Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO XII

Capítulo 55

BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA SEPSE: EVIDÊNCIAS ATUAIS E PERSPECTIVAS CLÍNICAS







CAMILA JEREMIAS SCHARAN[1]
JÚLIA BERDIAN SARTOR[1]
MARINA MEDEIROS FLORES DA CUNHA[1]
LARISSA DE CÁSSIA DA SILVA BERRES[1]
BIANCA RAFAELA AMÂNCIO PEREIRA[1]
LARISSA LUIZA ROEPKE KOPSCH[1]
LETÍCIA HEMKEMEIER LUIZ[1]
ANA CAROLINA NUSS[1]
GIULIA ANDRADE BERTOLDI[1]
GABRIELA SAVI RUBINI[1]
ANA CLARA MULLER[1]
JULIA TRAINOTTI SEGALA[1]
GUSTAVO BIANCHEZZI DOS SANTOS[1]
MARINA MAIA DE ANDRADE[2]

1. Discente – Medicina da Universidade Regional de Blumenau.
2. Docente – Departamento de Medicina da Universidade Regional de Blumenau.

Palavras-chave: *Sepse; Biomarcadores; Diagnóstico Precoce.*

DOI 10.59290/2520320608

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O termo “sepse” deriva do grego antigo *sepsis* (σηψις), associado à ideia de decomposição de matéria orgânica, originando-se do verbo *sepo* (σηπω), que significa “apodrecer” (GEROULANOS; DOUKA, 2006). Atualmente, a sepse é definida como uma disfunção orgânica aguda ameaçadora à vida decorrente de uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção (MEYER; PRESCOTT, 2024). Nesse contexto, a sepse representa um dos maiores desafios de saúde pública mundial, configurando-se entre as principais causas de morbidade e mortalidade por doenças infecciosas (RUDD *et al.*, 2020).

Em 2017, foram estimados aproximadamente 49 milhões de casos e 11 milhões de óbitos em todo o mundo, representando 19,7% das mortes globais. Além disso, aproximadamente 85% dos casos foram reportados em países de baixa e média renda, evidenciando desigualdade de distribuição da doença e de acesso aos recursos para seu manejo (RUDD *et al.*, 2020). Estimativas mais recentes, referentes ao ano de 2021, apontam para aproximadamente 166 milhões de casos e 21,4 milhões de óbitos (GRAY *et al.*, 2025). Esses dados destacam a relevância global da sepse e sua prevalência em regiões de recursos limitados, evidenciando a urgência de investigações aprofundadas sobre a identificação ágil e o tratamento oportuno dessa grave condição.

Contudo, o reconhecimento precoce da sepse permanece um desafio. A apresentação clínica pode ser heterogênea e suas manifestações iniciais podem ser inespecíficas, o que dificulta a diferenciação entre uma resposta fisiológica à infecção e a progressão para disfunção orgânica (LAFON *et al.*, 2026).

Sob essa óptica, a *Surviving Sepsis Campaign 2026* reforça que a sepse constitui um diagnóstico clínico, e não deve ser confirmada ou descartada com base em um único teste diagnóstico. Desse modo, os exames complementares devem ser interpretados de forma conjunta à avaliação clínica completa, não sendo utilizados isoladamente como resultados “positivo” ou “negativo” para a patologia (PRESCOTT *et al.*, 2026).

Diante desse cenário, a complexidade do reconhecimento preciso da sepse, associado a seu expressivo impacto clínico e epidemiológico, reforça a busca de estratégias que permitam aprimorar seu manejo. Nesse contexto, a investigação de biomarcadores, em conjunto com a avaliação clínica, emerge como uma possibilidade de auxílio na identificação de pacientes de alto risco, na avaliação prognóstica e na caracterização da resposta inflamatória (KIM *et al.*, 2025). Logo, o presente artigo objetiva analisar as evidências atuais acerca dos principais biomarcadores associados à identificação da sepse e à sua evolução clínica, assim como examinar sua aplicação prática, suas limitações e as perspectivas futuras de sua incorporação na prática médica.

O objetivo deste estudo foi analisar as evidências atuais acerca dos principais biomarcadores laboratoriais, hematológicos e sistêmicos associados ao diagnóstico precoce, à estratificação de risco e à evolução clínica da sepse, examinando sua aplicação prática, limitações interpretativas e perspectivas futuras na tomada de decisão médica.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, estruturada para sintetizar as evidências mais recentes e as perspectivas clínicas acerca

do papel dos biomarcadores no diagnóstico precoce e no manejo da sepse. A pesquisa foi realizada no período de janeiro de 2026 a setembro de 2026, utilizando buscas em bases de dados científicas e repositórios de diretrizes internacionais, com destaque para a *Surviving Sepsis Campaign* (SSC). A estratégia de busca focou em descritores e termos correlatos como "*sepsis*", "*biomarkers*", "*early diagnosis*", "*procalcitonin*", "*C-reactive protein*", "*lactate*" e "*sepsis-induced organ dysfunction*", associados por meio de operadores booleanos para refinamento dos resultados.

Foram inicialmente identificados diversos documentos científicos, os quais passaram por um processo rigoroso de triagem. Os critérios de inclusão adotados foram: artigos originais, revisões sistemáticas, meta-análises e diretrizes internacionais publicadas prioritariamente nos últimos anos; estudos que abordassem a aplicabilidade prática, as limitações e a cinética de biomarcadores hematológicos, inflamatórios, de lesão renal, cardíaca e de perfusão tecidual no cenário de atendimento à sepse; e textos disponibilizados integralmente. Como critérios de exclusão, descartaram-se estudos duplicados, resumos sem acesso ao texto completo, artigos que não abordavam diretamente a temática proposta ou que apresentavam baixa evidência metodológica desvinculada de recomendações clínicas consolidadas.

