem causar uma resposta (inadequada) do hospedeiro".¹³⁰ Na terapia hemodialítica, vários atores são responsáveis pelas complexas reações de incompatibilidade por parte do organismo: a membrana do hemodialisador talvez seja o componente mais incompatível, tendo o sistema complemento como mediador de reações

adversas.¹³¹ A inflamação traz efeitos negativos com relevante impacto no desfecho clínico dos indivíduos dependentes da hemodiálise, e será abordada abaixo.

3.3.5 Inflamação

A inflamação é reconhecida como parte da DRET desde o final da década de 90 e, atualmente, é aceita como fator de risco bem estabelecido para esses indivíduos.¹³² Contudo, além da inflamação própria da condição patológica do paciente, evidências mostram a contribuição da terapêutica hemodialítica na etiopatogênese de diversos agravos precipitados pela inflamação crônica.

A microinflamação – definida como estado de inflamação de baixa intensidade, crônica e persistente, caracterizada por elevação discreta de citocinas inflamatórias^{133,134} – está presente em praticamente todos os pacientes em hemodiálise¹²⁹, e é causada pela uremia, uso de medicamentos, e pela HD e suas complicações.¹²⁹ Tal fenômeno se correlaciona com aterosmatose, estresse oxidativo, desnutrição, anemia, resistência à eritropoetina e mortalidade.¹³⁵⁻¹³⁷

Desde a “hipótese das interleucinas”, formulada por Henderson et al. (1983)¹³⁸, o envolvimento de vias inflamatórias vem sendo associado ao processo hemodialítico. A hipótese central era que a IL-1 liberada por monócitos seria o evento fisiopatológico central, responsável por alterações hemodinâmicas sintomáticas. Posteriormente, essa denominação foi modificada para “hipótese das monocinas”, considerando que a ativação monocitária (após contato com a membrana do hemodialisador) pela fração C5a do complemento, produziria a liberação de IL-1 e TNF.¹³⁹ Desde então, muitos aspectos têm sido explorados neste tópico: a ocorrência de dosagem diferencial de IL-1 β e TNF α , dependendo da biocompatibilidade de membranas de diferentes tratamentos extracorpóreos (HD vs HDF).¹⁴⁰

As moléculas de adesão ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) e VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), e a quimiotática MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), expressas pelas células endoteliais, e estimuladas pelas citocinas, também encontram-se aumentadas após a HD. É reconhecido o papel dessas moléculas na inflamação, e patogênese da dislipidemia e doença cardiovascular aterosclerótica, importante causa de morbimortalidade nos pacientes hemodialíticos.¹⁴¹

O sistema do complemento é ativado durante a HD, um efeito indesejado conhecido há mais de 40 anos.¹⁴² É um importante mediador da incompatibilidade porque pode discriminar entre moléculas pertencentes ou não ao organismo.¹⁴³ Ele tem vários mecanismos pelos quais

pode ser ativado: indiretamente, através de (1) ligação da imunoglobulina G (IgG) ao biomaterial iniciando a via clássica; (2) ativação da via da lectina por estruturas de carboidratos ou compostos acetilados; ou (3) ativação da via alternativa por superfícies alteradas, por exemplo, biomateriais revestidos com proteínas plasmáticas.¹³¹ Apesar de os mecanismos envolvidos não serem completamente compreendidos¹⁴⁴, sabemos que a geração de C3a e C5a durante a HD promove o recrutamento e a ativação de leucócitos, resultando na liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral- α , MCP-1, e IFN- γ).¹³¹ O sistema de complemento também comunica-se com o de coagulação, levando à expressão de fator tecidual e fator estimulador de colônias de granulócitos nos polimorfonucleares, conduzindo os pacientes em HD para um estado pró-coagulativo.¹⁴⁵ Além disso, complicações a longo prazo da diálise, como infecção, fibrose e eventos cardiovasculares, estão ligadas a ativação desse sistema.¹³¹

A escolha do método dialítico também exerce influência sobre a inflamação. A hemodiafiltração pode diminuir a atividade inflamatória (representada pelos níveis de proteína C reativa e IL-6) através do clearance adicional de moléculas médias por convecção, comparadas com a HD de baixo fluxo (baixa permeabilidade).¹⁴⁶

A exposição crônica a uma baixa carga de contaminação biológica durante a terapia dialítica, causa um estado de inflamação crônica.¹¹¹ Nesse tocante, a qualidade da água utilizada no processo é fundamental (e foi discutido no tópico Hemodiálise). Isso ocorre porque a baixa contaminação, apesar de ser menos evidente clinicamente, não é menos danosa, pois leva a um estado de inflamação crônica de baixa intensidade (microinflamação), acima descrita.

Do ponto de vista prognóstico, existe uma correlação inversa bem definida entre a inflamação e a taxa de filtração glomerular (TFG)¹³², assim como entre os níveis de citocinas pró-inflamatórias e a redução de sobrevida.¹⁴⁷ Pacientes dialíticos hipoalbuminêmicos tem uma mortalidade elevada, parcialmente atribuída à inflamação, e não à desnutrição, tradicionalmente responsabilizada por esse desfecho.¹⁴⁸

3.3.6 Periodicidade das sessões

A frequência atualmente aceita para a periodicidade de sessões de hemodiálise é de três vezes por semana. Esse processo, ao contrário de intuitivo, é resultado de um aprimoramento gradual.¹⁴⁹ Seguindo a linha de acontecimentos da Universidade de Washington, bastante representativa do cenário da época, o início da terapia hemodialítica na

década de 1960, elucidou aspectos sobre a periodicidade ideal das sessões; assim sendo, a proposta inicial de 20 a 24 horas de diálise uma vez a cada 5 a 7 dias associou-se a várias manifestações, incluindo letargia, prurido, náusea e vômito, sintomas apresentados por pacientes urêmicos sub-dialisados.¹⁵⁰ Por esse motivo, ao final de 1962, a maioria os pacientes eram submetidos a diálise duas vezes por semana durante 23 a 16 horas por sessão.¹⁵¹ A evolução para três sessões semanais de 8 a 10 horas se estabeleceu com o programa domiciliar de hemodiálise da mencionada universidade, com bons resultados sobre o bem-estar e minimizando os sintomas.¹⁴⁹

Em recente revisão sistemática o assunto periodicidade das sessões demonstrou que sessões de diálise mais frequentes não resultam em melhora dos resultados clínicos em comparação com a rotina convencional, três vezes por semana.¹⁵²

Apesar de bem estabelecido, o regime de três sessões semanais pode ser modificado para apenas duas, em cenários de recursos limitados, objetivando redução de custos e ampliação do acesso a terapia substitutiva renal.¹⁵³ Os resultados do Estudo de Padrões Práticos e Resultados de Diálise (Dialysis outcomes and Practice Patterns Study, DOPPS) da China, não revelaram maior mortalidade nem menor qualidade de vida com tratamento duas vezes por semana, mesmo em pacientes com débito urinário inferior a 200 mL/dia e em diálise por uma média superior a 3 anos.¹⁵⁴ A recomendação atual é que duas sessões por semana seja restrito a pacientes com uma depuração residual de uréia de 0,2 ml/minuto.¹⁵⁵

Outra questão relevante é o regime inicial de HD, em pacientes que começarão tal terapêutica. Alguns centros adotam, inicialmente, a frequência de duas sessões semanais, evoluindo, posteriormente, para o regime convencional (três sessões diárias, com duração de 4 horas). Outras equipes advogam que a escolha do último, desde o início da terapêutica, teria melhores resultados.¹⁵⁶ Embasando tal teoria, sabemos existir um incremento de mortalidade e eventos cardiovasculares nas primeiras semanas de HD convencional, atribuída, em parte, a eficiência, fluxo e Kt/V baixos¹⁵⁷; hipoteticamente, um aumento nas sessões corrigiria tal problema. No entanto, aspectos como a preservação da função renal residual (FRR), qualidade de vida do paciente e questões econômicas devem ser apreciadas por ensaios clínicos mais robustos, orientando a tomada de decisão apropriada.¹⁵⁶

3.4 CONSENSOS E DIRETRIZES DE LESÃO RENAL AGUDA

Apesar de ser entidade reconhecida há séculos, a insuficiência renal aguda (IRA) foi descrita desse modo apenas em 1951 por Homer W. Smith, que introduziu tal nomenclatura

em seu livro *The kidney-structure and function in health and disease*. Atualmente, o consenso define a IRA como redução súbita da função renal que ocorre durante um período de 7 dias ou menos.¹⁵⁸

A IRA, atualmente denominada LRA, refere-se, então, a uma redução súbita e muitas vezes reversível da função renal, produzindo acúmulo de água, sódio e outros produtos metabólicos, resultando em outros distúrbios eletrolíticos.¹⁵⁹

É importante compreender a LRA como pertencendo a um *continuum* de eventos, que sucede uma injúria renal (de etiologia multifatorial, se estabelecendo em 48 horas), antecede a DRA. Esta, por sua vez, caso permaneça por período superior a 90 dias, será denominada DRC.¹⁶⁰ Desse modo, é inquestionável a importância do diagnóstico precoce que impeça essa nefasta evolução, dependente da padronização de conceitos e parâmetros clínicos e laboratoriais, instando a elaboração de diretrizes para suprir tal lacuna diagnóstica.

3.4.1 *Risk, injury, failure, loss, and end stage e Acute Kidney Injury Network*

Tal necessidade de uniformização de critérios diagnósticos para a IRA produziu diretriz denominada RIFLE (do inglês, *Risk, injury, failure, loss, and end stage*) em 2004, conduzida por Bellomo et al.¹⁶¹. O estadiamento era feito de acordo com a seguinte classificação: R (risco), I (lesão, em inglês *injury*), F (falência), L (perda de função, em inglês *loss*) e E (doença renal terminal, do inglês *end-stage renal disease*), sendo o único com divisão em 5 categorias.

Em 2007, nova proposta de classificação foi produzida pela AKIN (do inglês, *Acute Kidney Injury Network*)¹⁶², dividindo em três possíveis grupos a LRA, e suprimindo os estágios mais graves da classificação de RIFLE, adicionando a TRS ao estágio 3. Na nova classificação, alterações SCr e DU no período de 48 horas são levadas em consideração. É considerada de mais fácil aplicabilidade em relação ao RIFLE por eliminar a necessidade de informação sobre a creatinina basal, inclui a indicação de hemodiálise e um intervalo inferior de tempo para o diagnóstico.¹⁶³ No entanto, isso pode desvalorizar informações importantes para o diagnóstico, subestimando a incidência da LRA.¹⁶³

3.4.2 *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

A diretriz conhecida pelo acrônimo KDIGO (do inglês, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) é uma diretriz lançada em 2012, contendo recomendações para ajudar na

tomada de decisão clínica de pacientes sob risco ou com LRA já estabelecida, combinando elementos das duas classificações prévias.¹⁶⁴ Define a LRA pelo surgimento de um dos três itens: aumento na creatinina sérica $\geq 0,3\text{mg/dl}$ ($\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$) em 48 horas; aumento na creatinina sérica para $\geq 1,5$ vezes o valor basal (conhecido ou presumido nos últimos 7 dias); ou volume urinário $<0,5\text{ml/kg/h}$ por 6 horas.¹⁵⁸

Além de definir a LRA, a diretriz estabeleceu seus estágios como 1, 2 e 3, como descrito a seguir: **estágio 1**, há aumento na creatinina sérica entre 1,5-1,9 vezes o valor basal, ou aumento na creatinina sérica em $\geq 0,3\text{mg/dl}$ ($\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$), ou volume urinário $< 0,5\text{ml/kg/h}$ por 6-12 horas; **estágio 2**, há aumento na creatinina sérica entre 2-2,9 vezes o valor basal, ou volume urinário $< 0,5\text{ml/kg/h}$ por período igual ou superior a 12 horas; **estágio 3**, há aumento na creatinina sérica de 3 vezes o valor basal, ou aumento na creatinina sérica para nível igual ou superior a 4mg/dl ($\geq 353,6 \mu\text{mol/l}$), ou início de terapia de substituição renal, ou volume urinário $< 0,5\text{ml/kg/h}$ por tempo igual ou superior a 24 horas, ou anúria por tempo igual ou superior a 12 horas.

Apesar de a diretriz KDIGO permanecer como o estado da arte¹⁶⁵, e de sua fácil aplicação na prática cotidiana (por estar baseada em alterações na SCr e no DU¹⁶⁶, a diretriz simplifica uma condição complexa como a LRA sem descrevê-la em sua totalidade.¹⁶⁷ A SCr e o DU são substitutos apenas para estimativa de mudanças na TFG¹⁶⁶, com baixa sensibilidade e especificidade, respectivamente. Apesar disso, a determinação de LRA através da combinação dessas medidas mostrou-se melhor preditora de risco de TRS e permanência prolongada que a SCr apenas.¹⁶⁸ Apresenta melhores resultados para predição de mortalidade intra-hospitalar em relação ao RIFLE¹⁶⁹, representando um avanço evolutivo.

O surgimento de novas evidências científicas promoveu atualizações na diretriz, para prevenção e manejo de pacientes com LRA.¹⁶⁵ Nesse contexto, o uso diagnóstico de biomarcadores necessita de refinamento através de pesquisas dedicadas ao assunto, apesar de ser consenso na comunidade médica.¹⁶⁵

3.5 LESÃO RENAL AGUDA ASSOCIADA A SEPSE

O comprometimento da função renal em indivíduos sépticos é parte da disfunção orgânica ameaçadora à vida que consta da nova definição de sepse.³⁷ Nesse contexto, a sepse tem sido apontada como responsável por 45-70% das LRA em pacientes sépticos.¹⁷⁰

A lesão renal aguda associada a sepse é uma entidade de epidemiologia pouco conhecida¹⁷⁰, onde convergem critérios de sepse e de lesão renal aguda (LRA), conforme os consensos SEPSIS-3 e KDIGO, respectivamente, quando a LRA surge dentro do período de 7 dias do diagnóstico de sepse.¹⁷¹ Tal definição tem sido proposta devido a ausência de conceito universalmente aceito¹⁷¹ e se presta ao que buscamos em nossa pesquisa. Possui morbidade e mortalidade consideráveis, acima e além da existência isolada de sepse ou LRA.¹⁷²

A LRAAS tem sido estudada há décadas, e anteriormente denominada lesão renal aguda relacionada a sepse¹⁷³ ou induzida pela sepse.¹⁷⁴ Apesar de sua origem multifatorial ser unanimidade entre os autores, não existia concordância acerca dos agentes etiológicos. Os estudos abordavam o cenário da doença crítica, apontando possíveis origens para essa entidade, como a terapia anticoagulante, ressuscitação precoce, tratamento da hiperglicemia e abreviação do uso do suporte ventilatório.¹⁷³

A LRAAS tem fisiopatologia própria que a difere de LRA com outras etiologias; naquela, o paradigma de isquemia produzindo necrose tubular é insuficiente para responder a todos os fenômenos observados. Estudos experimentais embasam esse novo conceito, mostrando fluxo medular e cortical renal inalterados em situações sépticas hiperdinâmicas¹⁷⁵ ou na endotoxemia.¹⁷⁶

Teoria unificadora proposta por Gomez et al.¹⁷⁷ sugere origem adaptativa à resposta da célula epitelial tubular renal, promovida pelas mitocôndrias, justificando seu fenótipo clínico ímpar. Postula, portanto, que outros mecanismos tem relevância, como disfunção microvascular (associando o baixo fluxo e o estresse oxidativo tubular), regulação negativa do metabolismo tubular e reformulação das funções celulares prioritárias (estresse oxidativo, inflamação e indução de resposta adaptativa - repriorização do consumo energético, mitofagia, interrupção do ciclo celular).

Em editorial escrito por Pettilä e Bellomo em 2014¹⁷⁸, semelhantes mecanismos fisiopatológicos também foram propostos, envolvendo anormalidades no fluxo microcirculatório, inflamação, respostas adaptativas bioenergéticas celulares à lesão. Ressalta, no entanto, que existem inúmeras lacunas em nosso conhecimento sobre o assunto, apesar de diversos avanços alcançados.

A fisiopatologia foi abordada no consenso da 28ª Iniciativa de Qualidade em Doenças Agudas (ADQI) realizado em 2022.¹⁷¹ Tais particularidades envolvem inflamação sistêmica, depressão cardiovascular, imunomodulação, disfunção mitocondrial e reprogramação metabólica, atuando de modo sinérgico mas ímpar em cada pessoa, justificando sua abordagem conceitual específica.^{170,171}

3.6 ANÁLISE TEMÁTICA

3.6.1 Cinética da presepsina e medidas seriadas

Fischer et al. descrevem a correlação entre a mortalidade em 28 dias com variações nos valores séricos de PSP acima de 500 ng/mL.⁶⁴ Do mesmo modo, níveis sanguíneos obtidos no sexto dia de internação que revelavam redução de 50% em relação aos níveis admissionais foram preditores de melhor sobrevida em indivíduos sépticos.⁶⁵

A medição seriada da PSP tem sido apontada como valiosa no diagnóstico da sepse, podendo ser vantajosa em relação a medidas isoladas. Nesse sentido, Masson et al.⁶⁰ obtiveram amostras nos dias 1, 2 e 7 após admissão, revelando valores estatisticamente maiores em não sobreviventes ($p < 0,005$).

Mesmo em pacientes com disfunção renal, Kotera et al.¹⁷⁹ recomendam que medidas sequenciais podem ser benéficas e devem ser favorecidas para a discriminação entre pacientes sépticos ou não.

3.6.2 Presepsina na fisiologia e fisiopatologia renal

A PSP tem níveis plasmáticos detectáveis nas primeiras 6 horas após o início da infecção, exibindo seu pico sanguíneo em 3 dias e decréscimo em 7 dias.⁵² Naqueles indivíduos com função renal normal, a PSP é filtrada através dos glomérulos, então reabsorvida e catabolizada dentro das células tubulares proximais, sendo posteriormente eliminada.¹⁸⁰ Por isso, sua dosagem sérica deve ser interpretada com atenção em pacientes com doença renal, estando em níveis elevados nesses indivíduos. Nakamura et al.¹⁴ obtiveram níveis séricos anormalmente altos de PSP em pacientes com LRA em estágio terminal, confirmando serem os rins os responsáveis pelo *clearance* de PSP. Não obstante, a dosagem urinária de PSP não mostrou acurácia diagnóstica ou prognóstica para a LRAAS.¹⁸¹

Foi demonstrado que os níveis de PSP tem correlação positiva com os níveis de creatinina, e correlação negativa com a taxa de filtração glomerular estimada (em indivíduos sépticos ou não; $p < 0,0001$).¹⁴ Do mesmo modo, correlação inversa entre os níveis de PSP e a taxa de filtração glomerular (TFG).¹³ Esse achado se confirmou no estudo de Miyoshi et al.⁸⁹, demonstrando correlação com níveis de creatinina representada por $r = 0,834$ ($p < 0,01$) e TFGe ($r = 0,837$, $p < 0,01$). A mesma correlação entre PSP e TFGe foi encontrada por Kang et al.⁵⁹, utilizando os métodos CKD-EPI e MDRD ($r = -0,24$, $p = 0,0129$ e $r = -0,194$, $p = 0,048$,

respectivamente) e por Han et al.¹⁸², estabelecendo correlação com a creatinina ($r=0,180$, p 0,043) e TFGe ($r=-0,251$, p 0,004).

Em pacientes com a função renal comprometida, classificados como portadores de DRC (TFGe 51.8 ± 28.1 ml/min/1,73 m²), Kobayashi et al.¹⁸³, consideraram que há correlação exponencial entre a concentração de PSP e o declínio da função renal.

Contudo, considerando que a estimativa de TFG, assim como a própria classificação do KDIGO, baseia-se no nível sérico de creatinina, é importante ressaltar que esse parâmetro pode ser impreciso para conjecturar-se sobre a função renal. Tal fato revela a fragilidade da creatinina como biomarcador e, conseqüentemente, de todos os escores e classificações que a utilizam. Como observado no estudo de Kobayashi et al.¹⁸³, a TFGe pode ser obtida através de equação baseada no nível de cistatina-C, mas esse método é menos utilizado e difundido.

3.6.3 Acurácia diagnóstica da presepsina *versus* procalcitonina

Existe controvérsia quanto a superioridade da PSP em relação à PCT como biomarcador no cenário da sepse. Teoricamente, a vantagem da PSP sobre a PCT reside no fato da primeira ser produzida em resposta a infecções bacterianas⁶¹, em pacientes com sepse ou SIRS comparados a indivíduos saudáveis.⁷ Estudo sugere sua utilidade em pacientes com sepse recorrente, onde valores persistentemente elevados da PSP (>1000 pg/mL) impediriam a suspensão da antibioticoterapia, enquanto níveis de PCT normalizaram-se.¹⁸⁴

Alguns estudos revelaram resultados que favoreceram a PSP, como Liu et al.¹⁸⁵, encontrando valores de AUC 0,820, superior ao da PCT (AUC 0,724), estatisticamente significativa ($p<0,01$). Shozushima et al.⁶¹ demonstraram valor de AUROC 0,845 superior a PCT, cujo valor foi 0,652.

Estudos encontraram valores comparáveis de acurácia diagnóstica entre esses biomarcadores, como demonstra Ali et al.⁵², com AUC 0,805 e 0,780 para PSP e PCT respectivamente (p 0,755).

Já alguns estudos produzidos a partir de metanálises, como descrito por Kondo et al.¹⁸⁶ mostrou equivalência entre PSP e PCT na acurácia diagnóstica precoce de infecção em pacientes criticamente enfermos, com AUROC 0,87 e 0,84, respectivamente. O grupo liderado por Wu et al.¹⁸⁷, encontrou resultados semelhantes, com AUC 0,88 (IC 95%, 0,85-0,90) para a PSP, revelando boa acurácia diagnóstica.

Contudo, estudo mostrou superioridade da PCT em amostras *postmortem*, com acurácia traduzidas por AUC 0,89, enquanto a PSP obteve valores de AUC 0,84¹⁸⁸,

justificando seu valor na medicina Forense. Resultados semelhantes foram publicados por Ren et al.¹⁸⁹, com análise de curvas ROC revelando AUC maiores para a PCT (0,719), com a PSP mostrando acurácia moderada (0,661, IC 95%: 0,621-0,661, $p < 0,001$).

3.6.4 Presepsina na sepse sem lesão renal aguda

Metanálise demonstrou acurácia diagnóstica moderada (AUROC 0,89: IC 95% 0,84-0,94) da PSP na diferenciação entre sepse e SIRS não-infecciosa.⁴⁸ Esse resultado foi corroborado em outras metanálises, como a conduzida por Zhang et al.¹⁹⁰, com AUROC 0,89 (IC 95%: 0,86-0,92).

A acurácia no diagnóstico de sepse em indivíduos sem LRA mostrou AUC 0,784 (IC 95%: 0,683-0,860), mas sem diferença estatisticamente significativa do grupo portador de LRA (p 0,200).¹⁴

Estudo aponta níveis ainda mais aumentados de PSP no choque séptico¹⁸⁹, quando usado valor de corte 2.553,5 pg/mL, sendo obtida AUC 0,661 (IC 95%: 0,621-0,661, $p < 0,001$), com sensibilidade 39,6% e especificidade 92,2%, sendo apontada como preditora independente de choque séptico.

3.6.5 Presepsina na lesão renal aguda sem sepse

Os níveis de PSP com disfunção renal serão altos mesmo em condições não infecciosas.¹⁷⁹ Segundo Nakamura et al.¹⁴, após análise de grupos com disfunção renal (grupo com falência, pela classificação RIFLE), portadores ou não de sepse, não apresentaram diferença estatisticamente significativa nos níveis séricos do biomarcador.

Apesar de não representar o exatamente tema em análise, mas ressaltando o impacto da perda da função renal sobre os valores do biomarcador mesmo sem o contexto de sepse, citamos o trabalho de Endo et al.⁴⁹, onde demonstrou-se que os valores de PSP em dois pacientes com doença renal crônica sem sepse foram 9.036 e 1.362 pg/ml, bem acima dos valores limítrofes de 600 pg/ml determinados para aquela população (sensibilidade 87,8% e especificidade 81,4%).⁴⁹

3.6.6 Valores limítrofes para diagnóstico de sepse

Os valores limítrofes encontrados nos diversos estudos são díspares, correlacionando-se a diferentes valores de sensibilidade e especificidade. Godnic e colaboradores sugerem 413 pg/mL (sensibilidade %, especificidade %) para a diagnóstico de sepse.¹⁹¹ Podemos citar outros valores de corte encontrados como ideais para o diagnóstico de sepse por outros autores, como Liu et al.¹⁸⁵, que apontaram 317 pg/mL como valor ideal em seu trabalho (sensibilidade 70,8%, especificidade 85,8%), Endo et al.⁴⁹, para quem o valor de corte de 600pg/mL revelou sensibilidade 87,8% e especificidade 81,4%. Shozushima et al.⁶¹ demonstraram valor de corte de PSP em 399 pg/mL, com sensibilidade 80,3% e especificidade 78,5%. Palmiere et al.¹⁸⁸ encontraram sensibilidade 94,74% e especificidade 44,44% para o valor de 600 pg/mL.

3.6.7 Presepsina na lesão renal aguda associada a sepse

O valor da PSP como indicador confiável para a sepse em pacientes em estágios avançados de LRA tem sido questionado, já que existem resultados conflitantes entre autores. Nakamura et al.¹⁴ afirmam que os níveis de PSP nesses pacientes não apresentam diferença estatística entre indivíduos sépticos e não-sépticos.

No entanto, outro estudo exhibe resultados divergente daquele. Han et al.¹⁸² demonstraram que a PSP apresenta moderado valor diagnóstico na discriminação de LRAAS, em níveis séricos de 1390 pg/mL, revelando AUC 0,706 e p 0,001.

3.6.8 Valores limítrofes para diagnóstico de lesão renal aguda associada a sepse

Em indivíduos com prejuízo na função renal, os valores de PSP são variáveis¹⁸⁰. Considerando tal aspecto, autores sugerem pontos de corte diferentes para o diagnóstico de sepse baseado nos níveis de PSP a depender da estimativa da TFG, assumindo como pontos de corte ideais 500 pg/mL para eTFG superiores ou iguais a 60 mL/min/1.73 m², e 1.000 pg/mL quando inferiores a 60 mL/min/1.73 m².¹⁹² Do mesmo modo, utilizando os níveis séricos de creatinina (SCr, mg/dL), os limites de PSP (pg/mL) devem ser ajustados: para valores de sCr $\leq 1,5$, $1,5 < \text{sCr} \leq 2$, $2 < \text{sCr} \leq 4$ e $\text{sCr} > 4$, sugerem-se valores normais ≤ 300 , ≤ 500 , ≤ 850 e ≤ 1800 , respectivamente.¹⁹³

3.6.9 Prespsina e terapia hemodialítica

Os níveis sanguíneos de PSP tem seu comportamento influenciado pelas características do capilar do dialisador. Teoricamente, a PSP está sujeita a significativa eliminação convectiva em hemodiálise contínua e uso de tecnologias híbridas que utilizam dispositivos com características adsorptivas nas membranas^{84,194}. Sua remoção ocorre principalmente durante os tratamentos de hemofiltração e hemodiafiltração contínua.¹⁹⁵

A capacidade de clearance de β 2-microglobulina (B2M) caracteriza o tipo de dialisador, desde aqueles considerados de baixo fluxo (clearance inferior a 10 mL/min), até os ditos dialisadores de super-fluxo (clearance superior a 70 ml/min). A importância da B2M para a análise dos níveis de PSP reside na proximidade entre seus pesos moleculares (B2M tem 11,8 KDa, e a PSP 13 KDa, aproximadamente), ambas consideradas de baixo peso molecular.¹⁹⁶ Desse modo, utilizando membranas com depuração de B2M ≥ 50 mL/min, os níveis de PSP diminuíram, enquanto os níveis aumentaram utilizando-se membranas com depuração < 30 mL/min.¹⁹⁶ Além disso, sua remoção por membranas de alto-fluxo indicam que a ligação proteica da PSP é insignificante.¹⁹⁶

No entanto, seus níveis sanguíneos podem aumentar durante essa terapêutica extracorpórea. Com o objetivo de mitigar o efeito da HD na remoção desse biomarcador, sua dosagem pode ser obtida antes desse procedimento.¹⁸⁰ Por isso, alguns autores argumentam que a confiabilidade do uso da PSP em pacientes em LRA em KDIGO 3, com necessidade de TRS fica reduzida.^{13,89}

3.6.10 Prognóstico – sobrevida e mortalidade

O uso da PSP como biomarcador prognóstico na LRAAS tem sido proposto, tendo sido demonstrado resultados promissores por Lee e colaboradores, que verificaram melhor performance da PSP em relação aos escores APACHE II e SOFA, sendo fator de risco independente para óbito em 28 dias, especificamente nesse grupo de pacientes (HR 3,437, p 0,03).¹⁸⁰ No mesmo estudo, também se verificou superioridade da PSP em relação à PCR e PCT (valor da AuROC 0,765, 0,477 e 0,608, respectivamente) como preditor de mortalidade nos pacientes com LRAAS.

