UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA

Natanye Lemes Matchil

Delta relação neutrófilo/linfócito e delta ureia como indicadores prognósticos em pacientes com choque séptico

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Ferreira Minicucci

Botucatu
2025

Natanye Lemes Matchil

Delta relação neutrófilo/linfócito e delta ureia como indicadores prognósticos em pacientes com choque séptico

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Ferreira Minicucci

Botucatu
2025

M425d

Matchil, Natanye Lemes
Delta relação neutrófilo/linfócito e delta ureia como indicadores prognósticos em pacientes com choque séptico / Natanye Lemes Matchil. -- Botucatu, 2025
49 p. : tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientador: Marcos Ferreira Minicucci

1. Septicemia. 2. Choque séptico. 3. Ureia. 4. Prognóstico. 5. Neutrófilos. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp.
Dados fornecidos pelo autor(a).

Impacto Esperado na Sociedade

O estudo contribui para aprimorar o cuidado de pacientes com infecção grave, ao demonstrar que a variação da ureia pode indicar risco aumentado de morte em casos de choque séptico. Por utilizar exames simples e de baixo custo, seus resultados podem orientar decisões clínicas mais rápidas e eficientes, fortalecendo a qualidade da assistência em saúde.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE NATANYE LEMES MATCHIL, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 15 de dezembro de 2025, às 14h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de NATANYE LEMES MATCHIL, intitulada **DELTA RELAÇÃO NEUTRÓFILO/LINFÓCITO E DELTA UREIA COMO INDICADORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES COM CHOQUE SÉPTICO**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. MARCOS FERREIRA MINICUCCI (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. PAULO JOSÉ FORTES VILLAS BOAS (Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. NARA ALINE COSTA (Participação Virtual) do(a) FANUT/Goiânia - UFG, Prof. Dr. CARLOS IZAIAS SARTORÃO FILHO (Participação Virtual) do(a) Fundação Educacional do Município de Assis - FEMA, Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. MARCOS FERREIRA MINICUCCI

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha família, alicerce de todas as minhas conquistas e razão maior de cada passo nesta caminhada.

À minha mãe, Enair, exemplo de coragem, fé e amor incondicional, por acreditar em mim mesmo quando os caminhos pareciam incertos, e por me ensinar que o cuidado e a empatia são as formas mais nobres de ciência.

Ao meu pai, Cione, cuja presença permanece viva em cada lembrança e ensinamento. Sua força, generosidade e confiança sempre me inspiraram a seguir em frente e a honrar o conhecimento como legado.

Ao meu esposo, Bruno, pela parceria de vida, pelo amor sereno e pela presença constante em cada desafio e conquista. Sua compreensão e incentivo foram meu refúgio e meu impulso nos momentos mais intensos desta jornada.

E à nossa filha, Lívia, que representa o recomeço, a esperança e o verdadeiro sentido de propósito. Que este trabalho seja também um símbolo do amor que nos une e da herança de perseverança e afeto que desejo lhe deixar.

Agradecimentos

A Deus, pela oportunidade da vida, pela saúde e pela força para superar cada etapa desta jornada.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marcos Ferreira Minicucci, pela orientação científica precisa, pela confiança e pelo exemplo de ética e rigor acadêmico.

À equipe do Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica da FMB–UNESP, pela excelência do ensino e pelo suporte essencial ao desenvolvimento deste trabalho.

Aos colegas e amigos do HCFMB, pela colaboração no acompanhamento dos pacientes e pelas trocas que enriqueceram esta pesquisa.

Agradeço ao Dr. Edson Luiz Favero Junior pelo incentivo à realização deste doutorado e pelos valiosos ensinamentos durante minha atuação no Time de Resposta Rápida do HCFMB, fundamentais para meu crescimento profissional.

Aos pacientes e suas famílias, pela confiança e pela contribuição silenciosa que dá sentido à pesquisa clínica.

Ao meu esposo, Bruno, pelo amor, compreensão e incentivo constantes, e por compartilhar comigo o ideal de transformar a ciência em cuidado humano.

Aos meus pais, por me ensinarem o valor do esforço e da honestidade, e por sustentarem minhas escolhas com amor e fé.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a concretização deste doutorado, deixo minha mais profunda gratidão.

RESUMO:

Introdução: O choque séptico é uma condição crítica de alta mortalidade. Biomarcadores simples, como a razão neutrófilo-linfócito (RNL) e a ureia sérica, têm sido investigados como ferramentas prognósticas.

Objetivo: Avaliar a associação entre a variação da RNL (ΔRNL) e da ureia sérica (ΔUreia) nas primeiras 48 horas de internação com a mortalidade hospitalar em pacientes com diagnóstico de choque séptico.

Métodos: Coorte ambispectiva realizada no HCFMB/UNESP, com pacientes ≥18 anos com choque séptico (2012–2025), segundo o critério diagnóstico do sepsis 3. Foram excluídos os pacientes com diagnóstico de neoplasias hematológicas, com diagnóstico de COVID-19 e aqueles que evoluíram para óbito em menos de 48 horas após a admissão hospitalar. Avaliaram-se ΔRNL e ΔUreia nas primeiras 48h, correlacionando-as à mortalidade hospitalar por regressão logística e análise da curva ROC.

Resultados: Foram identificados 985 pacientes que apresentaram choque séptico pelo critério sepsis 3. No entanto, após as exclusões foram analisados 238 pacientes. A mortalidade global foi de 59,2%. O ΔUreia associou-se de forma independente à mortalidade - ajustado por idade, potássio da admissão, taxa de filtração glomerular (TFG) inicial, albumina da admissão, pH da admissão, dose máxima de noradrenalina, necessidade de transfusão sanguínea, intubação orotraqueal (IOT), uso de hidrocortisona, escore SOFA e suporte renal agudo - (OR 1,015; IC95% 1,0001–1,030; p=0,049), com AUC 0,638 e ponto de corte de 3,5 mg/dL. Observou-se que o ΔUreia apresentou desempenho diagnóstico moderado

na predição de mortalidade hospitalar, com sensibilidade de 68%, especificidade de 61%, valor preditivo negativo de 56% e valor preditivo positivo de 71%. A ΔRNL não mostrou associação independente após ajuste multivariado (*OR* = 0,991; IC95% = 0,950–1,030, *p= 0,686*).

Conclusão: O aumento da ureia nas primeiras 48 horas é marcador prognóstico independente de mortalidade no choque séptico, com desempenho comparável ao escore SOFA. O ΔUreia destaca-se como parâmetro simples, de baixo custo e útil na monitorização evolutiva.

Palavras-chave: Sepse; Choque séptico; Ureia; Relação neutrófilo-linfócito; Prognóstico;

ABSTRACT:

Introduction: Septic shock is a life-threatening condition associated with high mortality. Simple biomarkers such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and serum urea have been investigated as prognostic tools.

Objective: To evaluate the association between changes in NLR (ΔNLR) and serum urea (ΔUrea) within the first 48 hours of hospitalization and in-hospital mortality among patients diagnosed with septic shock.

Methods: This ambispective cohort study was conducted at HCFMB/UNESP and included patients aged ≥18 years with septic shock (2012–2025), defined according to Sepsis-3 criteria. Patients with hematologic malignancies, COVID-19, or death within 48 hours of admission were excluded. Variations in NLR and urea during the first 48 hours were analyzed for association with in-hospital mortality using logistic regression and ROC curve analysis.

Results: A total of 985 patients met the Sepsis-3 criteria for septic shock; after exclusions, 238 were analyzed. Overall mortality was 59.2%. ΔUrea was independently associated with mortality after adjustment for age, admission potassium, initial glomerular filtration rate (GFR), admission albumin and pH, maximal norepinephrine dose, blood transfusion, orotracheal intubation, hydrocortisone use, SOFA score, and acute renal support (OR 1.015; 95% CI 1.0001–1.030; p=0.049), with an AUC of 0.638 and a cutoff of 3.5 mg/dL. ΔUrea demonstrated moderate diagnostic performance for predicting in-hospital mortality (sensitivity 68%, specificity 61%, negative predictive value 56%, positive predictive

value 71%). ΔNLR showed no independent association after multivariate adjustment (OR 0.991; 95% CI 0.950–1.030; p=0.686).

Conclusion: An increase in serum urea within the first 48 hours is an independent prognostic marker of mortality in septic shock, with performance comparable to the SOFA score. ΔUrea emerges as a simple, low-cost, and clinically useful parameter for ongoing monitoring.

Keywords: Sepsis; Septic shock; Urea; Neutrophil-to-lymphocyte ratio; Prognosis.