Após a aplicação dos critérios de seleção, as fontes selecionadas foram submetidas à leitura minuciosa e análise qualitativa. Os resultados e a discussão foram organizados de forma descritiva e temática, divididos nos seguintes eixos principais: desafios diagnósticos e limitações do padrão-ouro; marcadores rotineiros e hematológicos (proteína C-reativa, VHS, leucograma e plaquetas); procalcitonina e diferenciação etiológica; marcadores de lesão orgânica e disfunção sistêmica (lesão renal aguda, troponina, NT-proBNP e lactato como marcador de hipoperfusão); associação com escores de gravidade (SOFA e qSOFA); fatores de confusão; e o papel do diagnóstico rápido aliado aos programas de *stewardship* de antimicrobianos. A síntese buscou integrar o conhecimento laboratorial à prática clínica embasada nas diretrizes contemporâneas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Desafios diagnósticos e o papel prático dos biomarcadores

A sepse constitui uma síndrome clínica heterogênea, cuja identificação precoce permanece desafiadora devido à variabilidade de suas manifestações e à baixa especificidade dos sinais e sintomas iniciais. No pronto-socorro, essa dificuldade assume especial relevância, uma vez que o atraso no reconhecimento da disfunção orgânica e no início do tratamento adequado pode estar associado a piores desfechos. Embora diferentes ferramentas clínicas tenham sido propostas para auxiliar na identificação de pacientes com maior risco de evolução desfavorável, a utilização isolada de escores apresenta limitações e não substitui a avaliação clínica integrada. Nesse contexto, torna-se necessária a associação entre dados clínicos, laboratoriais e microbiológicos para aprimorar o reconhecimento precoce da sepse e identificar pacientes com maior probabilidade de infecção grave e bacteremia.

Um dos principais obstáculos práticos reside na limitação dos métodos considerados padrão-ouro. A hemocultura, apesar de amplamente utilizada, apresenta tempo de processamento que pode variar de 16 horas a alguns dias até a liberação de um resultado definitivo, prazo incompatível com a urgência da decisão terapêutica em pacientes potencialmente sépticos. Além disso, fatores como uso prévio de antimicrobianos, baixa carga microbiana e falhas na

técnica de coleta contribuem para uma proporção relevante de resultados falso-negativos, enquanto a contaminação da amostra durante a punção é responsável por resultados pouco confiáveis em cerca de 30% dos casos, com ampla variabilidade entre instituições. Some-se a isso o fato de que, com a mudança de paradigma trazida pelo Sepsis-3, a presença de infecção confirmada por cultura deixou de ser sinônimo obrigatório de sepse, reforçando que o diagnóstico continua sendo eminentemente clínico e não laboratorial (POZZI *et al.*, 2019).

Esse cenário de incerteza diagnóstica tem impacto sobre desfechos clínicos: estudos observacionais em serviços de emergência demonstram dificuldade em cumprir integralmente as metas do pacote de 3 horas (coleta de hemocultura, dosagem de lactato, antibioticoterapia e reposição volêmica), sendo o atraso no reconhecimento da sepse um dos principais determinantes desse descumprimento (GAUER *et al.*, 2017). É nessa lacuna, entre a suspeita clínica inicial e a confirmação microbiológica tardia, que os biomarcadores assumem seu papel prático mais relevante: não como substitutos do julgamento clínico ou da cultura microbiológica, mas como ferramentas adjuvantes capazes de fornecer informação objetiva e rápida o suficiente para orientar decisões nas primeiras horas de atendimento.

Contudo, é fundamental reconhecer que nenhum biomarcador isolado apresenta sensibilidade e especificidade suficientes para confirmar ou excluir sepse de forma independente, uma vez que sua elevação também ocorre em diversas condições inflamatórias e infecciosas não sépticas, e sua cinética é influenciada por comorbidades, imunossupressão e pelo próprio estágio evolutivo da doença (WANG *et al.*, 2025). A heterogeneidade fisiopatológica da sepse, que envolve simultaneamente inflamação, disfunção imunológica, lesão endotelial e alterações metabólicas, explica por que estratégias baseadas em um único marcador tendem a apresentar desempenho inconsistente entre diferentes populações e contextos clínicos (ZHENG *et al.*, 2026). Diante disso, a literatura aponta para a combinação de múltiplos biomarcadores, associados a escores clínicos de gravidade, como estratégia capaz de aumentar a acurácia diagnóstica e permitir uma estratificação de risco mais individualizada do que a obtida por qualquer parâmetro isolado (VINCENT, 2016).

Assim, o papel prático dos biomarcadores no diagnóstico precoce da sepse deve ser compreendido como complementar e não substitutivo: eles funcionam como extensões objetivas do raciocínio clínico, auxiliando na triagem, na decisão sobre início ou suspensão de antimicrobianos e na antecipação de disfunções orgânicas, sempre interpretados à luz do quadro clínico e nunca de forma isolada.

Marcadores rotineiros e hematológicos

Proteína C-reativa e VHS na prática diária

A PCR é uma proteína de fase aguda sintetizada pelos hepatócitos que aumenta em resposta à inflamação ou infecção devido à sua capacidade de ligação à membrana celular, que ocorre após a ligação à fosfocolina presente em membranas celulares expostas durante lesão celular, bem como à fosfocolina presente em polissacarídeos dos envelopes celulares de patógenos bacterianos presentes em infecções. Por se tratar de um biomarcador com curto tempo de resposta, a PCR (e outros biomarcadores) somada à clínica do paciente tem sido utilizada como adjuvante no diagnóstico precoce da sepse, auxiliando na terapia antimicrobiana, em especial quanto à sua descontinuação o que reduz a exposição desnecessária em pacientes hospitalizados. No entanto, a sua especificidade tende a reduzir progressivamente por conta da persistência em níveis elevados, o que dificulta

prever sobrevida ao avaliar suas tendências, apesar da correlação com risco de morte e falência orgânica.