Achados discrepantes foram demonstrados por Hwang et al.¹⁹⁷, com valores de AuROC para PSP, APACHE II e SOFA de 0,636, 0,663 e 0,731, respectivamente; contudo, presepsina foi considerada fator de risco independente para mortalidade em 28 dias no

subgrupo LRAAS (HR 6,868, p 0,005). Também não foi descrita superioridade da PCT em relação a PSP por Ali e colaboradores⁵², com AUC de 0,932 e 0,891, respectivamente (p 0,465), em relação a mortalidade em 28 dias.

Apesar de estudo revelar que a mortalidade dos pacientes que se recuperaram de LRAAS foi comparável à dos pacientes que não se recuperaram¹⁹⁸, o uso de biomarcadores é uma ferramenta de grande valor prognóstico, Quando tratamos da predição de óbito, estudo de Han e colaboradores cita o valor superior a 693 pg/mL como valor limítrofe ótimo, mas com teste do long-rank com valor de p 0,144.¹⁸²

4 JUSTIFICATIVA

A presepsina tem sido usada como ferramenta complementar no diagnóstico da sepse, ou seja, sucede o diagnóstico clínico e pretende auxiliar naquele, bem como na tomada de decisões. No entanto, possui como limitação ao seu uso a interferência do comprometimento da função renal no momento de sua aferição laboratorial. Desse modo, esse trabalho busca avaliar se a presepsina é um biomarcador eficaz no diagnóstico de sepse em pacientes com lesão renal aguda associada a sepse.

5 HIPÓTESE

A presepsina é um biomarcador com acurácia no diagnóstico de sepse em pacientes com lesão renal aguda associada a sepse.

6 OBJETIVO

Avaliar as evidências existentes acerca da acurácia da presepsina como biomarcador diagnóstico e prognóstico em pacientes com lesão renal aguda associada a sepse (LRAAS).

7 MÉTODO

7.1 TIPO DE ESTUDO

Foi realizada uma revisão de escopo, conduzida obedecendo as diretrizes do PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis - Extension for Scoping Reviews*).

7.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada busca nas bases de dados PubMed/Medline, Web of Science, Embase e Scopus, utilizando-se a combinação de descritores controlados (MeSH/DeCS) e palavras-chave: ("presepsin" OU "sCD14-ST" OU "solube CD 14 subtype") E ("acute kidney injury" OU "AKI" OU "renal injury") E ("sepsis" OU "septic shock") E ("sepsis associated acute kidney injury" OU "SA-AKI"), no período de 2010 a 2025.

7.3 ELEGIBILIDADE

7.3.1 Critérios de inclusão

Foram aceitos para inclusão na revisão estudos primários: observacionais, ensaios clínicos, estudo de coortes, estudos de acurácia diagnóstica; abrangendo populações adultas acima de 18 anos; nos quais havia a disponibilidade do texto completo.

7.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos dessa revisão estudos experimentais com animais ou modelos experimentais *in vitro*; revisões narrativas (utilizadas apenas para rastreamento bibliográfico); artigos nos quais não foi possível acesso ao texto completo.

7.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Após a consulta das bases de dados, os arquivos foram direcionados para o aplicativo de seleção denominado RAYYAN® (AI-Powered Systematic Review Management Platform –

Qatar Foundation). Nessa plataforma, houve a organização de todos os artigos e a eliminação das duplicatas. Após essa etapa, selecionou-se, de maneira independente por dois revisores, a seleção de artigos pelo título e resumo. Em caso de discordância entre os revisores, um terceiro leitor selecionaria a inclusão ou não do artigo em questão. Após a conclusão dessa seleção, foi realizada a leitura na íntegra dos artigos para leitura na integração e conformidade de quais trabalhos seriam aprovados para a extração e análise de dados. A etapa está descrita na Figura 6.

7.5 EXTRAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS

Foram selecionados para extração os seguintes: autores, ano e país; desenho do estudo; população; desfechos avaliados (AUC, sensibilidade, especificidade, mortalidade); níveis sanguíneos limítrofes PSP relatados. Foi realizada análise descritiva, com síntese narrativa e apresentação de dados na Tabela 2.

7.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A atual revisão de escopo foi realizada utilizando literatura secundária; nela, não houve envolvimento direto de seres humanos ou coleta de dados primário. Por esse motivo, está isenta de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a Resolução CNS 510/2016.¹⁹⁹ Contudo, em respeito aos princípios éticos e à integridade acadêmica, as fontes foram integralmente citadas.

7.7 ESTUDOS SELECIONADOS

Foram selecionados o seguinte quantitativo de estudos após busca nas bases de dados: PubMed/MEDLINE: 12; Web of science: 35; Embase: 58; Scopus: 25.

8 RESULTADOS

Foram selecionadas nove referências para análise, conforme descrito na Figura 6. Os artigos foram publicados no período de 2016 a 2025, cinco deles realizados no Japão, dois na Coreia do Sul, um na Indonésia e um na Tailândia. A maioria das publicações (7 artigos) foram realizados prospectivamente, com populações que variaram entre 56 e 246 pacientes. A mortalidade dos grupos variou entre 14 a 64,29%.

A análise estatística revelou valores de AUC que variaram entre 0,595 a 0,84, com sensibilidade com valores entre 0,58 a 0,95, especificidade com valores entre 0,52 a 0,817. Os valores ideais de cut off oscilaram entre 572 a 1373 pg/mL. Os resultados estão descritos na Tabela 2.

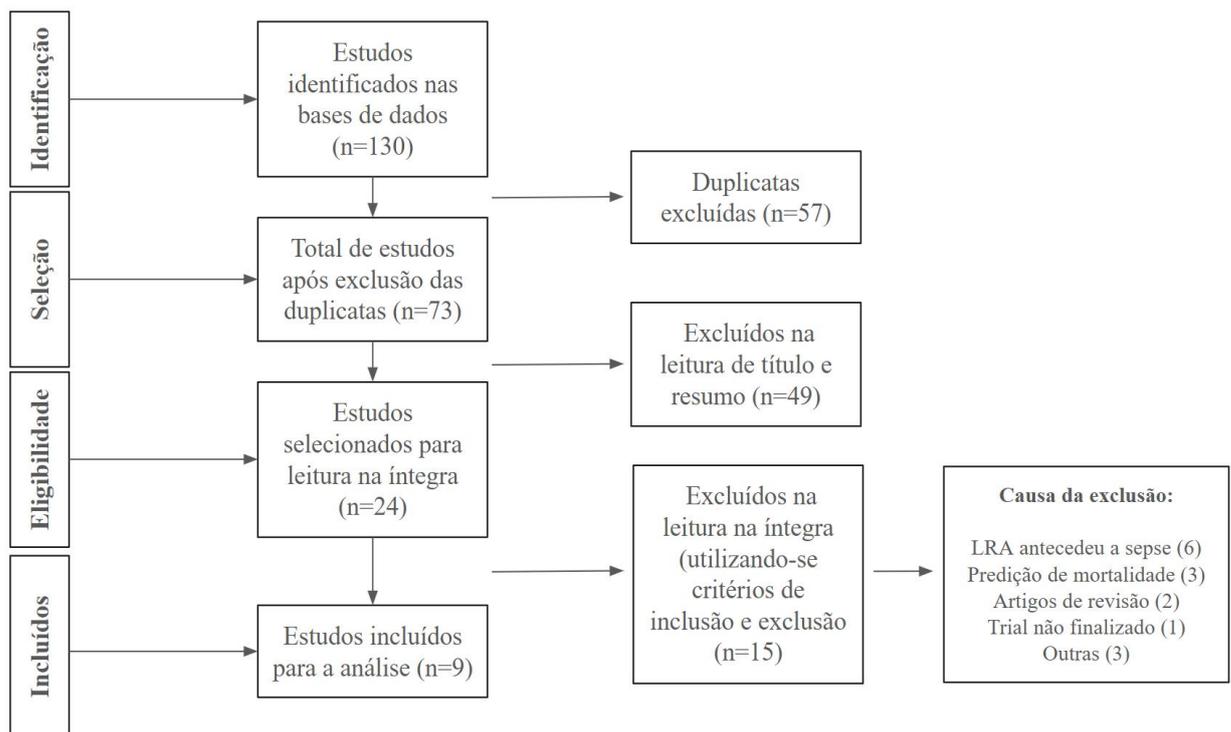


Figura 6 – Descrição da seleção dos estudos incluídos na revisão

LRA: Lesão renal aguda

Fonte: Arquivo pessoal do autor

Tabela 2 – Características dos estudos selecionados

Número	Autores	Ano	País	Tipo	População	Desfechos				
						Sensibilidade	Especificidade	AUC	Mortalidade geral	Cutoff (pg/mL)
1	Takahashi G, Shibata S, Fukui Y, Okamura Y & Inoue Y.	2016	Japão	Retrospectivo	91	0,69	0,79	0,84	-	891
2	Shimoyama Y, Umegaki O, Kadono N & Minami T. (PSP and progn)	2021	Japão	Prospectivo	83	0,82	0,77	0,77	-	1373
3	Shimoyama Y, Umegaki O, Kadono N & Minami T. (PSP values predict SAKI)	2021	Japão	Prospectivo	83	0,82	0,59	0,73	31,3%	708
4	Kim SY, Hong DY, Kim JW, Park SO, Lee KR & Baek KJ. (predictive)	2022	Coréia do Sul	Retrospectivo	151	0,66	0,691	0,700	12,6%	572
5	Kim SY, Hong DY, Lee KR, Paik JH & Jung HM. (plasma)	2022	Coréia do Sul	Prospectivo	193	0,77	0,817	0,793	14%	572
6	Shimoyama Y, Umegaki O, Kadono N & Minami T. (PSP and plat)	2022	Japão	Prospectivo	59	0,82	0,52	0,69	42%	708
7	Shimoyama Y, Kadono N & Umegaki O. (PSP is a more)	2024	Japão	Prospectivo	83	0,95	0,53	0,71	31,3%	627
8	Isaranuwachai S, Sophonphan J, Voharnsuchon P, Thong-on K & Sri-on J	2024	Tailândia	Prospectivo	246	-	-	-	24%	795
9	Puspitasari S, Semedi BP, Rehatta NM, Maulydia M & Purnomo W.	2025	Indonésia	Prospectivo	56	0,581	0,625	0,595	64,29%	-

AUC: Área sob a curva

Fonte: Arquivo pessoal do autor

9 DISCUSSÃO

A PSP tornou-se um biomarcador promissor no diagnóstico da sepse por refletir a ativação de monócitos e macrófagos em resposta a infecções bacterianas, representando a resposta imune celular.²⁰⁰ Como descrito previamente, é esperado que o prejuízo do funcionamento renal acarrete alterações fisiopatológicas na sua eliminação, limitando seu uso como biomarcador em condições patológicas que determinem disfunção renal. Há muito tempo se correlaciona os níveis de PSP com a função renal e se questiona sua confiabilidade como biomarcador em condições clínicas que a alterem, como ocorre na sepse. Em estudo conduzido há mais de uma década por Nakamura et al.¹⁴, a PSP mostrou-se confiável como biomarcador na LRA em estágios iniciais, mas não em estágio avançado, onde não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos sepse e não sepse ($p=0,3$).

Além disso, naqueles indivíduos onde a LRA evolui para o estágio terminal, necessitando de terapia hemodialítica, modalidade extracorpórea de terapia renal substitutiva que também produz efeitos sobre os níveis plasmáticos de PSP. Seus valores podem aumentar devido a ativação de neutrófilos e monócitos e posterior liberação por esses últimos²⁰¹ em pacientes hemodialíticos sem nenhuma evidência de sepse, os níveis de PSP estão aumentados em relação aos indivíduos saudáveis.²⁰² Por outro lado, a PSP pode ser removida por diferentes modalidades de terapia substitutiva renal, pois sua molécula está sujeita a eliminação convectiva significativa⁸⁴, reduzindo seus níveis plasmáticos.^{202,203} Assim, podemos concluir que naqueles pacientes com LRA, especialmente em HD, possuem diferentes fatores confundidores para a mensuração dos níveis plasmáticos de PSP.

As respostas imunes inata e adaptativa, fundamentais na defesa contra agentes patogênicos, estimulam a lesão orgânica, através do desequilíbrio nas cascatas de coagulação e citocinas, disfunção endotelial e mecanismos proinflamatórios.²⁰⁴ A disfunção orgânica ameaçadora à vida é parte do conceito de sepse³⁷, onde o comprometimento renal é comum, através de diferentes mecanismos de injúria.¹⁷¹ Nesse contexto, a coexistência de sepse e LRA estimulou a recomendação de nomenclatura específica, que a denominasse consensualmente.¹⁷¹ O conceito de LRAAS, representando a coexistência de LRA e sepse, surge num cenário onde se busca priorizar essa complicação da síndrome séptica, evento protagonista para a deterioração clínica do paciente crítico. Apesar de notáveis avanços no prognóstico, houve pouco progresso em propostas terapêuticas nas últimas décadas¹⁶⁴, talvez pela simplificação excessiva de uma condição heterogênea, causada tanto por efeito direto da infecção como da resposta do hospedeiro a sua presença¹⁷¹, originada por critérios clínicos

estanques, como o KDIGO.¹⁶⁷ Nesse sentido, aguardam-se ensaios clínicos que indicarão potenciais estratégias de tratamento, que dependem da compreensão da intrincada fisiopatologia da LRAAS.¹⁷⁰ Fenotipar os subtipos de LRAAS seria uma alternativa na busca de terapêuticas direcionadas, melhor adequadas a cada etiologia.¹⁶⁴

No entanto, existem controvérsias ligadas ao seu uso em pacientes críticos. Além da disfunção renal, prevalente naquela população e fator confundidor nos níveis sanguíneos de PSP, podemos destacar o uso concomitante de medicações que, teoricamente, podem interferir na cinética da PSP. Como exemplo, podemos citar os corticosteróides, aparentemente inócuos a PSP em doses baixas⁷¹, tem a propriedade de reduzir a expressão de CD 14 em monócitos²⁰⁵; ou o propofol, anestésico venoso largamente utilizado em doentes criticamente enfermos, que reduz a expressão de CD 14 no sangue²⁰⁶, podendo levar a diminuição da expressão de biomarcadores inflamatórios.²⁰⁷ Ainda ignora-se qual a influência dessas e outras medicações sobre a PSP, apesar da nítida relevância do tema.

As recomendações para o uso da PSP como adjuvante diagnóstica na sepse ainda são restritas, não tendo indicação de uso rotineiro ainda definida. A *Surviving Sepsis Campaign* (SSC), em sua versão mais recente, indica apenas a procalcitonina como biomarcador, unicamente como auxiliar na decisão de suspensão da antibioticoterapia.⁹⁵ No entanto, a PSP tem não tem função diagnóstica nessa diretriz mundial, sendo apenas recomendada como suplementar à observação clínica, como descrito nas Diretrizes Clínicas Japonesas para o Manejo da Sepse e Choque Séptico de 2020.¹²

A presente revisão revelou que a presepsina possui boa acurácia diagnóstica ou prognóstica no estudo de Takahashi et al.²⁰⁰ (AUC 0,84), moderada em cinco estudos (AUC 0,793, Kim et al.²⁰⁸; AUC 0,77, Shimoyama et al.²⁰³, AUC 0,73, Shimoyama et al.²⁰⁹, AUC 0,71, Shimoyama et al.²¹⁰, AUC 0,70, Kim et al.²¹¹) e baixa em duas publicações (AUC 0,69, Shimoyama et al.²¹²; AUC 0,595, Puspitasari et al.¹⁸¹). Apenas um dos estudos não trouxe essa informação.²¹³

Os estudos selecionados nos revelaram algumas nuances relativas ao uso de PSP na LRAAS. O nível sérico de creatinina, quando avaliado nos primeiros dois dias de internação em UTI, é falho em prever mortalidade em 28, 60, 90 ou 180 dias (p 0,3, p 0,37, p 0,44, p 0,4, respectivamente)²⁰³ Takahashi et al.²¹¹ destacam que os níveis sanguíneos desse biomarcador podem aumentar durante a hemodiálise, devido a ativação de monócitos, levando à liberação de PSP por esses elementos. Para predição do diagnóstico de LRAAS, Kim et al.²⁰⁸ alegam que o valor limítrofe ideal da PSP foi > 572 pg/mL (sensibilidade 77% e especificidade 81,7%). Já no tocante à acurácia prognóstica, a superioridade dos valores

identificados no primeiro dia (AUC, sensibilidade e especificidade de 0,69, 82% e 52%, respectivamente) pode sugerir o uso precoce da PSP para descartar progressão para a LRAAS.²¹²

Quando consideramos os resultados obtidos nos estudos dessa revisão, observamos que a PSP foi considerada boa preditora de LRAAS e início de HD em sua dosagem no segundo dia de internação em UTI²⁰³ revelando a importância da mensuração sequencial e avaliação do comportamento dinâmico de sua medida. Postula-se que o ponto de corte do nível de prepsina ≥ 795 pg/mL estaria associado à evolução para LRAAS.²¹³ Resultados favoráveis também foram encontrados por Kim et al.²⁰⁸ com AUC 0,793 (IC 95% 0,729-0,848, $p < 0,001$) para a predição de LRAAS. Seu uso em indivíduos com idade superior a 75 anos, a PSP mostrou ter maior valor preditivo de evolução para LRAAS que em pacientes com idade inferior a essa, principalmente em amostras coletadas no segundo dia de internação (AUC 0,73 e $p 0,024$, AUC 0,69 e $p 0,058$, respectivamente).²¹⁰

A avaliação dos estudos encontra muitas inconsistências devido a heterogeneidades relativas a valores definidos como limítrofes, habitualmente calculados pela análise das ROC para maximizar a performance diagnóstica do biomarcador, ou obtidos pelo índice de Youden. Ainda não existem estudos que definam a existência ou valores específicos para etiologias virais, bacterianas, fúngicas e parasitárias. Inexiste, também, conformidade em valores sanguíneos limítrofes da PSP para diagnóstico ou prognóstico na síndrome séptica ou LRAAS, ressaltando-se que a acurácia diagnóstica varia com tais valores atribuídos em cada estudo.

A variação acerca da definição de grupo controle também pode ser apontada como fragilidade metodológica, visto que ora o grupo é composto por indivíduos saudáveis ou por portadores de SIRS não infecciosas.¹⁸⁷ Contudo, essa dessemelhança entre valores e ausência de padronização talvez revele a heterogeneidade clínica dos grupos analisados.

Outra possível fonte de confusão seria o tipo de amostra submetida a análise, proveniente de sangue total ou plasma, considerando que não há estudo correlacionando os valores obtidos em ambos os espécimes. A metodologia largamente utilizada nos estudos analisados (CLEIA) permite o uso de sangue total, plasma ou plasma descongelado.¹⁹¹ Apesar de algumas análises de subgrupo sugerirem melhores resultados de especificidade com o uso de sangue total¹⁸⁷, não há há relato correlação (linear ou não) entre os valores obtidos nos diferentes métodos.

10 PERSPECTIVAS FUTURAS

Pesquisas futuras devem abordar temas inconclusos, através de uma melhor compreensão fisiopatológica da LRAAS e do mecanismo preditivo da presepsina em relação à gravidade dessa condição. Nos cenários da Emergência e Terapia Intensiva, onde agregam-se disfunções orgânicas, uso de medicações sedativas e vasopressoras, ventilação mecânica e choque, a pesquisa torna-se particularmente desafiadora.

A abordagem personalizada da síndrome séptica, abrangendo análises metabólica e transcriptômica, bem como da fenotipagem e definição de subgrupos de LRAAS, que sugiram enfoque terapêutico customizado a cada indivíduo, podem fazer parte do tratamento singular fornecido pela Medicina de precisão. Tais ferramentas genômicas facilitariam o uso de painéis multi-biomarcadores, modelo promissor para antecipação diagnóstica e acurácia terapêutica.²¹⁴ Nesse sentido, uma abordagem que, atualmente, utiliza-se de modelos de natureza determinística - diagnosticando a sepse e prevendo seus desfechos com base em limiares fixos de escores e biomarcadores múltiplos - pode ganhar acurácia através da integração de dados complexos em modelos probabilísticos. Tal estratégia incorporaria precisão e abreviaria a marcha diagnóstica, com óbvios benefícios aos portadores de sepse.

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão sugere que a PSP se mostrou um biomarcador com moderada acurácia diagnóstica e prognóstica na LRAAS. A escassez de dados baseados em ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises indica que essa temática ainda merece atenção e aprimoramento, fornecendo valores limítrofes mais fidedignos para diagnóstico e prognóstico.

REFERÊNCIAS

1. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and Trends of Sepsis in 0055S Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA*. 2017;318(13):1241-9. doi: 10.1001/jama.2017.13836.
2. Dyck B, Unterberg M, Adamzik M, Koos B. The Impact of Pathogens on Sepsis Prevalence and Outcome. *Pathogens*. 2024;13(1):89. doi: 10.3390/pathogens13010089.
3. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-11. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
4. Fleischmann-Struzek C, Rudd K. Challenges of assessing the burden of sepsis. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2023;118(Suppl 2):68-74. doi: 10.1007/s00063-023-01088-7.
5. Lachmann G, Reinhart K. The History of Biomarkers: How Far Have We Come? *Crit Care Clin*. 2020;36(1):1-10. doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.001.
6. Kustán P, Horváth-Szalai Z, Mühl D. Nonconventional Markers of Sepsis. *EJIFCC*. 2017;28(2):122-33.
7. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother*. 2005;11(5):234-8. doi: 10.1007/s10156-005-0400-4.
8. Masson S, Caironi P, Fanizza C, Thomae R, Bernasconi R, Noto A, et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial. *Intensive Care Med*. 2015;41(1):12-20. doi: 10.1007/s00134-014-3514-2. Erratum in: *Intensive Care Med*. 2015;41(9):1736. doi: 10.1007/s00134-015-3982-z.
9. Kyriazopoulou E, Leventogiannis K, Tavoulareas G, Mainas E, Toutouzas K, Mathas C, et al. Presepsin as a diagnostic and prognostic biomarker of severe bacterial infections and COVID-19. *Sci Rep*. 2023;13(1):3814. doi: 10.1038/s41598-023-30807-5.
10. Ackland GL, Prowle JR. Presepsin: solving a soluble (CD14) problem in sepsis? *Intensive Care Med*. 2015;41:351-3. doi: 10.1007/s00134-014-3642-8.
11. Jersmann HP. Time to abandon dogma: CD14 is expressed by non-myeloid lineage cells. *Immunology and Cell Biology*. 2005;83:462-7. doi:10.1111/j.1440-1711.2005.01370.x.
12. Egi M, Ogura H, Yatabe T, Atagi K, Inoue S, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care*. 2021;9(1):53. doi: 10.1186/s40560-021-00555-7.
13. Nagata T, Yasuda Y, Ando M, Abe T, Katsuno T, Kato S, et al. Clinical impact of kidney function on presepsin levels. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129159. doi: 10.1371/journal.pone.0129159.

14. Nakamura Y, Ishikura H, Nishida T, Kawano Y, Yuge R, Ichiki R, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. *BMC Anesthesiol.* 2014;14:88. doi: 10.1186/1471-2253-14-88.
15. Adrie C, Azoulay E, Francois A, Clec'h C, Darques L, Schwebel C, et al. Influence of gender on the outcome of severe sepsis: a reappraisal. *Chest.* 2007;132(6):1786-93. doi: 10.1378/chest.07-0420.
16. Weng L, Zeng XY, Yin P, Wang LJ, Wang CY, Jiang W, et al. Sepsis-related mortality in China: a descriptive analysis. *Intensive Care Med.* 2018;44(7):1071-80. doi: 10.1007/s00134-018-5203-z.
17. Piedmont S, Goldhahn L, Swart E, Robra BP, Fleischmann-Struzek C, Somasundaram R, et al. Sepsis incidence, suspicion, prediction and mortality in emergency medical services: a cohort study related to the current international sepsis guideline. *Infection.* 2024;52(4):1325-35. doi: 10.1007/s15010-024-02181-5.
18. Almeida NRC, Pontes GF, Jacob FL, Deprá JVS, Porto JPP, de Lima FR, et al. Análise de tendência de mortalidade por sepse no Brasil e por regiões de 2010 a 2019. *Rev Saude Publica.* 2022;56:1-12. doi: 10.11606/S1518-8787.2022056003789
19. La Via L, Sangiorgio G, Stefani S, Marino A, Nunnari G, Cocuzza S, et al. The Global Burden of Sepsis and Septic Shock. *Epidemiologia (Basel).* 2024;5(3):456-78. doi: 10.3390/epidemiologia5030032.
20. Umemura Y, Ogura H, Takuma K, Fujishima S, Abe T, Kushimoto S, et al. Current spectrum of causative pathogens in sepsis: A prospective nationwide cohort study in Japan. *Int J Infect Dis.* 2021;103:343-51. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.168.
21. Shappell C, Rhee C, Klompas M. Update on Sepsis Epidemiology in the Era of COVID-19. *Semin Respir Crit Care Med.* 2023;44(1):173-84. doi: 10.1055/s-0042-1759880.
22. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Kyprianou M, Fleischmann-Struzek C, Pletz MW, Netea MG, et al. Coronavirus Disease 2019 as Cause of Viral Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2021;49(12):2042-57. doi: 10.1097/CCM.0000000000005195.
23. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302(21):2323-9. doi: 10.1001/jama.2009.1754.
24. Cicchinelli S, Pignataro G, Gemma S, Piccioni A, Picozzi D, Ojetti V, et al. PAMPs and DAMPs in Sepsis: A Review of Their Molecular Features and Potential Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):962. doi: 10.3390/ijms25020962.
25. Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis-Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:628302. doi: 10.3389/fmed.2021.628302.
26. Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, Skirecki T, Winkler MS, Lachmann G, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(12):e422-36. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30567-5.
27. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16045. doi: 10.1038/nrdp.2016.45.
28. Cao M, Wang G, Xie J. Immune dysregulation in sepsis: experiences, lessons and perspectives. *Cell Death Discov.* 2023;9(1):465. doi: 10.1038/s41420-023-01766-7.

