

**AValiação DO PAPEL PROGNÓSTICO DAS Vesículas Extracelulares  
EM Pacientes Sépticos: Uma Revisão Sistemática.**

**EVALUATION OF THE PROGNOSTIC ROLE OF EXTRACELLULAR VESICLES  
IN SEPTIC PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW.**

**VESÍCULAS EXTRACELULARES EM PACIENTES SÉPTICOS.**

**EXTRACELLULAR VESICLES IN SEPTIC PATIENTS.**

Bruna Mikaela Ketzer-Fagundes, Faculdade de Medicina da Universidade do Extremo Sul  
Catarinense - Criciúma (SC), Brasil.

ORCID ID: 0009-0006-1415-044X, brunamikaela@outlook.com

Giovana Rosso-Rizzati, Faculdade de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense  
- Criciúma (SC), Brasil.

ORCID ID: 0009-0007-2689-6668, giovana.rizzatti@gmail.com

Felipe Dal-Pizzol, Faculdade de Medicina, Universidade do Extremo Sul Catarinense -  
Criciúma (SC), Brasil; Hospital São José - Criciúma (SC), Brasil.

ORCID ID: 0000-0003-3003-8977, fdpizzol@gmail.com

\*Todos os autores declaram que o segundo autor teve igual contribuição ao primeiro autor  
para a escrita e desenvolvimento do presente estudo.

**Autor correspondente:** Felipe Dal-Pizzol. Faculdade de Medicina da Universidade do  
Extremo Sul Catarinense - UNESC. A. Universitária, 1105, CEP 88806000, Bairro  
Universitário, Criciúma, Santa Catarina. E-mail: fdpizzol@gmail.com

**Conflito de interesse:** Nenhum.

**Fontes financiadoras:** Nenhuma.

**Indicação das contribuições:** Bruna Mikaela Ketzer-Fagundes, contribuiu para a escrita do  
artigo. Giovana Rosso-Rizzati, contribuiu para a escrita do artigo. Felipe Dal-Pizzol, orientou  
e supervisionou o desenvolvimento do trabalho.

## RESUMO

**Objetivo:** Foi determinada a relação entre níveis de vesículas extracelulares (VEs) e prognóstico de pacientes sépticos.

**Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática de ensaios clínicos que avaliaram o papel prognóstico das vesículas extracelulares na sepse. A busca abrangeu estudos nas bases de dados (MEDLINE e Embase), incluindo artigos originais publicados até janeiro de 2024, sem limitação de idioma e limitados para humanos. Dois revisores fizeram a triagem de títulos e resumos, utilizando a ferramenta *Rayyan* e revisaram na íntegra os estudos que atenderam aos critérios. As informações dos 19 estudos incluídos foram extraídas e apresentadas em tabelas e gráficos.

**Resultados:** Os estudos revisados indicaram que níveis elevados de VEs estão associados a piores prognósticos, maior gravidade da doença e maior mortalidade em pacientes sépticos, sugerindo sua eficácia como biomarcadores na sepse. Além disso, a análise das variações nos tipos de VEs presentes revelou diferentes perfis inflamatórios, de coagulação e respostas imunológicas, potencialmente úteis para indicar a severidade da sepse. Essas evidências destacam a importância das VEs como ferramentas promissoras para diagnóstico e prognóstico em contextos clínicos de sepse.

**Conclusão:** Foi possível identificar o papel crucial das vesículas extracelulares (VEs) na patogênese e no prognóstico da sepse, destacando seu potencial como biomarcadores para o diagnóstico precoce e a avaliação prognóstica em pacientes sépticos. No entanto, mais pesquisas são necessárias para validar o uso das VEs como ferramentas clínicas, visando intervenções diagnósticas e terapêuticas mais precisas e eficazes na sepse.

**Palavras-chaves:** Microvesículas extracelulares, Vesículas extracelulares, Sepse, Choque-Séptico.

## ABSTRACT

**Objectives:** The relationship between extracellular vesicle (EV) levels and the prognosis of septic patients was determined.

**Methods:** A systematic review of clinical trials assessing the prognostic role of extracellular vesicles in sepsis was conducted. The search covered studies in databases (MEDLINE and Embase), including original articles published up to January 2024, with no language limitations and restricted to humans. Two reviewers screened titles and abstracts using the Rayyan tool and reviewed in full the studies that met the criteria. Information from the 19 included studies was extracted and presented in tables and graphs.

**Results:** The reviewed studies indicated that high levels of EVs are associated with worse prognoses, greater disease severity, and higher mortality in septic patients, suggesting their effectiveness as biomarkers in sepsis. Furthermore, the analysis of variations in the types of EVs present revealed different inflammatory, coagulation, and immune profiles, potentially useful for indicating sepsis severity. These findings highlight the importance of EVs as promising tools for diagnosis and prognosis in clinical settings of sepsis.

**Conclusion:** The crucial role of extracellular vesicles (EVs) in the pathogenesis and prognosis of sepsis was identified, underscoring their potential as biomarkers for early diagnosis and prognostic evaluation in septic patients. However, further research is needed to validate the use of EVs as clinical tools, aiming for more precise and effective diagnostic and therapeutic interventions in sepsis.

**Keywords:** Extracellular microvesicles, Extracellular vesicles, Sepsis, Septic Shock.

## INTRODUÇÃO

À medida que as unidades de terapia intensiva (UTIs) se desenvolveram, melhores recursos humanos, tecnológicos e organizacionais foram disponibilizados aos pacientes graves, com a finalidade de reduzir sua mortalidade.<sup>1</sup> Conforme esses avanços ocorrem, o número de sobreviventes de doenças críticas aumenta, trazendo novos desafios, visto que, muitos sobreviventes enfrentam complicações duradouras de cuidados intensivos, podendo não representar qualidade plena de vida após a hospitalização.<sup>2</sup> Em vista disso, torna-se essencial a compreensão dessas complicações e a implementação de práticas baseadas em evidências para minimizá-las.<sup>3</sup>

Uma das principais causas de complicações e internações em pacientes críticos é a sepse, representando um grande problema de saúde pública. No Brasil, um estudo epidemiológico realizado com uma amostra de 95 pacientes totalizaram elevado custo da internação (710.080,96 dólares), com média de 7.474,54 dólares por paciente.<sup>4</sup> Além disso, outro estudo, denominado *Spread*, constatou que um terço dos leitos das UTIs são ocupados por pacientes com sepse grave e choque séptico, alcançando 55% de letalidade global.<sup>5</sup>

Atualmente, a *Society of Critical Care Medicine* e a *European Society of Intensive Care Medicine* descreve a sepse como uma disfunção orgânica com risco de vida causada por uma resposta desajustada do hospedeiro à infecção. Já o choque séptico constitui um subconjunto de sepse em que as anormalidades estão associadas a um maior risco de mortalidade.<sup>6</sup> As condições observadas durante o estado da doença e o discernimento entre resposta imune e de lesão estão intimamente conectadas aos mecanismos de defesa ativados no hospedeiro para o controle da infecção. Dessa forma, até o presente momento, continua sendo um desafio para a formulação de novas opções terapêuticas.<sup>7</sup>

Diversos estudos pré-clínicos e clínicos de sepse mostraram um aumento de números de vesículas extracelulares (VEs) em circulação nos indivíduos sépticos e quantidades ainda maiores em pacientes com choque séptico, fazendo com que exista uma relação entre a quantidade de VEs e o grau de gravidade da doença.<sup>8</sup> As VEs são originárias de diferentes células e estão presentes em todos os fluidos corporais (desde a urina, até o leite materno e saliva), mostrando efeitos pró-inflamatórios, pró-coagulantes e pró-permeabilidade, o que pode influenciar na evolução da doença.<sup>9</sup> Portanto, elas podem ser utilizadas como biomarcadores preditivos de falência de órgãos e alta mortalidade de pacientes sépticos, direcionando uma intervenção e terapia mais precisas.<sup>10</sup>

Atualmente, é de conhecimento geral que a sepse é uma emergência médica. Sabe-se que não existe um único exame laboratorial que diagnostique sepse e nem um tratamento específico. Com isso urge a necessidade de novas formas de tratamento e diagnóstico. Dessa forma, as vesículas extracelulares oferecem uma possibilidade para melhor entender a fisiopatologia da doença e assim poder desenhar diferentes estratégias diagnósticas e terapêuticas. Portanto, o objetivo deste estudo foi determinar a relação entre níveis de vesículas extracelulares (VEs) e mortalidade de pacientes sépticos.

## MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática, de acordo com um protocolo prospectivo usando diretrizes de declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A atual revisão foi registrada no *International Prospective Register Of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob número CRD42023463161. A pesquisa utiliza o PICO, representando um acrônimo para *Pacient* (Paciente), *Intervention* (Intervenção), *Comparison* (Comparação) e “*Outcomes*” (Desfecho). Esses quatro componentes são fundamentais para a realização de pesquisa e construção da pergunta para a busca bibliográfica, de acordo com a prática baseada em evidências (PBE).<sup>11</sup>

P: Pacientes sépticos;

I: Presença de aumento de vesículas extracelulares;

C: Pacientes que não apresentam aumento das vesículas;

O: Relação prognóstica da presença das vesículas.

### **Critérios de Elegibilidade**

Trata-se de uma revisão sistemática de estudos clínicos, que avaliam o papel prognóstico das vesículas extracelulares na sepse. Os estudos foram identificados por meio de pesquisas na base de dados da *National Library of Medicine (PubMed/Medline)* e EMBASE (Ovid). Foram incluídos artigos originais, sem limitação de idioma e limitados para humanos, que foram publicados até janeiro de 2024.

As bases de dados acima mencionadas foram pesquisadas com as seguintes combinações de palavras-chave: (“*extracellular microvesicles*” OR “*extracellular vesicles*”) AND (“*sepsis*” OR “*septic shock*”) como palavras textuais e como *Medical Subject Headings* (MeSH).

### **Seleção dos estudos**

Dois revisores (BMKF e GRR) realizaram a seleção dos títulos e resumos de forma independente, e desacordos foram resolvidos através de consenso, ou quando necessário, foi consultado um terceiro revisor (FDP), esse processo foi conduzido utilizando o *Rayyan* ([www.rayyan.qcri.org](http://www.rayyan.qcri.org)). Posteriormente, os estudos selecionados foram lidos na íntegra por dois revisores (BMKF e GRR) de forma independente e quando necessário, um terceiro revisor (FDP) foi consultado para resolução de conflitos.

### **Extração dos dados**

Os estudos que preencheram os critérios, após a leitura na íntegra tiveram suas informações extraídas por meio do preenchimento de um formulário de coleta, composto por autor, ano, país, objetivos do estudo, delineamento, amostra, característica da amostra e resultados de cada estudo incluído. Esse processo foi realizado por dois revisores (BMKF e GRR) de forma independente.

### **Avaliação da Qualidade dos Estudos Incluídos**

Foi utilizada a ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) para a avaliação da qualidade dos estudos observacionais. Essa escala avalia os estudos com base em critérios relativos à seleção e comparabilidade entre coortes e em critérios relacionados aos desfechos de estudo.<sup>12</sup>

## RESULTADOS

Após executar a estratégia de busca nas bases de dados, foram encontrados 236 estudos. Destes, 211 estudos foram excluídos por não se adequarem aos critérios com a leitura dos títulos e resumos, restando 25 artigos para leitura na íntegra. Dos 25 artigos selecionados para avaliação da elegibilidade, 6 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão desta revisão. Por fim, 19 artigos foram incluídos. O processo de seleção dos estudos está descrito na Figura 1.

## DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os 19 estudos incluídos foram publicados entre 2016 e 2024, realizados em diferentes países como Alemanha, Brasil, China, Coreia do Sul, Estados Unidos, França, Inglaterra, Japão e Tailândia. Foram observados estudos do tipo observacional, sendo eles do tipo coorte transversal (n = 3), coorte longitudinal (n = 1), coorte prospectivo (n = 8), coorte retrospectivo (n = 2), coorte retrospectivo e prospectivo (n = 1), caso controle (n = 3) e transversal (n = 1). Todas as características gerais dos estudos incluídos estão descritas na Tabela 1.

No conjunto, os estudos abrangeram a participação de 1.413 indivíduos, englobando pacientes com sepse, indivíduos infectados sem manifestações de sepse, pacientes diagnosticados com pneumonia adquirida na comunidade (PAC), indivíduos acometidos pela síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA), pacientes politraumatizados, além de controles saudáveis. De forma geral, os estudos analisados envolveram diversas populações de pacientes sépticos, com idades variando amplamente entre 18 a 85 anos.

Os estudos em questão estabeleceram critérios de inclusão e exclusão com o objetivo de selecionar os participantes cujas características fossem congruentes com os

objetivos investigativos de cada pesquisa. Nos estudos mencionados, os critérios de inclusão para pacientes sépticos geralmente seguiam as definições modernas de sepse (*Sepsis-3*), focando em sintomas específicos e biomarcadores. Pacientes controle eram tipicamente indivíduos saudáveis, sem doenças crônicas significativas. No entanto, os critérios de exclusão para pacientes englobaram condições como anemia grave, gravidez, imunossuprimidos, distúrbios plaquetários ou tumores, que poderiam confundir os resultados relacionados às VEs.

Todos os artigos analisados evidenciaram uma elevação no número de vesículas extracelulares em casos de sepse. Porém, vários métodos analíticos foram empregados, tendo destaque na citometria de fluxo para a contabilização das VEs. Outras técnicas utilizadas contaram com *Nanoparticle Tracking Analysis* (NTA), ensaio imunoenzimático (ELISA), ensaio de protrombinase, sequenciamento de RNA pequeno (*small RNA-seq*), reação em cadeia da polimerase quantitativa por transcrição reversa (RT-qPCR) e centrifugação diferencial de alta velocidade, refletindo uma heterogeneidade nas abordagens metodológicas entre os estudos investigados.

Dentre os marcadores de superfície analisados, houve maior destaque em CD63 (8), CD9 (7), CD81 (4), TSG101 (3), FT (2), PD-1 (2) e CD11b (2), identificando vesículas derivadas de diferentes células, destacando a importância das VEs no transporte de moléculas bioativas durante a resposta inflamatória séptica.

Os desfechos avaliados abrangem mortalidade, morbidade, falência de órgãos, marcadores inflamatórios e imunológicos, e complicações da sepse, como lesão renal aguda e cardiomiopatia. A análise desses desfechos sugere que as VEs podem refletir a gravidade da disfunção orgânica e da resposta inflamatória, servindo como biomarcadores potenciais para a progressão da doença e para orientar intervenções clínicas.

As maiores limitações de boa parte dos estudos analisados se resumem a um pequeno grupo amostral. Além disso, Hermann *et al.* relataram ter utilizado dois métodos diferentes de extração de RNAs fazendo com que os dados possam ser viesados. Por outro ângulo tem-se o estudo de Almuntashiri *et al.* com amostras de plasma controle e de SRDA que não eram do mesmo ensaio, receiando que as características iniciais dos pacientes (raça, sexo e idade) não sejam equilibradas. Por fim, Liu *et al.* referiram que seus maiores problemas se deram por conta de a pesquisa ter sido realizada em um único centro de referência, com pacientes autorrelatando o início da sepse e devido à natureza retrospectiva deste estudo, em que não foi possível incluir indicadores imunológicos clínicos relevantes para análise estatística.

## **DESFECHOS MENSURADOS**

### **Dinâmicas de Concentração e Tipos de Vesículas Extracelulares (VEs)**

Zhu *et al.* (2024)<sup>13</sup> e Monnamorn *et al.* (2021)<sup>14</sup> exploraram as concentrações de vesículas extracelulares plasmáticas (PVEs) em diferentes contextos clínicos de infecções. Zhu *et al.* constataram que pacientes com urosepse tiveram concentrações significativamente maiores de PVEs ( $330,164 \pm 150,243$  eventos/ $\mu\text{L}$ ) em relação a indivíduos saudáveis, evidenciando um potencial biomarcador e alvo terapêutico para infecções gram-negativas e lesão renal aguda (LRA). Sob outro enfoque, Monnamorn *et al.* demonstraram que em pacientes com infecções simples e choque séptico, as concentrações de PVEs variam de maneira importante ao longo do tempo, iniciando mais altas em casos de choque séptico ( $500,000 \pm 200,000$  eventos/ $\mu\text{L}$ ) e diminuindo ao longo de uma semana. Esses estudos em

conjunto sugerem a importância das PVEs como indicadores de gravidade da infecção e como ferramentas úteis para diagnóstico e monitoramento da progressão da doença.

Kawamoto *et al.* (2019)<sup>15</sup> e Weber *et al.* (2024)<sup>16</sup> forneceram dados com significância sobre a evolução das VEs em pacientes com sepse e trauma severo. Kawamoto *et al.* observaram que em condições normais e na Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), as concentrações de VEs variam entre 8,000 e 12,000 eventos/ $\mu$ L, enquanto que na sepse essas concentrações podem subir até 30,000 eventos/ $\mu$ L, com uma maior expressão de marcadores como integrina  $\beta$ 2 e PD-L2, assim demonstrando uma correlação com maior gravidade e disfunções orgânicas múltiplas.

O estudo de Weber *et al.* (2024) mostraram que, após trauma severo, as VEs podem aumentar até quatro vezes em pacientes que desenvolvem sepse (120 partículas/ $\mu$ L), apresentando também aumento de CD62p e estabilidade nos níveis de IL-6 e IL-10. Eles também identificaram que o miR-21-5p nos exossomos pode estar relacionado ao desenvolvimento de sepse.

Mahida *et al.* (2022)<sup>17</sup> revelaram que os pacientes com SDRA relacionada à sepse possuíam maior concentração de VEs CD14+/CD81+ no lavado broncoalveolar (LBA), em comparação aos pacientes com sepse sem SDRA. Esses níveis mais altos também foram relacionados a uma mortalidade mais alta em 30 dias. Ademais, VEs CD66b+/CD63+ no LBA se correlacionaram positivamente com interleucina (IL)-8 e negativamente com eferocitose, apontando seu papel como marcadores de inflamação na SDRA relacionada à sepse. Em discrepância, pacientes que fizeram esofagectomia e desenvolveram SDRA exibiram números menores de VEs, contrapondo o observado na sepse.

### **Estudos de microRNAs (miRNAs) e mRNAs nas VEs**

Os estudos de Real *et al.* (2018)<sup>18</sup>, Shin *et al.* (2023)<sup>19</sup>, Hermann *et al.* (2020)<sup>20</sup> e Ye *et al.* (2023)<sup>21</sup> forneceram uma visão abrangente sobre o papel dos miRNAs em VEs na sepse e suas complicações.

Real *et al.* (2018) destacaram uma ampla gama de miRNAs (65) que mostraram alterações quando comparado aos voluntários saudáveis. Essas alterações estavam envolvidas principalmente em vias relacionadas à resposta inflamatória e regulação do ciclo celular. Além disso, houve aumento de mRNAs relacionados ao metabolismo redox, sugerindo uma resposta ao estresse oxidativo intensificado durante a sepse. Esses achados complementam o estudo de Shin *et al.* (2023) sobre a complexidade da regulação de miRNAs na sepse. Nesse artigo, os perfis de miRNA em exossomos derivados de plasma foram comparados entre pacientes com sepse e indivíduos saudáveis. Foram identificados 179 miRNAs expressos diferencialmente, incluindo oito miRNAs regulados positivamente (miR-223-3p, miR-122-5p, miR-30e-3p, miR-99a-5p, miR-155-5p, miR-125b-5p, miR-378a-3p, miR-150-5p) e 17 miRNAs regulados negativamente (miR-335-5p, hsa-let-7f-5p, miR-301a-3p, entre outros). Esses resultados evidenciam alterações significativas na expressão de miRNA associadas à sepse.

Hermann *et al.* (2020) focaram em miRNAs específicos para avaliar pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e a progressão para sepse. O estudo evidenciou que o aumento dos níveis de miR-1246 pode indicar um risco elevado de desenvolver sepse, sugerindo que esses miRNAs atuem como biomarcadores. De forma semelhante, Ye *et al.* (2023) realizaram um estudo com 50 pacientes sépticos, identificando o miR-150-5p como um potencial biomarcador para cardiomiopatia.

Além disso, dois estudos analisaram os níveis de DNMTs e sua associação com choque séptico e gravidade. Dakhllallah *et al.* (2019)<sup>22</sup> observaram concentrações significativamente maiores de VEs em pacientes críticos e com choque séptico, entre eles miRNAs DNMT1, DNMT3A e DNMT3B, contrastando com níveis moderados na sepse e baixos em pacientes gravemente doentes não sépticos. Harkless *et al.* (2023)<sup>23</sup> complementaram esses achados mostrando que os níveis e a atividade das enzimas DNMT1 e DNMT3A também foram significativamente elevados nos primeiros dias de sepse comparados a pacientes gravemente enfermos sem sepse. No dia 1, DNMT1 apresentou 87,8 ng/mL e DNMT3A, 209,8 ng/mL, ambos significativamente maiores do que em controles.

### **Influência das VEs na Coagulação e Resposta Inflamatória**

Cointe *et al.* (2018)<sup>24</sup> e Sachetto *et al.* (2023)<sup>25</sup> exploraram a capacidade das microvesículas plasmáticas de gerar plasmina e a atividade pró-coagulante das VEs, respectivamente, ambas sugerindo um papel importante das VEs na modulação da coagulação durante estados patológicos como sepse e choque séptico.

Cointe *et al.* (2018) observaram que tanto na inclusão quanto após 24 horas, os pacientes sobreviventes exibiram altos níveis de microvesículas com capacidade de geração de plasmina (MV-PGC) em comparação aos controles saudáveis e aos pacientes não sobreviventes (3,1) *versus* (1,4). Adicionalmente, a atividade do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) foi menor no momento da admissão, comparados aos que não sobreviveram, com valores de 3 [2 – 37] *versus* 43 [34 –55] au/mL. Portanto, a MV-PGC demonstrou ser um marcador promissor para avaliar a coagulação e fibrinólise em pacientes com choque séptico.

No estudo de Sachetto *et. al* (2023), alguns pacientes com sepse demonstraram níveis elevados de atividade do fator Xa (FXa), independente de FT, em pequenas e grandes VEs, indicando variações na atividade pró-coagulante entre os pacientes. No final do estudo, foi concluído que VEs menores (isoladas a 100.000 g) tendem a apresentar uma representação mais precisa da atividade pró-coagulante circulante.