Os níveis plasmáticos de PCR são quantitativos o que o torna indicado para o monitoramento seriado dos pacientes. Tipicamente, os valores são inferiores a 5 mg/L e o ponto de corte de positividade geralmente é estabelecido em 10 mg/L. O nível de PCR aumenta em cerca de 12 a 24 horas após um insulto agudo, atingindo seu pico após 48 horas, esses resultados são disponibilizados em até 1 hora a depender do local do atendimento e laboratórios. Entretanto, ressalta-se que as concentrações de PCR podem ser afetadas por imunodeficiência e pelo uso de anti-inflamatórios não esteroidais, já em relação à neutropenia há divergência na literatura quanto à sua influência. Ademais, constatou-se que a PCR é encontrada significativamente mais elevada na sepse por infecções por gram-negativos em comparação à infecções por gram-positivos, sugerindo diferença na resposta imunomoduladora.

O amplo espectro de condições clínicas nas quais a PCR é útil somado à consistência analítica, evidenciada por resultados consistentes apesar do tipo de amostra (frescas, armazenadas ou congeladas), da ingestão de alimentos, da variação diurna e sazonal (desprezível) e da meia-vida bem definida, explicam o uso amplamente disseminado. Mesmo com as vantagens, o volume e a variabilidade do seu uso é motivo de preocupação, justificando a introdução do intervalo mínimo de retestagem (*minimum retesting interval*, MRI), uma estratégia de gerenciamento de demanda voltada a identificar e reduzir exames laboratoriais utilizados em excesso. As diretrizes recomendam que a PCR não seja repetida dentro de um período de 24 horas (exceto em neonatos). Tais medidas resultam em economia de custos, melhoram a eficiência laboratorial e preservam a qualidade e a segurança do cuidado ao paciente.

Estudos atuais demonstram uma taxa de erro diagnóstico proibitivamente alta (aproximadamente 44% de falsos positivos) quando a PCR é utilizada como biomarcador para o diagnóstico de sepse em adultos. Notavelmente, as diretrizes da *Surviving Sepsis Campaign* e da *Society of Critical Care Medicine/IDSA* (2026) não recomendam o uso rotineiro da PCR para o manejo diagnóstico de sepse/choque séptico e prática clínica, dado o benefício incerto, mas reconhecem o seu papel adjuvante na obtenção de valor basal para auxiliar na decisão de suspensão de antibioticoterapia quando a probabilidade de infecção é baixa.

A velocidade de hemossedimentação (VHS) é um teste laboratorial simples e de baixo custo, utilizado como marcador de resposta inflamatória, que corresponde à taxa de sedimentação das hemácias em tubos padronizados de Westergren ao longo do tempo. Trata-se de um exame hematológico inespecífico que se eleva em doenças autoimunes, infecções e neoplasias malignas e, por isso, pode ser usado para detectar ou monitorar essas condições. Por apresentar cinética lenta, a VHS se eleva entre 24 a 48 horas após o insulto infeccioso, diminuindo à medida que as células inflamatórias são eliminadas do sítio de infecção. Além disso, apresenta baixa especificidade e ausência de validação prospectiva na sepse de acordo com estudos mais atuais. Na prática, O *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2026* não cita esse biomarcador como ferramenta diagnóstica.

Leucograma, contagem de plaquetas e índices hematológicos

Os parâmetros hematológicos funcionam como biomarcadores essenciais para a estratificação de risco e a tomada de decisão imediata em pacientes com sepse. Entre as principais alterações observadas, destaca-se a trombocito-

penia, descrita como uma complicação frequente da doença e relacionada ao consumo e à disfunção plaquetária durante os processos inflamatórios e trombóticos. A contagem de plaquetas no momento da admissão mostra-se como um biomarcador individual de alto valor preditivo para mortalidade em pacientes com sepse. Estudos retrospectivos apontam que a contagem de plaquetas é significativamente menor em pacientes que não sobrevivem à doença, sendo considerada um fator de risco independente juntamente com a idade e os níveis de lactato (HUA *et al*., 2023).

Pacientes com sepse podem apresentar alterações nos índices hematológicos, especialmente no leucograma. Entre essas alterações, destaca-se o desvio à esquerda, caracterizado pelo aumento de neutrófilos e pela presença de formas jovens dessas células no sangue periférico. Essa alteração está relacionada à resposta do organismo frente ao processo infeccioso e inflamatório. Em estágios mais avançados da doença, pode ocorrer pancitopenia, manifestada por anemia, leucopenia e plaquetopenia. A alteração da contagem de leucócitos pode se manifestar tanto por leucocitose, caracterizada por aumento dos leucócitos totais, quanto por leucopenia, definida por redução dessas células. Em pacientes sépticos, a presença de leucopenia está associada a pior prognóstico, podendo indicar maior gravidade do quadro clínico. Além disso, as razões neutrófilo-linfócito (RNL), monócito-linfócito (RML) e plaqueta-linfócito (RPL) são utilizadas como marcadores indiretos da resposta inflamatória. Em pacientes com sepse, valores de RNL superiores a 5,0, associados à leucometria acima de 12.000/mm^3 e à presença de mais de 10% de neutrófilos bastonados, foram relacionados a maior risco clínico (MONNERAT; SILVA, 2024). Assim, a análise conjunta das alterações quantitativas do leucograma e dos índices hematológicos pode fornecer uma visão mais ampla da resposta inflamatória do paciente, especialmente quando interpretada em conjunto com os demais achados clínicos e laboratoriais.

Além das alterações quantitativas, os neutrófilos podem apresentar modificações morfológicas como granulações tóxicas e vacuolizações citoplasmáticas. As granulações tóxicas estão relacionadas à liberação da reserva granulocítica medular para o sangue periférico. Já as vacuolizações citoplasmáticas são descritas como decorrentes do processo de fagocitose de bactérias. Outro achado morfológico são os corpúsculos de Döhle, caracterizados como inclusões de RNA no citoplasma dos neutrófilos decorrentes da maturação acelerada dessas células (SILVA CÉSAR, 2019).

