

Joana Silvestre<sup>1,2</sup>, Luis Coelho<sup>1,2</sup>, João Gonçalves Pereira<sup>1,2</sup>, Vítor Mendes<sup>1</sup>, Camila Tapadinhas<sup>1</sup>, Pedro Póvoa<sup>1,2</sup>

# suPAR na avaliação do prognóstico após permanência na unidade de terapia intensiva: um estudo piloto

*suPAR in the assessment of post intensive care unit prognosis: a pilot study*

1. Unidade de Terapia Intensiva Polivalente, Hospital São Francisco Xavier, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental - Lisboa, Portugal.  
2. Centro de Estudos de Doenças Crônicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa - Lisboa, Portugal.

## RESUMO

**Objetivo:** Determinar o desempenho da dosagem do receptor ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel quando da alta da unidade de terapia intensiva para predição da mortalidade após permanência na mesma unidade.

**Métodos:** Durante 24 meses conduziu-se um estudo prospectivo observacional de coorte em uma unidade de terapia intensiva polivalente de oito leitos. Colheram-se os seguintes dados: APACHE II, SOFA, níveis de proteína C-reativa e receptor ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel, além de contagem de leucócitos no dia da alta da unidade de terapia intensiva, em pacientes que sobreviveram à permanência na unidade de terapia intensiva.

**Resultados:** Durante este período, incluíram-se no estudo 202 pacientes; 29 (18,6%) morreram após alta da unidade de terapia intensiva. Os não sobreviventes eram mais idosos e tinham enfermidades mais graves quando admitidos à unidade de terapia intensiva, com escores de severidade mais elevados, e necessitaram de vasopressores por mais tempo do que os que sobreviveram. As áreas

sob a curva Característica de Operação do Receptor para SOFA, APACHE II, proteína C-reativa, contagem de leucócitos e receptor ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel, no momento da alta da unidade de terapia intensiva, avaliadas como marcadores de prognóstico de morte hospitalar, foram, respectivamente, 0,78 (IC95% 0,70 - 0,86); 0,70 (IC95% 0,61 - 0,79); 0,54 (IC95% 0,42 - 0,65); 0,48 (IC95% 0,36 - 0,58); 0,68 (IC95% 0,58 - 0,78). O SOFA associou-se de forma independente com risco mais elevado de morte no hospital (OR 1,673; IC95% 1,252 - 2,234), assim como para mortalidade após 28 dias (OR 1,861; IC95% 1,856 - 2,555) e mortalidade após 90 dias (OR 1,584; IC95% 1,241 - 2,022).

**Conclusão:** A dosagem do receptor ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel na alta unidade de terapia intensiva teve um valor prognóstico fraco de mortalidade após a permanência nesta unidade.

**Descritores:** Receptores de ativador de plasminogênio tipo uroquinase; Proteína C-reativa; Biomarcadores; Prognóstico

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 3 de fevereiro de 2018  
Aceito em 4 de julho de 2018

### Autor correspondente:

Joana Silvestre  
Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente  
Hospital de São Francisco Xavier  
Centro Hospitalar Lisboa Ocidental  
Estrada do Forte do Alto do Duque, 1449-005  
Lisboa, Portugal  
E-mail: joanapsilvestre@gmail.com

**Editor responsável:** Jorge Ibrain Figueira Salluh

DOI 10.5935/0103-507X.20180062

## INTRODUÇÃO

Estima-se a ocorrência de óbito hospitalar após alta da unidade de terapia intensiva (UTI) entre 5% e 27% dos pacientes, e cerca de 10% dos pacientes necessitam ser readmitidos à UTI.<sup>(1-4)</sup> Apesar das melhoras alcançadas em termos da qualidade do tratamento na UTI e da disseminada utilização de unidades semi-intensivas nas décadas recentes, um número significativo de pacientes ainda morre no hospital após alta bem-sucedida da UTI.<sup>(5)</sup> Assim, é necessário



que se faça uma avaliação adequada para detectar os pacientes em risco elevado de desfechos desfavoráveis.