SUMÁRIO:

1. **Introdução..... 12**
2. **Hipótese 21**
3. **Objetivo..... 22**
4. **Pacientes e métodos..... 23**
5. **Resultados..... 26**
6. **Discussão 36**
7. **Conclusão..... 42**
8. **Referências..... 43**

1. Introdução:

A sepse é compreendida como falência orgânica resultante de resposta desregulada do hospedeiro à infecção, caracterizando-se como emergência clínica de elevada gravidade. O choque séptico, por sua vez, representa a forma mais grave da sepse, marcado por disfunções circulatórias e metabólicas persistentes que elevam o risco de morte. Os parâmetros clínicos para identificar pacientes com choque séptico são: presença simultânea de hipotensão arterial que exige vasopressores para manter PAM ≥ 65 mmHg e níveis de lactato > 2 mmol/L, mesmo após reposição volêmica adequada. [1,2]

Do ponto de vista etiológico, os microrganismos mais frequentemente implicados na sepse e no choque séptico incluem bactérias Gram-positivas, como *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase-negativa*, e bactérias Gram-negativas, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*. As topografias primárias de infecção mais comuns são os sistemas respiratório e urinário, seguidos pelo trato gastrointestinal. [3,4,5,6]

Diversos fatores de risco estão associados à evolução desfavorável, incluindo idade extrema, imunossupressão, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), neoplasias, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, sexo masculino, desnutrição e uso de agentes imunossupressores.[4-9] Tais condições predispõem o paciente à resposta inflamatória exacerbada e à disfunção endotelial, componentes centrais da fisiopatologia séptica [7].

Além disso, há uma relação considerável na contribuição das características genéticas do hospedeiro para a incidência e o resultado da sepse. Muitos estudos se concentraram em polimorfismos em genes que codificam proteínas implicadas na patogênese da sepse, incluindo citocinas e outros mediadores envolvidos na imunidade inata, coagulação e fibrinólise. No entanto, os achados costumam ser inconsistentes, devido, pelo menos em parte, à heterogeneidade das populações de pacientes estudados. [8,9]

1.1. Aspectos fisiopatológicos e escores de gravidade:

A fisiopatologia da sepse é complexa e multifatorial, envolvendo ativação desregulada do sistema imunológico inato e adaptativo, disfunção endotelial, alterações microcirculatórias e resposta metabólica hipercatabólica [1,7]. A liberação maciça de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α, IL-1β e IL-6, leva a um estado de inflamação sistêmica, que, se não controlado, evolui para imunoparalisia, caracterizada por linfopenia, anergia celular e susceptibilidade a infecções secundárias [7,10]. Essa alternância entre hiperinflamação e imunossupressão é determinante para o prognóstico do paciente séptico. [7,11]

Com o intuito de aprimorar a identificação precoce e a estratificação de risco, o Sepsis-3 consolidou o escore SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) como ferramenta padrão para o diagnóstico de disfunção orgânica, e propôs o qSOFA para triagem rápida em ambiente extra-hospitalar. O qSOFA inclui três critérios: pressão sistólica ≤100 mmHg, frequência respiratória ≥22 irpm e alteração do nível de consciência (Glasgow <15). O SOFA avalia parâmetros respiratórios, hemodinâmicos, hematológicos, neurológicos, hepáticos e renais, sendo indicativo

de disfunção orgânica quando há aumento de ≥2 pontos em relação ao basal [1,2]. Contudo, a diretriz mais recente da Surviving Sepsis Campaign (SSC, 2023) apontou baixa sensibilidade do qSOFA, recomendando o uso de escores para screening o SIRS, NEWS e MEWS, que apresentam melhor desempenho prognóstico. O SOFA permanece como parâmetro diagnóstico para a definição de disfunção orgânica, e as definições de choque séptico não foram modificadas. [12]

Em 2025, foi publicada no *JAMA* uma atualização do escore de disfunção orgânica sequencial, denominada SOFA 2.0, desenvolvida e validada a partir de uma coorte internacional com mais de 3,3 milhões de admissões em unidades de terapia intensiva em nove países. O novo modelo manteve a estrutura clássica dos seis sistemas orgânicos (neurológico, respiratório, cardiovascular, renal, hepático e hematológico), porém introduziu novos limiares de gravidade e variáveis ajustadas à prática contemporânea de suporte avançado, refletindo melhor o impacto de terapias modernas como ventilação mecânica protetora, vasopressores de uso combinado e estratégias renais personalizadas. O desempenho discriminativo do SOFA 2.0 para mortalidade hospitalar foi superior ao do escore original (AUROC ≈ 0,79 vs. 0,77), com validação externa robusta e ampla aplicabilidade em diferentes populações críticas. Esse estudo, classificado como nível de evidência II (coorte prognóstica multicêntrica com validação externa), reforça o papel do SOFA atualizado como instrumento contemporâneo de avaliação dinâmica da gravidade e disfunção orgânica, potencialmente útil na estratificação prognóstica de pacientes sépticos e em outros contextos de falência multissistêmica. [13]

Entre os marcadores bioquímicos clássicos, o lactato sérico mantém papel central na avaliação inicial da sepse, sendo considerado indicador de hipoperfusão

tecidual e marcador de resposta terapêutica quando há redução progressiva de seus níveis nas primeiras horas de reanimação hemodinâmica. Apesar de seu amplo uso, o lactato deve ser interpretado dentro do contexto clínico e fisiopatológico, não possuindo valor diagnóstico isolado. [1, 14,15]

A perfusão periférica medida pelo tempo de preenchimento capilar (*capillary refill time, CRT*) é um alvo clínico simples, acessível e reprodutível para orientar a ressuscitação na sepse. No estudo ANDROMEDA-SHOCK (*JAMA*, 2019), uma estratégia de ressuscitação guiada por CRT — comparada à estratégia guiada por lactato sérico — resultou em menor disfunção orgânica em 72 horas (redução mais acentuada no escore SOFA), menor volume total de fluidos administrados e tendência à redução de mortalidade em 28 dias, embora sem diferença estatisticamente significativa na análise primária (HR 0,75; IC95% 0,55–1,02; p = 0,06). [14]

Em 2025, o ANDROMEDA-SHOCK-2 confirmou que uma ressuscitação hemodinâmica personalizada baseada na normalização do CRT (≤ 3 s), integrada a uma avaliação sequencial de responsividade a fluidos, pressão diastólica, amplitude de pulso e ecocardiografia à beira-leito, resultou em melhora significativa de um desfecho composto hierárquico (mortalidade em 28 dias, dias livres de suporte vital e tempo de internação) quando comparada ao cuidado usual (win ratio 1,16; IC95% 1,02–1,33). [15] O efeito favorável foi impulsionado, sobretudo, por menor duração de suporte ventilatório e vasopressor.

Em conjunto, as evidências atuais reforçam que a avaliação clínica da perfusão periférica — especialmente o CRT ≤ 3 s — deve ser incorporada à

monitorização precoce da ressuscitação, complementando a interpretação do lactato e de outros parâmetros hemodinâmicos. [14,15]

Outros biomarcadores séricos e plasmáticos vêm sendo estudados também para a avaliação prognóstica em pacientes com sepse e choque séptico. Entre eles, a procalcitonina (PCT) é uma das mais avaliadas: revisões sistemáticas e meta-análises apontam que níveis persistentemente elevados de PCT, ou ausência de clearance adequado (≥80% nas primeiras 72 h), associam-se de forma independente a maior mortalidade hospitalar e em 28 dias, com AUC variando entre 0,70 e 0,80. [16] A proteína C-reativa (PCR) também apresenta valor prognóstico, sobretudo quando combinada à albumina (relação PCR/albumina — *C-reactive protein to albumin ratio, CAR*), parâmetro que reflete simultaneamente inflamação e resposta anabólica, e cuja elevação associa-se a maior risco de mortalidade e tempo de internação. [17]

A interleucina-6 (IL-6) destaca-se como marcador precoce da resposta inflamatória; uma meta-análise de 31 estudos (n = 4566) demonstrou associação consistente entre níveis basais e dinâmicos de IL-6 e mortalidade em 28–30 dias. [18] Outros estudos longitudinais mostraram que o declínio de IL-6 nas primeiras 96 h correlaciona-se à melhora clínica e redução do escore SOFA. [19] A presepsina (sCD14-ST), receptor solúvel derivado de monócitos, é outro biomarcador promissor; metanálises recentes mostraram associação significativa entre seus níveis e mortalidade em sepse e choque séptico, embora com ampla heterogeneidade metodológica. [20]

Além desses, biomarcadores emergentes como Pentraxin-3 (PTX3) e *soluble urokinase plasminogen activator receptor* (suPAR) têm ganhado destaque. A PTX3, uma proteína de fase aguda produzida por células endoteliais e mieloides, foi associada à gravidade e mortalidade em meta-análise de 14 estudos. [21,22] Já o suPAR correlaciona-se à disfunção orgânica e ao risco de óbito, podendo complementar os escores clínicos tradicionais. [22]

O uso de painéis multi marcadores vem sendo proposto: combinação de IL-6, PCT e lactato apresentou acurácia superior ao SOFA isolado para predizer mortalidade em UTI. [23] Apesar de promissores, os biomarcadores ainda devem ser interpretados no contexto clínico e em associação a parâmetros dinâmicos, pois nenhum marcador isolado substitui a integração entre avaliação clínica, hemodinâmica e escore de disfunção orgânica.