Desse modo, o exame laboratorial de pacientes sépticos pode evidenciar diversas alterações hematológicas, incluindo leucopenia, leucocitose, desvio à esquerda, plaquetopenia, anemia e alta concentração de hemoglobina livre. Nesse contexto, a avaliação dos índices hematológicos, associada à análise quantitativa e morfológica das células sanguíneas, pode contribuir para a tomada de decisão clínica, permitindo estimar o estágio da doença e sua classificação de risco, além de auxiliar na definição da conduta terapêutica mais adequada. A interpretação desses parâmetros de forma integrada se torna relevante diante da rápida evolução da sepse, na qual a identificação precoce de alterações associadas à maior gravidade pode favorecer uma intervenção mais rápida e adequada e, consequentemente, contribuir para a redução da mortalidade associada a doença (MONNERAT; SILVA, 2024).

Procalcitonina e diferenciação etiológica

A procalcitonina (PCT) consolidou-se como um dos principais biomarcadores para o diagnóstico e manejo da sepse, destacando-se pela

cinética rápida e alta especificidade para infecções bacterianas em comparação à PCR. Precursor hormonal da calcitonina, a PCT passa a ser produzida sistemicamente por tecidos extratireoidianos em resposta a estímulos bacterianos: seus níveis sobem entre 3 e 6 horas, pico em 24 horas e meia-vida de 22 a 35 horas. Essa dinâmica permite o monitoramento seriado para avaliar a eficácia terapêutica, de modo que a ausência de declínio sugere falha no tratamento, enquanto reduções indicam controle infeccioso.

A aplicação mais consolidada da PCT é na orientação para descontinuar a antibioticoterapia. Protocolos recomendam a interrupção quando os níveis caem abaixo de 0,25–0,5 ng/mL ou reduzem pelo menos 80% do pico, associados à melhora clínica. O clássico estudo *ProHOSP* já demonstrava a segurança dessa estratégia. Essa eficácia foi corroborada por evidências recentes: uma revisão rápida de 2026 com mais de 6.300 pacientes críticos mostrou que protocolos guiados por PCT reduzem a antibioticoterapia em média 2 dias sem alterar a mortalidade. Do mesmo modo, o ensaio *ADAPT-Sepsis* (2024) reforçou o corte abaixo de 0,25 µg/L para a suspensão segura.

Além disso, a cinética da PCT (ΔPCT) possui valor prognóstico independente: reduções de 56% em 48 horas e 62% em 72 horas correlacionam-se a menor mortalidade em 30 dias. Embora clássica para bactérias, evidências mostram elevações em infecções sistêmicas por *Plasmodium* e *Candida* não-albicans, sugerindo papel como marcador universal. Em infecções virais (como por SARS-CoV-2), níveis baixos descartam coinfecção bacteriana, enquanto valores altos exigem investigação. Contudo, a PCT deve sempre atuar como ferramenta adjunta, integrada à avaliação clínica, exames de imagem e culturas microbiológicas.

Marcadores de lesão orgânica e disfunção sistêmica

Biomarcadores de lesão renal aguda na sepse

A lesão renal aguda associada à sepse (LRA-S) é uma complicação frequente em pacientes críticos e está relacionada ao aumento da mortalidade e da necessidade de terapia renal substitutiva. Seu diagnóstico permanece baseado nos critérios KDIGO, que consideram a elevação da creatinina sérica e a redução do débito urinário. Entretanto, esses parâmetros indicam principalmente alteração funcional e podem atrasar a identificação do dano renal. Na sepse, a creatinina pode levar de 24 a 36 horas para se elevar, além de sofrer influência da sobrecarga volêmica, da perda de massa muscular e de alterações na produção hepática (ZARBOCK *et al.*, 2023; OSTERMANN *et al.*, 2024).

Entre os biomarcadores de lesão tubular, destacam-se a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), a molécula de lesão renal-1 (KIM-1) e a interleucina-18 (IL-18). A NGAL pode aumentar precocemente após a lesão tubular, mas sua especificidade é limitada pela influência da inflamação sistêmica, da sepse e da doença renal preexistente. A KIM-1 urinária está relacionada ao dano das células do túbulo proximal, enquanto a IL-18 urinária reflete processos inflamatórios intrarrenais. Em uma revisão sistemática, a KIM-1 urinária apresentou o melhor desempenho diagnóstico, seguida pela NGAL urinária, NGAL sanguínea e IL-18 urinária (XIE *et al.*, 2021; RAGÁN *et al.*, 2022).

Também são relevantes os marcadores de estresse celular TIMP-2 e IGFBP7, liberados pelas células tubulares diante de hipoperfusão, inflamação, estresse oxidativo e exposição a nefrotóxicos. A combinação urinária [TIMP-2] × [IGFBP7] pode identificar pacientes com maior risco de desenvolver LRA antes da alteração evidente da filtração glomerular. A cistatina C,

por sua vez, pode detectar precocemente a redução da taxa de filtração glomerular, embora seus níveis também sejam influenciados por inflamação, uso de corticosteroides e idade (RAGÁN *et al.*, 2022; OSTERMANN *et al.*, 2024).

Dessa forma, os biomarcadores podem complementar a creatinina, o débito urinário e a avaliação clínica, contribuindo para o reconhecimento precoce e a estratificação prognóstica da LRA-S. Contudo, nenhum marcador isolado substitui os critérios KDIGO, sendo recomendada a interpretação conjunta dos dados funcionais e dos indicadores de estresse ou dano tubular (ZARBOCK *et al.*, 2023; OSTERMANN *et al.*, 2024).

Biomarcadores cardíacos: troponina e BNP

A sepse tem potencial de levar a diversas complicações e falência progressiva de órgãos, incluindo disfunção cardíaca. No que tange ao assunto, a disfunção cardíaca induzida por sepse (SICD) é considerada como um distúrbio cardíaco reversível com implicações prognósticas incertas. Embora não se tenha uma definição universal, além de existirem relatos de disfunção sistólica ventricular direita e disfunção diastólica ventricular esquerda, normalmente a SICD é definida como uma redução reversível da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (PARASCHIV *et al.*, 2025).