Desenvolveram-se diversas ferramentas, como o *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II),<sup>(6)</sup> os modelos de probabilidade de mortalidade,<sup>(7)</sup> o *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II)<sup>(8)</sup> e, mais recentemente, o SAPS 3,<sup>(9)</sup> dentre outras. Quase todos os escores de severidade utilizam um grupo de variáveis demográficas, clínicas e fisiológicas do primeiro dia de permanência na UTI para calcular o escore de um paciente individualmente, com a respectiva previsão de mortalidade no hospital. Em geral, utilizam-se os escores de severidade mencionados para monitorar o desempenho de uma única UTI e ajustar os índices de mortalidade entre diferentes UTIs, segundo suas mesclas de casos, auxiliando nas tomadas de decisão referentes a alocação de recursos.<sup>(10)</sup> Os modelos atualmente disponíveis não são úteis e não foram delineados e nem validados para o controle de pacientes individuais.<sup>(11,12)</sup> Tais escores também não foram projetados para a avaliação do prognóstico após a alta da UTI.<sup>(2,7,13-16)</sup>

Alguns autores defendem que a condição pró- ou anti-inflamatória do paciente poderia ser considerada potencial fator de risco no momento da alta da UTI.<sup>(17,18)</sup> Alguns biomarcadores, como proteína C-reativa (PCR), procalcitonina (PCT) e lactato, foram estudados com relação ao desfecho hospitalar e da UTI, obtendo-se resultados conflitantes.<sup>(19-21)</sup>

Níveis sistêmicos do receptor ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel (suPAR), uma proteína derivada da clivagem e da liberação por neutrófilos, linfócitos, células endoteliais e células malignas, foi recentemente reconhecido como potencial biomarcador prognóstico de doença infecciosa.<sup>(22)</sup> Conduziram-se diversos estudos com suPAR, cuja maioria se focalizou na capacidade de prever sepse e mortalidade em pacientes com bacteremia, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, sepse e choque séptico.<sup>(23-26)</sup> Identificou-se que os níveis sistêmicos de suPAR se encontram significativamente mais elevados em pacientes críticos com desfecho desfavorável.<sup>(27)</sup> O papel do suPAR como marcador prognóstico de mortalidade hospitalar após alta da UTI ainda não foi avaliado. Os níveis sistêmicos de suPAR permanecem elevados por um tempo prolongado após a recuperação clínica e só declinam após algumas semanas.<sup>(28)</sup> Assim, o uso das dosagens de suPAR parece ser um marcador prognóstico promissor em pacientes críticos.

O objetivo de nosso estudo foi determinar o valor preditivo das dosagens de suPAR na avaliação do desfecho mortalidade hospitalar em pacientes que receberam alta vivos da UTI.

## MÉTODOS

Conduzimos um estudo observacional prospectivo, em um único centro, durante um período de 24 meses (entre junho de 2011 e junho de 2013) na UTI do Hospital de São Francisco Xavier, em Lisboa, Portugal. Trata-se de uma UTI multidisciplinar com oito leitos.

O Comitê de Ética local aprovou o delineamento do estudo. Antes da inclusão no ensaio, obteve-se a assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de todos os pacientes ou seus representantes legais.

Incluíram-se todos os pacientes que receberam alta vivos da UTI, exceto os com menos de 18 anos, transferidos para outra UTI ou com ordem de não ressuscitar. Os pacientes foram seguidos até o óbito no hospital ou a alta hospitalar.

Analisou-se também a sobrevivência dos pacientes aos 28 e aos 90 dias após alta da UTI.

Os dados colhidos incluíram o diagnóstico de admissão e a história clínica progressiva; os sinais vitais foram avaliados a cada hora, registrando-se os valores extremos diários. Procedeu-se ao cálculo do APACHE II 24 horas após a admissão à UTI. Os níveis de PCR e a contagem de leucócitos (CL) foram medidos na admissão, e, então, diariamente, até a alta; os níveis de suPAR e o SOFA foram obtidos por ocasião da alta da UTI.

A avaliação da PCR foi conduzida por um método imunoturbidimétrico (Tina-quant CRP; Roche Diagnostics, Mannheim, Alemanha).

Os níveis de suPAR foram medidos por meio de uma amostra de sangue venoso colhida em um tubo com EDTA, centrifugado e congelado a  $-80^{\circ}\text{C}$ . As mensurações foram realizadas em duplicata por meio de ensaio de imunoabsorção enzimática (suPARnostic<sup>®</sup>, ViroGates, Lyngby, Dinamarca), conforme as instruções do fabricante. O limite inferior de detecção foi de 1,1ng/mL.