29. Lindell RB, Meyer NJ. Interrogating the sepsis host immune response using cytomics. *Crit Care*. 2023;27(1):93. doi: 10.1186/s13054-023-04366-0.
30. Meakins JL, Pietsch JB, Bubenick O, Kelly R, Rode H, Gordon J, et al. Delayed hypersensitivity: indicator of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma. *Ann Surg*. 1977;186(3):241-50. doi: 10.1097/00000658-197709000-00002.
31. Davenport EE, Burnham KL, Radhakrishnan J, Humburg P, Hutton P, Mills TC, et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):259-71. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00046-1.
32. Schrijver DP, Röring RJ, Deckers J, de Dreu A, Toner YC, Prevot G, et al. Resolving sepsis-induced immunoparalysis via trained immunity by targeting interleukin-4 to myeloid cells. *Nat Biomed Eng*. 2023;7(9):1097-112. doi: 10.1038/s41551-023-01050-0.
33. Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley BA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(6):1491-501. doi: 10.1097/TA.0b013e318256e000.
34. Chadda KR, Puthuchery Z. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome (PICS): a review of definitions, potential therapies, and research priorities. *Br J Anaesth*. 2024;132(3):507-18. doi: 10.1016/j.bja.2023.11.052.
35. Hawkins RB, Raymond SL, Stortz JA, Horiguchi H, Brakenridge SC, Gardner A, et al. Chronic Critical Illness and the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome. *Front Immunol*. 2018;9:1511. doi: 10.3389/fimmu.2018.01511.
36. Larsen FF, Petersen JA. Novel biomarkers for sepsis: A narrative review. *Eur J Intern Med*. 2017;45:46-50. doi: 10.1016/j.ejim.2017.09.030.
37. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
38. Puntmann VO. How-to guide on biomarkers: biomarker definitions, validation and applications with examples from cardiovascular disease. *Postgrad Med J*. 2009;85(1008):538-45. doi: 10.1136/pgmj.2008.073759.
39. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2001;69(3):89-95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989.
40. Jabor A, Kubíček Z, Labanczová M, Franeková J. [Presepsin: what is important for correct interpretation]. *Vnitr Lek*. 2019;65(7-8):490-96. Czech.
41. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MSV, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: A scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2009;119(17):2408-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192278.
42. Póvoa P, Coelho L, Dal-Pizzol F, Ferrer R, Huttner A, Conway Morris A, et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive Care Med*. 2023;49(2):142-53. doi: 10.1007/s00134-022-06956-y.

43. Turgman O, Schinkel M, Wiersinga WJ. Host Response Biomarkers for Sepsis in the Emergency Room. *Crit Care*. 2023;27(1):97. doi: 10.1186/s13054-023-04367-z.
44. van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ. The immunology of sepsis. *Immunity*. 2021;54(11):2450-64. doi: 10.1016/j.immuni.2021.10.012.
45. Velissaris D, Zareifopoulos N, Karamouzou V, Karanikolas E, Pierrakos C, Koniari I, et al. Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis. *Cureus*. 2021;13(5):e15019. doi: 10.7759/cureus.15019.
46. Shirakawa K, Naitou K, Hirose J, Takahashi T, Furusako S. Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(5):937-9. doi: 10.1515/CCLM.2011.145.
47. Chenevier-Gobeaux C, Bardet V, Poupet H, Poyart C, Borderie D, Claessens YE. Presepsin (sCD14-ST) secretion and kinetics by peripheral blood mononuclear cells and monocytic THP-1 cell line. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2016;74(1):93-7.
48. Wu J, Hu L, Zhang G, Wu F, He T. Accuracy of Presepsin in Sepsis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133057. doi: 10.1371/journal.pone.0133057.
49. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother*. 2012;18(6):891-7. doi: 10.1007/s10156-012-0435-2.
50. Nakamura M, Takeuchi T, Naito K, Shirakawa K, Hosaka Y, Yamasaki F, et al. Early elevation of plasma soluble CD14 subtype, a novel biomarker for sepsis, in a rabbit cecal ligation and puncture model. *Crit Care*. 2008;12(Suppl 2):P194. doi: 10.1186/cc6415.
51. Okamura Y, Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clin Chim Acta*. 2011;412(23-24):2157-61. doi: 10.1016/j.cca.2011.07.024.
52. Ali FT, Ali MA, Elnakeeb MM, Bendary HN. Presepsin is an early monitoring biomarker for predicting clinical outcome in patients with sepsis. *Clin Chim Acta*. 2016;460:93-101. doi: 10.1016/j.cca.2016.06.030.
53. Glück T, Silver J, Epstein M, Cao P, Farber B, Goyert SM. Parameters influencing membrane CD14 expression and soluble CD14 levels in sepsis. *Eur J Med Res*. 2001;6(8):351-8.
54. Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent JL. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care*. 2020;24(1):287. doi: 10.1186/s13054-020-02993-5.
55. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:547818. doi: 10.1155/2014/547818.
56. Park J, Yoon JH, Ki HK, Ko JH, Moon HW. Performance of presepsin and procalcitonin predicting culture-proven bacterial infection and 28-day mortality: A cross sectional study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:954114. doi: 10.3389/fmed.2022.954114.
57. Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D, Lang S, Trinkmann F, Brueckmann M, et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe

- sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Crit Care*. 2014;18(5):507. doi: 10.1186/s13054-014-0507-z.
58. Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M, Loiacono M, Soardo F, Forno D, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. *Crit Care*. 2013;17(4):R168. doi: 10.1186/cc12847.
 59. Kang T, Yoo J, Choi H, Lee S, Jekarl DW, Kim Y. Performance evaluation of presepsin using a Sysmex HISCL-5000 analyzer and determination of reference interval. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(9):e24618. doi: 10.1002/jcla.24618.
 60. Masson S, Caironi P, Spanuth E, Thomae R, Panigada M, Sangiorgi G, et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Crit Care*. 2014;18(1):R6. doi: 10.1186/cc13183.
 61. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother*. 2011;17(6):764-9. doi: 10.1007/s10156-011-0254-x.
 62. Zvyagin AA, Demidova VS, Smirnov GV. [Sepsis biomarkers dynamics as an indicator of intensive care effectiveness]. *Khirurgiia (Mosk)*. 2019;(2):53-7. Russian. doi: 10.17116/hirurgia201902153.
 63. Ikeda T, Kamohara H, Suda S, Nagura T, Tomino M, Sugi M, et al. Comparative Evaluation of Endotoxin Activity Level and Various Biomarkers for Infection and Outcome of ICU-Admitted Patients. *Biomedicines*. 2019;7(3):47. doi: 10.3390/biomedicines7030047.
 64. Fischer P, Grigoras C, Bugariu A, Nicoara-Farcau O, Stefanescu H, Benea A, et al. Are presepsin and resistin better markers for bacterial infection in patients with decompensated liver cirrhosis? *Dig Liver Dis*. 2019;51(12):1685-91. doi: 10.1016/j.dld.2019.05.025.
 65. Fujii E, Fujino K, Eguchi Y. An evaluation of clinical inflammatory and coagulation markers in patients with sepsis: a pilot study. *Acute Med Surg*. 2019;6(2):158-64. doi: 10.1002/ams2.397.
 66. Dupuy AM, Philippart F, Péan Y, Lasocki S, Charles PE, Chalumeau M, et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I - currently available biomarkers for clinical use in acute infections. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):22. doi: 10.1186/2110-5820-3-22.
 67. Hoshino K, Irie Y, Mizunuma M, Kawano K, Kitamura T, Ishikura H. Incidence of elevated procalcitonin and presepsin levels after severe trauma: a pilot cohort study. *Anaesth Intensive Care*. 2017;45(5):600-4. doi: 10.1177/0310057X1704500510.
 68. Koch C, Ruhrmann S, Pöhlmann M, Schneck E, Arneth B, Zajonz T, et al. Longitudinal Evaluation of Plasma Concentrations of Presepsin in Patients after Severe Trauma: A Prospective Observational Study. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19(5):480-7. doi: 10.1089/sur.2017.266.
 69. Çakar E, Çakar ŞE, Taşan HA, Karçaaltıncaba D, Şentürk MB, Koç N, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Presepsin for Subclinical Chorioamnionitis in

- Pregnancies between 23-28 Week with Preterm Premature Rupture of the Membranes. *Balkan Med J.* 2016;33(6):668-74. doi: 10.5152/balkanmedj.2016.160293.
70. Mangogna A, Agostinis C, Ricci G, Romano F, Bulla R. Overview of procalcitonin in pregnancy and in pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol.* 2019;198(1):37-46. doi: 10.1111/cei.13311.
 71. Tsujimoto K, Hata A, Fujita M, Hatachi S, Yagita M. Presepsin and procalcitonin as biomarkers of systemic bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(7):1406-13. doi: 10.1111/1756-185X.12899.
 72. Tanimura S, Fujieda Y, Kono M, Shibata Y, Hisada R, Sugawara E, et al. Clinical significance of plasma presepsin levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2018;28(5):865-71. doi:10.1080/14397595.2017.1408755.
 73. Chen J, Huang ZB, Li H, Zheng X, Chen JJ, Wang XB, et al. Early Diagnostic Biomarkers of Sepsis for Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure: A Multicenter Study. *Infect Dis Ther.* 2021;10(1):281-90. doi: 10.1007/s40121-020-00362-x.
 74. Yokose T, Takeuchi M, Obara H, Shinoda M, Kawakubo H, Kitago M, et al. Diagnostic Utility of Presepsin in Infections After Liver Transplantation: A Preliminary Study. *Ann Transplant.* 2021;26:e933774. doi: 10.12659/AOT.933774.
 75. Ferrarese A, Frigo AC, Mion MM, Plebani M, Russo FP, et al. Diagnostic and prognostic role of presepsin in patients with cirrhosis and bacterial infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;59(4):775-82. doi: 10.1515/cclm-2020-1212.
 76. Tsuchida T, Ie K, Okuse C, Hirose M, Nishisako H, Torikai K, et al. Determining the factors affecting serum presepsin level and its diagnostic utility: A cross-sectional study. *J Infect Chemother.* 2021;27(4):585-91. doi: 10.1016/j.jiac.2020.11.013.
 77. Takahashi G, Shibata S, Ishikura H, Miura M, Fukui Y, Inoue Y, et al. Presepsin in the prognosis of infectious diseases and diagnosis of infectious disseminated intravascular coagulation: a prospective, multicentre, observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32(3):199-206. doi: 10.1097/EJA.000000000000178.
 78. Koizumi Y, Shimizu K, Shigeta M, Okuno T, Minamiguchi H, Kito K, et al. Plasma presepsin level is an early diagnostic marker of severe febrile neutropenia in hematologic malignancy patients. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):27. doi: 10.1186/s12879-016-2116-8.
 79. Imagama T, Tokushige A, Seki K, Seki T, Nakashima D, Ogasa H, et al. Early diagnosis of septic arthritis using synovial fluid presepsin: A preliminary study. *J Infect Chemother.* 2019;25(3):170-4. doi: 10.1016/j.jiac.2018.10.015.
 80. Marazzi MG, Randelli F, Brioschi M, Drago L, Romanò CL, Banfi G, et al. Presepsin: A potential biomarker of PJI? A comparative analysis with known and new infection biomarkers. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2018;31:394632017749356. doi: 10.1177/0394632017749356.
 81. Nagai M, Imai Y, Wada Y, Kusakabe M, Yamanishi K. Serum Procalcitonin and Presepsin Levels in Patients with Generalized Pustular Psoriasis. *Dis Markers.* 2018;2018:9758473. doi: 10.1155/2018/9758473.
 82. Franeková J, Protuš M, Kieslichová E, Březina A, Komrsková J, Vymětalík J, Jabor A. Changes in Sepsis Biomarkers after Immunosuppressant Administration in Transplant Patients. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:8831659. doi: 10.1155/2021/8831659.

83. Scarpati G, Baldassarre D, Tripepi G, Boffardi M, Piazza O. Effect of Intravenous IgM-Enriched Immunoglobulins on Presepsin and Other Sepsis Biomarkers. *Front Pharmacol.* 2021;12:717349. doi: 10.3389/fphar.2021.717349.
84. Honore PM, Redant S, De Bels D. Reliability of biomarkers of sepsis during extracorporeal therapies: the clinician needs to know what is eliminated and what is not. *Crit Care.* 2020;24(1):553. doi: 10.1186/s13054-020-03277-8.
85. Gasteiger S, Primavesi F, Werkl P, Dostal L, Gehwolf P, Braunwarth E, et al. The prognostic value of Presepsin for postoperative complications following pancreatic resection: A prospective study. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243510. doi: 10.1371/journal.pone.0243510.
86. Ovayolu A, Özdamar Ö, Gün İ, Arslanbuga CY, Sofuoğlu K, Tunalı G, et al. Can blood or follicular fluid levels of presepsin predict reproductive outcomes in ART; a preliminary study. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(5):7983-8.
87. Claessens YE, Trabattoni E, Grabar S, Quinquis L, Der Sahakian G, Anselmo M, et al. Plasmatic presepsin (sCD14-ST) concentrations in acute pyelonephritis in adult patients. *Clin Chim Acta.* 2017;464:182-88. doi: 10.1016/j.cca.2016.11.036.
88. Galliera E, Massaccesi L, De Vecchi E, Banfi G, Romanelli MMC. Clinical application of presepsin as diagnostic biomarker of infection: Overview and updates. *Clin Chem Lab Med.* 2019;58(1):11-7. doi: 10.1515/cclm-2019-0643.
89. Miyoshi M, Inoue Y, Nishioka M, Ikegame A, Nakao T, Kishi S, et al. Clinical evaluation of presepsin considering renal function. *PLoS One.* 2019;14(9):e0215791. doi: 10.1371/journal.pone.0215791.
90. Morino G, Takahashi G, Kan S, Inoue Y, Sato K, Shirakawa K. Antibody-mediated soluble CD14 stabilization prevents agitation-induced increases in presepsin levels in blood component specimens. *Biotechniques.* 2021;70(3):160-6. doi: 10.2144/btn-2020-0136.
91. Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis—a narrative review. *Crit Care.* 2022;26(1):14. doi: 10.1186/s13054-021-03862-5.
92. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101(6):1644-55. doi: 10.1378/chest.101.6.1644.
93. Gül F, Arslantaş MK, Cinel İ, Kumar A. Changing Definitions of Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2017;45(3):129-38. doi: 10.5152/TJAR.2017.93753.
94. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36(1):296-327. doi: 10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41. Erratum in: *Crit Care Med.* 2008;36(4):1394-6.
95. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181-247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.

96. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med.* 2010;38(2):367-74. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181cb0cdc.
97. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486-552. doi: 10.1097/CCM.0000000000002255.
98. Machado FR, Assunção MS, Cavalcanti AB, Japiassú AM, Azevedo LC, Oliveira MC. Getting a consensus: advantages and disadvantages of Sepsis 3 in the context of middle-income settings. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016;28(4):361-5. doi: 10.5935/0103-507X.20160068.
99. Esposito S, De Simone G, Boccia G, De Caro F, Pagliano P. Sepsis and septic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017;10:204-12. doi: 10.1016/j.jgar.2017.06.013.
100. Carneiro AH, Póvoa P, Gomes JA. Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2017;29(1):4-8. doi: 10.5935/0103-507X.20170002.
101. Long B, Koyfman A. Ready for Prime Time? Biomarkers in Sepsis. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35(1):109-22. doi: 10.1016/j.emc.2016.09.004.
102. Poutsiaka DD, Porto MC, Perry WA, Hudcova J, Tybor DJ, Hadley S, et al. Prospective Observational Study Comparing Sepsis-2 and Sepsis-3 Definitions in Predicting Mortality in Critically Ill Patients. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(7):ofz271. doi: 10.1093/ofid/ofz271.
103. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1629-38. doi: 10.1056/NEJMoa1415236.
104. Churpek MM, Zdravec FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(8):958-64. doi: 10.1164/rccm.201502-0275OC.
105. Yamamoto T, Nishimura T, Kaga S, Uchida K, Tachibana Y, Esaki M, et al. Diagnostic accuracy of presepsin for sepsis by the new Sepsis-3 definitions. *Am J Emerg Med.* 2019;37(10):1936-41. doi: 10.1016/j.ajem.2019.01.025.
106. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA.* 2017;317(3):290-300. doi: 10.1001/jama.2016.20328.
107. Engoren M, Seelhammer T, Freundlich RE, Maile MD, Sigakis MJG, Schwann TA. A Comparison of Sepsis-2 (Systemic Inflammatory Response Syndrome Based) to Sepsis-3 (Sequential Organ Failure Assessment Based) Definitions-A Multicenter Retrospective Study. *Crit Care Med.* 2020;48(9):1258-64. doi: 10.1097/CCM.0000000000004449.
108. Robinson BM, Akizawa T, Jager KJ, Kerr PG, Saran R, Pisoni RL. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in

- access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. *Lancet*. 2016;388(10041):294-306. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30448-2.
109. Ahmad S, Misra M, Hoenich N, Daugirdas JT. Hemodialysis Apparatus. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editores. *Handbook of dialysis*. 5th ed. New York: Wolters Kluwer Health; 2015. pp. 66-88.
 110. National Kidney Foundation. Hemodialysis [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.kidney.org/kidney-topics/hemodialysis>.
 111. Gaibor NGT, Sacaluga LG, de la Cerda Ojeda F, Cotén JRM, Lazo MS. Thermal disinfection in hemodialysis using the A0 concept as dispenser. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2019;39(5):482-8. doi: 10.1016/j.nefro.2019.02.005.
 112. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RDC N° 11, de 13 de março de 2014. Requisitos de Boas Práticas de Funcionamento para os Serviços de Diálise e dá outras providências. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF*. (Acesso em 03 jul 2025) Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0011_13_03_2014.pdf
 113. Pérez-García R, Alcázar R. The dialyser in the year 2017: much more than a membrane. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2018;38(1):4-7. doi: 10.1016/j.nefro.2017.08.003.
 114. Fazendeiro Matos J, Pinto B, Felix C, Carvalho H, Ponce P, Peralta R. Does subjective assessment of dialyzer appearance reflect dialyzer performance in online hemodiafiltration? *Hemodial Int*. 2020;24(1):61-70. doi: 10.1111/hdi.12788.
 115. Herrero-Calvo JA, González-Parra E, Pérez-García R, Tornero-Molina F; Grupo de Estudio Español Sobre Anticoagulación en Hemodiálisis. Spanish study of anticoagulation in haemodialysis. *Nefrologia*. 2012;32(2):143-52. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.Nov.11106.
 116. Upadhyay A. Dialyzer reuse: is it safe and worth it? *J Bras Nefrol*. 2019;41(3):312-4. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0134.
 117. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. AAMI Recommended Practice. ANSI/AAMI-RD47:2008, Reprocessing of Hemodialyzers, 2008.
 118. Office of the Federal Register, National Archives and Records Administration. Medicare program; standards for quality of water used in dialysis and revised guidelines on reuse of hemodialysis filters for end-stage renal disease (ESRD) patients, Final rule [Internet]. *Fed Regist* 1995;60:48039-48044. Disponível em: <https://www.govinfo.gov/app/details/FR-1995-09-18/95-22859>
 119. Galvao TF, Silva MT, Araujo ME, Bulbol WS, Cardoso AL. Dialyzer reuse and mortality risk in patients with end-stage renal disease: a systematic review. *Am J Nephrol*. 2012;35(3):249-58. doi: 10.1159/000336532.
 120. Dhrolia MF, Nasir K, Imtiaz S, Ahmad A. Dialyzer reuse: justified cost saving for south Asian region. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014;24(8):591-6.
 121. Janssens FV, Meijers B, François K. Avoiding Systemic Heparinization During Hemodialysis: How the Dialysis Setup Might Help. *Semin Nephrol*. 2023;43(6):151483. doi: 10.1016/j.semnephrol.2023.151483.
 122. Parul F, Ratnani T, Subramani S, Bhatia H, Ashmawy RE, Nair N, et al. Anticoagulation in Patients with End-Stage Renal Disease: A Critical Review. *Healthcare (Basel)*. 2025;13(12):1373. doi: 10.3390/healthcare13121373.

123. Ashby D, Borman N, Burton J, Corbett R, Davenport A, Farrington K, et al. Renal Association Clinical Practice Guideline on Haemodialysis. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):379. doi: 10.1186/s12882-019-1527-3.
124. Kessler M, Moureau F, Nguyen P. Anticoagulation in Chronic Hemodialysis: Progress Toward an Optimal Approach. *Semin Dial.* 2015;28(5):474-89. doi: 10.1111/sdi.12380.
125. Davenport A. The rationale for the use of low molecular weight heparin for hemodialysis treatments. *Hemodial Int.* 2013;17(Suppl 1):S28-32. doi: 10.1111/hdi.12086.
126. Davenport A. Optimization of heparin anticoagulation for hemodialysis. *Hemodial Int.* 2011;15(Suppl 1):S43-8. doi: 10.1111/j.1542-4758.2011.00601.x.
127. Davenport A. Low-molecular-weight heparin for routine hemodialysis. *Hemodial Int.* 2008;12(Suppl 2):S34-7. doi: 10.1111/j.1542-4758.2008.00322.x.
128. Vareesangthip K, Thitiarchakul S, Kanjanakul I, Sumethkul V, Krairittichai U, Chittinandana A, et al. Efficacy and safety of enoxaparin during hemodialysis: results from the HENOX study. *J Med Assoc Thai.* 2011;94(1):21-6.
129. Rydzewska-Rosolowska A, Gozdzikiewicz-Lapinska J, Borawski J, Koc-Zorawska E, Mysliwiec M, Naumnik B. Unexpected and striking effect of heparin-free dialysis on cytokine release. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(8):1447-52. doi: 10.1007/s11255-017-1589-8.
130. Williams DF. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials.* 2008;29(20):2941-53. doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.04.023.
131. Poppelaars F, Faria B, Gaya da Costa M, Franssen CFM, van Son WJ, Berger SP, et al. The Complement System in Dialysis: A Forgotten Story? *Front Immunol.* 2018;9:71. doi: 10.3389/fimmu.2018.00071.
132. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2015;39(1-3):84-92. doi: 10.1159/000368940.
133. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(7):1549-57. doi: 10.1681/ASN.V1271549.
134. Schömig M, Eisenhardt A, Ritz E. The microinflammatory state of uremia. *Blood Purif.* 2000;18(4):327-32. doi: 10.1159/000014457.
135. Susantitaphong P, Riella C, Jaber BL. Effect of ultrapure dialysate on markers of inflammation, oxidative stress, nutrition and anemia parameters: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(2):438-46. doi: 10.1093/ndt/gfs514.
136. Hasegawa T, Nakai S, Masakane I, Watanabe Y, Iseki K, Tsubakihara Y, et al. Dialysis fluid endotoxin level and mortality in maintenance hemodialysis: a nationwide cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(6):899-904. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.12.009.
137. Yu K, Zhou Y, Jiang W, Zhou A. The correlation of death with malnutrition and micro-inflammation in maintenance hemodialysis patients. *Int J Clin Exp Med* 2020;13(3):1537-45.
138. Henderson LW, Koch KM, Dinarello CA, Shaldon S. Hemodialysis hypotension: the interleukin hypothesis. *Blood Purif.* 1983;1(1):3-8. doi: 10.1159/000166438.

139. Shaldon S, Dinarello C, Port F, Kluger M. Interleukin-1: the pros and cons of its clinical relevance. *Artificial Organs*. 1988; 12(3):221–221.
140. Tetta C, Camussi G, Turello E, Salomone M, Aimo G, Priolo G, et al. Production of cytokines in hemodialysis. *Blood Purif* 1990;8(6):337-46. doi: 10.1159/000169988.
141. Papayianni A, Alexopoulos E, Giamalis P, Gionanlis L, Belechri AM, Koukoudis P, et al. Circulating levels of ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 are increased in haemodialysis patients: association with inflammation, dyslipidaemia, and vascular events. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(3):435-41. doi: 10.1093/ndt/17.3.435.
142. Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, Kronenberg RS, Jacob HS. Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. *N Engl J Med*. 1977;296(14):769-74. doi: 10.1056/NEJM197704072961401.
143. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol*. 2010;11(9):785-97. doi: 10.1038/ni.1923.
144. Kong J, Davies M, Mount P. The importance of residual kidney function in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2018;23(12):1073-80. doi: 10.1111/nep.13427.
145. ReKourtzelis I, Markiewski MM, Doulas M, Rafail S, Kambas K, Mitroulis I, et al. Complement anaphylatoxin C5a contributes to hemodialysis-associated thrombosis. *Blood*. 2010;116(4):631-9. doi: 10.1182/blood-2010-01-264051.
146. den Hoedt CH, Bots ML, Grooteman MP, van der Weerd NC, Mazairac AH, Penne EL, et al. Online hemodiafiltration reduces systemic inflammation compared to low-flux hemodialysis. *Kidney Int*. 2014;86(2):423-32. doi: 10.1038/ki.2014.9.
147. Cohen SD, Phillips TM, Khetpal P, Kimmel PL. Cytokine patterns and survival in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(4):1239-43. doi: 10.1093/ndt/gfp625.
148. de Mutsert R, Grootendorst DC, Indemans F, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW, et al. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. *J Ren Nutr*. 2009;19(2):127-35. doi: 10.1053/j.jrn.2008.08.003.
149. Scribner BH, Cole JJ, Ahmad S, Blagg CR. Why thrice weekly dialysis? *Hemodial Int*. 2004;8(2):188-92. doi: 10.1111/j.1492-7535.2004.01094.x.
150. Hegstrom RM, Murray JS, Pendras JP, Burnell JM, Scribner BH. Hemodialysis in the treatment of chronic uremia. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1961;7:136-52.
151. Lindholm DD, Burnell JM, Murray JS. Experience in the treatment of chronic uremia in an outpatient community hemodialysis center. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1963;9:3-9.
152. Slinin Y, Greer N, Ishani A, MacDonald R, Olson C, Rutks I, et al. Timing of dialysis initiation, duration and frequency of hemodialysis sessions, and membrane flux: a systematic review for a KDOQI clinical practice guideline. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):823-36. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.031.
153. Savla D, Chertow GM, Meyer T, Anand S. Can twice weekly hemodialysis expand patient access under resource constraints? *Hemodial Int*. 2017;21(4):445-52. doi: 10.1111/hdi.12501.

154. Yan Y, Wang M, Zee J, Schaubel D, Tu C, Qian J, et al. Twice-Weekly Hemodialysis and Clinical Outcomes in the China Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int Rep.* 2018;3(4):889-96. doi: 10.1016/j.ekir.2018.03.008.
155. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):884-930. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015. Erratum in: *Am J Kidney Dis.* 2016;67(3):534.
156. Chazot C, Jean G. End-Stage Kidney Patients Require Hemodialysis Therapy Full Start. *Blood Purif.* 2019;47(1-3):214-22. doi: 10.1159/000494582.
157. Eckardt KU, Gillespie IA, Kronenberg F, Richards S, Stenvinkel P, Anker SD, et al. High cardiovascular event rates occur within the first weeks of starting hemodialysis. *Kidney Int.* 2015;88(5):1117-25. doi: 10.1038/ki.2015.117.
158. Acute Kidney Injury Work Group. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter Suppl.* 2012;2(1):1-138. Disponível em : <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>
159. Goyal A, Daneshpajouhnejad P, Hashmi MF, Bashir K. Acute Kidney Injury. 2023. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
160. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(4):241-57. doi: 10.1038/nrneph.2017.2.
161. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8(4):R204-12. doi: 10.1186/cc2872.
162. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31. doi: 10.1186/cc5713.
163. Bayrakçi N, Ersan S, Çelik A, Çavdar C, Çamsari T, Bodur HA, et al. The Role of RIFLE, AKIN and KDIGO Criteria in Determining the Relationship Between Acute Kidney Injury and Mortality in Intensive Care Patients. *Nam Kem Med J* 2022;10(1):37-42. doi: 10.4274/nkmj.galenos.2021.29964.
164. Birkelo BC, Pannu N, Siew ED. Overview of Diagnostic Criteria and Epidemiology of Acute Kidney Injury and Acute Kidney Disease in the Critically Ill Patient. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(5):717-35. doi: 10.2215/CJN.14181021.
165. Ostermann M, Bellomo R, Burdmann EA, Doi K, Endre ZH, Goldstein SL, et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int.* 2020;98(2):294-309. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.020.
166. Strauß C, Booke H, Forni L, Zarbock A. Biomarkers of acute kidney injury: From discovery to the future of clinical practice. *J Clin Anesth.* 2024;95:111458. doi: 10.1016/j.jclinane.2024.111458.