Um dos marcadores utilizados para a compreensão da disfunção cardíaca é o NT-proBNP, peptídeo natriurético secretado pelo miocárdio principalmente em situações de estiramento do tecido muscular (PARASCHIV *et al.*, 2025). Não se compreende exatamente como esse biomarcador é elevado durante da SICD, uma das teorias envolve a interação com mediadores inflamatórios, desregulação de cálcio e disfunção mitocondrial. Em um estudo feito sobre Nt-proBNP, evidenciou que dos 90% dos pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva (UTI) que realizaram a medição do marcador, 99% apresentaram valores elevados, superiores a 125 pg/mL. Além de que valores em comparação à mediana de 9210 pg/mL (IQR 7400–15.809) foram a óbitos ($p < 0,001$). Ademais, valor de NT-proBNP na admissão acima de 9000 pg/mL foi um preditor de desenvolvimento de qualquer tipo de SICD, com mais associação a óbito, tempo maior de UTI ou internação prolongada) (PARASCHIV *et al.*, 2025).

Outro biomarcador que pode ser utilizado para sepse é a troponina I. Ela se eleva por lesão do miocárdio, injúria das células cardíacas (PARASCHIV *et al.*, 2025). No contexto da sepse, não houve associação ou correlação significativa dos níveis de troponina I e o desenvolvimento de SICD ou seus subtipos específicos (PARASCHIV *et al.*, 2025). Contudo, ao se examinar o pico de troponina I cardíaca é considerado o melhor biomarcador para avaliação de prognóstico para mortalidade dos pacientes, visto que foi considerado com um marcador independente por 28 dias no contexto de óbito. Um pico de cTnI > 0,04 ng/mL aumenta o risco de morte em 2,33 vezes. Vale ressaltar que embora a análise da troponina I na admissão é recomendada, para se ter uma melhor predição do prognóstico e do risco do paciente, recomenda-se monitoramento dinâmico do paciente buscando o pico de cTnI ao longo da internação (ZHAO *et al.*, 2025)

O lactato como marcador de hipoperfusão tecidual

O lactato é um produto metabólico produzido através do mecanismo da glicose, quando o piruvato é convertido em lactato, porém a partir do momento que a hipóxia se instala ocorre um aumento de sua concentração sérica devido as mitocôndrias terem redução na fosforilação oxidativa, favorecendo a conversão e produção

de mais lactato. Na sepse ele funciona como um importante marcador de má perfusão tecidual e alteração metabólica. No entanto, vale ressaltar que esse produto não é produzido somente nesse contexto, mas também em outros mecanismos e por isso não deve ser avaliado isoladamente, além de não ser uma medida direta de perfusão tecidual. No contexto da sepse, a elevação do lactato apresenta particular relevância clínica por estar associada à gravidade da doença, à disfunção orgânica e ao maior risco de mortalidade. Dessa forma, a hiperlactatemia deve ser interpretada em conjunto com outros indicadores de perfusão, como tempo de enchimento capilar, pressão arterial, débito urinário e parâmetros dinâmicos de responsividade a fluidos.

De acordo com a *Surviving Sepsis Campaign 2026*, sua mensuração seriada é recomendada em pacientes com níveis elevados de lactato ou choque séptico, orientando a ressuscitação volêmica, permitindo acompanhar a resposta às intervenções e identificar a persistência de alterações metabólicas associadas à hipoperfusão. Os valores de corte de lactato que determinam um nível elevado variam de 1,6 a 2,5 mmol/L, não sendo um valor universal. Se o paciente apresenta sinais de hipoperfusão e aumento do lactato, a reposição inicial deve ser feita com cristaloides, sendo os cristaloides balanceados preferidos ao soro fisiológico 0,9% na maioria dos pacientes. Se houver choque persistente, a SSC 2026 recomenda considerar a noradrenalina como vasopressor de primeira linha no lugar de outra administração volêmica. A meta da ressuscitação não é normalizar o lactato, mas estabilizar o paciente e restaurar a perfusão adequada dos órgãos. O lactato é uma das ferramentas de monitorização, e não o foco de estabilização, o objetivo é estabilizar o paciente hemodinamicamente e restaurar a perfusão tecidual.

Se o paciente persistir com hiperlactatemia após administração de fluidos, outras medidas devem ser levadas em conta antes de persistir na ressuscitação volêmica como: a elevação passiva das pernas, avaliando o volume sistólico ou débito cardíaco. O SCC 2026 fala que se o volume sistólico não aumentar significativamente durante a manobra, administrar mais volume provavelmente terá pouco benefício hemodinâmico. A interpretação conjunta do tempo de enchimento capilar, pressão arterial, débito urinário e estado mental fornece uma avaliação mais abrangente da resposta à ressuscitação do que qualquer parâmetro isoladamente. Dessa forma, a persistência do lactato elevado deve desencadear uma nova avaliação do estado hemodinâmico e das possíveis causas de hipoperfusão, e não simplesmente a administração repetida de cristaloides.

Estratégias diagnósticas e desafios no pronto-socorro

Descrito originalmente por Vincent *et al.* (1996) como um instrumento para avaliar a disfunção orgânica em pacientes críticos, o escore SOFA (*sequential organ failure assessment*) tornou-se o eixo quantitativo da definição atual de sepse. O índice soma pontuações de 0 a 4 em seis sistemas (respiratório, coagulação, hepático, cardiovascular, neurológico e renal), acumulando de 0 a 24 pontos. Pelo Sepsis-3, a sepse é definida pela presença de infecção associada a um aumento agudo de pelo menos 2 pontos no SOFA em relação ao basal, o que indica risco de mortalidade hospitalar superior a 10% (SINGER *et al.*, 2016). Essa base metodológica explica a alta acurácia prognóstica do SOFA: uma metanálise recente com 18 estudos e mais de 23 mil pacientes apontou sensibilidade de 0,77, especificidade de 0,73 e AUROC de 0,819 para predição de mortalidade, supe-

rando a procalcitonina (AUROC 0,764), o lactato (AUROC 0,740) e o qSOFA isolado (AUROC 0,721) (LU *et al.*, 2025).