Alguns estudos indicam que as VEs plasmáticas exibem um perfil proteômico alterado, relacionado à regulação imunológica, coagulação e metabolismo lipídico, como é o caso do artigo de Plaschke *et al.* (2023)<sup>26</sup>. Esse estudo evidenciou que tais alterações podem contribuir para a patogênese do Delirium Associado a Sepse (SAD), analisando pacientes de UTI com sepse, distinguindo entre aqueles com e sem SAD. Foram identificadas 592 proteínas nas VEs, das quais cinco apresentaram expressão diferencial significativa. Dentre as alterações, a Paraoxonase-1 (PON1), relacionada à detoxificação, estava elevada em pacientes com SAD, assim como a Trombospondina 1 (THBS1) e a cadeia gama completa de Fibrinogênio (FGG), indicando alterações na coagulação sanguínea. Esse estudo mostra que marcadores imunológicos como IgHV3 e o fator de complemento C1QC foram reduzidos e também sugere que proteínas como amiloide sérica (SAA1) e a reação em cadeia polimerase (PCR) em VEs podem impactar adversamente a função cerebral.

### **Prognóstico e Biomarcadores Potenciais em Sepse e Choque Séptico**

Im *et al.* (2020)<sup>10</sup>, Almuntashiri *et al.* (2022)<sup>27</sup> e Liu *et al.* (2023)<sup>28</sup> demonstraram a importância do papel dos exossomos e miRNAs como biomarcadores em pacientes criticamente enfermos. Im *et al.* identificaram que níveis elevados de exossomos (>809 µg/mL) em pacientes com choque séptico eram associados a uma piora nos prognósticos, fazendo-se necessário uso de ventilação mecânica e medicações vasopressoras, assim como

demonstrou uma mortalidade aumentada em 28 dias. Almuntashiri *et al.* averiguaram que níveis mais altos de MV-miR-223 em pacientes com SDRA se relacionavam com maior mortalidade e piores desfechos clínicos, denotando que este miRNA seria um possível biomarcador eficaz para reações inflamatórias e prognóstico na SDRA. Por fim, Liu *et al.* utilizaram a análise *Receiver Operating Characteristic* (ROC) para demonstrar que os níveis de VEs MIR497HG, miR-195 e miR-497 poderiam indicar a mortalidade em pacientes sépticos, com valores de AUC que destacam sua relevância no desfecho clínico.

Li *et al.* (2023)<sup>29</sup> correlacionaram a gravidade e mortalidade em pacientes sépticos analisando o aumento da atividade de caspase-1 nas VEs. Como conclusão, trouxe que níveis mais altos de citocinas pró-inflamatórias no plasma sugerem que as VEs podem estar envolvidas na modulação da inflamação sistêmica em pacientes com sepse.

Trepesch *et al.* (2016)<sup>30</sup> relacionaram o fator tecidual (FT) no plasma com o aumento da gravidade da doença e risco de mortalidade. Pacientes sépticos que vieram a óbito apresentaram maiores níveis de FT no plasma no terceiro dia (325,22 pg/ml) comparados aos sobreviventes (269,75 pg/ml). Além disso, aqueles com FT acima de 300 pg/ml exibiram um aumento da gravidade da doença, evidenciado por altas pontuações no *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II) e no escore SOFA, indicando um risco aumentado de mortalidade e falência de órgãos.

## ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS

A qualidade dos estudos observacionais de coorte e caso-controle foi avaliada usando a Escala Newcastle-Ottawa de 9 estrelas (NOS de 9 estrelas). Já para o estudo transversal, foi utilizada a NOS adaptada de 10 estrelas. Os riscos de viés dos estudos foram detalhados na Tabela 2, 3 e 4.

Os estudos com pontuações de 7 a 9 estrelas apresentam o menor risco de viés e representam a mais alta qualidade, os estudos com pontuações de 4 a 6 estrelas apresentam um risco moderado de viés e qualidade e os estudos com pontuações inferiores a 4 estrelas apresentam o maior risco de viés e a menor qualidade<sup>12</sup>.

Na presente revisão sistemática, dos 15 estudos observacionais de coorte analisados, 14 apresentaram alta qualidade metodológica ( $\geq 7$  estrelas) e apenas um, Liu *et al.* (2023) teve moderada qualidade metodológica (4 estrelas).

Todos os estudos observacionais de caso controle (n = 3) apresentaram alta qualidade metodológica, representando um menor risco de viés e a mais alta qualidade, com pontuação de 8 estrelas (n = 1) e 7 estrelas (n = 2). Também dessa forma, o estudo observacional transversal inserido (n = 1) apresentou alta qualidade metodológica (9 estrelas).

## DISCUSSÃO

Há poucos estudos com abordagem sistemática da relação entre sepse e vesículas extracelulares. No entanto, a sepse se manifesta como um processo complexo e multifacetado no qual as VEs (originárias de diversas células do corpo) possuem efeitos pró-inflamatórios, pró-coagulantes e pró-permeabilidade, ativando a sinalização celular e causando disfunções em múltiplos órgãos. Além disso, tendem a estar aumentadas em pacientes sépticos e ainda mais em pacientes com choque séptico.<sup>31</sup>

Assim, foram incluídos nesta revisão 19 estudos que destacaram consistentemente a relevância das vesículas extracelulares (VEs), incluindo microvesículas (MVs) e exossomos, como biomarcadores para diagnóstico e prognóstico, além de potenciais alvos terapêuticos em pacientes com sepse e suas complicações. As VEs não apenas eliminam membranas celulares, mas também transportam lipídios, mRNAs e microRNAs específicos, sendo capazes de transferir informações biológicas importantes para células-alvo.<sup>9</sup> Os exossomos, uma subpopulação de VEs, são formados a partir da membrana plasmática por exocitose e possuem um tamanho variado (30 e 100 nm). Contendo proteínas transmembrana como tetrasparinas (CD9, CD63, CD37, CD81), elas desempenham um papel importante na resposta inflamatória, coagulação e disfunção cardíaca, contribuindo para a complexa fisiopatologia da disfunção orgânica na sepse.<sup>32</sup> Nesta revisão, em todos os estudos analisados, foi evidenciado um aumento do número de VEs em pacientes sépticos em comparação com pacientes saudáveis.

Dessa forma, Zhu *et al.* (2024) e Monnamorn *et al.* (2021) trouxeram que as concentrações elevadas de PVEs foram associadas à gravidade da infecção e choque séptico, destacando seu uso potencial no diagnóstico e monitoramento da sepse. Kawamoto *et al.* (2019) e Weber *et al.* (2024) também observaram o aumento significativo de VEs, porém

relacionando pacientes sépticos com trauma severo, correlacionando-se com marcadores de inflamação e disfunção orgânica e trazendo a utilidade de VEs na avaliação prognóstica em cenários de sepse e trauma.

Estudos como o de Kawamoto *et al.*, são de grande significância científica pois mostram o aumento de PD-L2 e integrina  $\beta 2$  que agem diretamente na modulação das células T (responsáveis por funções imunológicas, antivirais), assim sendo extremamente relevantes para a associação ao contexto de gravidade e disfunção orgânica generalizada.<sup>33</sup> Da mesma maneira que Weber *et al.*, identificaram em seus estudos o aumento de CD62P (P-selectina), uma molécula de adesão celular encontrada nas plaquetas e nas células endoteliais, fazendo com que tenha importância para prognósticos que envolvam disfunção endotelial, trombos e processos inflamatórios presentes na sepse.<sup>34</sup>

As VEs podem servir como biomarcadores específicos para complicações pulmonares graves em pacientes sépticos, auxiliando na estratificação de risco e manejo clínico.<sup>14</sup> Nessa mesma vertente, o estudo de Mahida *et al.* (2022) mostrou que os níveis elevados de VEs no lavado broncoalveolar estão correlacionados com a gravidade e mortalidade na SDRA relacionada à sepse. Dois desses marcadores aumentados desempenham papéis críticos na resposta imunológica e inflamatória: a CD14 atua como um co-receptor com TLR4 para a detecção de lipopolissacarídeos bacterianos, que por sua vez, liberam citocinas pró-inflamatórias críticas essenciais para a resposta imune; já a CD81, uma proteína da família das tetraspaninas, está envolvida na organização de membranas e formação de complexos de sinalização, incluindo a ativação e migração de células T no microambiente pulmonar.<sup>35</sup>

VEs medeiam uma complexa rede de comunicação intercelular na sepse, atuando como transportadores de diversos mediadores essenciais, como os miRNAs.<sup>36</sup> Real *et al.*

(2018), Shin *et al.* (2023), Hermann *et al.* (2020) e Ye *et al.* (2023) identificaram alterações significativas na expressão de miRNAs específicas e mRNAs em VEs, como miR-150-5p, miR-1246, que podem oferecer novas perspectivas para o manejo clínico da sepse, melhorando a avaliação da gravidade da doença, monitoramento da progressão e personalização de intervenções terapêuticas. Além do mais, Dakhllallah *et al.* (2019) e Harkless *et al.* (2023) evidenciaram níveis maiores de mRNAs específicas, como DNMT1 e DNMT3A em pacientes com choque séptico comparados a indivíduos saudáveis. O aumento na contagem de tais marcadores pode ser um novo parâmetro diagnóstico para sepse e choque séptico, visto que a gravidade da sepse também se correlaciona com o número total de VEs plasmáticos. Assim, a carga de mRNAs DNMT e o número total de VEs podem ajudar a identificar quando pacientes com choque séptico precisam de cuidados intensivos.<sup>37</sup>

Diversas evidências demonstram uma ampla conversa cruzada entre hemostasia e inflamação, que provavelmente está implicada na patogênese da disfunção orgânica em pacientes com sepse.<sup>38</sup> Nesse sentido, Cointe *et al.* (2018) e Sachetto *et al.* (2023) exploraram a influência das VEs na coagulação e na resposta inflamatória, com a capacidade de gerar plasmina e atividade do fator Xa indicando seu potencial como marcadores de fibrinólise e coagulação. Cointe *et al.* (2018) observou altos níveis de microvesículas com capacidade de geração de plasmina (MV-PGC) e menor atividade do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) nos pacientes sobreviventes. Portanto, a MV-PGC demonstrou ser um marcador promissor para avaliar a coagulação e fibrinólise em pacientes com choque séptico. Tal capacidade sugere um efeito benéfico na modulação da resposta fibrinolítica durante a sepse, posicionando estas microvesículas como biomarcadores de prognósticos valiosos e potenciais alvos terapêuticos.

A respeito de prognóstico e biomarcadores, alguns estudos como Im *et al.* (2020),

Almuntashiri *et al.* (2022) e Liu *et al.* (2023) mostraram o aumento de exossomos e miRNAs, assim como Li *et al.* (2023) que analisou o aumento da atividade de caspase-1 nas VEs e Trepesch *et al.* (2016) que relacionou o aumento de fator tecidual (FT) no plasma com aumento de gravidade da doença. Portanto, a presença elevada desses biomarcadores está associada a piora do estado clínico, maior necessidade de intervenções médicas intensivas e aumento da mortalidade. Dessa forma, a avaliação dos níveis de exossomos, miRNAs e outros marcadores (FT e a atividade de caspase-1), pode melhorar a estratificação de risco, monitoramento e personalização do tratamento em pacientes críticos com sepse.<sup>39</sup>

A integração desses achados destaca a importância das vesículas extracelulares como biomarcadores promissores para o diagnóstico, prognóstico e monitoramento da progressão da sepse e suas complicações. A prevalência de VEs específicas do tipo celular em condições de sepse foi descrita em vários estudos. Vesículas extracelulares de diferentes origens celulares, como leucócitos, macrófagos, plaquetas e granulócitos garantem o diagnóstico de sepse mais cedo do que os marcadores clínicos clássicos de inflamação, como proteína C reativa, leucócitos ou IL-6.<sup>40</sup>

O diagnóstico precoce da sepse é de importância crucial no ambiente clínico porque pode ajudar a melhorar significativamente os resultados dos pacientes. Nos últimos anos, as VEs ganharam atenção como potenciais marcadores precoces e estáveis de sepse<sup>31</sup>. Portanto, esses estudos fornecem uma base sólida para futuras pesquisas e potenciais aplicações clínicas, permitindo uma melhor compreensão e manejo da sepse.