Conduziu-se análise de subgrupo em pacientes com diagnóstico de sepse. A condição de sepse foi definida segundo o consenso internacional de 2001.<sup>(29)</sup>

## Análise estatística

Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão (DP). As variáveis categóricas são apresentadas como taxas ou porcentagens. As comparações das variáveis paramétricas entre os grupos foram conduzidas com teste *t* de Student não pareado, e as variáveis não paramétricas foram comparadas entre os grupos por meio de teste de Mann-Whitney.

Para comparação do valor preditivo dos biomarcadores e escores de severidade, construíram-se curvas

Características de Operação do Receptor (COR), determinando-se a área sob a curva (ASC). Aplicou-se o teste de DeLong para determinar a significância estatística das diferenças entre ASCs.

A variável de desfecho primário foi a mortalidade pós-UTI.

Para estudar o efeito de biomarcadores e do SOFA na mortalidade, utilizamos regressão logística. Calcularam-se a *odds ratio* (OR) não ajustada e seu intervalo de confiança de 95% (IC95%) para cada variável.

O nível de significância estatística foi estabelecido como 0,05, e todos os testes foram bicaudais. Para todas as análises estatísticas, utilizamos o pacote estatístico *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 19.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EUA).

## RESULTADOS

Incluíram-se 202 pacientes (112 mulheres), com média de idade de  $65,3 \pm 16,3$  anos, e APACHE II de  $22,0 \pm 9,0$ . A taxa de mortalidade pós-UTI foi de 14,6%. A taxa de readmissão hospitalar foi de 38,4%.

Os pacientes que não sobreviveram eram mais idosos e estavam mais gravemente enfermos, com escores de

severidade mais elevados e maior necessidade de utilizar vasopressores. Não conseguimos identificar diferenças significantes em termos de diagnóstico de admissão entre os grupos. Apresentamos as características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos na tabela 1.

Aqueles que não sobreviveram após a alta se encontravam mais gravemente enfermos, tinham SOFA mais alto ( $p < 0,001$ ) e níveis mais altos de suPAR ( $p = 0,003$ ). Os demais biomarcadores (PCR e CL) foram similares entre os grupos (Tabela 2).

Dentre as variáveis prognósticas avaliadas, APACHE II (ASC 0,70) e SOFA (ASC 0,78) tiveram melhor desempenho como preditores de mortalidade pós-UTI. A curva COR para suPAR forneceu ASC de 0,68 ( $p = 0,002$ ), mais elevada do que a ASC para PCR (ASC 0,54) e CL (ASC 0,48).

A combinação dos níveis de suPAR com APACHE e SOFA incrementou a capacidade preditiva (Tabela 3). Apesar da melhora na predição de mortalidade, esta associação não atingiu sensibilidade e especificidade combinada acima de 80%.

Conduziu-se análise de regressão logística multivariada tendo como variável dependente a mortalidade hospitalar

**Tabela 1** - Características basais dos pacientes

	Todos (N = 202)	Sobreviventes (N = 173)	Não sobreviventes (N = 29)	Valores de p
Idade (anos)	$65,6 \pm 16,3$	$64,3 \pm 16,6$	$73,7 \pm 12,2$	0,004
Sexo (M/F)	90/112	77/96	13/16	NS
APACHE II	$22,0 \pm 9,0$	$21,2 \pm 8,7$	$26,9 \pm 9,0$	0,002
Diagnóstico de admissão				NS
Respiratório	81	67	14	
Cardiovascular	33	25	8	
Renal	16	13	6	
Neurológico	15	14	1	
Gastroenterológico	10	9	1	
Cirúrgico	9	8	1	
Trauma	6	6	0	
Metabólico	5	0	0	
Outros	27	26	1	
Tempo de permanência na UTI (dias)	$8,8 \pm 22,4$	$8,7 \pm 24,4$	$9,7 \pm 8,8$	NS
Tempo de permanência no hospital (dias)	$32,1 \pm 35,3$	$29,8 \pm 35,7$	$38,8 \pm 32,5$	NS
Sepse	97 (48,0)	82 (47,4)	15 (51,7)	NS
Ventilação mecânica (dias)	$3,2 \pm 6,0$	$2,9 \pm 5,8$	$4,9 \pm 7,8$	NS
Terapia de substituição renal (dias)	$1,4 \pm 3,3$	$1,2 \pm 3,0$	$2,8 \pm 4,8$	NS
Vasopressor (dias)	$1,1 \pm 1,9$	$0,9 \pm 1,5$	$2,3 \pm 3,4$	< 0,001

M/F - masculino/feminino; APACHE - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; NS - não significante; UTI - unidade de terapia intensiva. Valor de p para a comparação entre sobreviventes e não sobreviventes. Resultados expressos por média  $\pm$  desvio padrão, n, ou número (%).