167. Smith TD, Soriano VO, Neyra JA, Chen J. Identifying KDIGO Trajectory Phenotypes Associated with Increased Inpatient Mortality. *Proc (IEEE Int Conf Healthc Inform)*. 2019;2019:10.1109/ichi.2019.8904739. doi: 10.1109/ichi.2019.8904739.
168. Howitt SH, Grant SW, Caiado C, Carlson E, Kwon D, Dimarakis I, Malagon I, McCollum C. The KDIGO acute kidney injury guidelines for cardiac surgery patients in critical care: a validation study. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):149. doi: 10.1186/s12882-018-0946-x.
169. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X, et al. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*. 2014;18(4):R144. doi: 10.1186/cc13977.
170. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int*. 2019;96(5):1083-99. doi: 10.1016/j.kint.2019.05.026.
171. Zarbock A, Nadim MK, Pickkers P, Gomez H, Bell S, Joannidis M, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(6):401-17.
172. Kounatidis D, Vallianou NG, Psallida S, Panagopoulos F, Margellou E, Tsilingiris D, et al. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: Where Are We Now? *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(3):434. doi: 10.3390/medicina60030434.
173. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med*. 2004;351(2):159-69. doi: 10.1056/NEJMra032401.
174. Umbro I, Gentile G, Tinti F, Muiesan P, Mitterhofer AP. Recent advances in pathophysiology and biomarkers of sepsis-induced acute kidney injury. *J Infect*. 2016;72(2):131-42. doi: 10.1016/j.jinf.2015.11.008.
175. May CN, Ishikawa K, Wan L, Williams J, Wellard RM, Pell GS, et al. Renal bioenergetics during early gram-negative mammalian sepsis and angiotensin II infusion. *Intensive Care Med*. 2012;38(5):886-93. doi: 10.1007/s00134-012-2487-2.
176. Porta F, Takala J, Weikert C, Bracht H, Kolarova A, Lauterburg BH, et al. Effects of prolonged endotoxemia on liver, skeletal muscle and kidney mitochondrial function. *Crit Care*. 2006;10(4):R118. doi: 10.1186/cc5013.
177. Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock*. 2014;41(1):3-11. doi: 10.1097/SHK.0000000000000052.
178. Pettilä V, Bellomo R. Understanding acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 2014;40(7):1018-20. doi: 10.1007/s00134-014-3313-9.
179. Kotera A, Sagishima K, Tashiro T, Niimori D, Kamohara H, Kinoshita Y. A validation of presepsin levels in kidney dysfunction patients: four case reports. *J Intensive Care*. 2014;2(1):63. doi: 10.1186/s40560-014-0063-2.
180. Lee GB, Lee JW, Yoon SH, Hwang WM, Yun SR, Koh DH, et al. Plasma presepsin for mortality prediction in patients with sepsis-associated acute kidney injury requiring continuous kidney replacement therapy. *Kidney Res Clin Pract*. 2024;43(4):457-68. doi: 10.23876/j.krcp.23.301.

181. Puspitasari S, Semedi BP, Rehatta NM, Maulydia M, Purnomo W. Comparison of kidney injury molecule-1, proenkephalin and presepsin as predictors of diagnostics and severity of sepsis associated acute kidney injury. *Edelweiss Appl Sci Technol.* 2025;9(2):331-42. doi: 10.55214/25768484.v9i2.4481.
182. Han S, Kim MJ, Ko HJ, Lee EJ, Kim HR, Jeon JW, et al. Diagnostic and Prognostic Roles of C-Reactive Protein, Procalcitonin, and Presepsin in Acute Kidney Injury Patients Initiating Continuous Renal Replacement Therapy. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(4):777. doi: 10.3390/diagnostics13040777.
183. Kobayashi S, Amano H, Terawaki H, Kawaguchi Y, Yokoo T. Prediction of presepsin concentrations through commensurate decline in kidney function in the elderly. *Clin Chim Acta.* 2020;500:1-9. doi: 10.1016/j.cca.2019.09.012.
184. Sargentini V, Ceccarelli G, D'Alessandro M, Colleparado D, Morelli A, D'Egidio A, et al. Presepsin as a potential marker for bacterial infection relapse in critical care patients. A preliminary study. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(4):567-73. doi: 10.1515/cclm-2014-0119.
185. Liu B, Chen YX, Yin Q, Zhao YZ, Li CS. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care.* 2013;17(5):R244. doi: 10.1186/cc13070.
186. Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K, Hara Y, Aihara M, Yamakawa K. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care.* 2019;7:22. doi: 10.1186/s40560-019-0374-4.
187. Wu CC, Lan HM, Han ST, Chaou CH, Yeh CF, Liu SH, Li CH, Blaney GN 3rd, Liu ZY, Chen KF. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):91. doi: 10.1186/s13613-017-0316-z.
188. Palmiere C, Mussap M, Bardy D, Cibecchini F, Mangin P. Diagnostic value of soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin for the postmortem diagnosis of sepsis-related fatalities. *Int J Legal Med.* 2013;127(4):799-808. doi: 10.1007/s00414-012-0804-5.
189. Ren E, Xiao H, Wang G, Zhao Y, Yu H, Li C. Value of procalcitonin and presepsin in the diagnosis and severity stratification of sepsis and septic shock. *World J Emerg Med.* 2024;15(2):135-38. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2024.028.
190. Zhang X, Liu D, Liu YN, Wang R, Xie LX. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis. *Crit Care.* 2015;19(1):323. doi: 10.1186/s13054-015-1032-4.
191. Godnic M, Stubljar D, Skvarc M, Jukic T. Diagnostic and prognostic value of sCD14-ST--presepsin for patients admitted to hospital intensive care unit (ICU). *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127(13-14):521-7. doi: 10.1007/s00508-015-0719-5. Erratum in: *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127(13-14):528. doi: 10.1007/s00508-015-0793-8.
192. Arakawa K, Saeki A, Ide R, Matsushita Y. Presepsin cut-off value for diagnosis of sepsis in patients with renal dysfunction. *PLoS One.* 2022;17(9):e0273930. doi: 10.1371/journal.pone.0273930.
193. Dragoş D, Ghenu MI, Timofte D, Balcangiu-Stroescu AE, Ionescu D, Manea MM. The cutoff value of presepsin for diagnosing sepsis increases with kidney dysfunction,

- a cross-sectional observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(1):e32620. doi: 10.1097/MD.00000000000032620.
194. Honore PM, Jacobs R, Hendrickx I, De Waele E, Van Gorp V, Spapen HD. Presepsin and sepsis-induced acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy: will another promising biomarker bite the dust? *Crit Care*. 2015;19:428. doi: 10.1186/s13054-015-1146-8.
 195. Galeano D, Zanolli L, Fatuzzo P, Granata A. [Usefulness of sCD14-ST in the diagnosis of sepsis in patient with renal failure]. *G Ital Nefrol*. 2016;33(2):gin/33.2.6. Italian.
 196. Shiota J. Changes of Early Sepsis Biomarker Presepsin Level during Hemodialysis: Influence of β 2-Microglobulin Clearance of Dialysis Membrane: A Preliminary Study. *Kidney Dis (Basel)*. 2019;5(1):43-50. doi: 10.1159/000493505.
 197. Hwang WM, Park Y, Yoon SH, Yun SR, Lim DM. Mortality prediction of plasma presepsin in sepsis-associated acute kidney injury patients requiring continuous kidney replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39(Suppl 1):gfae069-1776-1970. doi: 10.1093/ndt/gfae069.1776.
 198. Kwak SH, Ahn S, Shin MH, Lee AY, Lee SH, Chung K, et al. Park Identification of Biomarkers for the Diagnosis of Sepsis-Associated Acute Kidney Injury and Prediction of Renal Recovery in the Intensive Care Unit *Yonsei Med J* 2023;64(3):181-90. doi: 10.3349/ymj.2022.0324.
 199. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016. Disponível em: <https://www.gov.br/conselho-nacional-de-saude/pt-br/atos-normativos/resolucoes/2016/resolucao-no-510.pdf/view>
 200. Formenti P, Gotti M, Palmieri F, Pastori S, Roccaforte V, Menozzi A, et al. Presepsin in Critical Illness: Current Knowledge and Future Perspectives. *Diagnostics*. 2024;14(12):1311. doi: 10.3390/diagnostics14121311.
 201. Takahashi G, Shibata S, Fukui Y, Okamura Y, Inoue Y. Diagnostic accuracy of procalcitonin and presepsin for infectious disease in patients with acute kidney injury. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;86(2):205-10. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.015.
 202. Imagawa A, Uozumi E, Shiota Y, Shiraishi R, Ikezawa A, Morita S. Presepsin level in renal dysfunction and hemodialysis patients. *J-Global*. 2015; 64(2): 169-72.
 203. Shimoyama Y, Umegaki O, Kadono N, Minami T. Presepsin and prognostic nutritional index are predictors of septic acute kidney injury, renal replacement therapy initiation in sepsis patients, and prognosis in septic acute kidney injury patients: a pilot study. *BMC Nephrol*. 2021;22(1):219. doi: 10.1186/s12882-021-02422-x.
 204. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006;355(16):1699-713. doi: 10.1056/NEJMra043632.
 205. Scherberich JE, Nockher WA. CD14⁺⁺ monocytes, CD14⁺/CD16⁺ subset and soluble CD14 as biological markers of inflammatory systemic diseases and monitoring immunosuppressive therapy. *Clin Chem Lab Med*. 1999;37(3):209-13. doi: 10.1515/CCLM.1999.039.
 206. Larsen B, Hoff G, Wilhelm W, Buchinger H, Wanner GA, Bauer M. Effect of intravenous anesthetics on spontaneous and endotoxin-stimulated cytokine response in

- cultured human whole blood. *Anesthesiology*. 1998;89(5):1218-27. doi: 10.1097/00000542-199811000-00023.
207. Piacevoli Q, Karan R, Mascia A. Presepsin: A New Biomarker for Sepsis? *PriMera Scientific Medicine and Public Health* 2.1. 2023:11-34. doi:10.56831/PSMPH-01-031.
 208. Kim SY, Hong DY, Lee KR, Paik JH, Jung HM. Plasma presepsin level predicts acute kidney injury in patients with sepsis in the emergency department. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(28):e29919. doi: 10.1097/MD.00000000000029919.
 209. Shimoyama Y, Umegaki O, Kadono N, Minami T. Presepsin Values Predict Septic Acute Kidney Injury, Acute Respiratory Distress Syndrome, Disseminated Intravascular Coagulation, and Shock. *Shock*. 2021;55(4):501-6. doi: 10.1097/SHK.0000000000001664.
 210. Shimoyama Y, Kadono N, Umegaki O. Presepsin is a more useful predictor of septic AKI and ARDS for very-old sepsis patients than for young sepsis patients in ICUs: a pilot study. *BMC Res Notes*. 2024;17(1):53. doi: 10.1186/s13104-024-06719-6.
 211. Kim SY, Hong DY, Kim JW, Park SO, Lee KR, Baek KJ. Predictive Values of Procalcitonin and Presepsin for Acute Kidney Injury and 30-Day Hospital Mortality in Patients with COVID-19. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(6):727. doi: 10.3390/medicina58060727.
 212. Shimoyama Y, Umegaki O, Kadono N, Minami T. Presepsin and platelet to lymphocyte ratio predict the progression of septic subclinical acute kidney injury to septic acute kidney injury: a pilot study. *BMC Res Notes*. 2022;15(1):212. doi: 10.1186/s13104-022-06103-2.
 213. Isaranuwatthai S, Sophonphan J, Voharnsuchon P, Thong-on K, Sri-on J. Presepsin and procalcitonin levels are associated with acute kidney injury in sepsis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39(Suppl 1):gfae069-1117-807. doi: 10.1093/ndt/gfae069.1117
 214. Oikonomakou M Z, Gkentzi D, Gogos C, Akinosoglou K. Biomarkers in pediatric sepsis: a review of recent literature. *Biomark Med*. 2020;14(10):895-917. doi: 10.2217/bmm-2020-0016.

APÊNDICES

APÊNDICE A – ARTIGO PUBLICADO – REVISÃO NARRATIVA



Review

Crossing Age Boundaries: The Unifying Potential of Presepsin in Sepsis Diagnosis Across Diverse Age Groups

Edmilson Leal Bastos de Moura ^{1,2,*} and Rinaldo Wellerson Pereira ^{1,3} ¹ Health Sciences Doctoral Program, University of Brasília (UnB), Brasília 70910-900, Distrito Federal, Brazil² School of Health Sciences, Distrito Federal University (UnDF), Brasília 70710-907, Distrito Federal, Brazil³ Genomic Sciences and Biotechnology Graduate Program, Catholic University of Brasília, Brasília 71966-700, Distrito Federal, Brazil

* Correspondence: edmilson.bastos@escs.edu.br

Abstract: Sepsis is a pervasive condition that affects individuals of all ages, with significant social and economic consequences. The early diagnosis of sepsis is fundamental for establishing appropriate treatment and is based on warning scores and clinical characteristics, with positive microbiological cultures being the gold standard. Research has yet to identify a single biomarker to meet this diagnostic demand. Presepsin is a molecule that has the potential as a biomarker for diagnosing sepsis. In this paper, we present a narrative review of the diagnostic and prognostic performance of presepsin in different age groups. Given its particularities, it is identified that presepsin is a potential biomarker for sepsis at all stages of life.

Keywords: sepsis; biomarkers; presepsin; elderly; neonates; adults



Citation: de Moura, E.L.B.; Pereira, R.W. Crossing Age Boundaries: The Unifying Potential of Presepsin in Sepsis Diagnosis Across Diverse Age Groups. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 7038. <https://doi.org/10.3390/jcm13237038>

Academic Editor: Pietro Caironi

Received: 20 September 2024

Revised: 29 October 2024

Accepted: 31 October 2024

Published: 21 November 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Sepsis is a critical clinical condition defined as life-threatening organ dysfunction secondary to a deregulated host response to infection [1]. The high prevalence of sepsis, combined with the elevated mortality rates associated with severe sepsis, imposes significant economic costs and exacts a devastating toll on human lives [2]. Sepsis impacts individuals across all age groups, considering the unique characteristics of each group.

Cardiovascular diseases and sepsis are two of the most significant contributors to human mortality [3,4]. Regarding cardiovascular diseases, heightened awareness of early signs and improvements in health services and professional training have resulted in a commendable success rate for early diagnosis [5]. Conversely, concerning sepsis, there is a lack of public understanding regarding the risks associated with infections, and healthcare professionals face challenges in identifying clear clinical signs for early diagnosis [6]. Early detection scores such as the quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria and protocol adherence can facilitate the timely diagnosis and treatment of sepsis [7]. However, these scores need more inputs in their construction to ensure sensitivity and specificity for widespread use in clinical practice [8]. Identifying new biomarkers for sepsis diagnosis and prognosis becomes an essential goal in this context.

Presepsin is a biomarker with significant diagnostic and prognostic potential, making it superior to conventional biomarkers such as C-reactive protein (CRP) or procalcitonin (PCT) [9]. This analytical review aims to identify original studies in the literature that utilize presepsin as a biomarker for sepsis across all age groups, from neonates to nonagenarians, encompassing young adults and adults.

2. Demographics of Sepsis

Statistics from the USA indicate that sepsis was associated with 201,092 deaths in 2019 [10]. It is the primary cause of in-hospital deaths, accounting for an estimated 19.7%

of the overall death rate [3]. The global incidence of sepsis exhibits a bimodal distribution, with peaks occurring in childhood and older adults [3].

Sepsis is the leading cause of death among infants and children, with an estimated 1.6 million cases per year [11], despite some variability in its occurrence, depending on the diagnostic strategy [2,12]. In the neonatal period, sepsis occurs in 1 to 5 cases per 1000 live births [13], showing an overall mortality rate of 24.4%, which can surge to as high as 54% in premature infants under 24 weeks of gestation [14].

Research indicates that >60% of sepsis cases occur in patients aged ≥ 65 years [15]. Mortality from sepsis in older adults constitutes approximately three-quarters of all sepsis-related deaths in the USA, particularly among individuals over the age of 65 [10]. Although this index declined between 2000 and 2019, it continues to rise with age, increasing five times in those over 85 [16].

3. Pathophysiology and Immunological Aspects of Sepsis Across Ages

Comprehending the pathophysiology of sepsis requires a solid understanding of the intricate interaction among various domains, precisely, the convergence of the inflammation pathway with the coagulation system, leading to endothelial stimulation and microcirculatory dysfunction [17]. This framework underpins the exploration of potential biomarkers, diagnostic approaches, optimal treatment durations, and the management of antibiotic therapy [17]. For instance, the activation and dysfunction of endothelial cells induced by sepsis tend to diminish with advanced age [18]. In this section, we delve into some age-related characteristics of the sepsis response.

Sepsis in the pediatric population is a distinct condition characterized by unique features in the host response to infection and therapy. It is crucial to understand the developmental differences that distinguish it from adult sepsis [19]. Neonatal sepsis, occurring within the first 28 days of life, presents unique aspects. Neonatal sepsis can be acquired from the mother during intrauterine life or through postpartum care [20]. Beyond the neonatal stage, the clinical signs of pediatric sepsis are nonspecific. They can be influenced by birth conditions or adaptation to extrauterine life [21], often leading to delayed diagnosis [20]. Consequently, the diagnosis is usually presumptive, and treatment is based on clinical findings and nonspecific laboratory tests.

Moreover, the definitions of sepsis currently used for this age group are an extrapolation of the criteria used for adults [22], needing more validation for pediatric patients, which results in a low predictive value [23]. This diagnostic challenge has recently been addressed to validate new pediatric sepsis and septic shock criteria through organ dysfunction variables called the Phoenix criteria [24].

The inflammatory response to sepsis in pediatric patients suggests a predominantly anti-inflammatory phenotype, which is exacerbated compared to that in adults [25]. The immaturity of the adaptive immune system causes the neonate to become more dependent on the innate immune system [26].

In children, sepsis induces an immune response characterized initially by a pro-inflammatory state, promoting classic symptomatology such as fever, tachycardia, and tachypnea [27], making it clinically indistinguishable from the inflammatory response caused by other etiologies, posing challenges for its diagnosis by pediatricians [28]. Although there is no cohesive understanding of the mechanisms involved in sepsis [29], this pro-inflammatory phase is followed by the immunoparalysis phase, characterized by anti-inflammatory activity [27]. Such information corroborates the notion that a developmental difference exists in the inflammatory response to infection or injury among children and adults, exemplified by its pattern of reduced organ failure following sepsis (and restricted systemic hyperinflammation); children may have either an attenuated proinflammatory response or an augmented antiinflammatory response [25].

The prognosis of sepsis in pediatric patients is associated with lactate clearance as well as physiological variables in the first 4 h after admission to the intensive care unit [30]. There also appears to be a correlation between genetic profiles and endotypes for septic

shock in childhood [31], suggesting the possible existence of subclasses of response in sepsis. Thus, corticotherapy may benefit those subgroups [31]; however, developing clinical trials to understand immunophenotypes and their relation to immunoparalysis must improve the prognosis of childhood sepsis [27].

Scientific research on sepsis has more widely included adults. A recent study identified a relative increase in sepsis diagnoses in the 18–44 age group, possibly due to greater awareness of the syndrome in this age range [32]. In this age group, the inflammatory and immunosuppressive responses are simultaneous and exhibit interindividual variation in the conceptual model of immune trajectories before, during, and after sepsis [33]. Thus, chronic hyperinflammation and immunosuppression have a prolonged clinical trajectory, known as persistent inflammation/immunosuppression and catabolism syndrome [34,35]. This endotype leads to chronic critical illness, characterized by impaired functional status, rehabilitation failure, and increased mortality [35].

Despite the heterogeneity in biological ages among individuals of the same chronological age [36], sepsis in older adults holds significance due to its association with increased morbidity [37], positioning it as the quintessential disease affecting this demographic [36].

The immunosenescence contributes to the reduced immune response to pathogens. Additional factors related to aging, such as associated comorbidities, successive hospitalizations, institutionalization, unfavorable nutritional status, pharmacokinetic changes, polypharmacy, and the uncertain composition of the microbiome, further compound the impact on the immune system [2]. As discussed above, the low-grade and persistent pro-inflammatory state related to sepsis also contributes to immunosenescence [38].

Older age can be considered an independent predictor of mortality [15,39] despite the more encouraging results in a subgroup of patients over 85 obtained in a recent study [32], which showed a reduction in mortality (<50%) compared to previous studies [40]. As the initial signs of sepsis in this age group may be invisible, progression to septic shock can be rapid [2], highlighting the particular importance of early diagnosis in this age group.

4. Biomarkers and Sepsis

Biomarkers reflect the state of health or disease at a molecular level [41]. They improve diagnosis, define subsets of diseases that may differ in response, as well as individual variability in the drug's molecular target, and provide an early reading of the response to therapy, among other functions. The search for new molecules with this purpose has been identified as a high priority for science [42] as part of the challenge of implementing "Personalized Medicine" [41].

In the case of sepsis, the question is whether it is possible to discriminate among septic patients in terms of which subgroups share specific biological characteristics, who are at risk of unfavorable outcomes, and who are at risk of organ failure [28].

Although no ideal single biomarker or even combination of biomarkers serves this purpose in the international consensus on sepsis [1,20], their use in this context is commonplace because, besides being an important aid in diagnosis, they enable us to predict possible sepsis syndrome outcomes [43]. Unfortunately, no single one can reliably perform as a stand-alone sepsis biomarker [44–47].

Biomarkers cannot represent the uncontrolled inflammation and increased vascular permeability that characterizes sepsis, leading to hypotension and organ dysfunction [48]. Therefore, to develop rapid assessment and differentiation between infection and inflammation, biomarker research aims to enable point-of-care testing among many molecules [48]. However, new biomarkers may not present superior results to traditional ones, frustrating expectations of the benefits, suggesting their aid after evaluation with the usual scales and biomarkers [49].

Among the various functions necessary for the ideal biomarker, it should be precise for guiding therapeutic decision-making [50]. However, its measurement is impaired due to critical disadvantages, such as the collecting timing and the insufficiency of standardization

(Table 1). Although traditionally measured simultaneously, gathering biomarkers at several intervals may show a better overview of the host response to sepsis [44].

Table 1. Admission levels of presepsin—comparison between sepsis and non sepsis, and survivor and non survivors. Cutoff values of presepsin in all stages of life.

Age Group	Author	Number of Patients (n)	Septic Group Mortality—% (Period in Days)	Admission Medium PSP Levels (ng/mL)				Cutoff Values (ng/mL)
				Sepsis	Non sepsis	Survivor	Non Survivor	
Neonates & children	Poggi et al. 2015 [51]	40	21	1295	562	-	-	885
	Pugni et al. 2015 [52]	684	-	-	649	-	-	-
	Montaldo et al. 2016 [53]	70	9	598	328	-	-	788 *
	Korpeläinen et al. 2017 [54]	87	3 (in-hospital)	1432	-	-	-	-
	Bellos et al. 2018 [55]	783	-	-	-	-	-	650–850 **
	Baraka et al. 2018 [56]	60	-	1014	178	-	-	Multiple
	Yoon et al. 2019 [57]	308	-	-	-	-	-	650 **
	Puspaningtyas et al. 2023 [58]	100	5,6	806.5	717	-	-	761 *
	Shozushima et al. 2011 [59]	169	-	817.9	190	-	-	399
	Endo et al. 2012 [60]	185	-	1579	312	-	-	Multiple
Adults	Giavarina et al. 2015 [61]	200	-	55–184	-	-	-	-
	Ali et al. 2016 [62]	76	57.6 (28)	1183	472	615.5	1301	Multiple
	Yu et al. 2017 [63]	109	59.6 (90)	-	-	1230.5	1269	-
	Claessens et al. 2017 [64]	359	-	476	200	-	-	-
	Ikeda et al. 2019 [65]	129	22.5 (28)	-	-	3251	1108	-
	Zvyagyn et al. 2019 [66]	41	-	-	-	1718	3266	-
	Dragoç et al. 2023 [67]	510	45	1039	372	-	-	-
Old adults	Imai et al. 2019 [68]	46	-	639.93	866.56	-	-	285
	Ruangsomboon et al. 2020 [69]	250	48.2 (30)	746	316	470	795	Multiple

* Best of multiple values; ** Best accuracy values in the metaanalysis.

Guiding therapeutic decisions should be one of the ideal features of sepsis biomarkers [50]. In this context, deriving diagnostic algorithms appears to be a reliable strategy for early diagnosis of sepsis, integrating the pretest probability of infection, clinical features, and results of in vitro diagnostic testing [70].

Considering the pathological process, the disease stage, and individual patient characteristics, a personalized therapeutic strategy could be provided by a biomarker-guided approach, avoiding “one size fits all” sepsis therapies [71]. In other words, sepsis research must consider the individual immune status or likely response to a specific treatment to avoid harmful therapy to a patient with a particular immune response activation pattern [71].

In addition to all the issues addressed so far, we must incorporate the key concept of value-based medicine, which involves cost-effectiveness studies, comparing different interventions, and defining the viability of diagnostic means. This is fundamental in a world of limited resources [46].

In pediatrics, most researchers agree that diagnostic priority depends on clinical signs and not biomarkers, even though sepsis has a polymorphic presentation [72]. CRP and PCT have been the most widely used biomarkers in pediatric clinical practice, with the recommendation that they must be used simultaneously to increase the efficiency of the results [72]. However, low accuracy is observed, as well as variable sensitivity and specificity for detecting bacterial infection via polymerase chain reaction (PCR) (lower when a single measurement is performed) [73]. Lactate is used to corroborate the diagnosis of septic shock and assess the response to therapy; however, normal or slightly elevated

levels do not rule out the development of sepsis and septic shock; therefore, it is of limited effectiveness in children [74].

The medical literature comprises thousands of studies evaluating the applicability of biomarkers in adult sepsis, reporting >200 potential candidate molecules for the early diagnosis of sepsis [75]. However, methodological biases in many of these articles create limitations [76]. Due to these issues and insufficient evidence, only a few are suitable for everyday clinical use, with CRP, PCT, IL-6, and presepsin among the most promising [57]. No single biomarker has sufficient diagnostic power to be used independently; instead, a panel of biomarkers is considered the best option for a point-of-care approach to sepsis [77].

The specificity and sensitivity of biomarkers can be influenced by age. Thus, a moderate to marked increase in biomarkers such as CRP, an inflammatory peptide associated with immunosenescence, can be expected with advancing age [78]. This molecule is one of the substances linked to aging-related inflammation, and its increase is described as characteristic of the aging process [79]. In adult and older adults hospitalized with sepsis, CRP can rise within 72 h and remain elevated for extended periods in older adults, even after they are discharged from the hospital [80]. This marker has been linked to poorer clinical outcomes in these patients [81].

It seems that patients who have subclinical inflammation at the time of discharge are more likely to have a higher risk of death, as indicated by persistently elevated inflammatory biomarker levels [81]. Patients over 65 tend to have a higher baseline inflammation, as reflected in higher inflammatory biomarker levels upon admission. However, these levels converge with those found in other age groups within the first 72 h [80].

However, contrasting perspectives exist as some research groups have yet to identify a robust association between aging and markers of systemic inflammation or cytokine release in sepsis [18]. Furthermore, older adults experiencing sepsis display a dampening of endothelial cell activation, termed endothelial tolerance. Significantly, this phenomenon is attributed to the septic event rather than age [18].

5. Presepsin as a Sepsis Biomarker Across Age Groups

Presepsin is a molecule identified in many cells involved in the sepsis cascades, including macrophages, monocytes, and granulocytes, and is responsible for the intracellular transduction of endotoxin signals [82]. This fragment of sCD14 (soluble glycoprotein receptor) is highly correlated with bacterial infection [67], directly linked to phagocytosis resulting from this process [59]. There are no reports of increasing presepsin levels in patients with viral infections [60], so cutoff levels are used to distinguish from nonbacterial infectious diseases, as long as PSP is present in very low concentrations in the serum of healthy individuals [61]. Thus, the biomarker PSP supports the paradigm that surrogates of innate antimicrobial defense could aid in the diagnosis of sepsis [64].

