

# Amplitude de distribuição de monócitos (MDW - *monocyte distribution width*) como biomarcador na septicemia – revisão literária

**Autor:** Luis Klaus Alves da Rocha

**Introdução:** Sepsé é uma disfunção orgânica causada por uma resposta desregulada de um hospedeiro, sendo o choque séptico, sua apresentação mais grave e com elevado risco de vida. A incidência vem aumentando nos últimos anos, o que motivou um esforço de cooperação internacional para a criação de diretrizes. A primeira diretriz foi publicada em 2004<sup>1</sup>, a segunda em 2008<sup>2</sup>, a terceira em 2013<sup>3</sup>, a quarta em 2016<sup>4</sup> e as últimas diretrizes revisadas apareceram a partir de 2021<sup>5,6</sup>.

No entanto, apesar dos avanços significativos na compreensão da fisiopatologia e opções de tratamento de suporte, a septicemia continua sendo importante questão de saúde pública, pois envolve alto índice de mortalidade<sup>7</sup>. Nesse sentido, o reconhecimento precoce da sepsé é desafiador porque não está associado a sinais e sintomas específicos, especialmente na fase inicial. Além disso, a sepsé é uma doença complexa caracterizada por apresentação clínica heterogênea devido a vários aspectos, incluindo os fatores do hospedeiro (idade, sexo, comorbidades) e o patógeno invasor<sup>8</sup>.

As sepsés bacteriana, viral e fúngica compartilham patogênese comum, mas também diferem em termos de características clínicas e bioquímicas, o que produz um amplo espectro de fenótipos de sepsé. Em geral, a septicemia pode se manifestar por meio da queda na pressão arterial, o que ocasiona baixa perfusão tecidual e hipóxia. Do ponto de vista clínico, os sinais e sintomas da sepsé variam principalmente em febre, alteração do estado mental e alterações respiratórias. Do ponto de vista bioquímico, a sepsé pode estar associada a alterações de biomarcadores (mais especificamente proteína C reativa – PCR e procalcitonina - PCT) que refletem alterações patogênicas e imunossupressão<sup>9</sup>.

As células do sistema imunológico inato, como monócitos e neutrófilos, são a primeira linha de defesa contra patógenos invasores. Após a infecção, os monócitos circulantes sofrem ativação, levando a alterações morfológicas e funcionais. Assim, durante os estágios iniciais da infecção, uma população heterogênea de monócitos pode ser detectada. As alterações morfológicas dinâmicas dos monócitos podem ser capturadas pela amplitude (largura) de distribuição de monócitos (MDW - *monocyte distribution width*)<sup>10,11</sup>.

**Objetivo:** Revisar a importância da avaliação do MDW em pacientes com sinais de septicemia.

**Material e métodos:** Uma busca sistemática de literatura foi realizada no PubMed e Medline. As seguintes palavras-chave foram utilizadas: (*monocyte distribution width* OR MDW) AND (*sepsis*

OR “*bacterial infection*” OR “*systemic inflammatory response syndrome*” OR SIRS). A lista de referências de cada estudo primário também foi examinada para identificar estudos potenciais adicionais. A revisão ocorreu no período de 2004 até 2024.

**Discussão:** O MDW é um parâmetro de dados da população celular calculado pelos analisadores hematológicos de última geração e está disponível junto com a contagem básica de células sanguíneas. O MDW tem várias vantagens sobre os biomarcadores tradicionais de sepse, como a PCR e a PCT, porque atualmente faz parte dos parâmetros de hemograma completo, o qual representa o teste laboratorial mais solicitado para qualquer condição clínica. O MDW não é uma molécula biológica, ao contrário da PCR e da PCT, mas resulta de uma fórmula matemática baseada nas características morfológicas dos monócitos. Conseqüentemente, é de baixo custo, fácil de medir, não requer amostras adicionais e está sempre disponível para os clínicos, inclusive quando não há suspeita de sepse<sup>12</sup>.