**Tabela 2** - Níveis de biomarcadores e *Sequential Organ Failure Assessment* no momento da alta da unidade de terapia intensiva

	<b>Todos (N = 202)</b>	<b>Sobreviventes (N = 173)</b>	<b>Não sobreviventes (N = 29)</b>	<b>Valores de p</b>
suPAR (ng/mL)	7,7 ± 4,3	7,4 ± 4,1	9,9 ± 4,8	0,003
PCR (mg/dL)	7,1 ± 6,0	7,1 ± 6,1	7,3 ± 5,1	NS
CL (x1.000/mL)	10,5 ± 4,9	10,6 ± 5,0	9,9 ± 4,0	NS
SOFA	2,7 ± 1,7	2,4 ± 1,6	4,1 ± 1,3	< 0,001

suPAR – receptor ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel; PCR – proteína C-reativa; NS – não significante; CL – contagem de leucócitos; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*. Resultados são expressos por média ± desvio padrão.

**Tabela 3** - Análise da curva Característica de Operação do Receptor, que mostra o poder prognóstico dos biomarcadores e dos escores de severidade na predição da mortalidade

<b>Valor índice</b>	<b>ASC</b>	<b>IC95%</b>	<b>Valor de p</b>
suPAR	0,685	0,586 - 0,785	0,002
PCR	0,536	0,423 - 0,649	0,538
CL	0,476	0,365 - 0,586	0,679
APACHE II	0,699	0,606 - 0,793	0,001
SOFA	0,780	0,702 - 0,850	0,000
suPAR + APACHE II	0,721	0,630 - 0,812	0,045
suPAR + SOFA	0,803	0,734 - 0,872	0,000

ASC - área sob a curva; IC95% - intervalo de confiança de 95%; suPAR - receptor ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel; PCR - proteína C-reativa; CL - contagem de leucócitos; APACHE - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*. A discriminação é apresentada como área sob a curva com intervalos de confiança de 95%. Aplicou-se o teste de DeLong para determinar a significância estatística da diferença entre as áreas sob a curva. As áreas sob a curva de diferentes variáveis foram comparadas com a áreas sob a curva do *Sequential Organ Failure Assessment*.

pós-UTI. Foram incluídos, neste modelo, cinco diferentes variáveis: APACHE II, SOFA, PCR, suPAR e CL (Tabela 4). O SOFA associou-se de forma independente com maior risco de mortalidade hospitalar (OR 1,673; IC95% 1,252 - 2,234), mortalidade aos 28 dias (OR 1,861; IC95%CI 1,856 - 2,555) e mortalidade aos 90 dias (OR 1,584; IC95% 1,241 - 2,022).

Em 101 pacientes (50%), a sepse estava documentada. A presença de sepse não influenciou no desfecho pós-UTI, com taxas de mortalidade similares entre pacientes sépticos e não sépticos. Apenas o SOFA se associou com desfecho desfavorável, com maior risco de mortalidade hospitalar (OR 1,876; IC95% 1,238 - 2,842) (Tabela 5).

## DISCUSSÃO

Neste estudo observacional prospectivo, avaliamos o desempenho dos níveis de suPAR no momento da alta da UTI para prever a mortalidade pós-UTI. Nossos dados demonstraram que, quando da alta da UTI, os níveis de suPAR foram mais elevados naqueles que não sobreviveram. Além disto, sua precisão para avaliar o risco de mortalidade pós-UTI foi mais baixa do que os atuais escores

**Tabela 4** - *Odds ratios* e limites dos intervalos de confiança dos biomarcadores e dos escores clínicos no momento da alta, e após 28 e 90 dias da alta da unidade de terapia intensiva