Granulocytes phagocytize bacteria and CD14 and secrete presepsin into the blood within 2 h after enzymatic digestion [83]. During the induction of systemic inflammation, the increase in presepsin levels occurs earlier and more rapidly than other sepsis markers [82].

Presepsin has advantages that justify its use, such as its early elevation in infection [84], high accuracy [20], and affordability compared to the gold standard blood culture test (USD 7 versus USD 11–89) [85,86]. It also exhibits better prognostic validity than the PCT, CRP, and erythrocyte sedimentation rate (ESR) [87,88]. Presepsin's advantages can be explained by its correlation with the sepsis pathophysiology, unlike other biomarkers resulting from a general inflammatory reaction [89].

Although it showed inferior performance to PCT as a predictor of bacterial infection [74] (Figure 1), it showed comparable sensitivity and specificity values to those of PCT during bacterial sepsis, along with a decline in response to appropriate therapy, making it the most promising among emerging biomarkers [90]. Some authors have demonstrated better results of PSP compared to PCT in predicting mortality of sepsis at 30 days [91], also showing the prognostic value of PSP as an independent risk factor for 30-day mortality [92].

This prognostic value was demonstrated not only in single measures [93,94], but also based on dynamic monitoring [9,63].

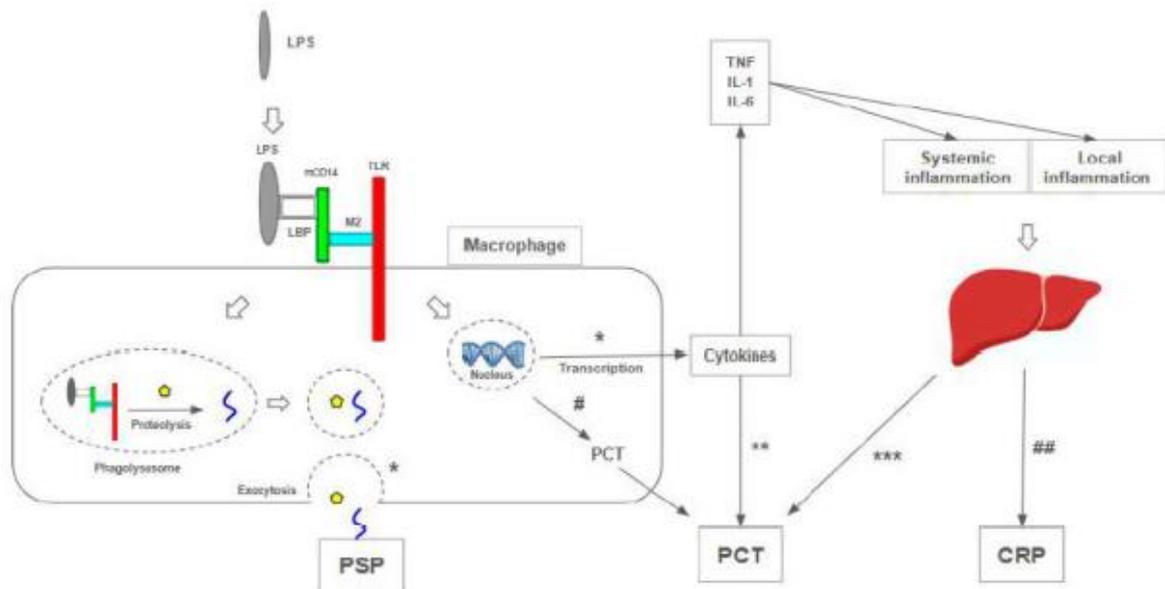


Figure 1. (*) The molecular complex LPS-LBP-mCD14-M2-TLR is internalized into a phagolysosome; proteolysis and internalization processes release prepsin (PSP), released in circulation after exocytosis. CD 14 promotes the expression of genes responsible for the immune response, such as cytokine production [95]. (**) TNF, IL-1, IL-2, and IL-6 levels increase PCT [96]. (***) The liver is considered the most important site to produce PCT during an inflammatory response, especially when induced by bacterial infections [97]. (#) Peripheral blood mononuclear cells express PCT on mRNA and protein levels [98]. (##) CRP is an acute-phase protein, and its synthesis is rapidly upregulated, principally in hepatocytes, under the control of cytokines [99]. LPS: lipopolysaccharide, TLR: Toll-like receptor; LBP: Lipoprotein Binding Protein; mCD14: membrane-bound CD14; M2: co-protein of TLR; TNF: tumor necrosis factor; IL-1: interleucin-1; IL-6: interleucin-6; CPR: C-reactive protein; PCT: procalcitonin; PSP: prepsin.

However, PSP exhibits some particularities in individuals with impaired renal function that require caution in interpreting its values. Since it is presumably reabsorbed and catabolized in the proximal tubular cells [100], the decrease in renal function influences its diagnostic accuracy [101]. Additionally, increases in prepsin levels in hemodialysis (HD) patients may be related to the activation of neutrophils and/or monocytes, leading to prepsin release from monocytes [102]; however, it could be removed from the circulation using different modalities of renal replacement therapy (RRT), therefore, potentially causing falsely low PSP levels [101].

Although the use of isolated biomarkers presents limitations for the early diagnosis of sepsis, the combination of the two is reported to have greater specificity when compared to using PCT or PSP alone [103]. Thereby, the use of multi-marker panels may also be a promising approach [44].

The availability of laboratory assays that can measure prepsin in 17 min is another factor that has made it a promising marker in sepsis [58,82,90,95,104–106]. However, its use has disadvantages, such as non-standardized cutoff points and the fact that it is inaccessible in most clinical settings [20]. As discussed below, its use as a biomarker should be customized according to the age group, as the threshold values can vary.

5.1. Presepsin as a Sepsis Biomarker in Neonates and Children

Due to its superior diagnostic performance compared to PCT and CRP [107], presepsin use has been highlighted in neonatal sepsis. Among healthy neonates, presepsin has an average plasmatic value of 649 ng/L and 720 ng/L in premature infants [52] (Table 1). A cutoff point of 788 ng/L, 93% sensitivity, and 100% specificity was obtained to diagnose early sepsis in premature infants [53] (Table 1). Its use is advocated for monitoring antibiotic therapy, as its levels decrease when treatment is effective [108]. In neonates with infection, it has the advantage that its levels are not influenced by gestational age or other perinatal factors [95]. High serum values also increase 30-day mortality [107].

Despite having demonstrated good accuracy in several studies, using PSP as a tool in diagnosing and prognosis neonatal sepsis still requires refinement. The differentiation of biomarker behavior can be made between term and preterm neonates [52,53] and between early onset (in the first 72 h of life) and late onset [20,53,108], among others. In this age group, the diagnostic process must be remarkably rapid because, in addition to threatening life, it is a potential cause of permanent sequelae in survivors [20]. Therefore, some answers are necessary to consolidate the role of PSP as a biomarker in newborns, especially the diagnostic cutoff values, a topic that is still controversial (Table 1). Celerity, sensitivity, and specificity would reduce unnecessary treatments in symptomatic low-risk individuals.

In children, presepsin shows similar responses; in a recent meta-analysis, presepsin showed high sensitivity and diagnostic accuracy compared to PCR and PCT but lower specificity [100]. The usefulness of presepsin extends to individuals with hematological neoplasms, where it can be a good predictor of clinical evolution with septic shock in febrile neutropenics [101]. In these patients, when there is no detectable site of infection, higher levels of presepsin can anticipate the positive result of cultures, discriminating the infectious origin of the febrile condition [56,109] (Table 2).

Table 2. Positive and negative aspects of presepsin in all stages of life.

Aspects	Pediatric	Adult	Elderly
Positive	Early elevation, affordable cost, better diagnostic performance (PCT and CRP) and prognostic validity (30-day mortality), monitoring of antibiotic therapy, levels not influenced by gestational age, predictor of clinical evolution in febrile neutropenics	Better prognostic validity (PCT, CRP, ESR), correlation with hospital mortality in sepsis and septic shock, prognostic validity (28-day mortality), correlation with clinical outcomes, stable in different clinical scenarios (cirrhosis, rheumatoid arthritis, febrile neutropenia)	A better predictor of bacteremia in the Emergency Department (PCT, CRP), similar diagnostic accuracy to PCT, similar prognostic accuracy (qSOFA, SIRS)
Negative	Poor predictor of bacterial infection (PCT), non-standardized cutoff points, inaccessible in most scenarios	Poor predictor of bacterial infection (PCT), requires adjustments when kidney function is altered	Diagnostic and prognostic accuracy lower than combination (PCT + CRP + PSP), major renal dysfunction in older adults, specific cutoff point (immunosenescence)

PSP: presepsin; CRP: C-reactive protein; PCT: procalcitonin; ESR: erythrocyte sedimentation rate; qSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment; SIRS: systemic inflammation response syndrome.

Biomarkers in pediatric sepsis are a valuable aid in promptly and cautiously diagnosing sepsis. Despite the emergence of promising options, such as genomic biosignature [29], older biomarkers, including CRP, PCT, ferritin, and lactate, despite their varying levels of reliability, continue to serve as useful clinical adjuncts in diagnosis [29]. Moreover, they are more readily available in most pediatric institutions [29].

Additionally, laboratory tests can determine the severity of sepsis, such as quantifying dynamic changes in levels of the antigen-presenting molecule human leukocyte antigen-DR isotype or the production of TNF- α upon stimulation (the latter representing the hyporeactivity of the innate immune system) [27].

5.2. Presepsin as a Sepsis Biomarker in Adults

As discussed previously, many current studies focus on adults, who benefit most from the results validated by the scientific literature.

With average plasmatic levels of 202 pg/mL in healthy individuals [61], the increase in presepsin levels in the bloodstream correlates with the pathophysiology of sepsis rather than a general inflammatory reaction [89]. This characteristic gives it better prognostic validity than PCT, CRP, and ESR [87,88].

Presepsin levels have been shown to correlate with the severity and in-hospital mortality of patients with sepsis and septic shock [9], with mean values of 1718 and 3266 pg/mL for survivors and nonsurvivors, respectively [66] (Table 1). In a 28-day survival period, significant values of 1108 vs. 3251 pg/mL were obtained for survivors and nonsurvivors, respectively [65] (Table 1). Blood level changes, both absolute (increase above 500 pg/L) [110] and relative (reduction of >50% between admission and the seventh day) [111], correlated with unfavorable and favorable clinical outcomes, respectively. Due to its stability in various acute or chronic clinical scenarios, presepsin has helped detect sepsis in liver cirrhosis [112], rheumatoid arthritis [113], and febrile neutropenia [114], among others.

However, presepsin showed an inferior performance than PCT as a predictor of bacterial infection and bacteremia, proven by culture [88]. Furthermore, it requires adjustments as a biomarker in patients with altered kidney function [67,115] (Tables 1 and 2).

5.3. Presepsin as a Sepsis Biomarker in Older Adults

Studies suggest that presepsin could be more valuable than PCT and CRP as a predictor of bacteremia in older adult patients admitted to the emergency department. It showed significantly higher values than those without bacteremia (866.6 ± 184.6 vs. 639.9 ± 137.1 ng/L, $p = 0.03$) [112] (Table 1). It showed similar diagnostic and prognostic accuracy to PCT and early warning scores (qSOFA and SIRS), with the combination of the three biomarkers being superior to the use of anyone alone [69].

Aging was found to be an independent predictor of increased blood presepsin levels (Claessens 2017), with a significant difference comparing over 70 and under-70 age groups 470 (380–601) ng/L vs. 300 (201–457) ng/L, $p < 0.001$) [61]. Notably, age-related changes in renal and vascular function, such as glomerulosclerosis, vascular dysautonomia, altered tubular management of creatinine, and reduced renal reserve [114], increase presepsin levels in renal dysfunction [116–118]. A study revealed that in older adult patients, hypercreatinemia raises the presepsin threshold value to 706 ng/L, enabling a diagnosis of sepsis [119].

However, there are caveats in the literature. Some authors postulate that for individuals over 75 years of age, a cutoff point of 380 pg/mL would be more appropriate [113]. This differs from the findings of systematic reviews focusing on predominantly younger populations, in which levels as high as 600 ng/L were found [59,60]. The rationale for this lies in the origin of presepsin; it comes from granulocytes, which are dysfunctional in this age group and hyporesponsive to infectious stimuli [69], a characteristic of immunosenescence (Table 2).

6. Published Meta-Analysis on Presepsin as a Sepsis Biomarker

Published meta-analyses corroborate the promising role of presepsin as a biomarker in sepsis. In a search covering the period from 2010 to the present, several meta-analyses were found on using presepsin in neonatal sepsis. This search evaluated 28 studies and 2505 patients, recognizing the diagnostic value of presepsin in early-onset sepsis (i.e., occurring in the first 72 h of life) [20] and late-onset sepsis [57,120] (Table 3).

Table 3. Meta analysis on presepsin main results.

Period	Authors	Studies Included (Number of Patients, n)	Main Conclusions	
Neonatal	Early-onset	Hincu et al., 2020 [20]	28	PSP increases in the first 24 h; not influenced by GA, postnatal age or by other perinatal factors; monitoring the response to therapy; high accuracy.
	Late-onset	Yoon et al., 2019 [57]	4 (308)	PSP showed higher sensitivity and accuracy but relatively lower specificity for the diagnosis of pediatric sepsis than either PCT or CRP.
		Maldeghem et al., 2019 [120]	10 (1369)	PSP is a promising diagnostic biomarker for EOS and LOS.
Adults		Wu et al., 2017 [121]	9 (2159)	PSP is a promising marker for diagnosis of sepsis as PCT or CRP; it cannot be recommended as a single test for sepsis diagnosis.
		Zheng et al., 2015 [122]	8 (1757)	PSP has moderate diagnostic capacity for the detection of sepsis.
		Liu et al., 2016 [123]	86 (10,438)	PSP has moderate diagnostic utility in differentiating sepsis from SIRS.
		Kondo et al., 2019 [124]	19 (3012)	PSP has similar diagnostic accuracy to PCT in detecting infection, and is useful for early diagnosis of sepsis and subsequent reduction of mortality.
		Yang et al., 2018 [125]	10 (1617)	PSP first day levels had prognostic value to predict mortality in adult patients with sepsis, especially in-hospital or 30-day mortality.
		Zhu et al., 2019 [126]	9 (1561)	PSP is a promising biomarker for the prognosis of mortality in sepsis.

PSP: presepsin; GA: gestational age; EOS: early-onset sepsis; LOS: late-onset sepsis; PCT: procalcitonin; CRP: C-reactive protein.

The meta-analyses involving adults and older adults, evaluating the efficacy of presepsin in the context of sepsis, showed six meta-analyses in a literature review covering the period from 2010 to the present. It covered 20,544 patients in 141 selected studies, which, in general, showed good or moderate diagnostic accuracy in differentiating septic and nonseptic patients [121–123], indicating its suitability as a biomarker similar to PCT in the early diagnosis of sepsis [124] and showing relevant prognostic value [125,126] (Table 3). None of these meta-analyses categorized older adult patients into subgroups, with mean ages ranging from 55.2 years [62] to 74 years [64], demanding efforts to conduct this type of study on the older adult population or to analyze a subgroup of this age group to support the understanding of sepsis in this population.

7. Discussion

The pathophysiological complexity of sepsis is acknowledged as the primary impediment to developing validated biomarkers, with current emphasis on the extensive study of inflammatory markers [17]. Nevertheless, distinct age groups manifest unique characteristics in their immune responses, encompassing both pro- and anti-inflammatory aspects and phenomena like immunoparalysis and immunosenescence. This variation aligns with differences in clinical and laboratory presentations, particularly concerning the levels of inflammatory biomarkers.

Prioritizing the characterization of septic syndrome behavior across different age groups affected by it is essential. Gaining insights into this aspect and recognizing the relative significance of biomarkers can aid in developing reproducible tools. These tools, in turn, facilitate the translation of clinical research findings into practical applications at the bedside.

The clinical and laboratory characteristics of different age groups present diagnostic challenges. In newborns, biomarkers show great potential for improving diagnosis, and blood cultures, though considered the gold standard, have limitations. Blood cultures typically require a long turnaround time, ranging from 6 h to 5 days for microorganisms to reach detectable levels, with an additional 24–48 h needed for antibiotic susceptibility testing [50]. However, in newborns, the sensitivity of blood cultures is often reduced due to factors such as low blood volume during collection, low or intermittent bacteremia [107], and maternal antibiotic therapy, all of which can contribute to false-negative results [108]. Additionally, biomarkers provide insights into the newborn's response to therapeutic interventions [13,51], thus potentially reducing the indiscriminate use of antibiotics.

Similarly, PSP has shown diagnostic and prognostic value in adult studies, where we found the most significant number of publications. Consequently, its absolute plasma values and dynamic changes [63] have been described in various clinical situations, whether associated with sepsis or not. This predominance, combined with the intrinsic diagnostic difficulty of septic syndrome, strengthens the prominence gained by PSP as an adjunct in propaedeutics.

Despite comprising a substantial proportion of intensive care unit (ICU) patients, older adults must be more adequately represented in clinical trials, hindering the development of targeted protocols [36]. This underrepresentation can be attributed to age discrimination and significantly influences the formulation of public health policies for conditions such as sepsis.

Nevertheless, older adult survivors of intensive care frequently encounter sequelae and an accelerated age-related functional decline [127]. This scenario underscores the imperative for heightened support post-hospital discharge, particularly evident in 37.3% of patients over 85 years [32]. This population's unique characteristics and specific needs emphasize the requirement for enhanced scientific rigor in studies encompassing this demographic. Focused clinical research on this cohort would yield invaluable insights for clinical decision-making, highlighting the importance of utilizing biomarkers to inform and streamline the process.

We observe a growing endorsement for personalized medicine, extending beyond ethnic groups to encompass individualized treatment strategies. The rationale for tailored therapies is firmly grounded in robust theoretical frameworks. Early diagnosis is pivotal in accelerating the protracted and time-intensive propaedeutic process. Hence, it becomes imperative to streamline the diagnostic trajectory of sepsis by seamlessly integrating clinical and laboratory data. This integration facilitates the anticipation of therapeutic decisions and interventions, mitigates potential complications, and optimizes overall outcomes. In pursuing a personalized, pragmatic, and efficient approach to sepsis, utilizing a multi-biomarker model propelled by genomic tools holds promise for future disease management [11].

A promising trajectory for the future of sepsis management may lie in "omics" approaches, encompassing genomics, proteomics, metabolomics, and transcriptomics, alongside noteworthy strides in therapeutic interventions to optimize outcomes [128]. An illustrative instance involves the application of transcriptomic analysis panels to blood samples, enabling a precision-oriented approach in administering antimicrobials for the targeted exclusion of bacterial infections [129].

While there is a growing global awareness of sepsis, this heightened recognition has yet to translate into a substantive improvement in its management, particularly in developing or low-income countries [130]. Vulnerable populations in these regions necessitate tailored strategies, given the unavailability or unaffordability of expertise and technologies [130]. Biomarkers, emerging as promising tools, offer potential alternatives to facilitate decision-making and should be integrated into health policies.

8. Conclusions

Due to its unique characteristics, presepsin stands out as a promising biomarker for the diagnosis, therapeutic monitoring, and prognosis of sepsis across all age groups.

Incorporating presepsin into quality improvement programs and consensus guidelines hinges on the foundation of rigorous research that validates its efficacy and solidifies its routine application.

Funding: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Singer, M.; Deutschman, C.S.; Seymour, C.W.; Shankar-Hari, M.; Annane, D.; Bauer, M.; Bellomo, R.; Bernard, G.R.; Chiche, J.-D.; Cooper-Smith, C.M.; et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **2016**, *315*, 801–810. [CrossRef] [PubMed]
2. Martín, S.; Pérez, A.; Aldecoa, C. Sepsis and Immunosenescence in the Elderly Patient: A Review. *Front. Med.* **2017**, *4*, 20. [CrossRef] [PubMed]
3. Rudd, K.E.; Johnson, S.C.; Agesa, K.M.; Shackelford, K.A.; Tsoi, D.; Kievlan, D.R.; Colombara, D.V.; Ikuta, K.S.; Kissoon, N.; Finfer, S.; et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* **2020**, *395*, 200–211. [CrossRef] [PubMed]
4. Vaduganathan, M.; Mensah, G.A.; Turco, J.V.; Fuster, V.; Roth, G.A. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2022**, *80*, 2361–2371. [CrossRef] [PubMed]
5. Kerrigan, S.W.; Martin-Loeches, I. Public awareness of sepsis is still poor: We need to do more. *Intensiv. Care Med.* **2018**, *44*, 1771–1773. [CrossRef]
6. Fiest, K.M.; Krewulak, K.D.; Brundin-Mather, R.; Leia, M.P.; Fox-Robichaud, A.; Lamontagne, F.; Leigh, J.P.; Canada, F.S. Patient, Public, and Healthcare Professionals' Sepsis Awareness, Knowledge, and Information Seeking Behaviors: A Scoping Review. *Crit. Care Med.* **2022**, *50*, 1187–1197. [CrossRef]
7. Kim, H.I.; Park, S. Sepsis: Early Recognition and Optimized Treatment. *Tuberc. Respir. Dis.* **2018**, *81*, 6–14. [CrossRef]
8. Luo, J.; Jiang, W.; Weng, L.; Peng, J.; Hu, X.; Wang, C.; Liu, G.; Huang, H.; Du, B. Usefulness of qSOFA and SIRS scores for detection of incipient sepsis in general ward patients: A prospective cohort study. *J. Crit. Care* **2019**, *51*, 13–18. [CrossRef]
9. Behnes, M.; Bertsch, T.; Lepiorz, D.; Lang, S.; Trinkmann, F.; Brueckmann, M.; Borggrefe, M.; Hoffmann, U. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Crit. Care* **2014**, *18*, 507. [CrossRef]
10. CDC Centers for Disease Control and Prevention. About Multiple Cause of Death, 1999–2020. About Multiple Cause of Death, 1999–2020. Published September 8, 2023. Available online: <https://wonder.cdc.gov/mcd-icd10.html> (accessed on 23 July 2023).
11. Oikonomakou, M.Z.; Gkentzi, D.; Gogos, C.; Akinosoglou, K. Biomarkers in pediatric sepsis: A review of recent literature. *Biomark. Med.* **2020**, *14*, 895–917. [CrossRef]
12. Balamuth, F.; Weiss, S.L.; Neuman, M.L.; Scott, H.; Brady, P.W.M.; Paul, R.; Farris, R.W.D.; McClead, R.; Hayes, K.B.; Gaieski, D.; et al. Pediatric Severe Sepsis in U.S. Children's Hospitals. *Pediatr. Crit. Care Med.* **2014**, *15*, 798–805. [CrossRef] [PubMed]
13. Gude, S.S.; Peddi, N.C.; Vuppapapati, S.; Gopal, S.V.; Ramesh, H.M.; Gude, S.S. Biomarkers of Neonatal Sepsis: From Being Mere Numbers to Becoming Guiding Diagnostics. *Cureus* **2022**, *14*, e23215. [CrossRef] [PubMed]
14. Sharma, D.; Farahbakhsh, N.; Shastri, S.; Sharma, P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: A literature review. *J. Matern-Fetal Neonatal Med.* **2018**, *31*, 1646–1659. [CrossRef] [PubMed]
15. Martin, G.S.; Mannino, D.M.; Moss, M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit. Care Med.* **2006**, *34*, 15–21. [CrossRef]
16. Kramarow, E.A. Sepsis-related Mortality Among Adults Aged 65 and Over: United States, 2019. *NCHS Data Brief* **2021**, *422*, 1–8. [CrossRef] [PubMed]
17. Arora, J.; Mendelson, A.A.; Fox-Robichaud, A. Sepsis: Network pathophysiology and implications for early diagnosis. *Am. J. Physiol-Regul Integr. Comp. Physiol.* **2023**, *324*, R613–R624. [CrossRef]
18. Michels, E.H.A.; Butler, J.M.; Reijnders, T.D.Y.; Scicluna, B.P.; Uhel, F.; Peters-Sengers, H.; Schultz, M.J.; Knight, J.C.; van Vught, L.A.; van der Poll, T.; et al. Association between age and the host response in critically ill patients with sepsis. *Crit. Care* **2022**, *26*, 385. [CrossRef]
19. Wynn, J.; Cornell, T.T.; Wong, H.R.; Shanley, T.P.; Wheeler, D.S. The Host Response to Sepsis and Developmental Impact. *Pediatrics* **2010**, *125*, 1031–1041. [CrossRef]
20. Hincu, M.A.; Zonda, G.I.; Stanciu, G.D.; Nemescu, D.; Padurar, L. Relevance of Biomarkers Currently in Use or Research for Practical Diagnosis Approach of Neonatal Early-Onset Sepsis. *Children* **2020**, *7*, 309. [CrossRef]
21. de Camargo, J.F.; Caldas, J.P.d.S.; Marba, S.T.M. Early neonatal sepsis: Prevalence, complications and outcomes in newborns with 35 weeks of gestational age or more. *Rev. Paul. Pediatr.* **2021**, *40*, e2020388. [CrossRef]
22. Goldstein, B.; Giroir, B.; Randolph, A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr. Crit. Care Med.* **2005**, *6*, 2–8. [CrossRef] [PubMed]
23. Schlapbach, L.J.; Kissoon, N. Defining Pediatric Sepsis. *JAMA Pediatr.* **2018**, *172*, 313–314. [CrossRef] [PubMed]