Os pontos fortes mais importantes desta revisão sistemática foram a estratégia de busca ampla; incluindo o número mais recente e significativo de estudos de várias bases de dados renomadas (MEDLINE e Embase), sem limitação de idioma, garantindo ampla cobertura dos estudos analisados. A utilização das diretrizes PRISMA, juntamente com ferramentas de triagem (*Rayyan*) e análise (*Newcastle-Ottawa Scale*), assegurou rigor

metodológico, transparência e confiabilidade dos dados extraídos. A inclusão de estudos de diferentes países e contextos clínicos aumentou a validade externa dos achados e a aplicabilidade dos resultados em diferentes cenários clínicos. Além disso, foram realizadas análises de subgrupos considerando outras variáveis, como cardiomiopatia, SDRA e LRA. A revisão identificou diversos biomarcadores importantes que podem ser utilizados para diagnóstico e prognóstico em pacientes sépticos.

Por outro lado, apesar do rigor na aplicação das recomendações PRISMA, algumas limitações devem ser consideradas. Não foi realizada uma meta-análise, o que poderia ter proporcionado uma análise quantitativa mais robusta dos dados e fortalecido as conclusões. A heterogeneidade nos métodos analíticos utilizados pelos estudos incluídos pode introduzir variabilidade nos resultados e dificultar a comparação direta entre os estudos. Ademais, muitos estudos apresentaram amostras relativamente pequenas, o que pode limitar a generalização dos achados e a força estatística das conclusões. Além disso, é notável que, antes que esses métodos de previsão de prognóstico e mortalidade possam ser aplicados clinicamente, desafios metodológicos precisam ser resolvidos para viabilizar a utilização das VEs. Entre esses desafios, inclui-se a padronização da descrição, detecção e extração das VEs e uma avaliação da aplicabilidade na clínica.

## **CONCLUSÃO**

Após a análise dos resultados, através da avaliação do papel prognóstico das vesículas extracelulares (VEs) em pacientes sépticos, foi possível identificar seu papel crucial na patogênese da sepse. As VEs facilitam a comunicação intercelular, propagam a resposta inflamatória e influenciam na coagulação. A dinâmica do aumento das concentrações das VEs representa um potencial para uso como biomarcadores no diagnóstico precoce, prognóstico e avaliação do risco de mortalidade, além de monitoramento da eficácia terapêutica. No entanto, são necessários mais estudos para avaliar o uso desses biomarcadores para o prognóstico de pacientes sépticos e para sua aplicabilidade na clínica.

## REFERÊNCIAS

1. Fuke R, Hifumi T, Kondo Y, Hatakeyama J, Takei T, Yamakawa K, et al. Early rehabilitation to prevent postintensive care syndrome in patients with critical illness: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2018 [citado 7 de novembro de 2023];8(5):e019998. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019998>
2. Robinson CC, Rosa RG, Kochhann R, Schneider D, Sganzerla D, Dietrich C, et al. Qualidade de vida após unidade de terapia intensiva: um protocolo de estudo de coorte multicêntrico para avaliação de resultados em longo prazo entre sobreviventes de terapia intensiva no Brasil. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2018;30(4). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507x.20180063>
3. Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, Hifumi T, Sakuramoto H, Kawasaki T, et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med Surg* [Internet]. 2019;6(3):233–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ams2.415>
4. Barreto MFC, Dellaroza MSG, Kerbauy G, Grion CMC. Sepsis in a university hospital: a prospective study for the cost analysis of patients' hospitalization. *Rev Esc Enferm USP* [Internet]. 2016 [cited 2023 Nov 7];50(2):302–8. Available from: <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/3xxKPHzf6nycLwrsNR3fkck/?lang=en>
5. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2017;17(11):1180–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(17\)30322-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30322-5)
6. 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* [Internet]. 2016 [cited 2023 Nov 7];315(8):801. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881>
7. Salomão R, Ferreira BL, Salomão MC, Santos SS, Azevedo LCP, Brunialti MKC. Sepsis: evolving concepts and challenges. *Braz J Med Biol Res* [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 7];52(4):e8595. Available from: <https://www.scielo.br/j/bjmr/a/8sBCYxdTk9cySHkNRtjixVj/?lang=en>
8. Xu J, Feng Y, Jeyaram A, Jay SM, Zou L, Chao W. Circulating plasma extracellular vesicles from septic mice induce inflammation via MicroRNA- and TLR7-dependent mechanisms. *J Immunol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Nov 7];201(11):3392–400. Available from: <https://journals.aai.org/jimmunol/article/201/11/3392/109839/Circulating-Plasma-Extracellular-Vesicles-from>
9. Areny-Balagueró A, Solé-Porta A, Camprubí-Rimblas M, Campaña-Duel E, Ceccato A, Roig A, et al. Bioengineered extracellular vesicles: future of precision medicine for sepsis. *Intensive Care Med Exp* [Internet]. 2023;11(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40635-023-00491-w>

10. Im Y, Yoo H, Lee JY, Park J, Suh GY, Jeon K. Association of plasma exosomes with severity of organ failure and mortality in patients with sepsis. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2020;24(16):9439–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jcmm.15606>
11. Brown D. A review of the PubMed PICO tool: Using evidence-based practice in health education. *Health Promot Pract* [Internet]. 2020;21(4):496–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1524839919893361>
12. Ottawa hospital research institute [Internet]. Ohri.ca. [cited 2023 Nov 7]. Available from: [https://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
13. Zhu Z, Wang D, Lu X, Jiang T, Zhang L, Chen M, et al. Platelet-derived extracellular vesicles are associated with kidney injury in patients with urosepsis. *Mol Cell Probes* [Internet]. 2024;73(101949):101949. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcp.2024.101949>
14. Monnamorn L, Seree-aphinan C, Molika P, Vichitkunakorn P, Pattanapanyasat K, Khwannimit B, et al. The concentration of large extracellular vesicles differentiates early septic shock from infection. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2021 [citado 24 de maio de 2024];8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.724371>
15. Kawamoto E, Masui-Ito A, Eguchi A, Soe ZY, Prajuabjinda O, Darkwah S, et al. Integrin and PD-1 ligand expression on circulating Extracellular vesicles in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Shock* [Internet]. 2019;52(1):13–22. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/shk.0000000000001228>
16. Weber B, Henrich D, Marzi I, Leppik L. Decrease of exosomal miR-21-5p and the increase of CD62p+ exosomes are associated with the development of sepsis in polytraumatized patients. *Mol Cell Probes* [Internet]. 2024;74(101954):101954. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcp.2024.101954>
17. Mahida RY, Price J, Lugg ST, Li H, Parekh D, Scott A, et al. CD14-positive extracellular vesicles in bronchoalveolar lavage fluid as a new biomarker of acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2022 [citado 24 de maio de 2024];322(4):L617–24. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00052.2022>
18. Real JM, Ferreira LRP, Esteves GH, Koyama FC, Dias MVS, Bezerra-Neto JE, et al. Exosomes from patients with septic shock convey miRNAs related to inflammation and cell cycle regulation: new signaling pathways in sepsis? *Crit Care* [Internet]. 2018 [citado 24 de maio de 2024];22(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-018-2003-3>
19. Shin B, Lee JY, Im Y, Yoo H, Park J, Lee JS, et al. Prognostic implication of downregulated exosomal miRNAs in patients with sepsis: a cross-sectional study with bioinformatics analysis. *J Intensive Care* [Internet]. 2023 [citado 24 de maio de 2024];11(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s40560-023-00683-2>
20. Hermann S, Brandes F, Kirchner B, Buschmann D, Borrmann M, Klein M, et al. Diagnostic potential of circulating cell-free microRNAs for community-acquired pneumonia and pneumonia-related sepsis. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2020 [citado 24 de maio de

2024];24(20):12054–64. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/jcmm.15837>

21. Ye R, Lin Q, Xiao W, Mao L, Zhang P, Zhou L, et al. miR-150-5p in neutrophil-derived extracellular vesicles associated with sepsis-induced cardiomyopathy in septic patients. *Cell Death Discov* [Internet]. 2023 [citado 24 de maio de 2024];9(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41420-023-01328-x>

22. Dakhlallah DA, Wisler J, Gencheva M, Brown CM, Leatherman ER, Singh K, et al. Circulating extracellular vesicle content reveals *de novo* DNA methyltransferase expression as a molecular method to predict septic shock. *J Extracell Vesicles* [Internet]. 2019 [citado 24 de maio de 2024];8(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/20013078.2019.1669881>

23. Harkless R, Singh K, Christman J, McCarty A, Sen C, Jalilvand A, et al. Microvesicle-mediated transfer of DNA methyltransferase proteins results in recipient cell immunosuppression. *J Surg Res* [Internet]. 2023 [citado 24 de maio de 2024];283:368–76. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36427447/>

24. Cointe S, Harti Souab K, Bouriche T, Vallier L, Bonifay A, Judicone C, et al. A new assay to evaluate microvesicle plasmin generation capacity: validation in disease with fibrinolysis imbalance. *J Extracell Vesicles* [Internet]. 2018 [citado 24 de maio de 2024];7(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/20013078.2018.1494482>

25. Sachetto ATA, Archibald SJ, Hisada Y, Rosell A, Havervall S, van Es N, et al. Tissue factor activity of small and large extracellular vesicles in different diseases. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2023 [citado 24 de maio de 2024];7(3):100124. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100124>

26. Plaschke K, Brenner T, Fiedler MO, Hölle T, von der Forst M, Wolf RC, et al. Extracellular vesicles as possible plasma markers and mediators in patients with sepsis-associated delirium—A pilot study. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 [citado 24 de maio de 2024];24(21):15781. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms242115781>

27. Almontashiri S, Han Y, Youngblood HA, Chase A, Zhu Y, Wang X, et al. Identification of circulating microvesicle-encapsulated miR -223 as a potential novel biomarker for ARDS. *Physiol Rep* [Internet]. 2022 [citado 24 de maio de 2024];10(21). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14814/phy2.15494>

28. Liu X, Yu D, Li T, Zhu K, Bi Y, Wang C, et al. Dynamic expression analysis of peripheral blood derived small extracellular vesicle miRNAs in sepsis progression. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2024 [citado 24 de maio de 2024];28(2). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/jcmm.18053>

29. Li P, Wu Y, Goodwin AJ, Wolf B, Halushka PV, Wang H, et al. Circulating extracellular vesicles are associated with the clinical outcomes of sepsis. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [citado 24 de maio de 2024];14. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1150564>