Monócitos são células mononucleares derivadas da medula óssea, com meia-vida de dois a três dias, e respondem por cinco a dez por cento das células imunes circulantes. Eles representam um componente-chave do sistema imune inato e têm um papel crítico na orquestração da fase inicial de inflamação e infecção. Desta forma, seus níveis não são influenciados pela idade e sexo. Monócitos trafegam entre a medula óssea e a corrente sanguínea. Após infecção, a saída de monócitos da medula óssea para a corrente sanguínea é aumentada. São células altamente plásticas, que podem polarizar e mudar de um estado basal para um estado ativado<sup>13, 14</sup>.

A ativação de monócitos ocorre após a interação entre os receptores de reconhecimento de padrões (PRR - *pattern recognition receptors*) e o padrão molecular associado a patógenos e danos teciduais (PAMP - *pathogen-associated molecular patterns* e DAMP - *damage-associated molecular patterns*, respectivamente). O envolvimento de PRRs induz respostas microbicidas e pró-inflamatórias, incluindo fagocitose de microrganismos e produção de citocinas e quimiocinas. Além disso, os monócitos ativados infiltram tecidos infectados e adquirem fenótipos semelhantes a macrófagos inflamatórios e células dendríticas (DC) para desempenhar suas funções efetoras de pró e anti-inflamatórias. Como os microrganismos interagem com diferentes PRRs, eles podem provocar uma resposta diferente de monócitos. Além disso, a rápida produção de óxido nítrico bactericida (NO), espécies reativas de oxigênio (ROS) e a secreção do potente mediador inflamatório fator de necrose tumoral (TNF) contribuem significativamente para a morte microbiana<sup>15</sup>.

Nesse sentido, os médicos podem monitorar melhor o paciente e investigar mais para confirmar ou descartar a suspeita de sepse ao avaliar o monócito. Vale ressaltar que o MDW tem um alto valor preditivo negativo, isto é, um valor de MDW abaixo do limite decisório pode excluir sepse com alta confiabilidade (tabela 1)<sup>16</sup>.

**Tabela 1:** Relação de estudos sobre o MDW como biomarcador para septicemia (adaptado de Ciaccio AM e cols. Clin Chim Acta, vol. 540, 2023)<sup>16</sup>

Autores, ano de publicação	Valor do MDW	AUC (valor de cut-off)	Sensibilidade	Especificidade	VPN	VPP	Ref.
Ognibene e cols., 2022	20	0,83	93	42	95	34	<sup>17</sup>
Malinovska e cols., 2022	20	0,80 (0,77–0,84)	78	77	99,2	5,2	<sup>18</sup>
Poz e cols., 2022	20,1	0,849 (0,82–0,87)	87,3	71,7	98,8	17,4	<sup>19</sup>

**Legendas:** AUC= do inglês, área sob a curva; MDW= do inglês, amplitude de distribuição do monócito; Ref.= referências bibliográficas; VPN= valor preditivo negativo; VPP= valor preditivo positivo.

Jo e cols. realizaram um estudo observacional prospectivo no setor de emergência para testar a hipótese de que as medições de MDW poderiam estar relacionadas aos achados da hemocultura. Eles identificaram que entre pacientes com sepse, o MDW foi significativamente maior em pacientes positivos para hemocultura do que em pacientes negativos para hemocultura<sup>20</sup>. Piva e cols. realizaram um estudo observacional prospectivo em UTI para avaliar a utilidade clínica do MDW para identificar precocemente pacientes com sepse. Os valores de MDW encontrados não foram significativamente diferentes entre infecções bacterianas, fúngicas ou virais, no entanto, o MDW pôde ser evidenciado como biomarcador para sepse, mas não específico para o patógeno<sup>21</sup>.