24. Sanchez-Pinto, L.N.; Bennett, T.D.; DeWitt, P.E.; Russell, S.; Rebull, M.N.; Martin, B.; Akech, S.; Albers, D.J.; Alpern, E.R.; Balamuth, F.; et al. Development and Validation of the Phoenix Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA* **2024**, *331*, 675–686. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Barsness, K.A.; Bensard, D.D.; Partrick, D.A.; Calkins, C.M.; Hendrickson, R.J.; McIntyre, R.C. Endotoxin induces an exaggerated interleukin-10 response in peritoneal macrophages of children compared with adults. *J. Pediatr. Surg.* **2004**, *39*, 912–915. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Wynn, J.L.; Scumpia, P.O.; Winfield, R.D.; Delano, M.J.; Kelly-Scumpia, K.; Barker, T.; Ungaro, R.; Levy, O.; Moldawer, L.L. Defective innate immunity predisposes murine neonates to poor sepsis outcome but is reversed by TLR agonists. *Blood* **2008**, *112*, 1750–1758. [\[CrossRef\]](#)
27. Hall, M. Immune Modulation in Pediatric Sepsis. *J. Pediatr. Intensiv. Care* **2019**, *8*, 42–50. [\[CrossRef\]](#)
28. Wong, H.R. Pediatric sepsis biomarkers for prognostic and predictive enrichment. *Pediatr. Res.* **2022**, *91*, 283–288. [\[CrossRef\]](#)
29. Lim, P.P.C.; Bondarev, D.J.; Edwards, A.M.; Hoyen, C.M.; Macias, C.G. The evolving value of older biomarkers in the clinical diagnosis of pediatric sepsis. *Pediatr. Res.* **2023**, *93*, 789–796. [\[CrossRef\]](#)
30. Jeevan, G.J.; Chandra, G.F.; Bahadur, T.S. Clinical, Demographic Profile and Outcome of Children Admitted in PICU with A Diagnosis of Severe Sepsis and Septic Shock. *J. Med. Sci. Clin. Res.* **2017**, *5*, 31470–31474. [\[CrossRef\]](#)
31. Wong, H.R.; Cvijanovich, N.Z.; Anas, N.; Allen, G.L.; Thomas, N.J.; Bigham, M.T.; Weiss, S.L.; Fitzgerald, J.; Checchia, P.A.; Meyer, K.; et al. Developing a Clinically Feasible Personalized Medicine Approach to Pediatric Septic Shock. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2015**, *191*, 309–315. [\[CrossRef\]](#)
32. Wardi, G.; Tainter, C.R.; Ramnath, V.R.; Brennan, J.J.; Tolia, V.; Castillo, E.M.; Hsia, R.Y.; Malhotra, A.; Schmidt, U.; Meier, A. Age-related incidence and outcomes of sepsis in California, 2008–2015. *J. Crit. Care* **2021**, *62*, 212–217. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. van der Poll, T.; Shankar-Hari, M.; Wiersinga, W.J. The immunology of sepsis. *Immunity* **2021**, *54*, 2450–2464. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Gentile, L.F.; Nacionales, D.C.; Lopez, M.C.; Vanzant, E.; Cuenca, A.; Cuenca, A.G.; Ungaro, R.; Szpila, B.E.; Larson, S.; Joseph, A.; et al. Protective Immunity and Defects in the Neonatal and Elderly Immune Response to Sepsis. *J. Immunol.* **2014**, *192*, 3156–3165. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Darden, D.B.; Kelly, L.S.; Fenner, B.P.; Moldawer, L.L.; Mohr, A.M.; Efron, P.A. Dysregulated Immunity and Immunotherapy after Sepsis. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 1742. [\[CrossRef\]](#)
36. Milbrandt, E.B.; Eldadah, B.; Nayfield, S.; Hadley, E.; Angus, D.C. Toward an Integrated Research Agenda for Critical Illness in Aging. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2012**, *182*, 995–1003. [\[CrossRef\]](#)
37. Jia, L.; Hao, L.; Li, X.; Jia, R.; Zhang, H.L. Comparing the predictive values of five scales for 4-year all-cause mortality in critically ill elderly patients with sepsis. *Ann. Palliat. Med.* **2021**, *10*, 2387–2397. [\[CrossRef\]](#)
38. Wang, Y.; Dong, C.; Han, Y.; Gu, Z.; Sun, C. Immunosenescence, aging and successful aging. *Front. Immunol.* **2022**, *13*, 942796. [\[CrossRef\]](#)
39. Martin-Loeches, I.; Guia, M.C.; Vallecocchia, M.S.; Suarez, D.; Ibarz, M.; Irazabal, M.; Ferrer, R.; Artigas, A. Risk factors for mortality in elderly and very elderly critically ill patients with sepsis: A prospective, observational, multicenter cohort study. *Ann. Intensiv. Care* **2019**, *9*, 26. [\[CrossRef\]](#)
40. Kaukonen, K.M.; Bailey, M.; Suzuki, S.; Pilcher, D.; Bellomo, R. Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA* **2014**, *311*, 1308–1316. [\[CrossRef\]](#)
41. Woodcock, J. The Prospects for “Personalized Medicine” in Drug Development and Drug Therapy. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2007**, *81*, 164–169. [\[CrossRef\]](#)
42. Woodcock, J.; Woosley, R. The FDA Critical Path Initiative and Its Influence on New Drug Development. *Annu. Rev. Med.* **2008**, *59*, 1–12. [\[CrossRef\]](#)
43. Kim, M.H.; Choi, J.H. An Update on Sepsis Biomarkers. *Infect. Chemother.* **2020**, *52*, 1–18. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Llitjos, J.-F.; Carrol, E.D.; Osuchowski, M.E.; Bonneville, M.; Scicluna, B.P.; Payen, D.; Randolph, A.G.; Witte, S.; Rodriguez-Manzano, J.; François, B.; et al. Enhancing sepsis biomarker development: Key considerations from public and private perspectives. *Crit. Care* **2024**, *28*, 238. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Liang, P.; Wu, Y.; Qu, S.; Younis, M.; Wang, W.; Wu, Z.; Huang, X. Exploring the biomarkers and potential therapeutic drugs for sepsis via integrated bioinformatic analysis. *BMC Infect. Dis.* **2024**, *24*, 32. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Deltell, J.M.M.; Boter, N.R. Biomarkers in emergencies: A never-ending race? *Emergencias* **2024**, *36*, 4–6. [\[CrossRef\]](#)
47. Kadim, M.M.; AL-Dahmashi, H.O.M.; AL-Khikan, F.H.O. Sepsis biomarkers: Current information and future visions. *Microbes Infect. Dis.* **2024**, *5*, 201–210. [\[CrossRef\]](#)
48. Feng, L.; Liu, S.; Wang, J.; Gao, Y.; Xie, F.; Gong, J.; Bi, S.; Yao, Z.; Li, Y.; Liu, W.; et al. The performance of a combination of heparin-binding protein with other biomarkers for sepsis diagnosis: An observational cohort study. *BMC Infect. Dis.* **2024**, *24*, 755. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
49. Clemente, C.; Fuentes, M.E.; Ortega, D.; Julián, A.; Martín-Sánchez, F.J.; González del Castillo, J. Utilidad de la combinación de biomarcadores de respuesta inflamatoria y escalas clínicas para la estratificación del riesgo en pacientes atendidos en urgencias por sospecha de infección. *Emergencias* **2024**, *36*, 9–16.
50. Lippi, G. Sepsis biomarkers: Past, present and future. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2019**, *57*, 1281–1283. [\[CrossRef\]](#)
51. Poggi, C.; Bianconi, T.; Gozzini, E.; Generoso, M.; Dani, C. Presepsin for the detection of late-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatrics* **2015**, *135*, 68–75. [\[CrossRef\]](#)

52. Pugni, L.; Pietrasanta, C.; Milani, S.; Vener, C.; Ronchi, A.; Falbo, M.; Arghittu, M.; Mosca, F. Presepsin (Soluble CD14 Subtype): Reference Ranges of a New Sepsis Marker in Term and Preterm Neonates. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0146020. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Montaldo, P.; Rosso, R.; Santantonio, A.; Chello, G.; Giliberti, P. Presepsin for the detection of early-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatr. Res.* **2017**, *81*, 329–334. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
54. Korpelainen, S.; Intke, C.; Hämäläinen, S.; Jantunen, E.; Juutilainen, A.; Pulkki, K. Soluble CD14 as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Hematological Patients with Febrile Neutropenia. *Dis. Markers* **2017**, *2017*, 9805609. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
55. Bellos, L.; Fitrou, G.; Pergialiotis, V.; Thomakos, N.; Perrea, D.N.; Daskalakis, G. The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: A meta-analysis. *Eur. J. Pediatr.* **2018**, *177*, 625–632. [\[CrossRef\]](#)
56. Baraka, A.; Zakaria, M. Presepsin as a diagnostic marker of bacterial infections in febrile neutropenic pediatric patients with hematological malignancies. *Int. J. Hematol.* **2018**, *108*, 184–191. [\[CrossRef\]](#)
57. Yoon, S.H.; Kim, E.H.; Kim, H.Y.; Ahn, J.G. Presepsin as a diagnostic marker of sepsis in children and adolescents: A systemic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* **2019**, *19*, 760. [\[CrossRef\]](#)
58. Puspaningtyas, N.W.; Karyanti, M.R.; Paramita, T.N.; Sjakti, H.A.; Putri, N.D.; Tridjaja, B.; Yanuarso, P.B.; Rinaldhy, K.; Yani, A.; Gayatri, P. Presepsin as a promising biomarker for early detection of post-operative infection in children. *Front. Pediatr.* **2023**, *11*, 1036993. [\[CrossRef\]](#)
59. Shozushima, T.; Takahashi, G.; Matsumoto, N.; Kojika, M.; Okamura, Y.; Endo, S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J. Infect. Chemother.* **2011**, *17*, 764–769. [\[CrossRef\]](#)
60. Endo, S.; Suzuki, Y.; Takahashi, G.; Shozushima, T.; Ishikura, H.; Murai, A.; Nishida, T.; Irie, Y.; Miura, M.; Iguchi, H.; et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J. Infect. Chemother.* **2012**, *18*, 891–897. [\[CrossRef\]](#)
61. Giavarina, D.; Carta, M. Determination of reference interval for presepsin, an early marker for sepsis. *Biochem. Med.* **2015**, *25*, 64–68. [\[CrossRef\]](#)
62. Ali, F.T.; Ali, M.A.M.; Elnakeeb, M.M.; Bendary, H.N.M. Presepsin is an early monitoring biomarker for predicting clinical outcome in patients with sepsis. *Clin. Chim. Acta* **2016**, *460*, 93–101. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
63. Yu, H.; Qi, Z.; Hang, C.; Fang, Y.; Shao, R.; Li, C. Evaluating the value of dynamic procalcitonin and presepsin measurements for patients with severe sepsis. *Am. J. Emerg. Med.* **2017**, *35*, 835–841. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
64. Claessens, Y.-E.; Trabattoni, E.; Grabar, S.; Quinquis, L.; Der Sahakian, G.; Anselmo, M.; Schmidt, J.; de la Coussaye, J.-E.; Plaisance, P.; Casalino, E.; et al. Plasmatic presepsin (sCD14-ST) concentrations in acute pyelonephritis in adult patients. *Clin. Chim. Acta* **2017**, *464*, 182–188. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
65. Ikeda, T.; Kamohara, H.; Suda, S.; Nagura, T.; Tomino, M.; Sugi, M.; Wajima, Z. Comparative evaluation of endotoxin activity level and various biomarkers for infection and outcome of ICU-admitted patients. *Biomedicines* **2019**, *7*, 47. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
66. Zvyagin, A.A.; Demidova, V.S.; Smirnov, G.V. Dinamika biomarkerov sepsisa kak pokazatel' éffektivnosti intensivnoi terapii. *Khirurgiia* **2019**, *2*, 53–57. [\[CrossRef\]](#)
67. Dragoş, D.; Ghenu, M.I.; Timofte, D.; Balcangiu-Stroescu, A.E.; Ionescu, D.; Manea, M.M. The cutoff value of presepsin for diagnosing sepsis increases with kidney dysfunction, a cross-sectional observational study. *Medicine* **2023**, *102*, E32620. [\[CrossRef\]](#)
68. Imai, Y.; Taniguchi, K.; Iida, R.; Nitta, M.; Uchiyama, K.; Takasu, A. Diagnostic accuracy of presepsin in predicting bacteraemia in elderly patients admitted to the emergency department: Prospective study in Japan. *BMJ Open* **2019**, *9*, e030421. [\[CrossRef\]](#)
69. Ruangsomboon, O.; Panjaikaew, P.; Monsomboon, A.; Chakorn, T.; Permpikul, C.; Limsuwat, C. Diagnostic and prognostic utility of presepsin for sepsis in very elderly patients in the emergency department. *Clin. Chim. Acta* **2020**, *510*, 723–732. [\[CrossRef\]](#)
70. Schuetz, P.; Beishuizen, A.; Broyles, M.; Ferrer, R.; Gavazzi, G.; Gluck, E.H.; del Castillo, J.G.; Jensen, J.-U.; Kanizsai, P.L.; Kwa, A.L.H.; et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: An international experts consensus on optimized clinical use. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2019**, *57*, 1308–1318. [\[CrossRef\]](#)
71. Vincent, J.L.; van der Poll, T.; Marshall, J.C. The End of “One Size Fits All” Sepsis Therapies: Toward an Individualized Approach. *Biomedicines* **2022**, *10*, 2260. [\[CrossRef\]](#)
72. Bulatova, Y.Y.; Maltabarova, N.A.; Zhumabayev, M.B.; Li, T.A.; Ivanova, M.P. Modern Diagnostics of Sepsis and Septic Shock in Children. *Electron. J. Gen. Med.* **2020**, *17*, em216. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
73. Lanzotti, V.S.; Póvoa, P.; Soares, M.; e Silva, J.R.L.; Barbosa, A.P.; Salluh, J.I.F. Use of biomarkers in pediatric sepsis: Literature review. *Rev. Bras. Ter. Intensiva* **2016**, *28*, 472–482. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
74. Schuh, A.M.; Leger, K.J.; Summers, C.; Uspal, N.G. Lactic Acidosis in a Critically Ill Patient. *Pediatr. Emerg. Care* **2018**, *34*, e165–e167. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
75. Kustán, P.; Horváth-Szalai, Z.; Mühl, D. Nonconventional Markers of Sepsis. *EJIFCC* **2017**, *28*, 122–133. [\[PubMed\]](#)
76. Hung, S.K.; Lan, H.M.; Han, S.T.; Wu, C.C.; Chen, K.F. Current Evidence and Limitation of Biomarkers for Detecting Sepsis and Systemic Infection. *Biomedicines* **2020**, *8*, 494. [\[CrossRef\]](#)
77. Teggert, A.; Datta, H.; Ali, Z. Biomarkers for Point-of-Care Diagnosis of Sepsis. *Micromachines* **2020**, *11*, 286. [\[CrossRef\]](#)
78. Wagner, K.H.; Cameron-Smith, D.; Wessner, B.; Franzke, B. Biomarkers of Aging: From Function to Molecular Biology. *Nutrients* **2016**, *8*, 338. [\[CrossRef\]](#)
79. Franceschi, C.; Bonafe, M.; Valensin, S.; Olivieri, F.; De Luca, M.; Ottaviani, E.; De Benedictis, G. Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2000**, *908*, 244–254. [\[CrossRef\]](#)

80. Ginde, A.A.; Blatchford, P.J.; Trzeciak, S.; Hollander, J.E.; Birkhahn, R.; Otero, R.; Osborn, T.M.; Moretti, E.; Nguyen, H.B.; Gunnerson, K.J.; et al. Age-Related Differences in Biomarkers of Acute Inflammation During Hospitalization for Sepsis. *Shock* **2014**, *42*, 99–107. [CrossRef]
81. Yende, S.; D'Angelo, G.; Kellum, J.A.; Weissfeld, L.; Fine, J.; Welch, R.D.; Kong, L.; Carter, M.; Angus, D.C. Inflammatory Markers at Hospital Discharge Predict Subsequent Mortality after Pneumonia and Sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2008**, *177*, 1242–1247. [CrossRef]
82. Velissaris, D.; Zareifopoulos, N.; Karamouzos, V.; Karanikolas, E.; Pierrakos, C.; Konari, I.; Karanikolas, M. Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis. *Cureus* **2021**, *13*, e15019. [CrossRef] [PubMed]
83. Yaegashi, Y.; Sato, N.; Suzuki, Y.; Kojika, M.; Imai, S.; Takahashi, G.; Miyata, M.; Endo, S.; Shirakawa, K.; Furusako, S. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J. Infect. Chemother.* **2005**, *11*, 234–238. [CrossRef] [PubMed]
84. Arai, Y.; Mizugishi, K.; Nonomura, K.; Naitoh, K.; Takaori-Kondo, A.; Yamashita, K. Phagocytosis by human monocytes is required for the secretion of presepsin. *J. Infect. Chemother.* **2015**, *21*, 564–569. [CrossRef] [PubMed]
85. MDSave. Blood Culture. Published 24 July 2023. Available online: <https://www.mdsave.com/procedures/blood-culture/d787ffc9> (accessed on 5 January 2024).
86. Truehealthlabs (Culture). 2023. Available online: <https://truehealthlabs.com/product/blood-culture/> (accessed on 5 January 2024).
87. Henriquez-Camacho, C.; Losa, J. Biomarkers for sepsis. *BioMed Res. Int.* **2014**, *2014*, 547818. [CrossRef]
88. Park, J.; Yoon, J.H.; Ki, H.K.; Ko, J.H.; Moon, H.W. Performance of presepsin and procalcitonin predicting culture-proven bacterial infection and 28-day mortality: A cross sectional study. *Front. Med.* **2022**, *9*, 954114. [CrossRef]
89. Pierrakos, C.; Velissaris, D.; Bisdorff, M.; Marshall, J.C.; Vincent, J.L. Biomarkers of sepsis: Time for a reappraisal. *Crit. Care* **2020**, *24*, 287. [CrossRef]
90. Piccioni, A.; Santoro, M.C.; de Cunzio, T.; Tullo, G.; Cicchinelli, S.; Saviano, A.; Valletta, E.; Pascale, M.M.; Candelli, M.; Covino, M.; et al. Presepsin as Early Marker of Sepsis in Emergency Department: A Narrative Review. *Medicina* **2021**, *57*, 770. [CrossRef]
91. Kim, H.; Hur, M.; Moon, H.-W.; Yun, Y.-M.; Di Somma, S.; on behalf of GREAT Network. Multi-marker approach using procalcitonin, presepsin, galectin-3, and soluble suppression of tumorigenicity 2 for the prediction of mortality in sepsis. *Ann. Intensive Care* **2017**, *7*, 27. [CrossRef]
92. Lee, S.; Song, J.; Park, D.W.; Seok, H.; Ahn, S.; Kim, J.; Park, J.; Cho, H.J.; Moon, S. Diagnostic and prognostic value of presepsin and procalcitonin in non-infectious organ failure, sepsis, and septic shock: A prospective observational study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect. Dis.* **2022**, *22*, 8. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
93. Liu, B.; Chen, Y.X.; Yin, Q.; Zhao, Y.Z.; Li, C.S. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit. Care* **2013**, *17*, R244. [CrossRef]
94. Ulla, M.; Pizzolato, E.; Lucchiari, M.; Loiacono, M.; Soardo, F.; Forno, D.; Morello, E.; Lupia, E.; Moiraghi, C.; Mengozzi, G.; et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: A multicenter prospective study. *Crit. Care* **2013**, *17*, R168. [CrossRef] [PubMed]
95. Memar, M.Y.; Baghi, H.B. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomed. Pharmacother.* **2019**, *111*, 649–656. [CrossRef] [PubMed]
96. Maruna, P.; Nedelňíková, K.; Gurlich, R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol. Res.* **2000**, *49*, S57–S61. [PubMed]
97. Dong, R.; Wan, B.; Lin, S.; Wang, M.; Huang, J.; Wu, Y.; Wu, Y.; Zhang, N.; Zhu, Y. Procalcitonin and Liver Disease: A Literature Review. *J. Clin. Transl. Hepatol.* **2019**, *7*, 51–55. [CrossRef] [PubMed]
98. Oberhoffer, M.; Stonans, I.; Russwurm, S.; Stonane, E.; Vogelsang, H.; Junker, U.; Jäger, L.; Reinhart, K. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J. Lab. Clin. Med.* **1999**, *134*, 49–55. [CrossRef]
99. Pepys, M.B.; Hirschfield, G.M. C-reactive protein: A critical update. *J. Clin. Investig.* **2003**, *111*, 1805–1812. [CrossRef]
100. Ragán, D.; Horváth-Szalai, Z.; Szirmay, B.; Mühl, D. Novel Damage Biomarkers of Sepsis-Related Acute Kidney Injury. *EJIFCC* **2022**, *33*, 11–22. [PubMed] [PubMed Central]
101. Shimoyama, Y.; Umegaki, O.; Kadono, N.; Minami, T. Presepsin and prognostic nutritional index are predictors of septic acute kidney injury, renal replacement therapy initiation in sepsis patients, and prognosis in septic acute kidney injury patients: A pilot study. *BMC Nephrol.* **2021**, *22*, 219. [CrossRef]
102. Takahashi, G.; Shibata, S.; Fukui, Y.; Okamura, Y.; Inoue, Y. Diagnostic accuracy of procalcitonin and presepsin for infectious disease in patients with acute kidney injury. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2016**, *86*, 205–210. [CrossRef]
103. Klouche, K.; Cristol, J.P.; Devin, J.; Gilles, V.; Kuster, N.; Larcher, R.; Amigues, L.; Corne, P.; Jonquet, O.; Dupuy, A.M. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. *Ann. Intensive Care* **2016**, *6*, 59. [CrossRef]
104. Maddaloni, C.; De Rose, D.U.; Santisi, A.; Martini, L.; Caoci, S.; Bersani, I.; Ronchetti, M.P.; Auriti, C. The Emerging Role of Presepsin (P-SEP) in the Diagnosis of Sepsis in the Critically Ill Infant: A Literature Review. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 12154. [CrossRef] [PubMed]
105. Ferreira, T.; Candido, M.A.; Soriano, F.G. Sepsis biomarkers: A review of the diagnostic value of presepsin. *Rev. Med.* **2023**, *102*, e-182916. [CrossRef]

106. Kyriazopoulou, E.; Leventogiannis, K.; Tavoulareas, G.; Mainas, E.; Toutouzas, K.; Mathas, C.; Prekates, A.; Sakka, V.; Panagopoulos, P.; Syrigos, K.; et al. Presepsin as a diagnostic and prognostic biomarker of severe bacterial infections and COVID-19. *Sci. Rep.* **2023**, *13*, 3814. [\[CrossRef\]](#)
107. Tziialla, C.; Marzoni, P.; Achille, C.; Bollani, L.; Stronati, M.; Borghesi, A. New Diagnostic Possibilities for Neonatal Sepsis. *Am. J. Perinatol.* **2018**, *35*, 575–577. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
108. Ruan, L.; Chen, G.-Y.; Liu, Z.; Zhao, Y.; Xu, G.-Y.; Li, S.-F.; Li, C.-N.; Chen, L.-S.; Tao, Z. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: A meta-analysis and systematic review. *Crit. Care* **2018**, *22*, 316. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
109. Olad, E.; Sedighi, I.; Mehvar, A.; Tashvighi, M.; Fallahzad, V.; Hedayatiasl, A.; Esfahani, H. Presepsin (scd14) as a marker of serious bacterial infections in chemotherapy induced severe neutropenia. *Iran. J. Pediatr.* **2014**, *24*, 715–722. [\[PubMed\]](#)
110. Fischer, P.; Grigoras, C.; Bugariu, A.; Nicoara-Farcau, O.; Stefanescu, H.; Benea, A.; Hadade, A.; Margarit, S.; Sparchez, Z.; Tantau, M.; et al. Are presepsin and resistin better markers for bacterial infection in patients with decompensated liver cirrhosis? *Dig. Liver Dis.* **2019**, *51*, 1685–1691. [\[CrossRef\]](#)
111. Fujii, E.; Fujino, K.; Eguchi, Y. An evaluation of clinical inflammatory and coagulation markers in patients with sepsis: A pilot study. *Acute Med. Surg.* **2019**, *6*, 158–164. [\[CrossRef\]](#)
112. Chen, J.; Huang, Z.-B.; Li, H.; Zheng, X.; Chen, J.-J.; Wang, X.-B.; Qian, Z.-P.; Liu, X.-X.; Fan, X.-G.; Hu, X.-W.; et al. Early Diagnostic Biomarkers of Sepsis for Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure: A Multicenter Study. *Infect. Dis. Ther.* **2021**, *10*, 281–290. [\[CrossRef\]](#)
113. Tsujimoto, K.; Hata, A.; Fujita, M.; Hatachi, S.; Yagita, M. Presepsin and procalcitonin as biomarkers of systemic bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis. *Int. J. Rheum. Dis.* **2018**, *21*, 1406–1413. [\[CrossRef\]](#)
114. Koizumi, Y.; Shimizu, K.; Shigeta, M.; Okuno, T.; Minamiguchi, H.; Kito, K.; Hodohara, K.; Yamagishi, Y.; Andoh, A.; Fujiyama, Y.; et al. Plasma presepsin level is an early diagnostic marker of severe febrile neutropenia in hematologic malignancy patients. *BMC Infect. Dis.* **2017**, *17*, 27. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
115. Kang, T.; Yoo, J.; Choi, H.; Lee, S.; Jekarl, D.W.; Kim, Y. Performance evaluation of presepsin using a Sysmex HISCL-5000 analyzer and determination of reference interval. *J. Clin. Lab. Anal.* **2022**, *36*, e24618. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
116. Musso, C.G.; Oreopoulos, D.G. Aging and Physiological Changes of the Kidneys Including Changes in Glomerular Filtration Rate. *Nephron Physiol.* **2011**, *119* (Suppl. S1), 1–5. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
117. Chenevier-Gobeaux, C.; Trabattoni, E.; Roelens, M.; Borderie, D.; Claessens, Y.E. Presepsin (sCD14-ST) in emergency department: The need for adapted threshold values? *Clin. Chim. Acta.* **2014**, *427*, 34–36. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
118. Nagata, T.; Yasuda, Y.; Ando, M.; Abe, T.; Katsuno, T.; Kato, S.; Tsuboi, N.; Matsuo, S.; Maruyama, S. Clinical impact of kidney function on presepsin levels. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0129159. [\[CrossRef\]](#)
119. Kim, H.; Song, J.; Lee, S.; Park, D.W.; Ahn, S.; Kim, J.; Park, J.; Cho, H.-J.; Moon, S.; Choi, S.-H. Presepsin levels for discriminating sepsis and predicting mortality among organ failure patients stratified by hypercreatinemia. *Signa Vitae* **2023**, *19*, 109–118. [\[CrossRef\]](#)
120. van Maldeghem, L.; Nusman, C.M.; Visser, D.H. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) as biomarker in neonatal early-onset sepsis and late-onset sepsis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Immunol.* **2019**, *20*, 17. [\[CrossRef\]](#)
121. Wu, C.-C.; Lan, H.-M.; Han, S.-T.; Chaou, C.-H.; Yeh, C.-F.; Liu, S.-H.; Li, C.-H.; Blaney, G.N.; Liu, Z.-Y.; Chen, K.-F. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Intensive Care* **2017**, *7*, 91. [\[CrossRef\]](#)
122. Zheng, Z.; Jiang, L.; Ye, L.; Gao, Y.; Tang, L.; Zhang, M. The accuracy of presepsin for the diagnosis of sepsis from SIRS: A systematic review and meta-analysis. *Am. Intensive Care* **2015**, *5*, 48. [\[CrossRef\]](#)
123. Liu, Y.; Hou, J.-H.; Li, Q.; Chen, K.-J.; Wang, S.-N.; Wang, J.-M. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Springer Plus* **2016**, *5*, 2091. [\[CrossRef\]](#)
124. Kondo, Y.; Umemura, Y.; Hayashida, K.; Hara, Y.; Aihara, M.; Yamakawa, K. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Intensive Care* **2019**, *7*, 22. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
125. Yang, H.S.; Hur, M.; Yi, A.; Kim, H.; Lee, S.; Kim, S.N. Prognostic value of presepsin in adult patients with sepsis: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0191486. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
126. Zhu, Y.; Li, X.; Guo, P.; Chen, Y.; Li, J.; Tao, T. The accuracy assessment of presepsin (sCD14-ST) for mortality prediction in adult patients with sepsis and a head-to-head comparison to PCT: A meta-analysis. *Ther. Clin. Risk Manag.* **2019**, *15*, 741–753. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
127. Boyd, C.M.; Landefeld, C.S.; Counsell, S.R.; Palmer, R.M.; Fortinsky, R.H.; Kresevic, D.; Burant, C.; Covinsky, K.E. Recovery of Activities of Daily Living in Older Adults After Hospitalization for Acute Medical Illness. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2008**, *56*, 2171–2179. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
128. Wynn, J.L.; Wong, H.R. 152-Pathophysiology of Neonatal Sepsis. *Fetal Neonatal Physiol. (Fifth Ed.)* **2017**, *2*, 1536–1552. [\[CrossRef\]](#)

-
129. Sampson, D.; Yager, T.D.; Fox, B.; Shallcross, L.; McHugh, L.; Seldon, T.; Rapisarda, A.; Hendriks, R.A.; Brandon, R.B.; Navalkar, K.; et al. Blood transcriptomic discrimination of bacterial and viral infections in the emergency department: A multi-cohort observational validation study. *BMC Med.* **2020**, *18*, 185. [[CrossRef](#)]
 130. Kwizera, A.; Baelani, I.; Mer, M.; Kissoon, N.; Schultz, M.J.; Patterson, A.J.; Musa, N.; Farmer, J.C.; Dünser, M.W. The long sepsis journey in low- and middle-income countries begins with a first step...but on which road? *Crit. Care* **2018**, *22*, 64. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

APÊNDICE B – ARTIGO ACEITO – *SCOPING REVIEW***Presepsin as a diagnostic and prognostic biomarker of sepsis-associated acute kidney injury: a scoping review of clinical evidence****Edmilson Leal Bastos de Moura ^{1,2,*}, Dilson Palhares Ferreira ², Rinaldo Wellerson Pereira ³**

1. Health Sciences Doctoral Program, University of Brasília (UnB), Brasília 70910-900, Distrito Federal, Brazil

2. School of Health Sciences, Distrito Federal University (UnDF), Brasília 70710-907, Distrito Federal, Brazil

3. Genomic Sciences and Biotechnology Graduate Program, Catholic University of Brasília, Brasília 71966-700, Distrito Federal, Brazil

* Author to whom correspondence should be addressed.