O qSOFA (*quick SOFA*) surgiu como uma alternativa simplificada e independente de exames laboratoriais, ideal para a triagem rápida à beira-leito fora da UTI. Ele avalia três parâmetros clínicos (frequência respiratória ≥22 irpm, pressão arterial sistólica ≤100 mmHg e alteração do nível de consciência), sendo positivo quando há pelo menos dois critérios presentes (o que demanda investigação de disfunção orgânica pelo SOFA completo). Por outro lado, essa simplicidade compromete a sensibilidade: na mesma metanálise, o qSOFA apresentou sensibilidade de apenas 0,52, mostrando-se insuficiente para descartar pacientes de alto risco de forma isolada (LU *et al.*, 2025), o que corrobora fragilidades já apontadas em pacientes bacterêmicos (LEE *et al.*, 2021). Devido a essas limitações, a *Surviving Sepsis Campaign* (SSC 2026) emitiu uma recomendação forte (com evidência moderada) priorizando o uso de escalas como NEWS, NEWS2, MEWS ou SIRS em detrimento do qSOFA na triagem hospitalar. No cenário pré-hospitalar, por exemplo, a sensibilidade do qSOFA caiu para 23,1%, enquanto o NEWS2 alcançou 73,1% (PRESCOTT *et al.*, 2026).

Para superar o dilema entre praticidade e desempenho, surge a estratégia de associar o qSOFA a biomarcadores. Quando combinamos o qSOFA ao lactato sérico (≥2 mmol/L), nasce o LqSOFA, que eleva a AUROC para 0,823 (equiparando-se ao SOFA completo) e atinge especificidade de 0,88. Isso o torna excelente para identificar rapidamente pacientes de baixo risco em emergências, sem exigir gasometria ou hemograma completos (SHETTY *et al.*, 2017; LU *et al.*, 2025). Da mesma forma, adicionar a procalcitonina ao qSOFA (formando o PqSOFA) elevou a sensibilidade preditiva para faixas entre 86,5% e 90,9% em coortes independentes (LU *et al.*, 2025), reforçando que a associação de múltiplos marcadores supera qualquer parâmetro isolado.

Embora não façam parte do cálculo formal do SOFA, os marcadores de disfunção endotelial e de coagulação vêm ganhando espaço como ferramentas complementares. Moléculas como o sindecana-1 e a trombomodulina solúvel (sTM), liberadas pela degradação do glicocálice e por lesão endotelial direta, correlacionam-se positivamente com a pontuação SOFA (rs = 0,687 e rs = 0,6, respectivamente) e com os níveis de lactato (ZHOU *et al.*, 2022). Embora não substituam o escore clínico na rotina, suas elevações precoces, frequentemente anteriores a alterações clássicas de plaquetas ou creatinina, ajudam a antecipar o reconhecimento da disfunção orgânica em fases subclínicas.

Apesar da utilidade dessas ferramentas, a maior precisão prognóstica decorre da avaliação seriada e conjunta. Observar a variação do SOFA nas primeiras 24 a 48 horas (\Delta-SOFA) em conjunto com a cinética de biomarcadores (como lactato e procalcitonina) permite rastrear trajetórias de deterioração que uma fotografia isolada do paciente não revela. Contudo, nenhuma combinação tecnológica dispensa o julgamento médico: as diretrizes da SSC 2026 reiteram que a sepse continua sendo um diagnóstico essencialmente clínico, que jamais deve ser confirmado ou descartado com base em um único escore ou marcador isolado (PRESCOTT *et al.*, 2026).

Fatores de confusão e armadilhas na interpretação

A interpretação isolada de biomarcadores no diagnóstico da sepse é frequentemente comprometida por variáveis clínicas e laboratoriais que podem gerar resultados falso-positivos ou falso-negativos. Comorbidades crônicas como

insuficiência renal e hepática alteram a depuração e a meia-vida de marcadores como a procalcitonina e a proteína C-reativa (PCR), podendo elevar seus níveis basais na ausência de infecção ou mascarar uma resposta inflamatória real. Da mesma forma, extremos de idade e estados de imunossupressão, situações comuns na prática clínica, modificam a magnitude e a cinética da resposta inflamatória sistêmica, de modo que valores de referência estabelecidos em populações gerais nem sempre são aplicáveis a esses subgrupos. Singer *et al.* (2016) já alertavam, na formulação do Sepsis-3, que a ausência de um biomarcador único e universalmente sensível e específico reforça a necessidade de interpretação contextualizada, associada a critérios clínicos de disfunção orgânica, e não à leitura isolada de exames laboratoriais.

No que se refere ao momento da coleta, torna-se relevante ressaltar que diversos fatores podem interferir em relação ao início do quadro infeccioso. A cinética de ascensão e declínio dos biomarcadores é heterogênea: enquanto a procalcitonina tende a se elevar de forma mais precoce e específica para infecções bacterianas, a PCR apresenta resposta mais tardia e menor especificidade, podendo estar elevada em processos inflamatórios não infecciosos, neoplasias, trauma recente ou pós-operatório imediato. O lactato sérico, que é amplamente utilizado na prática clínica como marcador de hipoperfusão tecidual também está sujeito a interferências relevantes, tais quais como: disfunção hepática, uso de determinadas medicações (por exemplo, metformina) e exercício físico intenso, o que pode superestimar a gravidade do quadro na ausência de choque séptico verdadeiro. Sendo assim, deve-se destacar que essa variabilidade cinética exige reavaliações seriadas, e não uma coleta única, para que o biomarcador cumpra seu papel prognóstico e de monitoramento terapêutico (MEYER; PRESCOTT, 2024).