Agnello e cols. investigaram o papel do MDW como indicador de sepse no setor de emergência. Um estudo observacional foi conduzido, incluindo pacientes adultos consecutivos divididos em 4 grupos: controles, SIRS (resposta inflamatória sistêmica) não infecciosos, infecção não séptica e septicemia. Por meio de uma amostra de sangue analisada, os seguintes parâmetros foram determinados: glóbulos brancos (GB); níveis de PCR e MDW. Em relação aos resultados, os níveis de MDW foram maiores em pacientes sépticos do que nos outros grupos. Além disso, também revelou que houve correlação estatística significativa entre MDW e PCR. Essa correlação foi maior do que aquela entre MDW e GB, ou PCR e GB. Além disso, foi observado por meio da curva ROC (receiver operating characteristic) analisando a predição de sepse, que a área sob a curva (AUC) foi significativamente maior para MDW do que para PCR, revelando uma ótima precisão<sup>22</sup>.

Crouser e cols. desenvolveram um estudo de coorte prospectivo cego com duas populações diferentes de emergências categorizadas como pacientes infectados com sepse e não-sepse. Da coleta de sangue, diferentes parâmetros foram obtidos: volume médio de neutrófilos (MNV), largura de distribuição de neutrófilos (NDW), volume médio de monócitos (MMV) e MDW, bem como hemograma completo de rotina. Após estabelecer valores de corte para cada um, o MDW foi o melhor discriminador de sepse, com base na AUC (0,79; intervalo de confiança de 95% 0,73 a 0,84). Além disso, os resultados fornecidos mostraram um valor agregado estatisticamente significativo para a associação de MDW e contagem de leucócitos (AUC 0,89) versus leucócitos sozinhos (AUC 0,81)<sup>23</sup>.

Esses resultados apoiam a hipótese de que o MDW pode ser usado como uma ferramenta para melhorar a detecção precoce de sepse por si só, bem como em conjunto com a contagem de leucócitos.

Para a precisão diagnóstica na sepse, uma meta-análise de Tan e cols. evidenciaram que a área geral sob a curva SROC e a especificidade combinada da procalcitonina foram maiores do que as da PCR (0,85 vs 0,73; 0,77 vs 0,61). As análises indicaram que a área geral sob a curva SROC da MDW é semelhante à da procalcitonina (0,88 vs 0,82) e da PCR (0,88 vs 0,86). Esses resultados sugerem que o desempenho diagnóstico geral da MDW é comparável ao da procalcitonina e da PCR. Embora a sensibilidade combinada da MDW seja significativamente maior do que a da procalcitonina, a especificidade combinada é significativamente menor do que a da procalcitonina. A possível razão é que a especificidade de um biomarcador pode ser influenciada pela probabilidade pré-teste de um resultado positivo. Em contraste com a procalcitonina, que é pedida para pacientes com alta suspeita de sepse, a MDW está disponível para todos os pacientes. Portanto, a probabilidade pré-teste de sepse é provavelmente menor para MDW em comparação com a procalcitonina<sup>24</sup>.

A maioria dos autores avaliou o desempenho do MDW no serviço de emergência médica. No geral, as evidências da literatura apoiam o uso do MDW para auxiliar no reconhecimento precoce de pacientes com risco aumentado de sepse. Vale ressaltar que todos os estudos mostram que o MDW tem um alto valor preditivo negativo, conforme mostrado na Tabela 1, mas um baixo valor preditivo positivo. Assim, um valor de MDW aumentado (acima do limite decisório) deve ser considerado uma “bandeira vermelha” para sepse e investigações adicionais devem ser realizadas para confirmar a suspeita, enquanto um valor de MDW normal pode excluir sepse com alta precisão<sup>17</sup>.