Abstract: Sepsis is a complex clinical syndrome associated with high morbidity and mortality and organ dysfunction, most notably acute kidney injury. Early recognition determines crucial clinical decisions for septic individuals. This rapid diagnosis depends on the accuracy of biomarkers in the context of coexisting renal dysfunction. In this context, the value of presepsin has been investigated and challenged for a decade, with no definitive answers. This scoping review aims to evaluate the existing evidence regarding the accuracy of presepsin as a diagnostic and prognostic biomarker for sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI). We obtained 130 articles by searching for references in databases (PubMed/Medline, Web of Science, Embase, and Scopus) following the PRISMA-ScR guidelines. Sequential selection by three independent readers resulted in nine references retained for full analysis. Presepsin demonstrated good diagnostic and prognostic accuracy in patients with AKI, based on observations in small patient groups; however, it requires specific cutoff values, whose determination depends on new controlled and randomized studies.

Keywords: presepsin; sCD14-ST; acute kidney injury; renal injury; sepsis; septic shock; sepsis-associated acute kidney injury

1. Introduction

Sepsis is a medical emergency that affects approximately 1.7 million adults in the United States annually, contributing to more than 250,000 deaths [1]. It affects approximately 49 million people worldwide [2], accounting for 20% of deaths [3]. Various studies estimate that sepsis is present in 30% to 50% of hospitalizations that result in death [1]. Ye et al. [4] highlighted that sepsis-induced acute kidney injury (SA-AKI), a common complication of sepsis, significantly increases patient mortality, prolongs hospital stay, and raises treatment costs, with risk factors such as advanced age, severity of AKI, hypoalbuminemia, late antibiotic administration, and elevated bilirubin levels.

The diagnosis of sepsis is clinical and must be made early to mitigate its adverse outcomes (e.g., septic shock, multiple organ failure, and permanent organ damage) and high mortality. Therefore, global efforts have been made to optimize its diagnosis, risk stratification, treatment, and prognosis.

In this scenario of shortening the diagnostic process of sepsis, biomarkers have gained notoriety, with numerous studies supporting their use in risk stratification, etiology identification, severity assessment, and the prediction of duration and recovery from AKI. A recent study observed a significant increase in publications involving biomarkers in sepsis [5].

For this purpose, there are other promising biomarkers for diagnosing SA-AKI, such as neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) or proenkephalin (PENK). NGAL is correlated with nephrotoxic insults, but conditions such as sepsis, chronic obstructive pulmonary disease, cardiac dysfunction, diabetes, and hypertension can interfere with its measurement. PENK may play a regulatory role in renal function and is an independent predictor of severe AKI, but it may be confounded by the coexistence of heart failure and transplantation [6].

Presepsin (PSP) has been considered a candidate due to its high specificity for infections and the number of publications exploring its characteristics. It is a molecule of approximately 13 kDa, an N-terminal fragment of the CD14 differentiation marker protein cluster, which exists in soluble (sCD14) or membrane-bound (mCD14) forms [7]. CD14 is a transmembrane glycoprotein that is part of the toll-like receptor family and recognizes various ligands from both Gram-positive and Gram-negative bacteria, such as lipopolysaccharide (LPS), activating intracellular signaling pathways and immune response

[8]. PSP is a soluble fraction of the LPS receptor and can normally be detected in the plasma of infection-free healthy individuals at low concentrations [8].

Initially described as a biomarker for sepsis in 2005 [9], it was considered to have an early onset (rising before C-reactive protein, which begins to rise 4–6 hours after the onset of infection, with a half-life of 24 hours, peaking at 48–72 hours [7], typically low in healthy adults < 0.3 mg/dL, often exceeding 50 mg/dL in severe infections).

Although it is considered of special importance in bacterial sepsis [10,11], CD14 is not produced primarily by monocytes and macrophages [12], but also occurs in non-hematopoietic cells after the induction of mRNA transcription in pulmonary, renal, and hepatic epithelial cells, as well as endothelial, microglial, and vascular myocytes, secondary to endotoxemia [13].

No reliable biomarker has been identified as ideal in clinical sepsis settings, such as emergency departments and intensive care units. PSP was weakly recommended, only as a supplement to clinical observation, in the 2020 Japanese Clinical Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock [14]. However, its routine use has been compromised, as PSP has characteristics that allow it to be filtered through the glomeruli, reabsorbed, and catabolized within the proximal tubular cells, urging careful interpretation in patients with kidney disease; that is, PSP levels and the glomerular filtration rate (GFR) are inversely correlated [15]. Thus, PSP's value as a reliable indicator for sepsis in individuals in advanced stages of AKI has been challenged, considering that there is no statistical difference between septic and non-septic patients, according to some authors [16].

Currently, some approved therapies can improve sepsis-induced kidney injury (SA-AKI), such as continuous renal replacement therapy, mainly focusing on supporting the patient's kidney failure; broad-spectrum antibiotics to treat the underlying sepsis; and vasopressors in the treatment of shock, controlling possible complications of sepsis. However, there is still no specific treatment for this disorder.

This scoping review aims to evaluate the scientific evidence that assesses the efficacy of presepsin as a diagnostic biomarker in clinical situations where sepsis and AKI coexist, that is, in SA-AKI.

2. Background—Thematic analysis

A brief, non-exhaustive discussion of the topics related to the understanding of this review is given below, allowing comprehension of the state of the art, consensus, and controversies involving the subject, based on some relevant publications.

2.1. SA-AKI

SA-AKI, previously termed sepsis-related AKI [17] or sepsis-induced AKI [18], has been studied for decades. Although its multifactorial origin is unanimous among authors, there is no agreement regarding the etiological agents. Studies have addressed the critical illness scenario, pointing to possible interventions that may prevent or attenuate the condition's onset, such as anticoagulant therapy, early resuscitation, treatment of hyperglycemia, and shortened use of ventilatory support [17].

SA-AKI has a unique pathophysiology that differentiates it from AKI with other etiologies; in the former, the paradigm of ischemia producing tubular necrosis is insufficient to account for all the observed phenomena. Experimental studies support this new concept, showing unchanged renal medullary and cortical flow in hyperdynamic septic situations [19] or endotoxemia [20].

A unifying theory proposed by Gomez and colleagues [21] suggests an adaptive origin to the renal tubular epithelial cell response, driven by mitochondria, justifying its unique clinical phenotype. It, therefore, postulates that other mechanisms are relevant, such as microvascular dysfunction (associated with low flow and tubular oxidative stress), downregulation of tubular metabolism, and reformulation of priority cellular functions (oxidative stress, inflammation, and induction of an adaptive response, involving the reprioritization of energy consumption, mitophagy, and cell cycle arrest).

In an editorial written by Pettila and Bellomo in 2014 [22], similar pathophysiological mechanisms were also proposed, involving abnormalities in microcirculatory flow, inflammation, and cellular bioenergetic adaptive responses to injury. It emphasizes, however, that there are numerous gaps in our knowledge on the subject, despite several advances achieved.

Its pathophysiology was addressed in the consensus of the 28th Acute Illness Quality Initiative (ADQI) held in 2022 [23]. Such particularities involve systemic inflammation, cardiovascular depression, immunomodulation, mitochondrial dysfunction, and metabolic reprogramming, acting synergistically but uniquely in each person, justifying their specific conceptual approach [23,24].

2.2. PSP kinetics and serial measurements

Fischer and colleagues describe a correlation between 28-day mortality and variations in serum PSP levels above 500 ng/mL [25]. Similarly, blood levels obtained on the sixth day of hospitalization that showed a 50% reduction compared with admission levels were predictors of better survival in septic individuals [26].

Serial PSP measurement has been identified as valuable in the diagnosis of sepsis and may be advantageous over isolated measurements. In this regard, Masson and colleagues [10] obtained samples on days 1, 2, and 7 after admission, revealing statistically higher values in non-survivors ($p < 0.005$).

Even in patients with renal dysfunction, Kotera and colleagues [27] recommend that sequential measurements can be beneficial and should be favored for discriminating between septic and non-septic patients.

2.3. PSP in renal physiology and pathophysiology

PSP plasma levels are detectable within the first 6 hours after the onset of infection, peaking at 3 days and decreasing at 7 days [28]. In individuals with normal renal function, PSP is filtered through the glomeruli, then reabsorbed and catabolized within the proximal tubular cells, and subsequently eliminated [29]. Therefore, its serum levels should be interpreted with caution in patients with kidney disease, as they are elevated in these individuals. Nakamura and colleagues observed abnormally high serum PSP levels in patients with end-stage AKI, confirming that the kidneys are responsible for PSP clearance [16]. However, urinary PSP measurement did not show diagnostic or prognostic accuracy for SA-AKI [30].

It was demonstrated that PSP levels are positively correlated with creatinine levels and negatively correlated with the estimated glomerular filtration rate (in septic or non-septic individuals; $p < 0.0001$) [16]. Similarly, PSP levels and the glomerular filtration rate (GFR) are inversely correlated [15]. The same correlation between PSP and eGFR was found by Kang and colleagues [31], using the CKD-EPI and MDRD methods ($r = -0.24$ and $p = 0.0129$; $r = -0.194$ and $p = 0.048$, respectively) and by Han and colleagues [32], establishing a correlation with creatinine ($r = 0.180$; $p = 0.043$) and eGFR ($r = -0.251$; $p = 0.004$). Miyoshi and colleagues' study confirmed the correlation with creatinine levels represented by $r = 0.834$ ($p < 0.01$) [33], but they demonstrated a positive correlation with eGFR ($r = 0.837$; $p < 0.01$), unlike other studies.

Kobayashi and colleagues [34] found an exponential correlation between PSP concentration and renal function decline in patients with impaired renal function classified as having chronic kidney disease (CKD; eGFR 51.8 ± 28.1 ml/min/1.73 m²). However, considering that the GFR estimate, as well as the KDIGO classification, is based on serum creatinine levels, this parameter can be inaccurate for conjecturing about renal function. This highlights the fragility of creatinine as a biomarker and, consequently, of all scores and classifications that use it. This is because creatinine reflects a change in renal function at a later stage compared with cystatin C [33], which is much better in all CKD stages due to differences in its metabolism and less dependence on muscle mass, and reflecting kidney disorder from an earlier stage compared to creatinine [33] (a bad biomarker due to tubular abnormalities in late stages of CKD).

Kobayashi and colleagues' study [34] observed that eGFR can be obtained using an equation based on cystatin-C levels, but this method is less widely used and widespread.

2.4. Diagnostic accuracy of PSP vs. procalcitonin (PCT)

There is controversy regarding the superiority of PSP over PCT as a biomarker in the setting of sepsis. Theoretically, PSP's advantage over PCT is due to the former being produced in response to bacterial infections [35] in patients with sepsis or SIRS (systemic inflammatory response syndrome) compared with healthy individuals [9]. A study suggests its usefulness in patients with recurrent sepsis, where persistently elevated PSP values (>1000

pg/mL) would prevent the discontinuation of antibiotic therapy, while PCT levels normalize [36].

Some studies' results favor PSP, such as Liu et al.'s study [37], which found an AUC value of 0.820, higher than that of PCT (AUC of 0.724), which was statistically significant ($p < 0.01$). Shozushima et al. demonstrated an AUROC value of 0.845, higher than that of PCT, at 0.652 [35].

Studies have found comparable diagnostic accuracy values between these biomarkers, as demonstrated by Ali et al. [28], with AUCs of 0.805 and 0.780 for PSP and PCT, respectively ($p = 0.755$).

Meta-analysis-derived studies, as described by Kondo and colleagues [38], showed equivalence between PSP and PCT in the early diagnostic accuracy of infection in critically ill patients, with AUROC values of 0.87 and 0.84, respectively. The group led by Wu [39] found similar results, with an AUC of 0.88 (95% CI: 0.85-0.90) for PSP, revealing good diagnostic accuracy.

However, a study showing the superiority of PCT was published by Ren and colleagues [40], with ROC curve analysis revealing a higher AUC for PCT (0.719), and PSP showing moderate accuracy (0.661; 95% CI: 0.621-0.661; $p < 0.001$).

2.5. PSP in sepsis without AKI

A meta-analysis demonstrated PSP's moderate diagnostic accuracy (AUROC: 0.89; 95% CI: 0.84-0.94) in differentiating sepsis from non-infectious SIRS [39]. This result was corroborated in other meta-analyses, such as that conducted by Zhang and colleagues [41], with an AUROC of 0.89 (95% CI: 0.86-0.92).

The accuracy in diagnosing sepsis in individuals without AKI showed an AUC of 0.784 (95% CI: 0.683-0.860), but with no statistically significant difference from the AKI group ($p = 0.200$) [16].

A study indicated even higher levels of PSP in septic shock [40], when using a cutoff value of 2,553.5 pg/mL, obtaining an AUC of 0.661 (95% CI: 0.621-0.661; $p < 0.001$), with a

sensitivity of 39.6% and a specificity of 92.2%, thus indicated as an independent predictor of septic shock.

2.6. PSP in AKI without sepsis

PSP levels in patients with renal dysfunction are high even in non-infectious conditions [27]. According to Nakamura and colleagues' analysis, groups with renal dysfunction (the failure group, according to the RIFLE classification), whether or not they had sepsis, showed no statistically significant difference in serum biomarker levels [16].

Although not specifically representative of the topic under analysis, but highlighting the impact of renal function loss on biomarker values even without the context of sepsis, we cite the work of Endo et al., which demonstrated that PSP values in two patients with chronic kidney disease without sepsis were 9,036 and 1,362 pg/ml, well above the threshold values of 600 pg/ml determined for that population (with a sensitivity of 87.8% and a specificity of 81.4%) [42], highlighting that data from the observation of a small number of patients are limited.

2.7. Cutoff values for sepsis diagnosis

Different studies indicate disparate cutoff values, correlating with different sensitivity and specificity values. Godnic et al. suggest 413 pg/mL (with a sensitivity of 84.6% and a specificity of 62.5%) for the diagnosis of sepsis [43]. Other ideal cutoff values proposed by other authors for the diagnosis of sepsis include 317 pg/mL by Liu et al. (with a sensitivity of 70.8% and a specificity of 85.8%) [37], 600 pg/mL by Endo et al. (with a sensitivity of 87.8% and a specificity of 81.4% [42]), and 399 pg/mL by Shozushima and collaborators (with a sensitivity of 80.3% and a specificity of 78.5%) [35].

2.8. PSP in SA-AKI

PSP's value as a reliable indicator of sepsis in patients with advanced stages of AKI has been questioned, as authors have obtained conflicting results. Nakamura et al. state that

PSP levels in these patients do not show a statistical difference between septic and non-septic individuals [16].

However, another study showed divergent results. Han et al. [32] demonstrated that PSP has moderate diagnostic value in discriminating AKI at serum levels of 1390 pg/mL, revealing an AUC of 0.706 and p of 0.001.

2.9. Cutoff values for SA-AKI diagnosis

PSP values are variable in individuals with impaired renal function [29]. As such, authors suggest different cutoff points for the diagnosis of sepsis based on PSP levels depending on the estimated GFR, assuming ideal cutoff points of 500 pg/mL for eGFR greater than or equal to 60 mL/min/1.73 m², and 1,000 pg/mL when less than 60 mL/min/1.73 m² [44]. Similarly, PSP limits (pg/mL) should be adjusted when using serum creatinine levels (SCr, mg/dL): for values of sCr ≤ 1.5, 1.5 < sCr ≤ 2, 2 < sCr ≤ 4, and sCr > 4, normal values ≤ 300, ≤ 500, ≤ 850, and ≤ 1800 are suggested, respectively [45].

2.10. PSP and hemodialysis

Blood PSP levels are influenced by the characteristics of the dialyzer capillary. Theoretically, PSP is subject to significant convective elimination in continuous hemodialysis and the use of hybrid technologies that utilize devices with adsorptive membrane characteristics [46,47]. Its removal occurs primarily during hemofiltration and continuous hemodiafiltration treatments [48].

The clearance capacity of β₂-microglobulin (B2M), a middle-molecule uremic toxin, characterizes the type of dialyzer, from low-flux (with clearance of less than 10 mL/min) to so-called super-flux dialyzers (with clearance greater than 70 mL/min). The importance of B2M for the analysis of PSP levels lies in the proximity of their low molecular weights (has 11.8 kDa for B2M, and 13 kDa for PSP, approximately) [49]. Thus, PSP levels decreased using membranes with B2M clearance of ≥ 50 mL/min, while levels increased using membranes with clearance of < 30 mL/min [49]. Furthermore, PSP's removal using high-flux membranes indicates that its protein binding is negligible [49].

However, blood levels may increase during this extracorporeal therapy. This biomarker can be measured before this procedure to mitigate the effect of HD on its removal [29]. Therefore, some authors argue that the reliability of using PSP in AKI patients with KDIGO 3 requiring renal replacement therapy (RRT) is reduced [15,33].

2.11. Prognosis—survival and mortality

The use of PSP as a prognostic biomarker in SA-AKI has been proposed. Promising results were demonstrated by Lee et al., who found better performance of PSP compared with APACHE II and SOFA scores as an independent risk factor for death within 28 days, specifically in this group of patients (HR: 3.437; p: 0.03) [29]. In the same study, PSP was also found to be superior to CRP and PCT (with AuROC values of 0.765, 0.477, and 0.608, respectively) as a predictor of mortality in patients with SA-AKI.

Hwang and colleagues demonstrated discrepant findings [50], with AuROC values for PSP, APACHE II, and SOFA of 0.636, 0.663, and 0.731, respectively; however, presepsin was considered an independent risk factor for 28-day mortality in the SA-AKI subgroup (HR: 6.868; p=0.005). No superiority of PCT over PSP was described by Ali and colleagues [28], with AUCs of 0.932 and 0.891, respectively (p=0.465), in relation to 28-day mortality.

Although a study revealed that the mortality of patients who recovered from SA-AKI was comparable to that of patients who did not recover [51], biomarkers are a tool of great prognostic value. Han and colleagues' study cited an optimal cutoff value of greater than 693 pg/mL in the prediction of death, but with a log-rank test with a p-value of 0.144 [32].

3. Method

3.1. Study type

A scoping review was carried out per the PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis—Extension for Scoping Reviews) guidelines. This study was protocolled and registered on the Open Science Framework under DOI <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/Z8U25> and internet archive link <https://archive.org/details/osf-registrations-z8u25-v1>.

3.2. Search strategy

A search was performed in the PubMed/Medline, Web of Science, Embase, and Scopus databases, using the combination of controlled descriptors (MeSH/DeCS) and keywords: ("presepsin" OR "sCD14-ST" OR "soluble CD 14 subtype") AND ("acute kidney injury" OR "AKI" OR "renal injury") AND ("sepsis" OR "septic shock") AND ("sepsis associated acute kidney injury" OR "SA-AKI"), from 2010 to 2025.

3.3. Eligibility

3.3.1. Inclusion criteria

Primary studies were accepted for inclusion in this review, including observational studies, clinical trials, cohort studies, and diagnostic accuracy studies; studies covering adult populations over 18 years of age; and studies in which the full text was available.

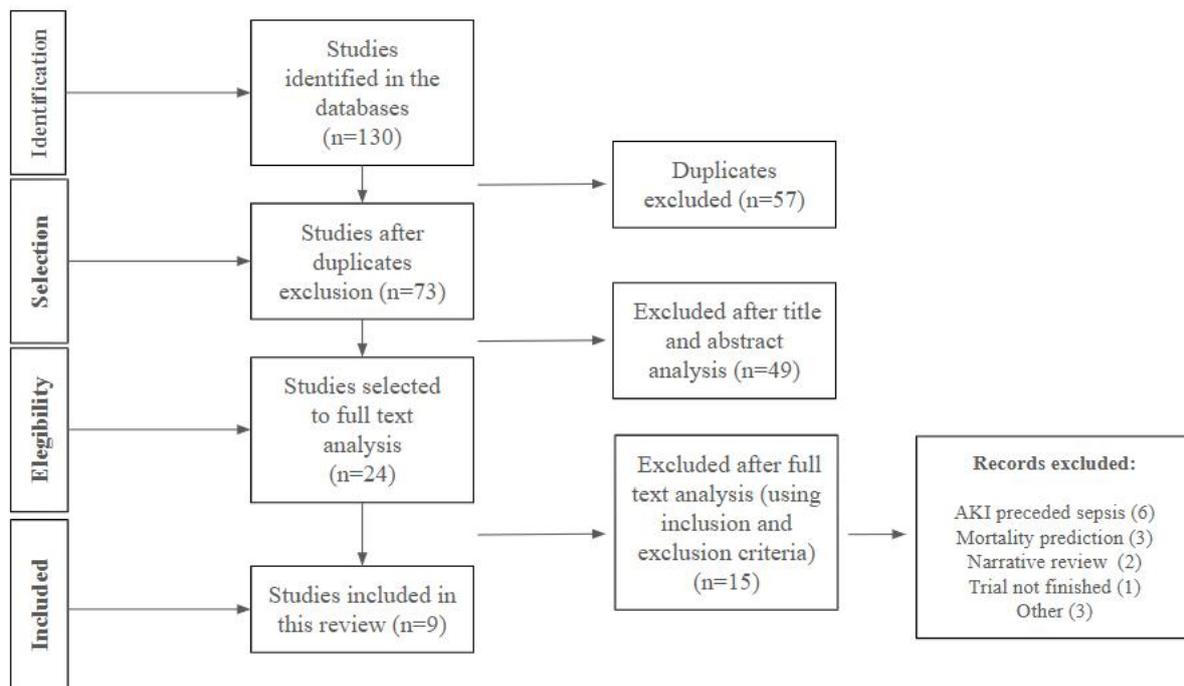
3.3.2. Exclusion criteria

Experimental studies with animals or in vitro experimental models; narrative reviews (used only for bibliographic screening); and articles in which it was not possible to access the full text were excluded from this review.

3.4. Selection of studies

After consulting the databases, the files were forwarded to the selection application RAYYAN® (AI-Powered Systematic Review Management Platform–Qatar Foundation). This platform organized all articles and eliminated duplicates. Following this step, two reviewers independently selected articles based on title and abstract. In case the reviewers disagreed, a third reader would decide whether to include the article. After completing this selection process, the articles' full versions were read to review and confirm which of them would be approved for data extraction and analysis. This step is described in Figure 1.

Figure 1. Description of the selection of studies included in this review.



AKI: acute kidney injury.

3.5. Data extraction and analysis

The following data were selected for extraction: authors' names, year, and country; study design; population; outcomes assessed (AUC, sensitivity, specificity, and mortality); and reported PSP cutoff blood levels. A descriptive analysis was performed, with the narrative synthesis and data presentation shown in Figure 2.

3.6. Ethical considerations

This scoping review was conducted using secondary literature; there was no direct involvement of human subjects or primary data collection. Therefore, it was exempt from submission to the Research Ethics Committee, as per CNS Resolution 510/2016 [52].

However, out of respect for ethical principles and academic integrity, the sources were fully cited.

3.7. Selected studies

The following number of studies were selected after searching the databases: PubMed/MEDLINE: 12; Web of Science: 35; Embase: 58; and Scopus: 25. The information is described in Figure 3.

Figure 3. Database search results.

Database	PubMed	Web of Science	Embase	Scopus
Number of references	12	35	58	25

4. Results

Nine references were selected for analysis [30,53-60], as described in Figures 1 and 2. The articles were published between 2016 and 2025, five of which were conducted in Japan, two in South Korea, one in Indonesia, and one in Thailand. Most publications (seven articles) were conducted prospectively, with populations ranging from 56 to 246 patients. The mortality rates in the groups ranged from 14 to 64.29%.

Statistical analysis revealed AUC values ranging from 0.595 to 0.84, with sensitivity values ranging from 0.58 to 0.95 and specificity values ranging from 0.52 to 0.0817. The ideal cutoff values ranged from 572 to 1373 pg/mL. The results are described in Figure 2.

5. Discussion

PSP has become a promising biomarker in the diagnosis of sepsis because it reflects the activation of monocytes and macrophages in response to bacterial infections, representing the cellular immune response [60]. Impaired renal function is expected to lead to pathophysiological changes in its elimination, limiting its use as a biomarker in pathological conditions that determine renal dysfunction. PSP levels have long been correlated with renal function, but their reliability as a biomarker in clinical conditions that alter it, such as sepsis, has been questioned. PSP elimination by the kidneys means that its levels in non-septic kidney injury models are influenced by impaired kidney function, so its rise cannot be solely relied upon to differentiate sepsis from idiopathic or multifactorial severe kidney damage in these patients. Thus, levels will likely be higher simply due to reduced renal excretion, regardless of an underlying infection. Likewise, levels will increase in non-septic inflammation [16] or in chronic kidney disease patients, in which PSP cutoff levels require careful consideration [15]. In a study conducted over a decade ago by Nakamura et al., PSP proved to be a reliable biomarker in early-stage AKI, but not in advanced stages, where there was no statistically significant difference between the sepsis and non-sepsis groups ($p=0.3$) [16].

Furthermore, in individuals whose AKI progresses to the end-stage stage, requiring hemodialysis, an extracorporeal form of RRT also affects plasma PSP levels. PSP levels may increase due to the activation of neutrophils and monocytes and subsequent release by the latter [53]. PSP levels are increased in hemodialysis patients without any evidence of sepsis compared with healthy individuals [62]. Conversely, PSP can be removed using different modalities of renal replacement therapy, as its molecule is subject to significant convective elimination [47], reducing its plasma levels [55,62]. Thus, patients with AKI, especially those on HD, have different confounding factors for measuring plasma PSP levels. The innate and adaptive immune responses, fundamental in the defense against pathogens, stimulate organ damage via imbalances in coagulation and cytokine cascades, endothelial dysfunction, and proinflammatory mechanisms [63]. Life-threatening organ dysfunction is involved in sepsis [64], where renal impairment is common via different injury mechanisms [23]. In this context, the coexistence of sepsis and AKI has prompted the recommendation of a specific nomenclature that would consensually define the latter [23]. The concept of SA-AKI, representing the coexistence of AKI and sepsis, emerges in a scenario where efforts are being made to prioritize this complication of septic syndrome, a leading event in the clinical deterioration of critically ill patients. Despite notable advances in prognosis, there has been

little progress in therapeutic proposals in recent decades [65]. This is perhaps due to the oversimplification of a heterogeneous condition, caused both by the direct effect of infection and the host's response to its presence [23], stemming from rigid clinical criteria, such as the KDIGO [66]. Therefore, clinical trials are awaited to indicate potential treatment strategies, which depend on understanding the intricate pathophysiology of SA-AKI [24]. Phenotyping SA-AKI subtypes would be an alternative in the search for targeted therapies, better suited to each etiology [65].

PSP is beneficial in patients with SA-AKI because it is produced in response to bacterial infections [35], with possible superiority in diagnostic accuracy, being considered a promising prognostic biomarker in SA-AKI by Lee et al. [29]. However, different cutoff points for the diagnosis of sepsis are suggested, depending on the estimated GFR and AKI severity, which could be detrimental to the diagnosis.

In the context of SA-AKI, PSP has a critical advantage over PCT due to its specificity to infection, usefulness in patients with recurrent sepsis, where it would prevent the discontinuation of antibiotic therapy [36], and moderate diagnostic value in discriminating AKI [32], being considered a satisfactory biomarker in this scenario.