30. Trepesch C, Nitzsche R, Glass A, Kreikemeyer B, Schubert JK, Oehmcke-Hecht S. High intravascular tissue factor—but not extracellular microvesicles—in septic patients is associated with a high SAPS II score. *J Intensive Care* [Internet]. 2016 [citado 24 de maio de

2024];4(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s40560-016-0160-5>

31. An N, Chen Z, Zhao P, Yin W. Extracellular vesicles in sepsis: Pathogenic roles, organ damage, and therapeutic implications. *Int J Med Sci* [Internet]. 2023;20(13):1722–31. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7150/ijms.86832>

32. Console L, Scalise M, Indiveri C. Exosomes in inflammation and role as biomarkers. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2019;488:165–71. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2018.11.009>

33. Patera AC, Drewry AM, Chang K, Beiter ER, Osborne D, Hotchkiss RS. Frontline Science: Defects in immune function in patients with sepsis are associated with PD-1 or PD-L1 expression and can be restored by antibodies targeting PD-1 or PD-L1. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2016;100(6):1239–54. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.4hi0616-255r>

34. Małys MS, Aigner C, Schulz SM, Schachner H, Rees AJ, Kain R. Isolation of small extracellular vesicles from human Sera. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(9):4653. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22094653>

35. Mathieu M, Névo N, Jouve M, Valenzuela JI, Maurin M, Verweij FJ, et al. Specificities of exosome versus small ectosome secretion revealed by live intracellular tracking of CD63 and CD9. *Nat Commun* [Internet]. 2021 [citado 24 de maio de 2024];12(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34282141/>

36. Lv L-L, Feng Y, Wu M, Wang B, Li Z-L, Zhong X, et al. Exosomal miRNA-19b-3p of tubular epithelial cells promotes M1 macrophage activation in kidney injury. *Cell Death Differ* [Internet]. 2020;27(1):210–26. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41418-019-0349-y>

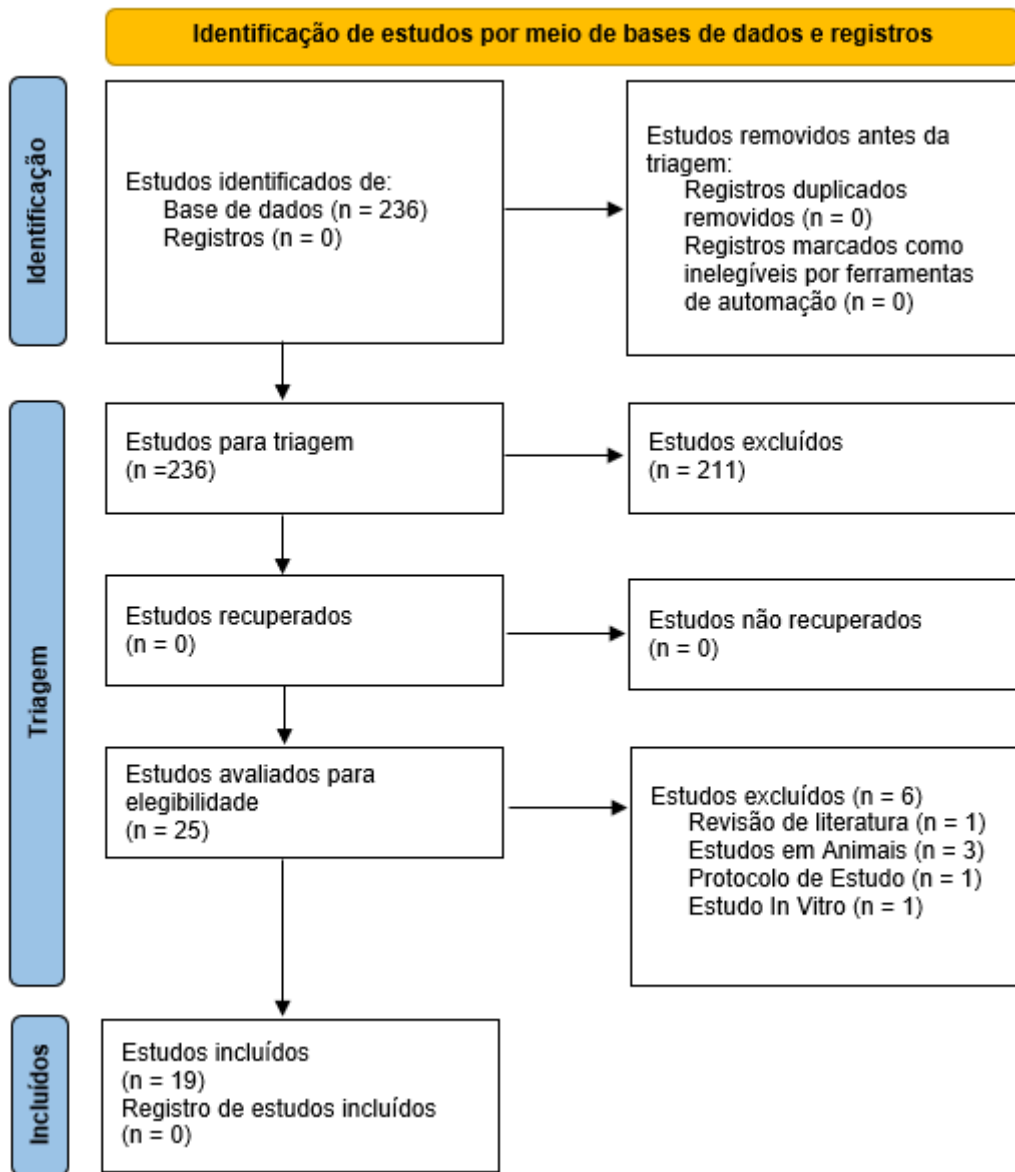
37. Cao M, Shi M, Zhou B, Jiang H. An overview of the mechanisms and potential roles of extracellular vesicles in septic shock. *Front Immunol* [Internet]. 2024;14. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1324253>

38. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res* [Internet]. 2017;149:38–44. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2016.11.007>

39. Hashemian SM, Pourhanifeh MH, Fadaei S, Velayati AA, Mirzaei H, Hamblin MR. Non-coding RNAs and exosomes: Their role in the pathogenesis of sepsis. *Mol Ther Nucleic Acids* [Internet]. 2020;21:51–74. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.omtn.2020.05.012>

40. Weber B, Henrich D, Hildebrand F, Marzi I, Leppik L. The roles of extracellular vesicles in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Shock* [Internet]. 2023;59(2):161–72. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/shk.0000000000002010>

Figura 1 - Seleção de Estudos Incluídos.



VESÍCULAS EXTRACELULARES EM PACIENTES SÉPTICOS

**Tabela 1** - Características dos Estudos Incluídos.

Autor/Ano	País	Tipo de estudo	População Sexo Idade média	Critérios de inclusão pacientes sépticos	Critérios de inclusão pacientes controle	Critérios de exclusão de pacientes	Método de contabilização Marcadores de superfícies	Desfechos avaliados	Resultados	Conclusão
Zhu <i>et al.</i> (2024)	China	Observacional do tipo coorte transversal	- Sepse: 16 (8♂/8♀) Idade: 61,63 anos - Controle: 31 (24♂/7♀) Idade: 57,32 anos	Definições para Sepse e Choque Séptico (Sepsis-3).	Indivíduos saudáveis, sem doença de base	Doenças prévias; idade (<18 anos e >80 anos); gravidez; drogas que afetem a função plaquetária; tumores	Citometria de fluxo por dispersão lateral CD61	- Concentração de VEs em sepse urinária. - VEs em sepse com lesão renal aguda. - Vesículas em infecções;	- Concentrações de PVEs em pacientes com urosepse foram maiores, com 330,164 ± 150,243 eventos/μL em comparação com indivíduos saudáveis com 64,297 ± 28,799 eventos/μL.	- PVEs elevados em urosepsia, correlacionados a LRA e infecções gram-negativas - Potencial biomarcador e alvo terapêutico.
Monnamorn <i>et al.</i> (2021)	Tailândia	Observacional do tipo coorte longitudinal	- Choque séptico: 21 (11♂/10♀) Idade: 78 anos - Infectados sem sepse: 9 (4♂/5♀) Idade: 78 anos	Definições para Sepse e Choque Séptico (Sepsis-3)	SOFA e qSOFA <2	Sepse sem choque séptico; idade ≤18 anos; sepse prévia (últimos 3 meses); condições autoimunes; uso de imunossupressor; gravidez; malignidade ativa; HIV+	Citometria de fluxo por dispersão lateral CD9 e CD63	- Quantificação de LVEs em choque séptico e infecções sem sepse;	Concentrações médias estimadas de PVEs: - Pacientes com infecção: 350,000 ± 120,000 eventos/μL no 1º dia, diminuindo para 250,000 ± 100,000 até o 7º dia. - Pacientes com choque séptico: 500,000 ± 200,000 eventos/μL no 1º dia e alcançando 300,000 ± 150,000 no final do período.	- Pacientes com choque séptico têm mais LVEs inicialmente; - Dinâmica diferenciada na liberação ou clearance de PVEs entre pacientes com infecções simples e aqueles que progridem para choque séptico. - Úteis para diagnóstico.
Ye <i>et al.</i> (2023)	China	Observacional do tipo coorte prospectivo	- CIS: 20 (gênero NR) - Não CIS: 30 (gênero NR) - Controles: 22 (11♂/11♀)  Idade: 19-84 anos	Pacientes de UTI com sepse conforme definições para sepse e choque séptico (Sepsis-3).	Indivíduos saudáveis sem diagnóstico de doenças infecciosas, autoimunes ou crônicas.	Gestantes, anemia grave, cardiopatias, tumores, imunossupressores e aqueles que não conseguiram concluir o estudo.	Citometria de fluxo por dispersão lateral CD9, CD63 e TSG101	- Avaliação da expressão de miR-150-5p em VEs; - Potencial como biomarcador e impacto em complicações cardíacas na sepse.	- miR-150-5p significativamente mais baixo em 20 pacientes com cardiomiopatia, enquanto miR-21-5p esteve mais alto; - Comparado a 22 controles, miR-21-5p foi significativamente maior em pacientes sépticos.	- miRNAs de VEs neutrofilicos indicam progressão da sepse para cardiomiopatia; - miR-150-5p como potencial biomarcador.
Li <i>et al.</i> (2023)	EUA	Observacional do tipo coorte prospectivo	- Controle: 45 (34♀/11♂) Idade: 33,6 anos - Sépticos sem SDRA: 75 (35♀/40♂) Idade: 58,5 anos - Sépticos com SDRA: 21 (8♀/13♂) Idade: 58,7 anos	Idade ≥ 18 anos e internação hospitalar (em ≤ 24 horas)	Idade ≥18 anos e internação hospitalar (em ≤ 24 horas)	Imunossupressores; transferência de outros hospitais (se > 24 horas em UTI no momento da triagem) e metas de cuidados (no momento da triagem).	Citometria de fluxo CD9, CD63 e CD81	- Mortalidade de 28 dias, comparando caspase-1 e miR-126 com a sobrevivência; - Falência de órgãos (escore SOFA); - Marcadores inflamatórios sistêmicos.	Atividade de caspase-1: - Aumentada em pacientes com sepse comparada a controles saudáveis; - Associada a níveis mais altos de citocinas pró-inflamatórias no plasma e uma maior falência de órgãos; - Níveis elevados de miR-126 pareciam ser protetores (sobrevida melhor em 28 dias).	- A elevação da caspase-1 e a redução do miR-126 em VEs estão ligadas a falências orgânicas e à mortalidade na sepse. - Esses componentes podem ser potenciais biomarcadores, prognósticos ou alvos para tratamentos.