<b>Variável índice</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>	<b>Valor de p</b>
suPAR	1,060	0,965 - 1,165	0,233
PCR	0,980	0,906 - 1,065	0,639
CL	1,000	1,000 - 1,000	0,336
APACHE II	1,036	0,991 - 1,085	0,128
SOFA	1,673	1,252 - 2,334	< 0,001
suPAR*	0,987	0,887 - 1,098	0,786
PCR*	0,906	0,815 - 1,006	0,735
CL*	1,000	1,000 - 1,000	0,023
APACHE II*	1,008	0,959 - 1,059	0,519
SOFA*	1,861	1,356 - 2,555	< 0,001
suPAR†	0,988	0,905 - 1,079	0,786
PCR†	0,988	0,921 - 1,060	0,735
CL†	1,000	1,000 - 1,000	0,023
APACHE II†	1,014	0,972 - 1,058	0,519
SOFA†	1,584	1,241 - 2,022	< 0,001

OR - *odds ratio*; IC95% - intervalo de confiança de 95%; suPAR - receptor ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel; PCR - proteína C-reativa; CL - contagem de leucócitos; APACHE - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*. \* Mortalidade 28 dias após a alta da unidade de terapia intensiva; † mortalidade 90 dias após a alta da unidade de terapia intensiva.

**Tabela 5** - *Odds ratios* e limites dos intervalos de confiança dos biomarcadores e dos escores clínicos no momento da alta da unidade de terapia intensiva em pacientes sépticos

<b>Variável índice</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>	<b>Valor de p</b>
suPAR	1,112	0,977 - 1,265	0,109
PCR	0,956	0,862 - 1,073	0,397
CL	1,000	1,000 - 1,000	0,333
APACHE II	1,018	0,965 - 1,085	0,513
SOFA	1,876	1,238 - 2,842	0,003

OR - *odds ratio*; IC95% - intervalo de confiança de 95%; suPAR - receptor ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel; PCR - proteína C-reativa; CL - contagem de leucócitos; APACHE - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*.

de severidade, e sua combinação com esses escores só melhorou levemente a capacidade destes para prever mortalidade pós-UTI.

Alguns autores defendem que a mortalidade pós-UTI poderia estar relacionada à persistência da resposta inflamatória, com disfunção endotelial e anormalidades micro-circulatórias presentes nos não sobreviventes com níveis mais elevados de biomarcadores.<sup>(30)</sup>

Propuseram-se diferentes potenciais biomarcadores para formulação do prognóstico. As concentrações de PCR foram extensamente utilizadas e se correlacionam com disfunção de órgãos em curso, mortalidade na UTI e também probabilidade de carga bacteriana.<sup>(31-33)</sup> Este biomarcador é rotineiramente medido na UTI e tem as vantagens de simplicidade, reprodutibilidade e rapidez.<sup>(31,34)</sup>

Os níveis de proteína C-reativa foram estudados como biomarcadores prognósticos para mortalidade hospitalar e readmissão após alta da UTI.<sup>(17,18,20)</sup> Como os resultados são aparentemente conflitantes, não existe um ponto de vista evidente no que se refere à possibilidade de utilizar os níveis séricos de PCR, assim como de outros marcadores, para prognóstico pós-UTI.<sup>(19,20,30)</sup>

Recentemente, identificou-se que níveis mais elevados de suPAR e de proadrenomedulina (proADM), quando da admissão à UTI, parecem se correlacionar com mortalidade hospitalar em pacientes sépticos.<sup>(35)</sup> Semelhantemente aos nossos dados, nesse estudo a precisão prognóstica observada foi significativamente melhor para os escores de severidade do que para qualquer dos biomarcadores analisados. A melhor ASC para predição de mortalidade hospitalar foi com APACHE (0,82) e SOFA (0,75). A curva COR para suPAR forneceu ASC de 0,67, mais alta do que com proADM (0,62), PCR (0,50) e PCT (0,44). A combinação dos escores de severidade e cada um dos biomarcadores não forneceu ASCs melhores.

Mais recentemente, Jalkanen et al. estudaram pacientes críticos não cirúrgicos e identificaram que concentrações baixas de suPAR eram preditivas de sobrevivência.<sup>(36)</sup> Contudo, neste estudo, nem biomarcadores clássicos nem escores de severidade foram comparados na avaliação do risco de mortalidade.