However, its use in critically ill patients is controversial. In addition to renal dysfunction, which is prevalent in that population and a confounding factor in PSP blood levels, the concomitant use of medications can, theoretically, interfere with PSP kinetics. For example, corticosteroids appear to be harmless to PSP at low doses [67], but reduce CD14 expression in monocytes [68], and propofol, an intravenous anesthetic widely used in critically ill patients, reduces CD14 expression in the blood [69], potentially leading to decreased expression of inflammatory biomarkers [70]. The influence of these and other medications on PSP remains unknown, despite the clear relevance of the topic.

Recommendations for the use of PSP as a diagnostic adjunct in sepsis remain limited, with no indication for routine use yet defined. The Surviving Sepsis Campaign (SSC), in its most recent version, recommends only procalcitonin as a biomarker, solely as an aid in the decision to discontinue antibiotic therapy [71]. However, PSP has no diagnostic function in this global guideline, being recommended only as a supplement to clinical observation, as described in the 2020 Japanese Clinical Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock [14].

This review revealed that presepsin had good diagnostic or prognostic accuracy in Takahashi and collaborators' study (with an AUC of 0.84) [53], moderate in five studies (with AUC values of 0.793 [57]; 0.77 [54]; 0.73 [55]; 0.71 [59]; and 0.70 [56], respectively), and low in two publications (with AUC values of 0.69 [58] and 0.595 [30], respectively). Only one of the studies did not provide this information [60].

The selected studies revealed some nuances regarding the use of PSP in SA-AKI. Serum creatinine levels, when assessed in the first two days of ICU admission, fail to predict mortality at 28, 60, 90, or 180 days ($p=0.3$, $p=0.37$, $p=0.44$, and $p=0.4$, respectively) [54]. Takahashi and colleagues indicate that blood levels of this biomarker can increase during hemodialysis due to monocyte activation, leading to the release of PSS by these elements [53]. Kim and colleagues [56] claimed that the ideal PSP cutoff value was > 572 pg/mL to predict the diagnosis of SA-AKI (with a sensitivity of 77% and a specificity of 81.7%). Regarding prognostic accuracy, the superiority of the values identified on the first day (with AUC, sensitivity, and specificity values of 0.69, 82%, and 52%, respectively) may suggest the early use of PSP to rule out progression to SA-AKI [58].

When considering the results obtained in the studies included in this review, we observed that PSP was considered a good predictor of SA-AKI and initiation of HD when measured on the second day of ICU admission [55], revealing the importance of sequential measurement and evaluation of its dynamic behavior. A presepsin level cutoff point of ≥ 795 pg/mL would be associated with progression to SA-AKI [60]. Favorable results were also found by Kim and colleagues [57], with an AUC of 0.793 (95% CI: 0.729-0.848; $p<0.001$) for the prediction of SA-AKI. When used in individuals over 75 years of age, PSP has shown greater predictive value for progression to SA-AKI than in patients under this age, especially in samples collected on the second day of hospitalization (AUC: 0.73 and $p=0.024$; AUC: 0.69 and $p=0.058$, respectively) [59].

The evaluation of the studies revealed many inconsistencies due to heterogeneity in values defined as borderline, usually calculated via ROC analysis to maximize the biomarker's diagnostic performance, or obtained using the Youden index. No studies have defined the existence or specific values for viral, bacterial, fungal, and parasitic etiologies. Moreover, there is no agreement on borderline PSP blood values for the diagnosis or prognosis of septic syndrome or SA-AKI, noting that diagnostic accuracy varies with these values assigned in each study.

The variation in the definition of the control group may also be a methodological weakness, given that the group is sometimes composed of healthy individuals or those with non-infectious SIRS [72]. However, this dissimilarity between values and lack of standardization may reveal the clinical heterogeneity of the groups analyzed.

Another possible source of confusion is the type of sample submitted for analysis, whether whole blood or plasma, considering that no study has correlated the values obtained from both specimens. The methodology widely used in the studies analyzed (CLEIA) allows the use of whole blood, plasma, or thawed plasma [43]. Although some subgroup analyses suggest better specificity results with the use of whole blood [72], there is no reported correlation (linear or otherwise) between the values obtained with the different methods.

6. Future prospects

Future research should address unfinished business via a better understanding of the pathophysiology of SA-AKI and the predictive mechanism of presepsin in relation to the severity of this condition. Research becomes particularly challenging in emergency and intensive care settings, where organ dysfunction, use of sedative and vasopressor medications, mechanical ventilation, and shock are combined.

A personalized approach to septic syndrome, encompassing metabolomic and transcriptomic analyses, as well as phenotyping and definition of SA-AKI subgroups, suggesting a customized therapeutic approach for each individual, could be part of the unique treatment provided by precision medicine. Such genomic tools would facilitate the use of multi-biomarker panels, a promising model for diagnostic anticipation and therapeutic accuracy [73].

7. Conclusion

This review suggests that PSP has proven to be a biomarker with good diagnostic and prognostic accuracy in AKI, although the data were gathered from observations of small patient groups. The scarcity of data from randomized clinical trials, systematic reviews, and

meta-analyses indicates that this topic requires further attention and improvement, particularly for providing more reliable threshold values for sepsis diagnosis and prognosis.

8. References

1. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, Kadri SS, Angus DC, Danner RL, Fiore AE, Jernigan JA, Martin GS, Septimus E, Warren DK, Karcz A, Chan C, Menchaca JT, Wang R, Gruber S, Klompas M; CDC Prevention Epicenter Program. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA*. 2017 Oct 3;318(13):1241-1249. doi: 10.1001/jama.2017.13836. PMID: 28903154; PMCID: PMC5710396.
2. Dyck B, Unterberg M, Adamzik M, Koos B. The Impact of Pathogens on Sepsis Prevalence and Outcome. *Pathogens*. 2024 Jan 20;13(1):89. doi: 10.3390/pathogens13010089. PMID: 38276162; PMCID: PMC10818280.
3. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020 Jan 18;395(10219):200-211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7. PMID: 31954465; PMCID: PMC6970225.
4. Ye C, Zhu C, Hu S, Mei Y, Yang T. A study on the factors influencing mortality risk in sepsis-induced acute kidney injury based on analysis of the MIMIC database. *Clin Exp Med*. 2025 Jun 7;25(1):192. doi: 10.1007/s10238-025-01681-4. PMID: 40481893; PMCID: PMC12145314.
5. Lachmann G, Reinhart K. The History of Biomarkers: How Far Have We Come? *Crit Care Clin*. 2020 Jan;36(1):1-10. doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.001. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31733671.

6. Ferreira GS, Frota ML, Gonzaga MJD, Vattimo MFF, Lima C. The Role of Biomarkers in Diagnosis of Sepsis and Acute Kidney Injury. *Biomedicines*. 2024 Apr 23;12(5):931. doi: 10.3390/biomedicines12050931. PMID: 38790893; PMCID: PMC11118225.
7. Kustán P, Horváth-Szalai Z, Mühl D. Nonconventional Markers of Sepsis. *EJIFCC*. 2017 May 1;28(2):122-133. PMID: 28757820; PMCID: PMC5460010.
8. Kouroupis D, Zografou I, Doukelis P, Patoulas D, Popovic DS, Karakasis P, Pырpasopoulou A, Stavropoulos K, Papadopoulos C, Giouleme O, Kotsa K, Doumas M, Koufakis T. Presepsin: An Emerging Biomarker in the Management of Cardiometabolic Disorders. *J Pers Med*. 2025 Mar 25;15(4):125. doi: 10.3390/jpm15040125. PMID: 40278304; PMCID: PMC12028629.
9. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S, Takahashi G, Miyata M, Furusako S, Endo S. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother*. 2005 Oct;11(5):234-8. doi: 10.1007/s10156-005-0400-4. PMID: 16258819.
10. Masson, S., Caironi, P., Fanizza, C. *et al.* Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial. *Intensive Care Med* **41**, 12–20 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3514-2>
11. Kyriazopoulou, E., Leventogiannis, K., Tavoulares, G. *et al.* Presepsin as a diagnostic and prognostic biomarker of severe bacterial infections and COVID-19. *Sci Rep* **13**, 3814 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30807-5>
12. Ackland, G.L., Prowle, J.R. Presepsin: solving a soluble (CD14) problem in sepsis?. *Intensive Care Med* **41**, 351–353 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3642-8>
13. Jersmann HP. Time to abandon dogma: CD14 is expressed by non-myeloid lineage cells. *Immunology and Cell Biology* (2005) **83**, 462–467. doi:10.1111/j.1440-1711.2005.01370.x

14. Egi M, Ogura H, Yatabe T, Atagi K, Inoue S, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care*. 2021 Aug 25;9(1):53. doi: 10.1186/s40560-021-00555-7. PMID: 34433491; PMCID: PMC8384927.
15. Nagata T, Yasuda Y, Ando M, et al. Clinical impact of kidney function on presepsin levels. *PLoS One* 2015;10:e0129159.
16. Nakamura Y, Ishikura H, Nishida T, Kawano Y, Yuge R, Ichiki R, Murai A. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. *BMC Anesthesiol*. 2014 Oct 4;14:88. doi: 10.1186/1471-2253-14-88. PMID: 25309126; PMCID: PMC4192273.
17. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med*. 2004 Jul 8;351(2):159-69. doi: 10.1056/NEJMra032401. PMID: 15247356.
18. Umbro I, Gentile G, Tinti F, Muiesan P, Mitterhofer AP. Recent advances in pathophysiology and biomarkers of sepsis-induced acute kidney injury. *J Infect*. 2016 Feb;72(2):131-42. doi: 10.1016/j.jinf.2015.11.008. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26702738.
19. May CN, Ishikawa K, Wan L, Williams J, Wellard RM, Pell GS, Jackson GD, Bellomo R. Renal bioenergetics during early gram-negative mammalian sepsis and angiotensin II infusion. *Intensive Care Med*. 2012 May;38(5):886-93. doi: 10.1007/s00134-012-2487-2. PMID: 22302028.
20. Porta F, Takala J, Weikert C, Bracht H, Kolarova A, Lauterburg BH, Borotto E, Jakob SM. Effects of prolonged endotoxemia on liver, skeletal muscle and kidney mitochondrial function. *Crit Care*. 2006;10(4):R118. doi: 10.1186/cc5013. PMID: 16895596; PMCID: PMC1750984.
21. Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, Kellum JA. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction,

- bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock*. 2014 Jan;41(1):3-11. doi: 10.1097/SHK.000000000000052. PMID: 24346647; PMCID: PMC3918942.
22. Pettilä V, Bellomo R. Understanding acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 2014 Jul;40(7):1018-20. doi: 10.1007/s00134-014-3313-9. Epub 2014 May 6. PMID: 24797686.
23. Zarbock A, Nadim MK, Pickkers P, Gomez H, Bell S, Joannidis M, Kashani K, Koyner JL, Pannu N, Meersch M, Reis T, Rimmelé T, Bagshaw SM, Bellomo R, Cantaluppi V, Deep A, De Rosa S, Perez-Fernandez X, Husain-Syed F, Kane-Gill SL, Kelly Y, Mehta RL, Murray PT, Ostermann M, Prowle J, Ricci Z, See EJ, Schneider A, Soranno DE, Tolwani A, Villa G, Ronco C, Forni LG. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2023 Jun;19(6):401-417. doi: 10.1038/s41581-023-00683-3. Epub 2023 Feb 23. PMID: 36823168.
24. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int*. 2019 Nov;96(5):1083-1099. doi: 10.1016/j.kint.2019.05.026. Epub 2019 Jun 7. PMID: 31443997; PMCID: PMC6920048.
25. Fischer P, Grigoras C, Bugariu A, Nicoara-Farcau O, Stefanescu H, Benea A, Hadade A, Margarit S, Sparchez Z, Tantau M, Ionescu D, Procopet B. Are presepsin and resistin better markers for bacterial infection in patients with decompensated liver cirrhosis? *Dig Liver Dis*. 2019 Dec;51(12):1685-1691. doi: 10.1016/j.dld.2019.05.025. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31221548.
26. Fujii E, Fujino K, Eguchi Y. An evaluation of clinical inflammatory and coagulation markers in patients with sepsis: a pilot study. *Acute Med Surg*. 2019 Mar 1;6(2):158-164. doi: 10.1002/ams2.397. PMID: 30976442; PMCID: PMC6442531.
27. Kotera A, Sagishima K, Tashiro T, Nimori D, Kamohara H, Kinoshita Y. A validation of presepsin levels in kidney dysfunction patients: four case reports. *J Intensive Care*. 2014

Dec 3;2(1):63. doi: 10.1186/s40560-014-0063-2. PMID: 25705419; PMCID: PMC4336244.

28. Ali FT, Ali MA, Elnakeeb MM, Bendary HN. Presepsin is an early monitoring biomarker for predicting clinical outcome in patients with sepsis. *Clin Chim Acta*. 2016 Sep 1;460:93-101. doi: 10.1016/j.cca.2016.06.030. Epub 2016 Jun 25. PMID: 27353646.
29. Lee GB, Lee JW, Yoon SH, Hwang WM, Yun SR, Koh DH, Park Y. Plasma presepsin for mortality prediction in patients with sepsis-associated acute kidney injury requiring continuous kidney replacement therapy. *Kidney Res Clin Pract*. 2024 Jul;43(4):457-468. doi: 10.23876/j.krcp.23.301. Epub 2024 Jun 11. PMID: 38934036; PMCID: PMC11237336.
30. Puspitasari S, Semedi BP, Rehatta NM, Maulydia M, Purnomo W (2025). Comparison of kidney injury molecule-1, proenkephalin and presepsin as predictors of diagnostics and severity of sepsis associated acute kidney injury. *Edelweiss Applied Science and Technology*, 9(2), 331–342. <https://doi.org/10.55214/25768484.v9i2.4481>
31. Kang T, Yoo J, Choi H, Lee S, Jekarl DW, Kim Y. Performance evaluation of presepsin using a Sysmex HISCL-5000 analyzer and determination of reference interval. *J Clin Lab Anal*. 2022 Sep;36(9):e24618. doi: 10.1002/jcla.24618. Epub 2022 Jul 23. PMID: 35870180; PMCID: PMC9459287.
32. Han S, Kim MJ, Ko HJ, Lee EJ, Kim HR, Jeon JW, Ham YR, Na KR, Lee KW, Lee SI, Choi DE, Park H. Diagnostic and Prognostic Roles of C-Reactive Protein, Procalcitonin, and Presepsin in Acute Kidney Injury Patients Initiating Continuous Renal Replacement Therapy. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Feb 18;13(4):777. doi: 10.3390/diagnostics13040777. PMID: 36832265; PMCID: PMC9955569.
33. Miyoshi M, Inoue Y, Nishioka M, Ikegame A, Nakao T, Kishi S, Doi T, Nagai K. Clinical evaluation of presepsin considering renal function. *PLoS One*. 2019 Sep 6;14(9):e0215791. doi: 10.1371/journal.pone.0215791. PMID: 31490935; PMCID: PMC6730850.

34. Kobayashi S, Amano H, Terawaki H, Kawaguchi Y, Yokoo T. Prediction of presepsin concentrations through commensurate decline in kidney function in the elderly. *Clin Chim Acta*. 2020 Jan;500:1-9. doi: 10.1016/j.cca.2019.09.012. Epub 2019 Oct 5. PMID: 31593686.
35. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother*. 2011;17:764–9.
36. Sargentini V, Ceccarelli G, D'Alessandro M, Colleparado D, Morelli A, D'Egidio A, et al. Presepsin as a potential marker for bacterial infection relapse in critical care patients. A preliminary study. *Clin Chem Lab Med* 2014; doi:10.1515/ cclm-2014-0119.
37. Liu B, Chen YX, Yin Q, Zhao YZ, Li CS. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care*. 2013 Oct 20;17(5):R244. doi: 10.1186/cc13070. PMID: 24138799; PMCID: PMC4056322.
38. Kondo, Y., Umemura, Y., Hayashida, K. *et al*. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *J intensive care* 7, 22 (2019). <https://doi.org/10.1186/s40560-019-0374-4>
39. Wu J, Hu L, Zhang G, Wu F, He T. Accuracy of Presepsin in Sepsis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jul 20;10(7):e0133057. doi: 10.1371/journal.pone.0133057. PMID: 26192602; PMCID: PMC4507991.
40. Ren E, Xiao H, Wang G, Zhao Y, Yu H, Li C. Value of procalcitonin and presepsin in the diagnosis and severity stratification of sepsis and septic shock. *World J Emerg Med*. 2024;15(2):135-138. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2024.028. PMID: 38476536; PMCID: PMC10925532.
41. Zhang X, Liu D, Liu YN, Wang R, Xie LX. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis. *Crit Care*. 2015 Sep 11;19(1):323. doi: 10.1186/s13054-015-1032-4. PMID: 26357898; PMCID: PMC4566362.

42. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, Nishida T, Irie Y, Miura M, Iguchi H, Fukui Y, Tanaka K, Nojima T, Okamura Y. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother*. 2012 Dec;18(6):891-7. doi: 10.1007/s10156-012-0435-2. Epub 2012 Jun 13. PMID: 22692596.
43. Godnic, M., Stubjar, D., Skvarc, M. *et al*. Diagnostic and prognostic value of sCD14-ST—presepsin for patients admitted to hospital intensive care unit (ICU). *Wien Klin Wochenschr* **127**, 521–527 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00508-015-0719-5>
44. Arakawa K, Saeki A, Ide R, Matsushita Y. Presepsin cut-off value for diagnosis of sepsis in patients with renal dysfunction. *PLoS One*. 2022 Sep 14;17(9):e0273930. doi: 10.1371/journal.pone.0273930. PMID: 36103464; PMCID: PMC9473387.
45. Dragoş D, Ghenu MI, Timofte D, Balcangiu-Stroescu AE, Ionescu D, Manea MM. The cutoff value of presepsin for diagnosing sepsis increases with kidney dysfunction, a cross-sectional observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jan 6;102(1):e32620. doi: 10.1097/MD.00000000000032620. PMID: 36607857; PMCID: PMC9829258.
46. Honore PM, Jacobs R, Hendrickx I, De Waele E, Van Gorp V, Spapen HD. Presepsin and sepsis-induced acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy: will another promising biomarker bite the dust? *Crit Care*. 2015 Dec 15;19:428. doi: 10.1186/s13054-015-1146-8. PMID: 26667349; PMCID: PMC4699330.
47. Honore PM, Redant S, De Bels D. Reliability of biomarkers of sepsis during extracorporeal therapies: the clinician needs to know what is eliminated and what is not. *Crit Care*. 2020 Sep 11;24(1):553. doi: 10.1186/s13054-020-03277-8. PMID: 32917263; PMCID: PMC7483498.
48. Galeano D, Zanolli L, Fatuzzo P, Granata A. Utilità dell'sCD14-ST per la diagnosi di sepsi nel paziente con insufficienza renale [Usefulness of sCD14-ST in the diagnosis of sepsis in patient with renal failure]. *G Ital Nefrol*. 2016 Mar-Apr;33(2):gin/33.2.6. Italian. PMID: 27067215.

49. Shiota J. Changes of Early Sepsis Biomarker Presepsin Level during Hemodialysis: Influence of β 2-Microglobulin Clearance of Dialysis Membrane: A Preliminary Study. *Kidney Dis (Basel)*. 2019 Feb;5(1):43-50. doi: 10.1159/000493505. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30815464; PMCID: PMC6388441.
50. Hwang WM, Park Y, Yoon SH, Yun SR, Lim DM. Mortality prediction of plasma presepsin in sepsis-associated acute kidney injury patients requiring continuous kidney replacement therapy, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 39, Issue Supplement_1, May 2024, gfae069–1776–1970, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae069.1776>
51. Kwak SH, Ahn S, Shin MH, Lee AY, Lee SH, Chung K, Kim YS, Lee SG, Suk M. Identification of Biomarkers for the Diagnosis of Sepsis-Associated Acute Kidney Injury and Prediction of Renal Recovery in the Intensive Care Unit *Yonsei Med J* 2023 Mar;64(3):181-190 <https://doi.org/10.3349/ymj.2022.0324>
52. Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016 — Conselho Nacional de Saúde. <https://www.gov.br/conselho-nacional-de-saude/pt-br/atos-normativos/resolucoes/2016/resolucao-no-510.pdf/view>. Acesso em 10/07/2025.
53. Takahashi G, Shibata S, Fukui Y, Okamura Y, Inoue Y. Diagnostic accuracy of procalcitonin and presepsin for infectious disease in patients with acute kidney injury. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;86(2):205–10. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.015>.
54. Shimoyama Y, Umegaki O, Kadono N, Minami T. Presepsin and prognostic nutritional index are predictors of septic acute kidney injury, renal replacement therapy initiation in sepsis patients, and prognosis in septic acute kidney injury patients: a pilot study. *BMC Nephrol*. 2021 Jun 12;22(1):219. doi: 10.1186/s12882-021-02422-x. PMID: 34118899; PMCID: PMC8199821.
55. Shimoyama Y, Umegaki O, Kadono N, Minami T. Presepsin Values Predict Septic Acute Kidney Injury, Acute Respiratory Distress Syndrome, Disseminated Intravascular Coagulation, and Shock. *Shock*. 2021 Apr 1;55(4):501-506. doi: 10.1097/SHK.0000000000001664. PMID: 32925599.

56. Kim SY, Hong DY, Kim JW, Park SO, Lee KR, Baek KJ. Predictive Values of Procalcitonin and Presepsin for Acute Kidney Injury and 30-Day Hospital Mortality in Patients with COVID-19. *Medicina (Kaunas)*. 2022 May 28;58(6):727. doi: 10.3390/medicina58060727. PMID: 35743990; PMCID: PMC9229229.
57. Kim SY, Hong DY, Lee KR, Paik JH, Jung HM. Plasma presepsin level predicts acute kidney injury in patients with sepsis in the emergency department. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Jul 15;101(28):e29919. doi: 10.1097/MD.00000000000029919. PMID: 35838995; PMCID: PMC11132348.
58. Shimoyama Y, Umegaki O, Kadono N, Minami T. Presepsin and platelet to lymphocyte ratio predict the progression of septic subclinical acute kidney injury to septic acute kidney injury: a pilot study. *BMC Res Notes*. 2022 Jun 20;15(1):212. doi: 10.1186/s13104-022-06103-2. PMID: 35725631; PMCID: PMC9208238.
59. Shimoyama Y, Kadono N, Umegaki O. Presepsin is a more useful predictor of septic AKI and ARDS for very-old sepsis patients than for young sepsis patients in ICUs: a pilot study. *BMC Res Notes*. 2024 Feb 20;17(1):53. doi: 10.1186/s13104-024-06719-6. PMID: 38378647; PMCID: PMC10877906.
60. Isaranuwachai S, Sophonphan J, Voharnsuchon P, Thong-on K, Sri-on J. Presepsin and procalcitonin levels are associated with acute kidney injury in sepsis patients, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 39, Issue Supplement_1, May 2024, gfae069–1117–807, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae069.1117>
61. Formenti P, Gotti M, Palmieri F, Pastori S, Roccaforte V, Menozzi A, Galimberti A, Umbrello M, Sabbatini G, Pezzi A. Presepsin in Critical Illness: Current Knowledge and Future Perspectives. *Diagnostics*. 2024; 14(12):1311. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14121311>
62. Imagawa A, Uozumi E, Shiota Y, Shiraishi R, Ikezawa A, Morita S. Presepsin level in renal dysfunction and hemodialysis patients. *J-Global*. 2015; 64 (2): 169-172.

63. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006;355:1699–713

64. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338; PMCID: PMC4968574.

65. Birkelo BC, Pannu N, Siew ED. Overview of Diagnostic Criteria and Epidemiology of Acute Kidney Injury and Acute Kidney Disease in the Critically Ill Patient. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 May;17(5):717-735. doi: 10.2215/CJN.14181021. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35292532; PMCID: PMC9269585.

66. Smith TD, Soriano VO, Neyra JA, Chen J. Identifying KDIGO Trajectory Phenotypes Associated with Increased Inpatient Mortality. *Proc (IEEE Int Conf Healthc Inform)*. 2019 Jun;2019:10.1109/ichi.2019.8904739. doi: 10.1109/ichi.2019.8904739. Epub 2019 Nov 21. PMID: 32844151; PMCID: PMC7444813.

67. Tsujimoto K, Hata A, Fujita M, Hatachi S, Yagita M. Presepsin and procalcitonin as biomarkers of systemic bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2018 Jul;21(7):1406-1413. doi: 10.1111/1756-185X.12899. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27291096.

68. Scherberich JE, Nockher WA. CD14⁺⁺ monocytes, CD14⁺/CD16⁺ subset and soluble CD14 as biological markers of inflammatory systemic diseases and monitoring immunosuppressive therapy. *Clin Chem Lab Med*. 1999 Mar;37(3):209-13. doi: 10.1515/CCLM.1999.039. PMID: 10353463.

69. Larsen B, Hoff G, Wilhelm W, Buchinger H, Wanner GA, Bauer M. Effect of intravenous anesthetics on spontaneous and endotoxin-stimulated cytokine response in cultured human whole blood. *Anesthesiology*. 1998 Nov;89(5):1218-27. doi: 10.1097/00000542-199811000-00023. PMID: 9822011.

70. Piacevoli Q, Karan R, Mascia A. Presepsin: A New Biomarker for Sepsis? *PriMera Scientific Medicine and Public Health* 2.1 (2023): 11-34. DOI : 10.56831/PSMPH-01-031
71. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021 Nov 1;49(11):e1063-e1143. doi: 10.1097/CCM.0000000000005337. PMID: 34605781.
72. Wu CC, Lan HM, Han ST, Chaou CH, Yeh CF, Liu SH, Li CH, Blaney GN 3rd, Liu ZY, Chen KF. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 2017 Sep 6;7(1):91. doi: 10.1186/s13613-017-0316-z. PMID: 28875483; PMCID: PMC5585118.
73. Oikonomakou M Z, Gkentzi D, Gogos C, Akinosoglou K. Biomarkers in pediatric sepsis: a review of recent literature. *Biomark Med.* 2020 Jul;14(10):895-917. doi: 10.2217/bmm-2020-0016. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32808806.

Figure 2. Characteristics of selected studies.

Number	Authors	Year	Country	Type	Population	Outcomes				
						Sensitivity	Specificity	AUC	Mortality	Cutoff (pg/mL)
1	Takahashi G, Shibata S, Fukui Y, Okamura Y & Inoue Y. [53]	2016	Japan	Retrospective	91	0.69	0.79	0.84	-	891
2	Shimoyama Y, Umegaki O, Kadono N & Minami T. [54]	2021	Japan	Prospective	83	0.82	0.77	0.77	-	1373
3	Shimoyama Y, Umegaki O, Kadono N & Minami T. [55]	2021	Japan	Prospective	83	0.82	0.59	0.73	31.3%	708
4	Kim SY, Hong DY, Kim JW, Park SO, Lee KR & Baek KJ. [56]	2022	Korea	Retrospective	151	0.66	0.691	0.700	12.6%	572
5	Kim SY, Hong DY, Lee KR, Paik JH & Jung HM. [57]	2022	Korea	Prospective	193	0.77	0.817	0.793	14%	572
6	Shimoyama Y, Umegaki O, Kadono N & Minami T. [58]	2022	Japan	Prospective	59	0.82	0.52	0.69	42%	708
7	Shimoyama Y, Kadono N & Umegaki O. [59]	2024	Japan	Prospective	83	0.95	0.53	0.71	31.3%	627
8	Isaranuwatchai S, Sophonphan J, Voharnsuchon P, Thong-on K & Sri-on J [60]	2024	Thailand	Prospective	246	-	-	-	24%	795
9	Puspitasari S, Semedi BP, Rehatta NM, Mauludya M & Purnomo W. [30]	2025	Indonésia	Prospective	56	0.581	0.625	0.595	64.29%	-