Agnello L e cols. incluíram 193 pacientes em seu estudo, 62 com sepse e 131 sem sepse (controles). 58% e 26% dos pacientes, com e sem sepse, respectivamente, morreram durante a internação na UTI. O MDW apresentou a maior precisão para detecção de sepse, superior à PCR, PCT e lactato (AUC de 0,840, 0,755, 0,708, 0,622, respectivamente). Na admissão, nenhum dos biomarcadores previram mortalidade na UTI entre os pacientes com sepse. No entanto, a cinética de todos os biomarcadores durante os primeiros 5 dias de hospitalização foi associada à mortalidade na UTI. Notável, acima de tudo, foi a cinética do MDW, pois apresentou a melhor precisão. Especificamente, houve um aumento ou diminuição no MDW entre os dias 1 e 4, e dia 5 foram significativamente associados à mortalidade ou sobrevivência, respectivamente<sup>22</sup>.

**Conclusão:** Considerando a alta sensibilidade do MDW, é possível utilizá-lo como uma ferramenta promissora para triagem de sepse. Mais ainda, valores de MDW maiores que 20,0 podem ser interpretados, em associação com outras informações clínicas e testes diagnósticos, que pacientes estão em evolução para o desencadeamento de septicemia clínica. No entanto, vale ressaltar que valores de

MDW menores ou iguais a 20,0 não podem descartar sepse ou o desenvolvimento de sepse dentro de 12 horas da admissão hospitalar.

Apesar das evidências laboratoriais promissoras para o MDW, os resultados ainda devem ser interpretados com cautela e principalmente considerar associar a outros achados laboratoriais e informações clínicas indicativas de septicemia em evolução, pois existe considerável heterogeneidade entre os estudos publicados. Além disso, para melhorar a precisão da detecção precoce de sepse, novos estudos examinando a combinação de MDW e outros biomarcadores são aconselháveis e bastante bem-vindos.

### Referências Bibliográficas:

1. *Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock*. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. **Crit Care Med**. 32(3):858-73, **2004**; doi: 10.1097/01.ccm.0000117317.
2. *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, et al. **Crit Care Med**. 36(1):296-327, **2008**; doi: 10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41.
3. *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012*. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, et al. **Crit Care Med**. 41(2):580-637, **2013**; doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
4. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. **Intensive Care Med**. 43(3):304-377, **2017**; doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
5. *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021*. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. **Intensive Care Med**. 47(11):1181-1247, **2021**; doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
6. *2024 Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community-Acquired Pneumonia*. Chaudhuri D, Nei AM, Rochweg B, Balk RA, Asehnoune K, Cadena R, et al. **Crit Care Med**. 1;52(5):e219-e233, **2024**; doi: 10.1097/CCM.0000000000006172.
7. *Sepsis Alert Systems, Mortality, and Adherence in Emergency Departments: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Kim HJ, Ko RE, Lim SY, Park S, Suh GY, Lee YJ. **JAMA Netw Open**. 1;7(7):e2422823, **2024**; doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.22823.
8. *Predicting sepsis severity at first clinical presentation: The role of endotypes and mechanistic signatures*. Baghela A, Pena OM, Lee AH, Baquir B, Falsafi R, An A, et al. **EBioMedicine**. 75:103776, **2022**; doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103776.
9. *Updates in Late-Onset Sepsis: Risk Assessment, Therapy, and Outcomes*. Coggins SA, Glaser K. **Neoreviews**. 23(11):738-755, **2022**; doi: 10.1542/neo.23-10-e738.
10. *The pathophysiology of sepsis-2021 update: Part 1, immunology and coagulopathy leading to endothelial injury*. Jacobi J. **Am J Health Syst Pharm**. 18;79(5):329-337, **2022**; doi: 10.1093/ajhp/zxab380.