1.2. Biomarcadores inflamatórios e celulares:

A busca por biomarcadores simples, acessíveis e de baixo custo, capazes de refletir o grau de disfunção imuno-inflamatória e o risco de mortalidade, tem sido uma das linhas de pesquisa em sepse e choque séptico. Dentre eles, destaca-se a razão neutrófilo/linfócito (RNL), calculada pela divisão entre o número absoluto de neutrófilos e de linfócitos obtidos em hemograma completo. [24-26]

A RNL reflete o equilíbrio entre a resposta inflamatória inata (mediada por neutrófilos) e a resposta imune adaptativa (mediada por linfócitos). Durante a sepse, ocorre ativação intensa dos neutrófilos, com liberação de espécies reativas de oxigênio e enzimas lisossômicas, paralelamente à apoptose linfocitária, resultando

em linfopenia persistente — fenômeno associado à imunossupressão prolongada e pior desfecho clínico.[10,27]

Diversos estudos têm avaliado o papel da relação neutrófilo-linfócito (RNL) como marcador prognóstico na sepse. Uma meta-análise recente, que incluiu 11.564 pacientes provenientes de 14 estudos, demonstrou que a RNL foi significativamente mais elevada entre os não sobreviventes em comparação aos sobreviventes, e que valores mais altos se associaram de forma consistente a pior prognóstico e maior mortalidade. Além disso, a análise combinada de nove estudos, após ajuste para variáveis de confusão, confirmou que o aumento da RNL constitui um preditor independente de desfechos desfavoráveis em pacientes sépticos. [28] Esses achados reforçam que a RNL reflete a intensidade da resposta inflamatória sistêmica e o grau de imunossupressão relativa observada na sepse. Estudos subsequentes também sugerem que o impacto prognóstico da RNL varia conforme a gravidade da sepse, sendo mais pronunciado em pacientes com choque séptico.[26,29]

O estudo de Riché et al. (2015) mostrou que, em pacientes com choque séptico, valores basais baixos de RNL estavam associados à morte precoce (<5 dias), enquanto o aumento progressivo da RNL nos primeiros dias correlacionou-se com morte tardia, sugerindo padrões distintos de resposta imune e evolução clínica.[30] Em outras coortes, RNL elevadas foram associadas à lesão renal aguda (LRA), com acurácia superior à da proteína C reativa e da contagem total de leucócitos.[26]

Estudos subsequentes ampliaram a aplicabilidade do marcador. Liang e Yu (2022) mostraram que a variação da RNL em 48 horas (ΔRNL), isoladamente ou combinada à procalcitonina (PCT), aumentou significativamente o poder diagnóstico

para choque séptico (AUC = 0,937).[29] Outros autores, como Lin et al. (2022), mostraram que a associação da RNL com outros parâmetros hematológicos — como a amplitude de distribuição eritrocitária (RDW) e o índice inflamatório sistêmico (SII) — aprimora a estratificação prognóstica, reforçando seu valor em modelos multivariados.[32] Mesmo em populações idosas e em ambientes de emergência, a RNL elevada correlaciona-se a pior instabilidade hemodinâmica, necessidade de ventilação mecânica e maior mortalidade.[24,25,33]

1.3. Ureia sérica e indicadores derivados como marcadores metabólicos e prognósticos:

A ureia sérica, frequentemente expressa como nitrogênio ureico no sangue (BUN), tem sido tradicionalmente utilizada como marcador da função renal. Contudo, estudos recentes indicam que sua elevação pode refletir mecanismos metabólicos e inflamatórios independentes da função renal, tornando-a um biomarcador prognóstico promissor em sepse e choque séptico.[34- 39]

Ainda que frequentemente associada à lesão renal aguda, a ureia elevada nem sempre reflete dano estrutural renal. O estudo de Beier et al. (2011) mostrou que, em pacientes com sepse e choque séptico, níveis de ureia elevados também foram observados em indivíduos sem evidência laboratorial de LRA, sugerindo contribuição do hipercatabolismo e inflamação sistêmica para seu aumento.[36, 39]

Em uma coorte retrospectiva com mais de 12 mil pacientes sépticos, Li et al. (2022) observaram uma relação não linear entre BUN e mortalidade em 30 dias, com risco de morte aumentando 29,8% a cada 10 mg/dL de elevação acima de 41,1 mg/dL.[34] De forma semelhante, Zhang et al. (2023) identificaram que BUN > 40

mg/dL foi preditor independente de mortalidade em 28 dias, mesmo após ajuste por APACHE IV, SAPS II e TFGe, com ponto de corte ideal de 23 mg/dL. [35]

Além do valor isolado de BUN, índices compostos como a razão BUN/albumina (BAR) têm se mostrado relevantes. Em estudo com mais de 2.400 pacientes, Liu et al. (2022) relataram que BAR ≥ 7,93 foi preditor independente de mortalidade hospitalar, superando biomarcadores usuais.[37] Wang et al. (2022) reforçaram essa evidência, mostrando forte correlação entre BAR e escores SOFA e APACHE II, indicando maior gravidade clínica e disfunção multissistêmica.[38]

A revisão e meta-análise de Paulus et al. (2025) mostrou que a razão ureia/creatinina (UCR), quando ≥20, está associada a aumento de 60% na mortalidade hospitalar (RR 1,60; IC 95% 1,27–2,00).[36] O estudo reforça que a ureia é um marcador misto, influenciado por ureogênese hepática aumentada e reabsorção tubular intensificada pela vasopressina, refletindo catabolismo e estresse metabólico, e não apenas azotemia pré-renal.

De forma complementar, Mishra et al. (2017) observaram que, mesmo após otimização dialítica e adequada depuração da ureia, pacientes com choque séptico e LRA mantinham disfunção hemodinâmica e metabólica persistente, evidenciando que a redução da ureia não traduz, isoladamente, recuperação renal, mas melhora parcial do metabolismo proteico e remoção de compostos nitrogenados. [40]

Esses achados reforçam que a ureia — isoladamente ou em relação com outros marcadores como albumina — pode ser útil na estratificação de risco precoce, especialmente em ambientes com recursos limitados. Sua ampla disponibilidade, baixo custo e aplicabilidade imediata tornam o BUN e o BAR

instrumentos promissores para compor modelos prognósticos complementares aos escores clássicos. Dessa forma, a ureia pode ser considerada um marcador prognóstico em pacientes com sepse, embora, até o momento, não existam estudos avaliando variações dinâmicas, como o delta ureia, em associação ao choque séptico. [34-39, 41]

2. Hipótese:

Diante do impacto global da sepse, especialmente em países com recursos limitados, torna-se imprescindível o uso de marcadores laboratoriais simples, amplamente disponíveis e de baixo custo, como a relação neutrófilo/linfócito e a ureia sérica. Esses parâmetros apresentam potencial de aplicação imediata na prática clínica e refletem, de forma integrada, processos inflamatórios, catabólicos e disfunções orgânicas característicos da sepse.

Assim, a hipótese central deste estudo é que o aumento da variação (delta) da RNL e da ureia estão associados a piores desfechos clínicos em pacientes com choque séptico. A avaliação dinâmica desses marcadores poderá contribuir para a estratificação precoce do risco, o monitoramento da resposta terapêutica e a otimização da tomada de decisão clínica, sobretudo em ambientes de recursos diagnósticos limitados.

3. Objetivo

Comparar o delta da relação neutrófilo-linfócito (ΔRNL) e o delta da ureia (ΔUreia) de pacientes admitidos no pronto-socorro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), avaliando os valores nas 48 horas após a admissão com os valores da admissão. Estas ferramentas foram utilizadas para associar seus valores com a mortalidade hospitalar no choque séptico.

5. Pacientes e métodos:

5.1 Desenho do estudo:

O presente estudo consiste em uma coorte observacional ambispectiva, com inclusão de pacientes com idade ≥ 18 anos, admitidos com diagnóstico de choque séptico no Pronto-Socorro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB).

Foram incluídos no estudo retrospectivo os pacientes admitidos durante o período de Janeiro de 2012 até Janeiro de 2022. E no estudo prospectivo foram incluídos pacientes admitidos durante o período de Janeiro de 2022 até Janeiro de 2025.