VESÍCULAS EXTRACELULARES EM PACIENTES SÉPTICOS

Sachetto <i>et al.</i> (2023)	EUA	Observacional do tipo coorte transversal	Sepse 17 (9♂ e 8♀) Idade: 57 anos.	Idade > 18 anos, definições para sepse e choque séptico (Sepsis-3) e admissão na UTI	Indivíduos saudáveis	NR	NTA FT	- Atividade pró-coagulante das VEs; - Comparação entre diferentes doenças; - Análise da influência do tamanho das VEs na atividade pró-coagulante.	- Alguns pacientes sépticos com aumento de atividade do fator Xa (FXa), independente de TF, tanto em LVEs quanto em SVEs, indicando variações na atividade pró-coagulante entre os pacientes. - Dois pacientes com níveis de atividade do TF em LVEs que excederam o limite de detecção, porém sem níveis elevados em SVEs. - Dois pacientes com níveis de atividade de TF acima do fundo do ensaio nas SVEs.	- O número de partículas não foi associado à atividade pró-coagulante das VEs; - VEs menores (isoladas a 100.000 g) tendem a apresentar uma representação mais precisa da atividade pró-coagulante circulante; - Na sepse, 2 pacientes tiveram níveis aumentados de atividade de VE-TF nos LVEs, mas não nos SVEs.
Kawamoto <i>et al.</i> (2019)	Japão	Observacional do tipo caso controle	- Saudáveis: 18 (10♂/8♀) - SIRS sem sepse: 27 (17♂/10♀) - Sepse: 27 (16♂/11♀) Idade: 18-84 anos	Adultos diagnosticados de acordo com definições para sepse e choque séptico (Sepsis-3)	Adultos saudáveis	Gestantes, anemia grave, cardiopatias, tumores, imunossuppressores, abandono de estudo.	- Citometria de Fluxo indireta em esferas imobilizadas. - Expressão de integrinas e ligantes de morte celular programada-1 (PD-1)	- Investigação da expressão de integrinas e ligantes PD-L1 em VEs em comparação com controles saudáveis; - Correlação com desfecho clínico e gravidade da sepse.	Concentração média (eventos/uL): - Controles: 8,000 a 10,000; - SIRS (sem sepse): 8,000 a 12,000; - Sepse: valores amplos, com muitos pontos entre 10,000 e 20,000, podendo chegar em 30,000; - Resultado destaca um aumento no número de VEs em pacientes sépticos comparado aos outros grupos.	- A expressão das VEs de integrina β2 e PD-L2 foi significativamente maior em pacientes com sepse comparado a controles, enquanto não teve aumento na expressão de PD-L1; - PD-L1 solúvel estava elevado na sepse, correlacionando-se com maior gravidade e disfunções renais e neurológica; - Estes achados sugerem o envolvimento destes marcadores na patogênese séptica e nas disfunções de múltiplos órgãos.
Real <i>et al.</i> (2018)	Brasil	Observacional do tipo coorte prospectivo	- Choque séptico: 24 (14♂ e 10♀) Idade: 53 anos - Controles: 12 (7♂ e 5♀) Idade: 49,7 anos	Choque séptico: necessidade de suporte vasopressor após ressuscitação volêmica adequada	Voluntários saudáveis, sem comorbidades e pareados na proporção de 2:1 para sexo e idade	Anemia grave (Hb < 7,0 g/dl) ou sangramento ativo; distúrbios plaquetários; medicamentos que agem na função plaquetária; expectativa de vida < 24 horas e pacientes com câncer.	Citometria de fluxo por dispersão lateral CD9 e CD41	- Perfil de miRNA dos exossomos; - Expressão de mRNA relacionada ao estresse oxidativo; - Análise de sobrevivência hospitalar; - Impacto nos processos celulares e vias de sinalização; - Interação exossomo-célula receptora.	- Pacientes sépticos tiveram alterações em 65 miRNAs exossomais; - 35 miRNAs diferencialmente expressos estão associados à sobrevida dos pacientes com sepse; - Aumento de mRNAs relacionados ao metabolismo redox sugerem uma resposta ao estresse oxidativo intensificado durante a sepse.	Exossomos de pacientes com choque séptico podem transportar material genético relacionado a vias patogênicas chave, incluindo resposta inflamatória, estresse oxidativo e regulação do ciclo celular, sugerindo um novo mecanismo para comunicação intercelular durante a sepse.

VESÍCULAS EXTRACELULARES EM PACIENTES SÉPTICOS

<p>Mahida <i>et al.</i> (2022)</p>	<p>Inglaterra</p>	<p>Observacional do tipo coorte retrospectivo e prospectivo</p>	<p>- Sepse com SDRA: 17 (15♂ e 2♀) - Sepse sem SDRA: 14 (11♂ e 3♀) - Esofagectomia SDRA desenvolvida: 4 (4♂) - Não desenvolveu SDRA: 8 (4♂ e 4♀) Idade: 55,1-65,8 anos</p>	<p>Pacientes adultos com sepse, com e sem SDRA, sob ventilação invasiva</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>Citometria de fluxo CD63, CD81 e CD9</p>	<p>- Avaliação da associação entre variantes genéticas específicas e a susceptibilidade dos pacientes com sepse a desenvolver SDRA; - Gravidade da SDRA (taxa de mortalidade e a duração da ventilação mecânica necessária); - Resposta ao tratamento.</p>	<p>- CD14+/CD81+ mais elevados em pacientes com SDRA relacionada à sepse do que sem SDRA (<math>1,23 \times 10^8/\text{mL}</math> vs. <math>6,26 \times 10^7/\text{mL}</math>, <math>P = 0,015</math>). - Pacientes com SDRA que morreram em 30 dias tinham níveis maiores de CD14+/CD81+ que os sobreviventes (<math>3,43 \times 10^8/\text{mL}</math> vs. <math>9,54 \times 10^7/\text{mL}</math>, <math>P = 0,027</math>). - CD66b+/CD63+ correlacionaram-se com IL-8 (positivamente) e eferocitose (negativamente); - Após esofagectomia, pacientes com SDRA tinham menos VEs que os sem SDRA.</p>	<p>- CD14+/CD81+ são mais elevados em pacientes com SDRA relacionada à sepse e estão associados à maior mortalidade. - CD66b+/CD63+ são marcadores de inflamação na SDRA relacionada à sepse. - Em discrepância, pacientes que fizeram esofagectomia e desenvolveram SDRA exibiram números menores de VEs, contrapondo o observado na sepse.</p>
<p>Dakhlallah <i>et al.</i> (2019)</p>	<p>EUA</p>	<p>Observacional do tipo coorte prospectivo</p>	<p>- Saudável: 5 (3♂ e 2♀) - Gravemente doente, não séptico: 10 (8♂ e 2♀) - Sepse: 10 (5♂ e 5♀) - Choque séptico: 13 (5♂ e 8♀)</p>	<p>Diagnosticado com sepse dentro de 24 horas</p>	<p>Pacientes gravemente enfermos e não sépticos</p>	<p>NR</p>	<p>- Citometria de fluxo por dispersão lateral violeta - CD63, CD81, ANXA5, FLOT1, ICAM, AUX, EPCAM e TSG101</p>	<p>Expressão de mRNA de DNMT3A e DNMT3B em relação a DNMT1 em VEs plasmáticas, na sepse, choque séptico e infecção sem sepse.</p>	<p>VEs por mL de plasma por <i>NanoSight</i>: Saudável (<math>1,83E+11</math>); Crítico doente (<math>1,95E+14</math>); Sepse (<math>8,88E+13</math>) e Choque séptico (<math>3,17E+14</math>). Expressão de mRNAs VE-DNMT por mRNAs qPCR: - Saudável: NR - Gravemente doente, não séptico: DNMT1 (0,67), DNMT3A (0,34) e DNMT3B (0,14) - Sepse: DNMT1 (2,88), DNMT3A (2,73) e DNMT3B (1,69) - Choque séptico: DNMT1 (203,28), DNMT3A (168,81) e DNMT3B (112,62)</p>	<p>- Níveis elevados de VEs juntamente com quantidades relativas de mRNAs DNMT, podem ser um novo marcador molecular para distinguir pacientes com choque séptico de pacientes gravemente enfermos com ou sem sepse na admissão na UTI. - Um fator chave parece ser a proporção dos fatores de metilação de novo, DNMT3A e DNMT3B, para o fator de metilação de manutenção, DNMT1, que pode afastar o corpo da homeostase e levar à morte.</p>
<p>Trepesch <i>et al.</i> (2016)</p>	<p>Alemanha</p>	<p>Observacional do tipo coorte prospectivo</p>	<p>- Sobreviventes: 19 (11♂ e 8♀) - Idade: 58,1 anos - Não sobreviventes: 11 (6♂ e 5♀) - Idade: 66,1 anos</p>	<p>Pacientes com pelo menos 2 dos 4 critérios de resposta inflamatória sistêmica junto com uma infecção, conforme diretrizes da ACCP/SCCM</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>- ELISA e ensaio de protrombinase. - FT-<i>apo</i>, FT e FT-VII</p>	<p>- Gravidade da doença pelas concentrações de FT e o escore SAPS II; - Risco de mortalidade; - Falência de múltiplos órgãos.</p>	<p>- Concentração média de FT: pacientes não sobreviventes (<math>325,22 \text{ pg/ml}</math>) e sobreviventes (<math>269,75 \text{ pg/ml}</math>); - Não sobreviventes tiveram maiores concentrações de FT no plasma no 3º dia em comparação com os sobreviventes; - Pacientes com altas quantidades de FT (<math>&gt; 300 \text{ pg/ml}</math>) apresentaram uma relação de risco aumentada para a gravidade da doença.</p>	<p>- A elevação de TF em pacientes sépticos está associada ao aumento do risco de gravidade da doença (SAPS II elevado); - Houve também um risco aumentado de mortalidade e pior progressão para falência de órgãos (SOFA elevado); - A quantificação do total de VEs no plasma, independentemente de sua origem celular, pode ser indicativa do desfecho de pacientes com sepse</p>