11. *The pathophysiology of sepsis - 2021 update: Part 2, organ dysfunction and assessment*. Jacobi J. **Am J Health Syst Pharm.** 7;79(6):424-436, **2022**; doi: 10.1093/ajhp/zxab393.
12. *Monocyte distribution width (MDW): a useful biomarker to improve sepsis management in Emergency Department*. Poz D, Crobu D, Sukhacheva E, Rocchi MBL, Anelli MC, Curcio F. **Clin Chem Lab Med.** 11;60(3):433-440, **2022**. doi: 10.1515/cclm-2021-0875.
13. *Sensitivity and specificity of monocyte distribution width (MDW) in detecting patients with infection and sepsis in patients on sepsis pathway in the emergency department*. Cusinato M, Sivayoham N, Planche T. **Infection.** 51(3):715-727, **2023**; doi: 10.1007/s15010-022-01956-y.
14. *Macropolycytes as a sepsis biomarker*. Barros Pinto MP. **Morphologie.** 109(364):100923, **2025**; doi: 10.1016/j.morpho.2024.100923.
15. *Regulation of ubiquitination in sepsis: from PAMP versus DAMP to peripheral inflammation and cell death*. Li Y, Yu J, Zeng Z, Lin W. **Front Immunol.** 10,15:1513206, **2024**; doi: 10.3389/fimmu.2024.1513206. eCollection 2024.
16. *Monocyte Distribution Width (MDW) as a biomarker of sepsis: An evidenced-based laboratory medicine approach*. Ciaccio AM, Agnello L, Lo Sasso B, Giglio VR, Iacona A, et al. **Clin Chim Acta.** 1:540:117214, **2023**; doi: 10.1016/j.cca.2022.117214.
17. *Monocyte distribution width and the fighting action to neutralize sepsis (FANS) score for sepsis prediction in emergency department*. Ognibene A, Lorubbio M, Montemerani S, Tacconi D, Saracini A, Fabbroni S, et al. **Clin. Chim. Acta.** 534:65–70, **2022**; doi: 10.1016/j.cca.2022.07.007.
18. *Monocyte distribution width as part of a broad pragmatic sepsis screen in the emergency department*. Malinowska A, Hinson JS, Badaki-Makun O, Hernried B, Smith A, Debraine A, et al. **J. Am. Coll. Emerg. Phys. Open.** 3:e12679; **2022**; DOI: 10.1002/emp2.12679.
19. *Comparison of the diagnostic accuracy of monocyte distribution width and procalcitonin in sepsis cases in the emergency department: a prospective cohort study*. Li CH, Seak CJ, Chaou CH, Su TH, Gao SY, Chien CY, Ng CJ, et al. **Infect. Dis.** 22:26, **2022**; doi: 10.1186/s12879-021-06999-4.
20. *Monocyte distribution width (MDW) as a useful indicator for early screening of sepsis and discriminating false positive blood cultures*. Jo SJ, Kim SW, Choi JH, Choi SP, Lee J, Lim J, et al. **PloS One** 17:e0279374, **2022**; doi.org/10.1371/ journal.pone.0279374.
21. *Monocyte distribution width (MDW) parameter as a sepsis indicator in intensive care units*. Piva E, Zuin J, Pelloso M, Tosato F, Fogar P, Plebani M, et al. **Clin. Chem. Lab. Med.** 59:1307–1314, **2021**. doi.org/10.1515/cclm-2021-0192.
22. *Monocyte distribution width (MDW) kinetic for monitoring sepsis in intensive care unit*. Agnello L, Ciaccio AM, Del Ben F, Lo Sasso B, Biundo G, Giglia A, et al. **Diagnosis (Berl)**, 22;11(4):422-429, **2024**; doi: 10.1515/dx-2024-0019.
23. *Improved Early Detection of Sepsis in the ED With a Novel Monocyte Distribution Width Biomarker*. Crouser ED, Parrillo JE, Seymour C, Angus DC, Bicking K, Tejjidor L. **Chest**, 152(3):518-526, **2017**; doi: 10.1016/j.chest.2017.05.039.
24. *The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis*. Tan M, Lu Y, Jiang H, Zhang L. **J Cell Biochem.** 120(4):5852-5859, **2019**; doi: 10.1002/jcb.27870.