Para o cálculo do tamanho amostral utilizamos um estudo que avaliou a associação da RNL no decorrer de 7 dias de internação de pacientes com sepse e a mortalidade em 90 dias. A diferença da RNL foi de 15,8 ± 11,7 nos pacientes que morreram e 11,8 ± 9,71 nos pacientes que sobreviveram. Considerando um erro do tipo 1 de 1% e poder do teste de 80% o número mínimo de pacientes que deveríamos incluir era de 181 pacientes [33].

Foram excluídos os pacientes com diagnóstico de neoplasias hematológicas, com diagnóstico de COVID-19 e aqueles que evoluíram para óbito em menos de 48 horas após a admissão hospitalar.

5.2 Definição de Choque Séptico:

Adotou-se a definição do Surviving Sepsis Campaign 2023, na qual o choque séptico é caracterizado pela necessidade de vasopressores para manutenção da pressão arterial média ≥ 65 mmHg e lactato sérico > 2 mmol/L (18 mg/dL), após adequada reposição volêmica e na ausência de hipovolemia.

5.3 Coleta e Análise de Dados:

A coleta foi realizada por meio da revisão de prontuários eletrônicos. Foram extraídos dados clínicos, demográficos e laboratoriais na admissão e após 48 horas. Os principais marcadores avaliados foram: hemograma completo e ureia sérica. Foram calculados os deltas das variáveis em 48h:

- Δ RNL = RNL (48h) − RNL (admissão);
- Δ Ureia = Ureia (48h) − Ureia (admissão).

Avaliada a associação dos deltas com a mortalidade hospitalar, bem como os pontos de corte preditivos (curva ROC).

5.4 ***Exames Laboratoriais:***

Durante a internação, foram analisados:

- Hemograma (autoanalisador Coulter STKS®);
- Ureia, creatinina, sódio, potássio, albumina, bilirrubinas totais e frações e lactato (química seca – Ortho-Clinical Diagnostics VITROS 950®, Johnson & Johnson).
- Gasometria arterial ou venosa com avaliação do lactato (gasômetro multiparâmetro - ABL800 FLEX, Radiometer).

5.5 Aspectos Éticos:

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista (UNESP), sob o número de CAAE 55028322.5.0000.5411.

A exigência do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para a etapa retrospectiva foi dispensada pelo Comitê de Ética. Na etapa prospectiva, o TCLE foi aplicado a todos os participantes, sendo incluídos apenas os pacientes (ou seus representantes legais) que consentiram em participar após o devido esclarecimento sobre os objetivos, riscos e benefícios do estudo.

5.6. Análise e estatística:

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão, mediana e percentis 25% e 75%, ou em valores percentuais, conforme apropriado. Para variáveis contínuas com distribuição normal, foi aplicado o teste t de Student para comparação entre dois grupos. Para variáveis com distribuição não normal, foi utilizado o teste de Mann–Whitney. As variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste de qui-quadrado ou do teste exato de Fisher, conforme aplicável. A associação entre ΔRNL e ΔUreia com a mortalidade hospitalar foi avaliada por regressão logística univariada e multivariada. Foram construídos modelos de regressão logística multivariadas ajustadas por variáveis clinicamente relevantes conforme a literatura e por variáveis com diferença estatisticamente significante na análise univariada. A análise da curva ROC foi utilizada para determinar os pontos de corte dos biomarcadores associados à mortalidade. Foram comparadas as curvas ROC com o teste jYS- Extended Functions 1.0.4. As análises estatísticas foram realizadas no software Jamovi, considerando um nível de significância de 5%.

6. Resultados:

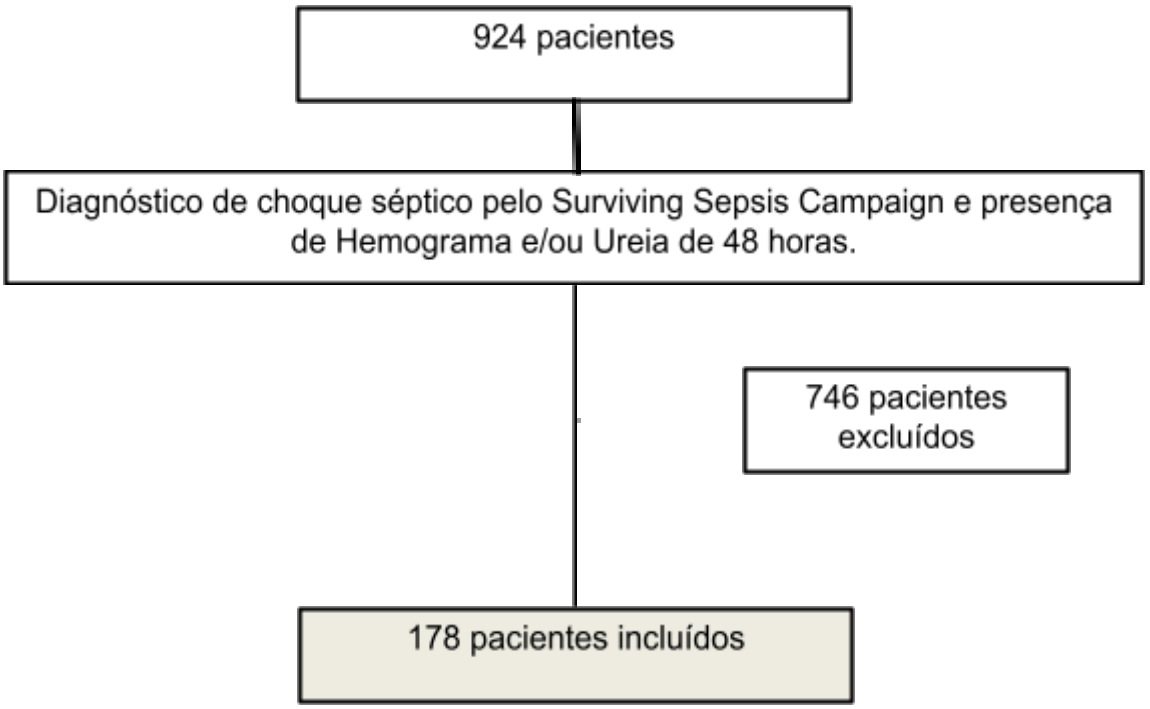
No delineamento retrospectivo do presente estudo, o Departamento de Gestão e Atividades Acadêmicas (DGAA) forneceu uma base de dados contendo nome, idade e número de prontuário de todos os pacientes internados com diagnóstico de choque séptico no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2022.

Inicialmente, foram identificados 924 prontuários. A partir desta base, procedeu-se à avaliação manual dos registros, com inclusão apenas dos pacientes cujo diagnóstico de choque séptico constava no momento da admissão ao Pronto-Socorro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB).

Nessa etapa, foram excluídos 746 prontuários por não atenderem aos critérios diagnósticos de choque séptico conforme estabelecido pela *Surviving Sepsis Campaign* ou por apresentarem evolução para óbito em menos de 48 horas.

As principais dificuldades na aplicação dos critérios diagnósticos se referiram à ausência de valores de lactato registrados ou coletados nos prontuários eletrônicos.

Ao final do processo de triagem e elegibilidade, 178 pacientes foram incluídos na amostra final do estudo (vide Fluxograma 1).

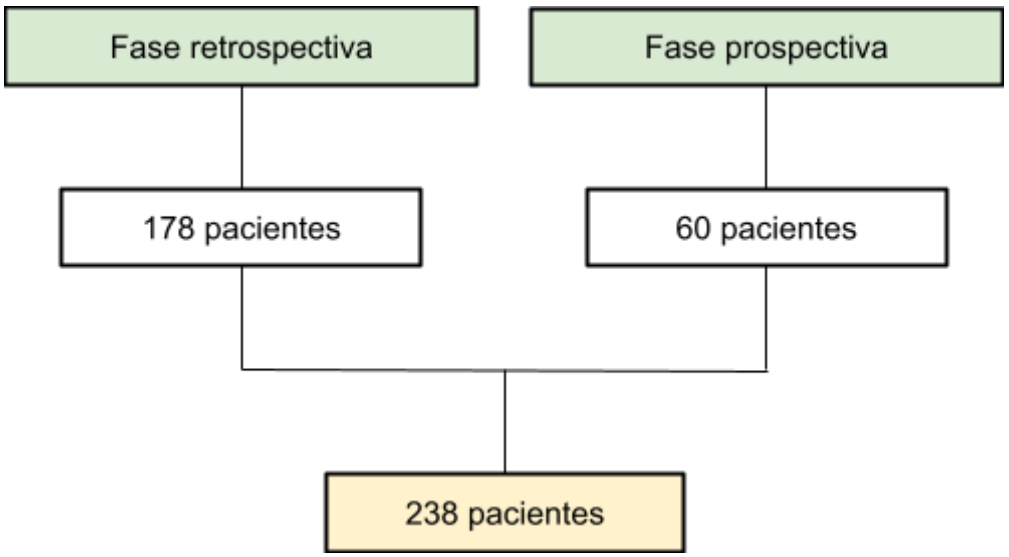


Fluxograma 1. Delineamento de inclusão de pacientes do estudo na etapa retrospectiva.