Sendo assim, ao conectar as diretrizes atualmente vigentes e a prática clínica, *a Surviving Sepsis Campaign* recomenda que nenhum biomarcador substitua o julgamento clínico integrado, devendo ser interpretado em conjunto com escores validados de gravidade (EVANS *et al.*, 2021). Nesse sentido, como já mencionado previamente, ferramentas como o NEWS2 cumprem papel complementar ao possibilitar a triagem precoce a partir de parâmetros fisiológicos simples, reduzindo a dependência exclusiva de exames laboratoriais que podem estar indisponíveis ou alterados por fatores de confusão (RCP, 2017). Portanto, a combinação entre escores clínicos e biomarcadores minimiza o risco de decisões baseadas em um único parâmetro potencialmente enviesado.

Por fim, cabe destacar que o uso indiscriminado de biomarcadores sem consideração ao contexto clínico pode levar tanto ao subdiagnóstico quanto ao sobrediagnóstico de sepse, com implicações diretas sobre o uso racional de antimicrobianos e a alocação de recursos em terapia intensiva. A padronização proposta pelo Sepsis-3, que define sepse como disfunção orgânica ameaçadora à vida em resposta desregulada do hospedeiro à infecção, reforça que os biomarcadores devem ser compreendidos como ferramentas auxiliares de estratificação de risco, e não como critérios diagnósticos autônomos (SINGER *et al.*, 2016). A formação continuada das equipes assistenciais quanto às limitações e armadilhas interpretativas desses exames constitui, assim, elemento essencial para a segurança do paciente e para a efetividade das estratégias de reconhecimento precoce da sepse.

Diagnóstico rápido e *stewardship* de antimicrobianos

A identificação precoce da sepse e a definição da antibioticoterapia são cruciais para o manejo clínico e o uso racional de medicamentos, embora os biomarcadores e testes rápidos atuem apenas como ferramentas auxiliares que não substituem a avaliação clínica. Para maximizar seus benefícios, como o direcionamento do tratamento e a redução da mortalidade, essas tecnologias devem vir acompanhadas do *diagnostic stewardship* (garantindo a solicitação e interpretação correta dos exames) e de *Antimicrobial Stewardship Programs* (ASP).

A prescrição antibiótica deve ser vista como um processo dinâmico estruturado em quatro momentos, destacando-se a reavaliação obrigatória em 48 a 72 horas para ajustar, descalonar ou suspender tratamentos com base em exames microbiológicos e na evolução do paciente. Além disso, a escolha dos fármacos pode ser guiada pela classificação AWaRe da OMS (*Access*, *Watch* e *Reserve*) para conter a resistência bacteriana. Em suma, a integração entre diagnósticos rápidos, biomarcadores e programas de gerenciamento otimiza a terapia sem comprometer a segurança do paciente crítico.

Perspectivas futuras e o cenário ideal de investigação

A identificação precoce da sepse continua sendo um desafio clínico devido à heterogeneidade da resposta do hospedeiro e à baixa especificidade de exames isolados. Conforme reforçam as diretrizes da *Surviving Sepsis Campaign* de 2026, a sepse é essencialmente um diagnóstico clínico, e nenhum biomarcador atual possui acurácia suficiente para isoladamente confirmar ou excluir o quadro.

Nesse cenário, as perspectivas futuras concentram-se em estratégias integradas, unindo painéis multimarcadores, que combinam marcadores de inflamação, lesão endotelial e disfunção orgânica a escores clínicos e ferramentas de *machine learning*, tecnologias de diagnóstico rápido à beira-leito (*point-of-care*) e abordagens de medicina de precisão focadas em assinaturas moleculares. Para que essas inovações sejam incorporadas à rotina, são essenciais estudos prospectivos que validem sua eficácia e impacto clínico. Em suma, o avanço no manejo da sepse não dependerá da descoberta de um "biomarcador ideal", mas da criação de sistemas diagnósticos integrados e individualizados, que aliem a tecnologia rápida à avaliação clínica tradicional.

CONCLUSÃO

A sepse permanece como uma das principais emergências médicas globais, sendo caracterizada por uma disfunção orgânica ameaçadora à vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção. Conforme abordado ao longo deste capítulo, o reconhecimento precoce e a intervenção imediata continuam a ser os pilares fundamentais para a redução da morbimortalidade associada à síndrome. Neste contexto, os biomarcadores emergem como ferramentas indispensáveis de apoio à decisão clínica, atuando não de forma isolada, mas como extensões objetivas do raciocínio médico.

Para otimizar a aplicação clínica e evitar redundâncias com as seções anteriores, a condução prática do raciocínio baseado em biomarcadores pode ser estruturada em eixos de atuação. Na triagem e alerta precoce, diante de um paciente com suspeita de infecção, a avaliação integrada com escores de gravidade deve vir acompanhada de marcadores basais de perfusão e inflamação, destacando-se o lactato sérico como o principal indicador de hipoperfusão tecidual oculta, o qual exige reavaliações seriadas para

monitorar a resposta à fluidoterapia e à ressuscitação volêmica.

No que tange à diferenciação etiológica e otimização antimicrobiana, a Procalcitonina consolida-se como o parâmetro mais acurado para auxiliar na diferenciação entre infecções bacterianas graves e processos inflamatórios não infecciosos ou virais, subsidiando a segurança na suspensão precoce de antimicrobianos. Em contrapartida, marcadores clássicos como a Proteína C-reativa conservam alto valor prognóstico e de seguimento evolutivo diário, apesar de sua menor especificidade etiológica. Além disso, a incorporação de marcadores específicos de disfunção sistêmica, como a troponina e o BNP para o sofrimento miocárdico, os biomarcadores urinários e plasmáticos para a lesão renal aguda, e as alterações seriadas no leucograma e plaquetas, permite antecipar a falência de órgãos antes mesmo que se manifestem clinicamente de forma evidente.