Nosso estudo avaliou os níveis de suPAR quando da alta da UTI. As características biológicas do suPAR, que só é ligeiramente influenciado por alterações circadianas

e permanece estável na circulação sistêmica dentro dos primeiros dias da evolução da sepse, podem explicar sua superioridade em relação a outros biomarcadores, como PCR e PCT.<sup>(27)</sup>

Entretanto, apesar de os níveis de suPAR serem mais altos nos pacientes não sobreviventes, estes não puderam ser associados com maior risco de óbito, quer isoladamente ou em combinação com escores de severidade. Além disso, os níveis de suPAR não mostraram qualquer correlação com mortalidade pós-UTI em pacientes sépticos.

Identificamos que, para prever a mortalidade hospitalar, uma única determinação do nível de suPAR quando da alta da UTI é uma ferramenta melhor que o nível de PCR. No entanto, a precisão prognóstica foi significativamente melhor com APACHE II e SOFA do que com qualquer dos biomarcadores analisados. A combinação de biomarcadores com esses escores de severidade melhorou apenas ligeiramente sua precisão prognóstica. Assim como outros biomarcadores, o nível de suPAR isoladamente não é suficientemente forte para servir como preditor para tomada de decisões clínicas.

## CONCLUSÃO

No presente estudo comparamos sistemas de escore de severidade e biomarcadores para predição de mortalidade em pacientes que receberam alta vivos da unidade de terapia intensiva. Apesar de os níveis de suPAR demonstrarem desempenho ligeiramente melhor do que biomarcadores comuns, inclusive proteína C-reativa, eles não mostraram desempenho melhor que o dos escores de severidade. O nível de suPAR, quando da alta da unidade de terapia intensiva, mostrou-se preditor fraco para prognóstico após unidade de terapia intensiva.

## AGRADECIMENTOS

A ViroGates A/S, Dinamarca, forneceu gratuitamente os kits de ELISA para mensuração de suPAR. A empresa não teve qualquer influência no delineamento do ensaio, seus resultados e nem na decisão de publicar os resultados.

A Ana Ramos Dias e Luis Rodrigues, por sua colaboração nas mensurações laboratoriais.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the performance of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor upon intensive care unit discharge to predict post intensive care unit mortality.

**Methods:** A prospective observational cohort study was conducted during a 24-month period in an 8-bed polyvalent intensive care unit. APACHE II, SOFA, C-reactive protein, white cell count and soluble urokinase-type plasminogen activator receptor on the day of intensive care unit discharge were collected from patients who survived intensive care unit admission.

**Results:** Two hundred and two patients were included in this study, 29 patients (18.6%) of whom died after intensive care unit discharge. Nonsurvivors were older and more seriously ill upon intensive care unit admission with higher severity scores, and nonsurvivors required extended use of vasopressors

than did survivors. The area under the receiver operating characteristics curves of SOFA, APACHE II, C-reactive protein, white cell count, and soluble urokinase-type plasminogen activator receptor at intensive care unit discharge as prognostic markers of hospital death were 0.78 (95%CI 0.70 - 0.86); 0.70 (95%CI 0.61 - 0.79); 0.54 (95%CI 0.42 - 0.65); 0.48 (95%CI 0.36 - 0.58); and 0.68 (95%CI 0.58 - 0.78), respectively. SOFA was independently associated with a higher risk of in-hospital mortality (OR 1.673; 95%CI 1.252 - 2.234), 28-day mortality (OR 1.861; 95%CI 1.856 - 2.555) and 90-day mortality (OR 1.584; 95%CI 1.241 - 2.022).

**Conclusion:** At intensive care unit discharge, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a poor predictor of post intensive care unit prognosis.