No delineamento prospectivo foram excluídos pacientes que não atendiam aos critérios diagnósticos de choque séptico definidos pela Surviving Sepsis Campaign ou que evoluíram a óbito em menos de 48 horas após a admissão ou que não consentiram em participar do estudo.

Ao término do processo de triagem e elegibilidade, 60 pacientes foram incluídos na amostra final desta etapa.

A amostra total, resultante da soma das duas fases do estudo (retrospectiva e prospectiva), compreendeu 238 pacientes, os quais foram incluídos na análise estatística final (Fluxograma 2).



Fluxograma 2. Delineamento final de inclusão de pacientes do estudo.

Na caracterização epidemiológica e clínica dos pacientes incluídos neste estudo, foram analisados 238 prontuários, divididos em dois grupos conforme o desfecho clínico: óbito versus alta hospitalar. O grupo que evoluiu para óbito compreendeu 141 pacientes, enquanto o grupo com alta hospitalar foi composto por 97 indivíduos. A distribuição entre idade, sexo e comorbidades crônicas mostrou-se semelhante entre os grupos. A mediana de idade foi de 67 anos, com 53,8 % de pacientes do sexo masculino, 56,7% hipertensos, 32,8% diabéticos e 16,4%

apresentavam doença renal crônica, com 59,2% de óbito. A mediana do ΔRNL foi de 0,41 (-6,63 a 7,91) e a do ΔUreia foi de 7 (-15 a 34).

Observou-se associação estatisticamente significativa entre a mortalidade intra-hospitalar dos pacientes com choque séptico e diversas variáveis clínicas e laboratoriais. Na admissão hospitalar, apresentaram associação significativa os níveis de ureia, potássio, pH, taxa de filtração glomerular (TFG) e albumina.

Entre as variáveis clínicas, observaram-se ainda associações significativas com a necessidade de intubação orotraqueal, transfusão sanguínea, uso de noradrenalina e uso de hidrocortisona, além do escore de disfunção orgânica (SOFA).

Adicionalmente, o ΔUreia mostrou relação significativa com o desfecho de óbito. De modo geral, valores mais elevados dessa variação estiveram associados a pior prognóstico, sugerindo que o aumento de ΔUreia nas primeiras 48 horas de internação pode representar marcador prognóstico útil na estratificação de risco desses pacientes.

Demais dados clínicos e laboratoriais se encontram detalhados na *Tabela 1.*

	Mortalidade intra-hospitalar		
Variáveis	*Não (97)*	*Sim (141)*	*p*
Idade	61 (50-73)	68 (61-80)	<0,001
Sexo Masculino	51 (52%)	77 (54%)	0,757
HAS	52 (53%)	83 (58%)	0,421
DM2	30 (30%)	48 (34%)	0,615
DRC	17 (17%)	22 (15%)	0,694
Estágio			0,874
Estágio II	0 (0%)	1 (0,7%)	
Estágio IIIa	3 (3%)	2 (1,41%)	
Estágio IIIb	3 (3%)	5 (3,5%)	

Estágio IV	2 (2%)	4 (2,8%)	
Estágio V	1 (1%)	1 (0,7%)	
Hemodiálise	8 (8,2%)	9 (6,3%)	
LRA			0,326
Sem lesão	19 (19,5%)	29 (20%)	
KDIGO I	19 (19,5%)	22 (15,6%)	
KDIGO II	26 26,8%)	21 (14,8%)	
KDIGO III	22 (22,6%)	42 (29,7%)	
Lactato*	3,36 (2,53-4,75)	3,81 (2,8-6,0)	0,076
Hemoglobina *	12 (± 2,41)	11,5 (±2,90)	0,136
Hematócrito *	37,8 (31,6-40,9)	34,4 (29,6-40,8)	0,134
Plaquetas *	187500 (140000-240000)	194200 (117250-276000)	0,796
Leucócitos *	13700 (7800-19800)	13295 (7600-19425)	0,926
Neutrófilos *	11727 (6610-17230)	10823 (5835-16293)	0,563
Linfócitos *	696 (450-1310)	901 (562-1454)	0,100
Relação neutrófilo/linfócito *	13,6 (7,75-23,4)	10,5 (6,17-17,3)	0,023
Ureia *	68 (48-93)	110 (64-161)	<0,001
Creatinina *	1,6 (1,2-2,6)	2,1 (1,2-4)	0,054
Sódio *	137 (134-140)	136 (132-141)	0,642
Potássio *	4,2 (3,7-4,7)	4,6 (3,95-5,6)	<0,001
Taxa de filtração glomerular *	38 (22-64)	32 (14-52)	0,030
PCR *	16,4 (3,85-28,9)	9 (4,3-29,9)	0,971
Albumina *	3 (2,55-3,65)	2,7 (2,3-3,2)	0,008
Bilirrubinas totais *	1,15 (0,8-1,72)	1,30 (0,7-2,3)	0,378
Bilirrubinas indiretas *	0,4 (0,2-0,9)	0,3 (0,1-0,9)	0,613
Bilirrubinas diretas *	0 (0-0,1)	0 (0,1-0,9)	0,062
pO2/FiO2 *	302 (228-366)	267 (166-369)	0,467
pH *	7,39 (7,33-7,44)	7,34 (7,25-7,44)	0,027

HCO3 *	18,3 (±5,86)	17,7 (±5,65)	0,465
Dose máx. Noradrenalina	0,24 (0,13-0,5)	0,87 (0,48-1,6)	<0,001
Dose máx Vasopressina	0,03 (0,03-0,03)	0,03 (0,03-0,045)	0,269
Dose máx Dobutamina	7,83 (±3,44)	10,3 (±6,0)	0,292
Transfusão	22 (22,6%)	49 (34%)	0,045
IOT	33 (34%)	101 (71%)	<0,001
Hidrocortisona	14 (14%)	75 (53%)	<0,001
Fludrocortisona	1 (1%)	4 (2,8%)	0,340
SOFA	8 (6-10)	10 (8-13)	<0,001
APACHE	23 (18-27,5)	23 (16-35,5)	0,543
SRA	5 (5,15%)	42 (29,7%)	<0,001
RNL **	10,5 (6,65-16,4)	15,1 (8,89-22,5)	0,002
Óbito em UT			
Etiologia do choque			
Pulmonar	39 (40%)	55 (39%)	0,852
Urinário	24 (24%)	26 (18%)	0,241
Cutâneo	6 (6,1%)	11 (7,8%)	0,634
Abdominal	17 (17,5%)	28 (19,8%)	0,652
Outros	11 (17,5%)	21 (14,8%)	0,430
Delta RNL	-2,8 (-11,4 - 2,02)	3,61 (-3,39 - 12,2)	<0,001
Delta Ureia	-2 (-27,5-18)	16 (-8,25-43,5)	<0,001

Tabela 1: Dados clínicos e laboratoriais do estudo; * Admissão; ** 48 horas da admissão;

A ΔRNL foi analisada em 238 pacientes incluídos no estudo, sendo calculada a partir dos valores obtidos nos hemogramas de admissão e após 48 horas.

Inicialmente, aplicou-se uma regressão logística univariada, tendo a mortalidade hospitalar como variável dependente (desfecho binário), a qual mostrou

associação estatisticamente significativa (*OR* = 1,02; IC95% = 1,010–1,040; *p* = 0,003).

Ao se aplicar um modelo de regressão logística multivariada binomial, ajustado para sexo, idade, lactato, escore de SOFA e ΔRNL, não foi observada associação estatisticamente significativa entre valores mais elevados de ΔRNL e a mortalidade hospitalar (*OR* = 1,01; IC95% = 0,998–1,033; *p* = 0,08).

Em seguida, foi realizada uma nova regressão logística multivariada binomial, ajustada para as variáveis com significância estatística na análise inicial — idade, potássio da admissão, taxa de filtração glomerular (TFG) inicial, albumina da admissão, pH da admissão, dose máxima de noradrenalina, necessidade de transfusão sanguínea, intubação orotraqueal (IOT), uso de hidrocortisona, escore SOFA e suporte renal agudo.

Também neste modelo não se observou associação estatisticamente significativa entre a ΔRNL e a mortalidade hospitalar (*OR* = 0,991; IC95% = 0,950–1,030, *p= 0,686*).

Esses achados sugerem que a variação da RNL nas primeiras 48 horas pode não representar um marcador prognóstico independente em pacientes com choque séptico (Tabela 2).