VESÍCULAS EXTRACELULARES EM PACIENTES SÉPTICOS

<p>Shin et al. (2023)</p>	<p>Coreia do Sul</p>	<p>Observacional do tipo transversal</p>	<p>- Sepse: 135 (90♂ e 45♀) - Controle saudáveis: 11 (Gênero NR) Idade: 66 anos</p>	<p>Adultos gravemente enfermos (≥ 19 anos) internados em UTI</p>	<p>Saudáveis (≥ 19 anos)</p>	<p>Amostras de sangue com mRNA insuficiente para análise</p>	<p>Citometria de fluxo por dispersão lateral CD63 e CD11b</p>	<p>- Diferenças na expressão de miRNAs; - Previsão da mortalidade intra-hospitalar; - Previsão da mortalidade em 90 dias; - Bioinformática e análise de função dos genes alvo dos miRNAs</p>	<p>- Níveis de proteínas exossômicas isoladas (1mL, 2,5mL e 5mL, respectivamente): 663 (± 500) µg; 1.440 (± 204) e 2.270 (± 182) µg. - Níveis de RNA exossômicos (1mL, 2,5mL e 5mL, respectivamente): 2.446 (± 770) ng; 3.010 (± 780) ng e 5.779 (± 1.020) ng. - 179 miRNAs expressos diferencialmente na sepse; - Oito miRNAs regulados positivamente (miR-223-3p, miR-122-5p, miR-30e-3p, miR-99a-5p, miR-155-5p, miR-125b-5p, miR-378a-3p e miR-150-5p) - 17 miRNAs regulados negativamente (miR-335-5p, hsa-let-7f-5p, miR-301a-3p, miR-331-3p, miR-495-3p, miR-374b-5p, miR-409-3p, miR-18a-5p, miR-133b, miR-28-5p, miR-148b-3p, miR-376c-3p, miR-133a-3p, miR-584-5p, miR-766-3p, miR-22-5p e miR-376c-3p).</p>	<p>- Tendência de diminuição na expressão dos miRNAs conforme a severidade da condição clínica aumenta, do estado de saúde ao choque séptico; - Os quatro principais miRNAs exossômicos regulados negativamente (hsa-let-7f-5p, miR-331-3p miR-301a-3p e miR-335-5p) foram identificados como fatores prognósticos independentes para mortalidade hospitalar em 90 dias entre pacientes com sepse; - Estes quatro microRNAs podem contribuir para a patogênese da sepse através da via de sinalização PI3K-Akt e MAPK.</p>
---------------------------	----------------------	--	---	--	------------------------------	--	---	--	--	--

VESÍCULAS EXTRACELULARES EM PACIENTES SÉPTICOS

Hermann et al. (2020)	Alemanha	Observacional do tipo caso-controle	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PAC: 30</li> <li>Idade: 73 anos</li> <li>- Sepsis: 65</li> <li>Idade: 67 anos</li> <li>- Voluntários saudáveis: 47</li> <li>Idade: 50 anos</li> </ul>	Definições para Sepsis e Choque Séptico (Sepsis-3).	Índice de Comorbidade de Charlson = 0	Falta de consentimento; idade <18 anos; gravidez, doenças infecciosas crônicas; tumor atual ou distúrbios malignos, expectativa de vida <6 meses; imunossupressão ou terapia com esteroides.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>small</i> RNA-seq e RT-qPCR</li> <li>- miR-193a-5p, miR-542-3p e miR-1246</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificação de biomarcadores de microRNAs para PAC e sepsis e sua validação técnica e clínica;</li> <li>- Correlação entre microRNAs e gravidade da doença.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- miR-193a-5p e miR-542-3p com <math>\Delta Cq</math> menor em pacientes com pneumonia comparados a saudáveis (<math>P &lt; 0,001</math>), sem diferenças marcantes na sepsis.</li> <li>- miR-1246 mostraram uma diminuição de indivíduos saudáveis (<math>\Delta Cq = 2,54, 2,00-3,05</math>), para pacientes com PAC (<math>\Delta Cq = 0,41, -0,22-1,68, P &lt; 0,001</math>) para aqueles com sepsis (<math>\Delta Cq = -1,14, -2,10-0,07, P = 0,005</math>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No geral, resultados indicam valores de expressão mais elevados dos respectivos miRNAs com maior gravidade da doença.;</li> <li>- Pacientes com suspeita de PAC podem utilizar como indicadores: miR-193a-5p, miR-miR-542-3p e miR-1246 livres de células;</li> <li>- Aumento no miR-1246 pode sugerir um risco aumentado de desenvolver sepsis.</li> </ul>
Im et al. (2020)	Coreia do Sul	Observacional do tipo coorte prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sepsis: 75 (55♂ e 20♀) - Idade: 65 anos</li> <li>- Choque séptico: 145 (95♂ e 50♀) - Idade: 67 anos</li> <li>- Saudáveis: 20</li> </ul>	Definições para Sepsis e Choque Séptico (Sepsis-3). Adultos gravemente enfermos ( $\geq 19$ anos de idade) internados em UTI médica do Samsung Medical Center	NR	Comprometimento cognitivo; internação para procedimento simples; transferência de outros hospitais; Hb <8 g/dL na admissão; alta dentro de 24 horas após a admissão na UTI.	Elisa CD9	Desfecho primário: mortalidade em 28 dias Desfechos secundários: mortalidade hospitalar.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Níveis medianos de exossomos em pacientes com choque séptico foram 802 <math>\mu\text{g/mL}</math>, mais altos que em controles (204 <math>\mu\text{g/mL}</math>) e outros pacientes (525 <math>\mu\text{g/mL}</math>).</li> <li>- Esses níveis altos estão associados a maior gravidade da doença (SOFA, <math>r = 0,47</math>) e maior mortalidade em 28 dias para níveis acima de 809 <math>\mu\text{g/mL}</math>, com um risco de morte aumentado (HR 1,92) e menor sobrevida em 90 dias.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nível plasmático do exossomo foi significativamente maior em pacientes com choque séptico do que em pacientes com sepsis e voluntários saudáveis, associando também à gravidade da falência de órgãos e preditivo de mortalidade</li> </ul>
Almuntashiri et al. (2022)	EUA	Observacional do tipo coorte retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SDRA: 100 (54♂ e 46♀) - Idade: 50,76 anos</li> <li>- Controle: 20 (5♂ e 15♀) - Idade: 39,25 anos</li> </ul>	Pacientes com infiltrados pulmonares bilaterais consistentes com edema, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ e em ventilação mecânica	NR	Pacientes com evidência clínica de hipertensão atrial esquerda, doença pulmonar crônica, doença hepática crônica, doença neuromuscular e IAM.	Real-time PCR e NTA MV-miR-223, MV-miR-142 e MV-miR-182	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Associação entre os níveis altos de MV-miR-223 e a mortalidade em curto e médio prazo dos pacientes com SDRA;</li> <li>- Dias livres de UTI, ventilador e falência de órgãos;</li> <li>- Correlações com prognósticos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nível mediano de MV-miR-223:</li> <li>- SDRA: 1,649 pg/ml.</li> <li>- Controle: 0,655 pg/ml.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Níveis elevados de MV-miR-223 estão associados à SDRA e maior mortalidade em 30 e 90 dias.</li> <li>- Há relação com desfechos clínicos em 28 dias, podendo ser um biomarcador para inflamação e predição de mortalidade na SDRA.</li> </ul>

VESÍCULAS EXTRACELULARES EM PACIENTES SÉPTICOS

Liu <i>et al.</i> (2023)	China	Observacional do tipo coorte prospectivo	Sepse: 120 (76♂ e 44♀) - Idade: 67,53 anos	Pacientes com sepse internados na UTI do Hospital Dong E de janeiro de dezembro de 2022, idade ≥18 anos e consentimento informado.	NR	Imunossupressos; condições como neutropenia e malignidades hematológicas; tempo desconhecido de início da sepse e pacientes com > 24 horas na UTI no momento do ponto de coleta de dados	NTA MIR497HG, miR-195, miR-497 e PD-L1	- Capacidade dos níveis de miRNAs em SEVs de prever a mortalidade em 28 dias na sepse; - Relação dos níveis de miRNAs com o escore de SOFA; - Análise de curva ROC para predição de mortalidade; - Correlação com SDRA.	- A curva característica de operação do receptor (ROC) foi aplicada para determinar o valor preditivo dos níveis de SVE como preditores prognósticos. - Níveis de SVE MIR497HG, miR-195 e miR-497 poderiam prever a mortalidade em 28 dias de pacientes com sepse.	- MIR497HG e miR-195 foram associados à falência de órgãos (SOFA); - MIR497HG, miR-195, e miR-497 foram associados com a mortalidade em 28 dias em pacientes com sepse; - Marcadores mostraram alterações periódicas com o estado imunológico da sepse, fornecendo um potencial biomarcador de função imunológica e tempo de imunoterapia; - No entanto, PD-L1 não apresentou correlação significativa com SDRA.
Weber <i>et al.</i> (2024)	Alemanha	Observacional do tipo coorte retrospectivo	- Controle: 10 (3♂ e 7♀) - Politrauma: 10 (7♂ e 3♀) - Politrauma + sepse: 10 (6♂ e 4♀)	Diagnóstico de sepse em prontuário (Sepse 3.0); detecção de bactérias no sangue e disfunção de pelo menos um órgão, pacientes traumatizados internados (2016-2020) em um Centro Alemão de Trauma de Nível 1.	Indivíduos saudáveis	NR	- Citometria de fluxo, ELISA e RT-qPCR - miR-1298-5p, miR-1262, miR-125b-5p, miR-92a-3p, miR-93-5p, miR-155-5p e miR-21-5p - CD9, CD63 e CD81	- Mudanças nos níveis de exossomos específicos e sua associação com a sepse; - Análise de miRNAs exossomais; - Concentrações de citocinas e sua relação com inflamação sistêmica; - Correlação com parâmetros clínicos (mortalidade, tempo de internação em UTI e necessidade de ventilação mecânica);	- Pacientes politraumatizados (PT): mostraram concentração de VEs duas vezes maiores (60 partículas/μL) que indivíduos saudáveis (30 partículas/μL) - Pacientes politraumatizados que desenvolveram sepse (PT+Sepsis) apresentaram uma concentração de quatro vezes maior (120 partículas/μL).	- Níveis elevados de VEs estão ligados a piora na falência de órgãos e maior mortalidade em pacientes com sepse grave. - Certas vesículas, como MIR497HG, miR-195, miR-497 e PD-L1, estão relacionadas com a gravidade da falência de órgãos, mortalidade em 28 dias e estado imunológico em pacientes sépticos, podendo servir como biomarcadores para monitorar a função imunológica e guiar a imunoterapia na sepse.
Cointe <i>et al.</i> (2018)	França	Observacional do tipo caso controle	- Controle: NR - Choque séptico: 34 - Idade: 62 anos. Subdivididos em: - Sobreviventes: 21 (13♂ e 8♀) -	Adultos com diagnóstico de choque séptico (diretrizes da Conferência Internacional de Definição	Indivíduos saudáveis, pareados por idade e sexo com os pacientes, coletados conforme	NR	- Citometria de fluxo - CD45, CD11b e CD15	- Capacidade de geração de plasmina; - Associação com a mortalidade em choque séptico em curto e longo prazo. - Relação com a	- Sobreviventes: níveis mais altos de MV-PGC do que controles e não sobreviventes. - A atividade de PAI-1 foi menor em sobreviventes comparada a não sobreviventes na admissão.	- A capacidade de geração de plasmina por microvesículas plasmáticas em pacientes com choque séptico correlaciona-se com melhor sobrevida, sugerindo seu potencial como biomarcadores prognósticos e