O clínico deve manter-se vigilante quanto aos fatores de confusão, a exemplo da insuficiência renal crônica alterando a cinética de eliminação da procalcitonina, ou de condições cirúrgicas e inflamatórias não infecciosas elevando a proteína C-reativa, de modo a evitar falsos positivos e iatrogenias. Em suma, o cenário ideal de investigação caminha em direção a painéis multiparamétricos automatizados e inteligência artificial, capazes de integrar a cinemática de múltiplos biomarcadores em tempo real. Até que essa realidade seja universal, a síntese prática reside na máxima de que nenhum biomarcador substitui o exame físico minucioso e a suspeição clínica estruturada, devendo ambos caminhar lado a lado na jornada terapêutica do paciente séptico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CERVELLIN, G. *et al*. Toward a holistic approach for diagnosing sepsis in the emergency department. Advances in Clinical Chemistry, v. 92, p. 201, 2019. doi: 10.1016/bs.acc.2019.04.004.

EVANS, L. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Critical Care Medicine, v. 49, e1063, 2021. doi: 10.1097/CCM.0000000000005337.

GEROULANOS, S.; DOUKA, E.T. Historical perspective of the word "sepsis." Intensive Care Medicine, v. 32, p. 2077, 2006. doi: 10.1007/s00134-006-0392-2.

GRAY, A.P *et al.* Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2021: a systematic analysis. The Lancet Global Health, v. 13, e2013, 2025. doi: 10.1016/S2214-109X(25)00356-0.

HERNÁNDEZ-JIMÉNEZ, E. *et al.* Assessing sepsis-induced immunosuppression to predict positive blood cultures. Frontiers in Immunology, v. 15, 2024. doi: 10.3389/fimmu.2024.1447523.

HIDAD, S. *et al.* C-reactive protein, procalcitonin, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of lower urinary tract infection in older people. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2022. doi: 10.1002/14651858.CD014521.

HUA, Y. *et al*. Platelet count predicts mortality in patients with sepsis: a retrospective observational study. Medicine, v. 102, e35335, 2023. doi: 10.1097/MD.0000000000035335.

KIM, S.Y. *et al.* Prognostic value of laboratory markers and clinical scores for mortality in intensive care unit patients with sepsis. PLOS One, v. 20, e0337396, 2025. doi: 10.1371/journal.pone.0337396.

LAFON, T. *et al.* Challenges in early detection and prognostication of sepsis: new approaches from the emergency department and intensive care unit. eClinicalMedicine, v. 94, 2026. doi: 10.1016/j.eclinm.2026.103864.

LEE, C.C. *et al.* Is qSOFA suitable for early diagnosis of sepsis among bacteremia patients in emergency departments?: time for a reappraisal of Sepsis-3 Criteria. Frontiers in Medicine, v. 8, 2021. doi: 10.3389/fmed.2021.743822.

LU, J. *et al.* Predictive value of SOFA, PCT, Lactate, qSOFA and their combinations for mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. PLOS One, v. 20, e0332525, 2025. doi: 10.1371/journal.pone.0332525.

MEYER, N.J.; PRESCOTT, H.C. Sepsis and Septic Shock. New England Journal of Medicine, v. 391, p. 2133, 2024. doi: 10.1056/NEJMra2403213.

MONNERAT, M.; SILVA, L.O.P. Alterações do perfil hematológico em pacientes com sepse. Brazilian Journal of Health Review, v. 7, 2024. doi: 10.34119/bjhrv7n9-459.

NEDEL, W. *et al*. Sepsis-induced mitochondrial dysfunction: a narrative review. World Journal of Critical Care Medicine., v. 12, p. 139, 2023. doi: 10.5492/wjccm.v12.i3.139.

NEVIERE, R. Sepsis syndromes in adults: epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis. UpToDate, 2026.

O'GRADY, N.P. *et al.* Society of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America Guidelines for Evaluating New Fever in Adult Patients in the ICU. Critical Care Medicine, v. 51, p. 1570, 2023. doi: 10.1097/CCM.0000000000006022.

OSTERMANN, M. *et al.* Biomarkers in acute kidney injury. Annals of Intensive Care, v. 14, 2024. doi: 10.1186/s13613-024-01360-9.

PARASCHIV, C. *et al.* NT-proBNP, echocardiography patterns and outcomes in sepsis-induced cardiac dysfunction. Journal of Clinical Medicine, v. 14, 2025. doi: 10.3390/jcm14248714.

PERI, A.M. *et al.* Rapid diagnostic tests and antimicrobial stewardship programs for the management of bloodstream infection: what is their relative contribution to improving clinical outcomes? Clinical Infectious Diseases, v. 79, p. 502, 2024. doi: 10.1093/cid/ciae234.

POLVERINO, E. *et al.* ERS/ESCMID state-of-the-science statement on the role of rapid diagnostic tests for the diagnosis and management of community-acquired lower respiratory tract infections. European Respiratory Journal, v. 68, 2026. doi: 10.1183/13993003.01601-2024.

PRESCOTT, H.C. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2026. Critical Care Medicine, v. 54, p. 725, 2026. doi: 10.1097/CCM.0000000000007075.

RUDD, K.E *et al.* Global, regional, and National Sepsis Incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. The Lancet, v. 395, p. 200, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.

SAXENA, J. *et al.* Biomarkers in sepsis. Clínica Chimica Acta, v. 565, 2024. doi: 10.1016/j.cca.2024.119891.

SHETTY, A. *et al.* Lactate 2 mmol/L plus qSOFA improves utility over qSOFA alone in emergency department patients presenting with suspected sepsis. Emergency Medicine Australasia, v. 29, p. 626, 2017. doi: 10.1111/1742-6723.12894.

SILVA, E.N.; CESAR, J.J. Alterações hematológicas relacionadas à sepse em pacientes internados em unidade de tratamento intensivo. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research, v. 26, p. 59, 2019.

SILVINATO, A. *et al.* C-reactive protein in adult sepsis: systematic review and meta-analysis. Clinics, v. 81, 2025. doi: 10.1016/j.clinsp.2025.100848.

SINGER, M. *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA, v. 315, p. 801, 2016. doi: 10.1001/jama.2016.0287.

VINCENT, J.L. *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Medicine, v. 22, p. 707, 1996. doi: 10.1007/BF01709751.

ZARBOCK, A. *et al.* Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. Nature Reviews Nephrology, v. 19, p. 401, 2023. doi: 10.1038/s41581-023-00683-3.