Variável	OR	IC 95%	Valor de p
ΔRNL*	1,02	1,010–1,04	0,003
ΔRNL**	1,01	0,998–1,033	0,08
ΔRNL***	0,991	0,950–1,030	*0,686*

Tabela 2: * Análise univariada| ** Análise ajustada por idade, sexo, SOFA, lactato| *** Análise ajustada por idade, potássio da admissão, taxa de filtração glomerular (TFG) inicial, albumina da admissão, pH da admissão, dose máxima de noradrenalina, necessidade de transfusão sanguínea, intubação orotraqueal (IOT), uso de hidrocortisona, escore SOFA e suporte renal agudo.

* Análise univariada| ** Análise bi

A Δ ureia, por sua vez, foi analisada nos 238 pacientes incluídos no estudo, sendo calculada a partir dos valores obtidos na admissão e após 48 horas.

Inicialmente, foi aplicada uma regressão logística univariada, tendo a mortalidade hospitalar como desfecho binário, que mostrou significância estatística (OR 1,01, IC95% 1,001-1,02, p = 0,002).

No modelo de regressão logística multivariada binomial, ajustado para sexo, idade, lactato, escore de SOFA e ΔUreia, observou-se uma associação estatisticamente significativa entre valores mais elevados de ΔUreia e a mortalidade hospitalar (OR 1,012, IC95% 1,004-1,020, p = 0,002). Esses achados sugerem que a variação da ureia nas primeiras 48 horas pode representar um marcador prognóstico independente em pacientes com choque séptico.

Em seguida, foi realizada uma nova regressão logística multivariada binomial, ajustada para as variáveis com significância estatística na análise inicial — idade, potássio da admissão, taxa de filtração glomerular (TFG) inicial, albumina da admissão, pH da admissão, dose máxima de noradrenalina, necessidade de transfusão sanguínea, intubação orotraqueal (IOT), uso de hidrocortisona, escore SOFA e suporte renal agudo.

Também neste modelo se observou associação estatisticamente significativa entre a ΔUreia e a mortalidade hospitalar (*OR* = 1,015; IC95% = 1,0001–1,030, *p= 0,049*). (*Tabela 3*).

Variável	OR	IC 95%	Valor de p
ΔUreia*	1,01	1,001-1,02	0,002
ΔUreia**	1,012	1,004-1,020	0,002
ΔUreia***	1,015	1,0001-1,030	*0,049*

Tabela 3: * Análise univariada| ** Análise ajustada por idade, sexo, SOFA, lactato| *** Análise ajustada por idade, potássio da admissão, taxa de filtração glomerular (TFG) inicial, albumina da admissão, pH da admissão, dose máxima de noradrenalina, necessidade de transfusão sanguínea, intubação orotraqueal (IOT), uso de hidrocortisona, escore SOFA e suporte renal agudo.

Posteriormente, foi construída a curva ROC para o ΔUreia, com o objetivo de avaliar sua capacidade discriminativa em relação à mortalidade hospitalar e determinar o ponto de corte mais adequado. A área sob a curva (AUC) foi de 0,638, (IC95% 0,566 - 0,711) indicando uma capacidade preditiva moderada. O ponto de corte identificado para o ΔUreia foi de 3,5, valor a partir do qual observou-se uma maior probabilidade de mortalidade durante a internação hospitalar (Gráfico 1). Observou-se que o ΔUreia apresentou desempenho diagnóstico moderado na predição de mortalidade hospitalar, com sensibilidade de 68%, especificidade de 61%, valor preditivo negativo de 56% e valor preditivo positivo de 71%. Esses resultados sugerem que o aumento da ureia ao longo do tempo pode refletir pior prognóstico clínico, embora com limitação na acurácia isolada.

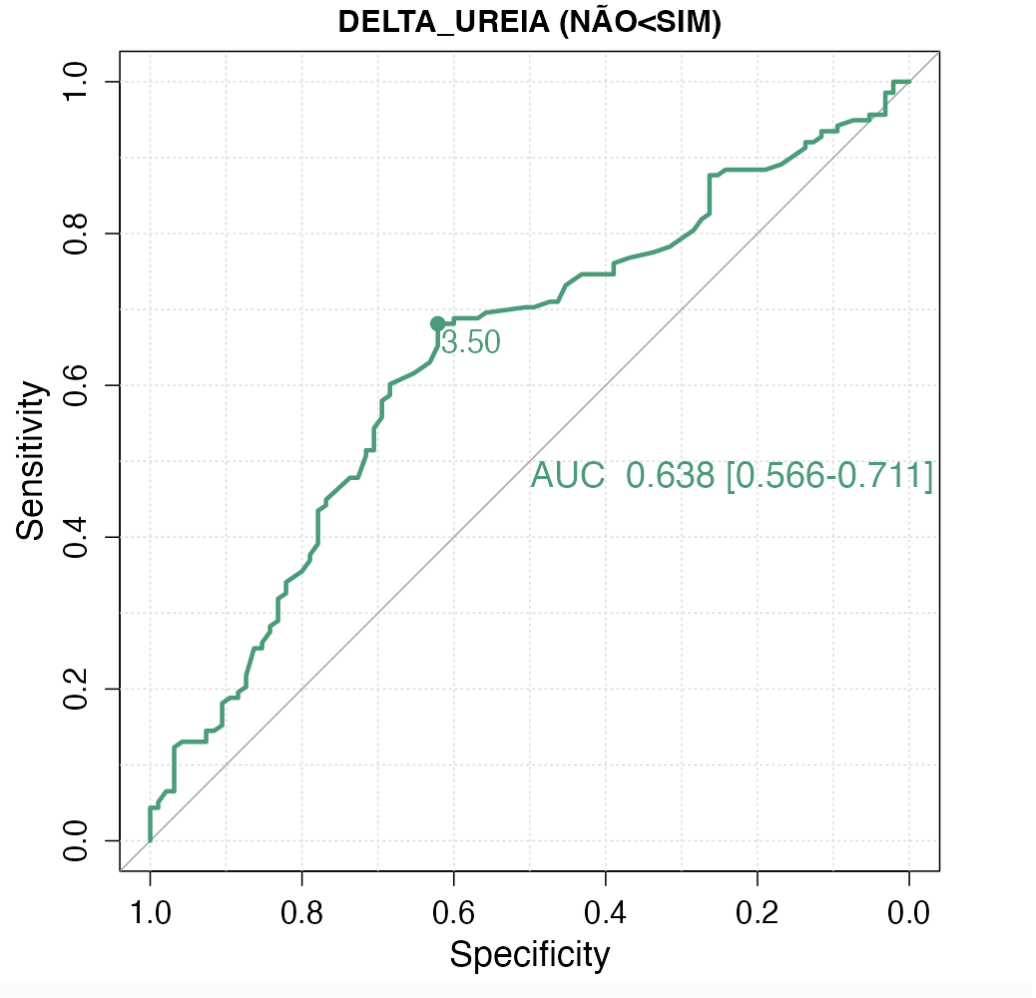


Gráfico 1. Descrição da curva ROC e da AUC do Δ Ureia.

O SOFA é estabelecido como ferramenta validada como escore prognóstico, desta forma, realizamos a comparação entre as curvas ROC do ΔUreia e do escore SOFA, com o objetivo de avaliar possíveis diferenças no desempenho discriminativo entre as duas variáveis em termos estatísticos. Observou-se proximidade nos resultados obtidos, conforme demonstrado no Gráfico 2.