VESÍCULAS EXTRACELULARES EM PACIENTES SÉPTICOS

			Idade: 57 anos - Não sobreviventes: 13 (8♂ e 5♀) - Idade: 71 anos	de Sepse), recrutados após admissão na UTI	diretriz atual da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia			patofisiologia e prognóstico da sepse	- Altos níveis de PAI-1, indicativos de sepse, mostraram variações entre amostras. - Choque séptico: não houve correlação significativa entre PAI-1 e MV-PGC.	alvos terapêuticos na resposta fibrinolítica durante a sepse.
Harkless et al. (2023)	EUA	Observacional do tipo coorte prospectivo	- Sepse: 23 (10♂ e 13♀) Controles críticos: 10 (8♂ e 2♀)	Idade de 18 a 65 anos, sem câncer ativo ou cirrose, diagnosticados com sepse dentro de 24 horas	Pacientes críticos, não sépticos na UTI, requerendo intubação, mas sem infecção ou sinais de inflamação sistêmica.	NR		- Centrifugação diferencial de alta velocidade. - CD14, mRNA	Mortalidade, função renal e pH de admissão.  No 1º dia da doença - Pacientes de controle: aumento no total de MVs em comparação com pacientes com sepse ( $1,4 \times 10^{11} \times 7,6 \times 10^{10}$ partículas/mL, $P = 0,007$ ). - As diferenças no total de VEs não foram estatisticamente diferentes no dia 3 ( $1,1 \times 10^{11} \times 7,3 \times 10^{10}$ partículas/mL, $P = 0,09$ ) ou no dia 5 ( $9,8 \times 10^{10} \times 6,7 \times 10^{10}$ , $P = 0,09$ ).	Pacientes com sepse produziram VEs contendo quantidades significativas de proteína DNMT, e esta é ativa e pode ser transferida para células receptoras.
Plaschke et al. (2023)	Alemanha	Observacional do tipo coorte transversal	- SAD: 11 (8♂ e 3♀) Idade: 74,9 anos - Não SAD: 11 (8♂ e 3♀) Idade: 67,1 anos	Consentimento dos pacientes da UTI (com idade de admissão >18 anos)	NR	Cuidados paliativos; AVC; Demência ou Doença de Parkinson		- Incidência de delirium; - Análise das propriedades físicas e biomarcadores das VEs entre pacientes com e sem delírio; - Correlação dos achados com outros estágios clínicos (duração da estadia na UTI, necessidade de ventilação mecânica e mortalidade).	- Foram identificadas 592 proteínas nas VEs, com cinco mostrando expressão diferencial significativa. - Paraoxonase-1 (PON1), que atua na detoxificação, estava elevada em pacientes com SAD - Trombospondina 1 (THBS1) e Fibrinogênio (FGG) indicaram alterações na coagulação. - Houve redução de marcadores imunológicos (IgHV3 e C1QC) - Amiloide sérica 1 (SAA1) e a Proteína C reativa (PCR) sugerem que as VEs podem afetar adversamente a função cerebral.	- A carga proteômica dos VEs pode contribuir para a patogênese do delirium séptico. - VEs poderiam estar carregando e transmitindo mediadores inflamatórios ou outras substâncias bioativas que afetam a função cerebral, levando ao desenvolvimento de delirium. - VEs derivados do plasma podem ser considerados uma fonte nova e rica de potenciais biomarcadores de doenças.

♀: Sexo Feminino / ♂: Sexo Masculino / ACCP/SCCM: Conferência de Consenso da *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine* / AVC: Acidente Vascular Cerebral / CIS: Cardiomiopatia Induzida por Sepse / ELISA: Ensaio de Imunoabsorção Enzimática / FT: Fator Tecidual / Hb: Hemoglobina / IAM: Infarto Agudo do Miocárdio / LVEs: Vesículas Extracelulares Grandes / MV-PGC: Microvesículas com Capacidade de Geração de Plasmina / NR: Nenhum Resultado no Artigo / NTA: Análise de Rastreamento de Nanopartículas / PAC: Pneumonia Adquirida na Comunidade / PAI-1: Inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 / PaO2/FiO: Pressão Parcial De Oxigênio Por Fração De Oxigênio Inspirado / PD-1: Ligantes de Morte Celular Programada-1 / PVEs: Vesículas Extracelulares Derivadas De Plaquetas / real-time PCR: Reação Em Cadeia Da Polimerase Em Tempo Real / SAPS II: Sistema De Classificação De Gravidade Da Doença II / SDR: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo / SNC: Sistema Nervoso Central / SOFA: Avaliação Sequencial De Falência De Órgãos / SVEs: Vesículas Extracelulares Pequenas / UTI: Unidade de Terapia Intensiva / VEs: Vesículas Extracelulares.

VESÍCULAS EXTRACELULARES EM PACIENTES SÉPTICOS

**Tabela 2** – Risco de viés pela Escala de Newcastle-Ottawa para estudos de coorte.

	Autor/Ano	Seleção				Comparabilidade A e B Comparabilidade da coorte baseada no desfecho ou análise	Desfecho			Total
		1 Representatividade da coorte exposta	2 Seleção da coorte não exposta	3 Determinação da exposição	4 Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo		1 Determinação do desfecho	2 Seguimento longo o suficiente para a ocorrência dos desfechos	3 Adequação do seguimento das coortes	
1	Zhu et al. (2024)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
2	Monnamorn et al. (2021)	*	*	*	*	*	*	*	*	8
3	Ye et al. (2023)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
4	Li et al. (2023)	*	*	*	*	*	*	*	*	8
5	Sachetto et. al (2023)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
6	Real et al. (2018)	*	*	*	*	*	*	*	*	8
7	Mahida et al. (2022)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
8	Dakhlallah et al. (2019)	*	*	*	*	*	*	*	*	8
9	Trepesch et al. (2016)	*	*	*	*	*	*	*	*	8
10	Im et al. (2020)	*	-	*	*	**	*	*	-	7

VESÍCULAS EXTRACELULARES EM PACIENTES SÉPTICOS

11	Almuntashiri et al. (2022)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
12	Liu et al. (2023)	*	-	-	*	-	*	*	-	4
13	Weber et al. (2024)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
14	Harkless et al. (2023)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
15	Plaschke et al. (2023)	*	*	*	*	*	*	*	*	8

Escala de estudos coorte: **Seleção: 1) Representatividade da coorte exposta:** Verdadeiramente, representativa da média na comunidade\*; b) Um pouco representativa da média na comunidade\*; c) Grupo selecionado de usuários; d) Não há descrição de derivação da coorte. **2) Seleção da coorte não exposta:** a) Selecionada da mesma comunidade que a coorte exposta\*; b) Selecionada a partir de uma fonte diferente; c) Não há descrição de derivação da coorte não exposta; **3) Determinação da exposição:** a) Registro seguro\*; b) Entrevistas estruturadas\*; c) Autorrelato escrito; d) Sem descrição. **4) Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo:** a) Sim\*; b) Não. **Comparabilidade: 1) Comparabilidade da coorte baseada no desfecho ou análise:** a) Controles do estudo\*; b) Controle do estudo para qualquer fator adicional\*. **Desfecho:** a) Avaliação cega independente\*; b) Vinculação de registros\*; c) Autorrelato; d) Sem descrição. **2) O seguimento foi longo o suficiente para a ocorrência dos desfechos?** a) Sim\*; b) Não. **3) Adequação do seguimento das coortes:** a) Seguimento completo – todos os indivíduos considerados\*; b) Perdas de seguimento com improvável introdução de viés – pequeno número perdido\*; c) Taxa de seguimento menor e sem descrição das perdas; d) Nenhuma declaração.

**Tabela 3** – Risco de viés pela Escala de Newcastle-Ottawa para estudos caso-controlle.

	Autor/Ano	Seleção				Comparabilidade	Exposição			Total
		1 A definição de caso é adequada?	2 Representatividade dos casos	3 Seleção dos controles	4 Definição dos controles		1 Determinação da exposição	2 Mesmo método de determinação para casos e controles	3 Taxa de não resposta	
1	Kawamoto et al. (2019)	*	*	-	*	**	*	*	*	8
2	Hermann et al. (2020)	*	*	*	*	*	*	*	-	7
3	Cointe et al. (2018)	*	*	*	*	**	*	*	-	7

Escala de estudos caso-controlle: **Seleção: 1) A definição de caso é adequada?** a) Sim, com validação independente\*; b) Sim, por exemplo, vinculação de registros\* ou baseada em autorrelato; c) Sem descrição; **2) Representatividade dos casos:** a) Série de casos consecutiva ou obviamente representativa\*; b) Potencial para vieses de seleção ou não declarado; **3) Seleção dos controles:** a) Controles provenientes da comunidade\*; b) Controles provenientes do hospital; c) Sem descrição; **4) Definição dos controles:** a) Sem história de doença (desfecho)\*; b) Sem descrição da fonte; **Comparabilidade: 1) Comparabilidade de casos e controles baseados no desenho ou na análise:** a) Controles do estudo\*; b) Controles do estudo para qualquer fator adicional\*; **Exposição: 1) Determinação da exposição:** a) Registro seguro\*; b) Entrevista estruturada, onde o status caso/controlle é cego/mascarado\*; c) Entrevista aberta para o status caso/controlle; d) Autorrelato escrito ou registro médico apenas; e) Sem descrição; **2) Mesmo método de determinação para casos e controles:** a) Sim\*; b) Não; **3) Taxa de não resposta:** a) Mesma taxa para ambos os grupos\*; b) Não respondedores descritos; c) Taxa diferente e sem designação.

**Tabela 4** - Risco de viés pela Escala de Newcastle-Ottawa adaptada para estudo transversal.

	<b>Autor/Ano</b>	<b>Seleção</b>				<b>Comparabilidade</b>	<b>Resultado</b>		<b>Total</b>
		1 Representatividade da amostra	2 Tamanho da amostra	3 Não respondentes	4 Ferramenta de medição validada	Os sujeitos em diferentes grupos de resultado são comparáveis, com base no design do estudo ou análise. Fatores de confusão são controlados.	1 <b>Avaliação do resultado</b>	2 <b>Teste estatístico</b>	
<b>1</b>	Shin et al. (2023)	*	*	-	**	**	**	*	9

Escala de estudo transversal: **Seleção:** 1) Representatividade da amostra: a) Verdadeiramente representativa da média na população-alvo\*; b) Algo representativa da média na população-alvo\*; c) Grupo selecionado de usuários; d) Nenhuma descrição da estratégia de amostragem. 2) Tamanho da amostra: a) Justificado e satisfatório\*; b) Não justificado. 3) Não respondentes: a) Comparabilidade entre características dos respondentes e não respondentes é estabelecida, e a taxa de resposta é satisfatória\*; b) A taxa de resposta é insatisfatória ou a comparabilidade entre respondentes e não respondentes é insatisfatória; c) Nenhuma descrição da taxa de resposta ou das características dos respondentes e não respondentes. 4) Verificação da exposição (fator de risco): a) Ferramenta de medição validada\*\*; b) Ferramenta de medição não validada, mas a ferramenta está disponível ou descrita\*; c) Nenhuma descrição da ferramenta de medição. **Comparabilidade:** 1) Os sujeitos em diferentes grupos de resultado são comparáveis, com base no design do estudo ou análise. Fatores de confusão são controlados: a) O estudo controla o fator mais importante\*; b) O estudo controla qualquer fator adicional\*. **Resultado:** 1) Avaliação do resultado: a) Avaliação independente cega\*\*; b) Vinculação de registros\*\*; c) Autorrelato\*; d) Nenhuma descrição. 2) Teste estatístico: a) O teste estatístico usado para analisar os dados é claramente descrito e apropriado, e a medida da associação é apresentada, incluindo intervalos de confiança e o nível de probabilidade (valor p)\*; b) O teste estatístico não é apropriado, não descrito ou incompleto.

## VESÍCULAS EXTRACELULARES EM PACIENTES SÉPTICOS