**Keywords:** Receptors, urokinase plasminogen activator; C-reactive protein; Biomarkers; Prognosis

## REFERÊNCIAS

- Rosenberg AL, Watts C. Patients readmitted to ICUs: a systematic review of risk factors and outcomes. *Chest*. 2000;118(2):492-502.
- Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med*. 1999;25(7):686-96.
- Williams TA, Dobb GJ, Finn JC, Webb SA. Long-term survival from intensive care: a review. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1306-15.
- Brinkman S, de Jonge E, Abu-Hanna A, Arbous MS, de Lange DW, de Keizer NF. Mortality after hospital discharge in ICU patients. *Crit Care Med*. 2013;41(5):1229-36.
- Makris N, Dulhunty JM, Paratz JD, Bandeshe H, Gowardman JR. Unplanned early readmission to the intensive care unit: a case-control study of patient, intensive care and ward-related factors. *Anaesth Intensive Care*. 2010;38(4):723-31.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
- Lemeshow S, Le Gall JR. Modeling the severity of illness of ICU patients. A systems update. *JAMA*. 1994;272(13):1049-55.
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270(24):2957-63. Erratum in: *JAMA* 1994;271(17):1321.
- Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR; SAPS 3 Investigators. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1345-55. Erratum in: *Intensive Care Med*. 2006;32(5):796.
- Gunning K, Rowan K. ABC of intensive care: outcome data and scoring systems. *BMJ*. 1999;319(7204):241-4.
- Cullen DJ, Chernow B. Predicting outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1994;22(9):1345-8.
- Afessa B, Gajic O, Keegan MT. Severity of illness and organ failure assessment in adult intensive care units. *Crit Care Clin*. 2007;23(3):639-58.
- Rogers J, Fuller HD. Use of daily Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II scores to predict individual patient survival rate. *Crit Care Med*. 1994;22(9):1402-5.
- Castella X, Artigas A, Bion J, Kari A. A comparison of severity of illness scoring systems for intensive care unit patients: results of a multicenter, multinational study. The European/North American Severity Study Group. *Crit Care Med*. 1995;23(8):1327-35.
- Beck DH, Taylor BL, Millar B, Smith GB. Prediction of outcome from intensive care: a prospective cohort study comparing Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and III prognostic systems in a United Kingdom intensive care unit. *Crit Care Med*. 1997;25(1):9-15.
- Glance LG, Osler T, Shinozaki T. Intensive care unit prognostic scoring systems to predict death: a cost-effectiveness analysis. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1842-9.
- Ho KM, Dobb GJ, Lee KY, Towler SC, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of intensive care unit readmission: a nested case-control study. *J Crit Care*. 2006;21(3):259-65.
- Ho KM, Lee KY, Dobb GJ, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2008;34(3):481-7.
- Silvestre J, Coelho L, Póvoa P. Should C-reactive protein concentration at ICU discharge be used as a prognostic marker? *BMC Anesthesiol*. 2010;10:17.
- Araújo I, Gonçalves-Pereira J, Teixeira S, Nazareth R, Silvestre J, Mendes V, et al. Assessment of risk factors for in-hospital mortality after intensive care unit discharge. *Biomarkers*. 2012;17(2):180-5.
- Matsumura Y, Nakada TA, Abe R, Oshima T, Oda S. Serum procalcitonin level and SOFA score at discharge from the intensive care unit predict post-intensive care unit mortality: a prospective study. *PLoS One*. 2014;9(12):e114007.
- Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care*. 2007;11(2):R38.

23. Huttunen R, Syrjänen J, Vuento R, Hurme M, Huhtala H, Laine J, et al. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J Intern Med*. 2011;270(1):32-40.
24. Wittenhagen P, Kronborg G, Weis N, Nielsen H, Obel N, Pedersen SS, et al. The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia and predicts mortality. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(5):409-15.
25. Yılmaz G, Köksal I, Karahan SC, Mentese A. The diagnostic and prognostic significance of soluble urokinase plasminogen activator receptor in systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem*. 2011;44(14-15):1227-30.
26. Mölkänen T, Ruotsalainen E, Thorball CW, Järvinen A. Elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) predicts mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(11):1417-24.
27. Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, Tacke F, Koch A, Tenhunen JJ, et al. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2012;38(9):1418-28.
28. Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent JL. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC Med*. 2012;10:2.
29. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29(4):530-8.
30. Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, Weissfeld L, Fine J, Welch RD, Kong L, Carter M, Angus DC; GenIMS Investigators. Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1242-7.
31. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*. 2003;123(6):2043-9.
32. Orati JA, Almeida P, Santos V, Ciorla G, Lobo SM. Serum C-reactive protein concentrations in early abdominal and pulmonary sepsis. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(1):6-11.
33. Póvoa P, Salluh JI. Use of biomarkers in sepsis: many questions, few answers. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(1):1-2.
34. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Diéguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med*. 2001;27(1):211-5.
35. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med*. 2013;39(11):1945-52.
36. Jalkanen V, Yang R, Linko R, Huhtala H, Okkonen M, Varpula T, Pettilä V, Tenhunen J; FINNALI Study Group. SuPAR and PAI-1 in critically ill, mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2013;39(3):489-96.