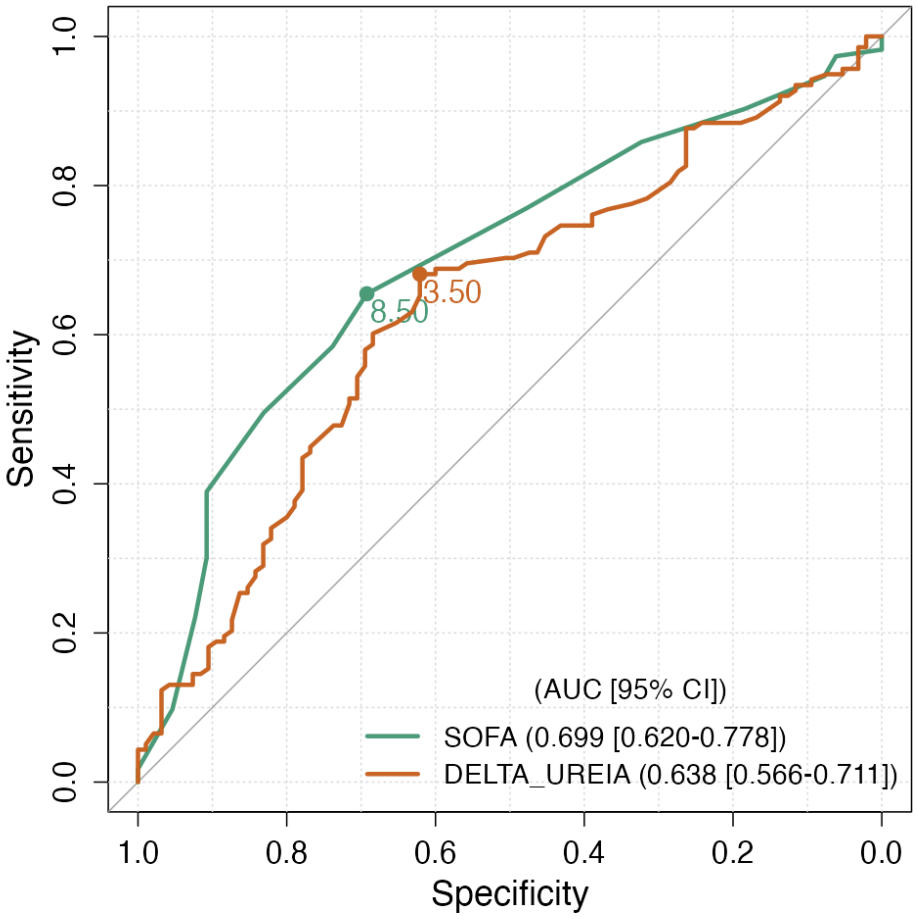


Gráfico 2. Descrição da comparação das curvas ROC e da AUC do Δ Ureia e do SOFA.

7. **Discussão:**

O presente estudo avaliou, em uma coorte ambispectiva, o ΔRNL e o ΔUreia nas primeiras 48 horas de internação de pacientes com choque séptico, buscando determinar seu valor prognóstico em relação à mortalidade hospitalar. Os resultados

mostraram que o ΔUreia apresentou associação estatisticamente significativa com mortalidade, enquanto o ΔRNL não se manteve associado independentemente à mortalidade após ajuste multivariado. Esses achados sugerem que alterações dinâmicas do metabolismo nitrogenado refletem de maneira mais consistente a disfunção orgânica e o desequilíbrio hemodinâmico característicos do choque séptico do que os parâmetros celulares isolados.

A variação positiva da ureia nas primeiras 48 horas correlacionou-se significativamente com o desfecho desfavorável mesmo após ajuste para idade, lactato, SOFA, suporte renal e variáveis clínicas relevantes. Esse comportamento sugere que o incremento da ureia reflete a persistência de estresse catabólico, aumento da reabsorção tubular mediada por vasopressina e inflamação sistêmica, fenômenos comuns em pacientes com falência multiorgânica.

Esse achado adquire relevância particular diante da complexidade fisiopatológica do choque séptico, em que múltiplos mecanismos — inflamatórios, hemodinâmicos e catabólicos — interagem de forma dinâmica e nem sempre são capturados por marcadores isolados de função renal. O ΔUreia emerge, portanto, como um indicador misto, que integra alterações inflamatórias, endócrinas e metabólicas, traduzindo de maneira indireta o grau de descompensação orgânica global.

A ureia, produto final do metabolismo nitrogenado, ocupa papel central na interface entre o catabolismo proteico, a ativação neuro-hormonal e a perfusão renal. A compreensão de sua dinâmica sérica — e, particularmente, de sua variação ao longo do tempo (*ΔUreia*) — permite explorar não apenas a função renal, mas

também o equilíbrio metabólico e inflamatório sistêmico do paciente.

Estudos prévios apontam resultados convergentes: Li et al. (2022) observaram elevação progressiva do risco de morte a cada 10 mg/dL de aumento de BUN acima de 41 mg/dL, enquanto Zhang et al. (2023) identificaram BUN > 40 mg/dL como preditor independente de mortalidade em 28 dias, mesmo após ajuste para APACHE IV e TFGe. [34,35] De modo semelhante, Liu et al. (2022) e Wang et al. (2022) demonstraram que a razão ureia/albumina (BAR) associa-se fortemente à disfunção multissistêmica e maior mortalidade, e Paulus et al. (2025) consolidaram, em metanálise, a relação ureia/creatinina elevada como marcador robusto de mau prognóstico em terapia intensiva. [36-38]

O artigo de Tomé, Benoit e Azzout-Marniche (2021) aprofunda a compreensão dos mecanismos de síntese e degradação proteica, destacando as vias moleculares mTORC1 e GCN2/ATF4, que modulam a resposta celular conforme o aporte de aminoácidos e o estado energético. Nessas condições, processos inflamatórios, infecciosos ou de estresse metabólico intensificam a proteólise muscular, elevando a liberação de nitrogênio e, consequentemente, a produção hepática de ureia. Esse mecanismo, essencial à homeostase nitrogenada, eleva a ureia sérica em estados catabólicos, reforçando seu papel como biomarcador do balanço proteico e da inflamação sistêmica. Assim, a ureia plasmática reflete não apenas a função excretora renal, mas também a proporção entre anabolismo e catabolismo — dimensão que se torna particularmente relevante em condições de inflamação sistêmica e disfunção metabólica. [42]

No contexto fisiopatológico, estudos observacionais e experimentais ampliam o entendimento da ureia como marcador prognóstico sistêmico. Beier et al. (2011),

ao analisarem mais de 26 mil pacientes críticos, demonstraram que o BUN elevado associa-se de forma independente à mortalidade de longo prazo, mesmo em pacientes com creatinina normal. Tal achado confirma que a ureia traduz não apenas função renal, mas também catabolismo proteico, inflamação e hipoperfusão tecidual — parâmetros integrativos do estresse metabólico sistêmico. A interpretação da ureia como biomarcador composto de disfunção orgânica global reforça sua aplicabilidade em modelos prognósticos dinâmicos, como a variação temporal, capaz de captar oscilações metabólicas ao longo da internação. [39]

Estudos recentes ampliam essa visão além da doença cardiovascular. Bai et al. (2021) demonstraram que alterações na via de conversão da amônia em ureia, associadas à disfunção hepática e mitocondrial, podem refletir metabolismo nitrogenado desregulado, com potencial valor diagnóstico no carcinoma hepatocelular. Já Li et al. (2021) evidenciaram que elevações séricas de ureia em neonatos sépticos correlacionam-se com maior gravidade da infecção e disfunção sistêmica, mesmo após ajuste para função renal, reforçando o papel da ureia como marcador inespecífico, porém sensível, da resposta inflamatória e do estresse catabólico. [41,43]

Em conjunto, essas evidências sugerem que a ureia transcende seu uso tradicional como marcador de excreção renal, configurando-se como um indicador integrado da resposta fisiológica ao estresse. Assim, sua incorporação em modelos clínicos prospectivos — como no presente estudo — contribui para o reconhecimento precoce de pacientes em risco e para a personalização da terapêutica, especialmente em um cenário de heterogeneidade fisiopatológica e limitação de biomarcadores acessíveis.

O presente estudo acrescenta um componente temporal a essa literatura, evidenciando que o aumento intra-hospitalar da ureia (ΔUreia > 3,5) tem desempenho prognóstico comparável ao escore SOFA, o que reforça seu valor complementar em contextos de recursos limitados, onde marcadores laboratoriais simples e seriados são mais viáveis que escores complexos. Assim, o ΔUreia pode ser utilizado como ferramenta de monitorização evolutiva, indicando resposta insuficiente à terapêutica ou progressão da disfunção orgânica, de modo análogo à avaliação seriada do lactato.

A relação neutrófilo/linfócito tem sido amplamente descrita como marcador de inflamação sistêmica e preditor de mortalidade em sepse. No entanto, neste trabalho, embora a ΔRNL tenha se mostrado significativa na análise univariada (p = 0,003), essa associação se perdeu após ajuste multivariado, sugerindo que a variação da RNL não reflete de forma independente a gravidade do choque séptico nas primeiras 48 horas.

Esse resultado diverge parcialmente dos achados de Riché et al. (2015), que descreveram padrões distintos de RNL conforme o tempo de óbito (precoce vs. tardio) , e de Liang e Yu (2022) , que relataram poder diagnóstico elevado para ΔRNL combinada à procalcitonina (AUC = 0,937). [30,31] Tal discrepância pode estar relacionada a diferenças metodológicas — amostras menores, inclusão de sepse em estágios variados — e à heterogeneidade imunológica da população estudada, composta majoritariamente por idosos com comorbidades crônicas.

Além disso, a supressão linfocitária persistente e a imunoparalisia características do choque séptico podem limitar a sensibilidade de variações percentuais em curtos intervalos, tornando o ΔRNL menos responsivo às mudanças clínicas imediatas. O valor prognóstico da RNL parece mais consistente quando

avaliado como medida absoluta na admissão, corroborando estudos que associaram RNL > 10–12 com maior mortalidade e necessidade de ventilação mecânica.

O contraste entre o comportamento da ureia e da RNL reforça a natureza multifatorial da sepse. Enquanto a RNL expressa predominantemente a dinâmica imunocelular, a ureia reflete a integração entre inflamação, perfusão e catabolismo proteico, possivelmente explicando sua maior estabilidade e capacidade discriminativa. A elevação da ureia, mesmo em pacientes sem lesão renal aguda, já foi associada a aumento da produção hepática de ureia mediada por cortisol e catecolaminas, além de redução da depuração renal induzida por vasopressina [38]. Assim, o ΔUreia pode representar um biomarcador misto de estresse metabólico e falência orgânica, complementando os escores clássicos de gravidade.

Do ponto de vista clínico, a incorporação do ΔUreia à rotina de monitorização de pacientes com choque séptico é simples, reprodutível e de baixo custo. Sua mensuração seriada pode auxiliar na identificação precoce de indivíduos com risco de evolução desfavorável, mesmo antes da deterioração evidente de parâmetros hemodinâmicos ou laboratoriais complexos. Tal estratégia é particularmente relevante em cenários de emergência e hospitais de médio porte, onde recursos laboratoriais avançados ou dosagem de biomarcadores inflamatórios específicos podem não estar disponíveis.

Entre as principais limitações do estudo, destacam-se o desenho observacional e unicêntrico, o tamanho amostral pequeno, e a falta de validação do ponto de corte encontrado do ΔUreia em outras amostras. Apesar dessas limitações, a combinação de coortes retrospectiva e prospectiva, a padronização dos critérios

diagnósticos segundo a *Surviving Sepsis Campaign 2023* e o controle multivariado robusto conferem solidez aos achados.

Estudos futuros, idealmente multicêntricos e com acompanhamento longitudinal, devem explorar a integração do ΔUreia e ΔRNL em modelos preditivos combinados com escores clínicos (SOFA, APACHE II) e biomarcadores inflamatórios emergentes.

10. Conclusão:

O estudo demonstrou que o ΔUreia se associa de forma independente à mortalidade hospitalar em pacientes com choque séptico, mesmo após ajuste para idade, escore SOFA, lactato e variáveis clínicas. O aumento progressivo da ureia

reflete a persistência de estresse metabólico e disfunção orgânica sistêmica, reforçando seu potencial como biomarcador prognóstico simples, acessível e aplicável à prática clínica. Em contrapartida, o ΔRNL não apresentou associação independente com mortalidade, sugerindo menor valor prognóstico isolado em comparação ao ΔUreia.

10. Referências:

1. 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):801–810.

2. Esposito S, De Simone G. Sepsis and septic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017;10:204–212.

3. Vendemiato AV, Oliveira AM, Silva RR, et al. Microbiological characteristics of sepsis in a university hospital. *BMC Infect Dis.* 2015;15:58.

4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303–1310.

5. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med.* 2012;40(3):754–756.

6. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302(21):2323–2329.

7. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ.* 2016;353:i1585.

8. Chung LP, Waterer GW. Genetic predisposition to respiratory infection and sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2011;48(5–6):250–268.

9. Namath A, Patterson AJ. Genetic polymorphisms in sepsis. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2011;23(1):181–202.

10. Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, Fuller BM, Compton SM, Hotchkiss RS. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. *Shock.*

2014;42(5):383–391.

11. Bacârea A, Coman O, Bacârea VC, et al. Immune profile of patients—a new approach in management of sepsis and septic shock. *Exp Ther Med.* 2024;27:203.

12. Dellinger RP, Schorr CA, Levy MM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med.* 2023;51(4):431–444.

13. Evans L, Vincent JL, Machado FR, Angus DC, Coopersmith CM, Deutschman CS, et al. Development and Validation of the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA-2) Score. *JAMA.* 2025;334(17):1813–1825.

14. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, et al.; ANDROMEDA-SHOCK Investigators. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: the ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321(7):654–664.

15. ANDROMEDA-SHOCK-2 Investigators. Personalized Hemodynamic Resuscitation Targeting Capillary Refill Time in Early Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2025; published online Oct 29. doi:10.1001/jama.2025.20402.

16. Liu D, Su LX, Guan W, Xie LX. Prognostic value of procalcitonin in adult patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129450.

17. Liu Y, Ma L, Wang J, et al. The prognostic value of C-reactive protein to

albumin ratio in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2023;21(12):1799–1809.

18. Varga NI, Varga M, Bucur IC, et al. IL-6 baseline values and dynamic changes in predicting mortality among critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Biomolecules.* 2025;15(3):407.

19. Li J, Li Y, Wang Y, et al. Prognostic value of inflammatory cytokine detection for mortality in sepsis: a meta-analysis. *Front Immunol.* 2024;15:1350841.

20. Yang HS, Hur M, Yi A, et al. Prognostic value of presepsin for mortality in sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel).* 2025;15(2):318.

21. Mauri T, Bellani G, Patroniti N, et al. Pentraxin-3 in critically ill patients with severe sepsis or septic shock: a multicenter study. *Crit Care Med.* 2010;38(5):984–992.

22. Koch A, Tacke F, Zimmermann HW, et al. Prognostic value of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2021;25:334.

23. Wong HR, Lindsell CJ, Pettilä V, et al. A multibiomarker-based outcome risk stratification model for adult septic shock. *Crit Care Med.* 2021;49(8):1307–1317.

24. Martins CM, Silva E, Oliveira AM, et al. Razão neutrófilo-linfócito no diagnóstico precoce de sepse em unidade de terapia intensiva: um estudo de caso-controle. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2019;31(1):63–70.

25. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *PLoS One.* 2012;7(10):e46561.

26. Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, Darcin T, Akcay A. Can neutrophil–lymphocyte ratio be an independent risk factor for predicting acute kidney injury in severe sepsis? *Ren Fail.* 2014;36(9):1319–1323.

27. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(1):5–14.

28. Gao Z, Wang X, Wang W, Kang Z, Chen X. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and the mortality of patients with sepsis: an update systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2025 Oct 20;12:1637365.

29. Mohammed AM, Nabil NM, Abdelrahman AM, Elbassiouny TE. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically ill septic patients. *Res Opin Anesth Intensive Care.* 2018;5(3):279–286.

30. Riché F, Gayat E, Barthélémy R, et al. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Crit Care.* 2015;19:439.

31. Liang P, Yu F. Predictive value of procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio variations for bloodstream infection with septic shock. *Med Sci Monit.* 2022;28:e935966.

32. Lin M, Zhang L, Tang X, Tang Y. Value of neutrophil/lymphocyte ratio combined with red blood cell distribution width in prognosis of emergency patients with sepsis. *Emerg Med Int.* 2022;2022:1673572.

33. Zhang G, Wang T, An L, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio levels over time correlate to all-cause hospital mortality in sepsis. *Heliyon.* 2024;10:e36195.

34. Li Y, Zhang Y, Zhang X, et al. Association between serum blood urea nitrogen and mortality in patients with sepsis: a retrospective cohort study. *Ann Palliat Med.* 2022;11(2):583–594.

35. Zhang P, Zhou Y, Xu K, et al. Predictive value of serum blood urea nitrogen for 28-day mortality in septic patients: a retrospective cohort study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2023;167(1):32–38.

36. Paulus F, Sviri S, Demoule A, et al. The urea-to-creatinine ratio as an emerging biomarker in critical care: a scoping review and meta-analysis. *Crit Care.* 2025;29(1):87.

37. Liu Y, Zhang L, Zhang J, et al. The blood urea nitrogen-to-albumin ratio is a novel predictor of in-hospital mortality in septic patients presenting to the emergency department. *BMC Anesthesiol.* 2022;22(1):185.

38. Wang R, Wang L, Huang Z, et al. Prognostic value of BUN/albumin ratio in sepsis: a retrospective cohort study. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:908919.

39. Beier K, Eppanapally S, Bazick HS, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Christopher KB. Elevation of blood urea nitrogen is predictive of long-term mortality in critically ill patients independent of "normal" creatinine. *Crit Care*

Med. 2011;39(2):305–313.

40. Mishra SB, Kaushik S, Srinivasan S, et al. Comparison of SLED and CRRT in septic shock patients with acute kidney injury: a randomized controlled trial. *Indian J Crit Care Med.* 2017;21(5):262–267.

41. Li X, Li T, Wang J, Dong G, Zhang M, Xu Z, et al. Higher blood urea nitrogen level is independently linked with the presence and severity of neonatal sepsis. *Ann Med.* 2021;53(1):2192–2198.

42. Tomé D, Benoit S, Azzout-Marniche D. Protein metabolism and related body function: mechanistic approaches and health consequences. *Proc Nutr Soc.* 2021;80(3):243–251.

43. Bai C, Wang H, Dong D, Li T, Yu Z, Guo J, et al. Urea as a by-product of ammonia metabolism can be a potential serum biomarker of hepatocellular carcinoma. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:650748.