Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO XII

Capítulo 35

BIOMARCADORES TRADICIONAIS E EMERGENTES NA SEPSE







FLÁVIA FRUGOLI RAMOS[1]
TIMÓTEO COLARES CALDAS MACIEL[1]
MARIA FERNANDA ROSA CHAIB[1]
KAREN FERREIRA GOMES[1]
MONIZE LAUREN IGNACIO RAMOS[1]
ISABEL MONTAGNER PINTO RICARDO[1]
FLÁVIA LOYOLA BAIOCO[1]
GIOVANNA DE FÁTIMA TRESSINO BRUNO[1]
TAIS CHIOCCOLA PINHEIRO[1]
MARCELO NEUBAUER DE PAULA[2]

1. Discente – Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.
2. Discente – Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Palavras-chave: *Sepse; Biomarcadores; Biomarcadores Emergentes.*

DOI 10.59290/3968020225

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A sepse permanece como um importante problema global de saúde pública, associada a elevada morbimortalidade. Estimativas globais apontaram cerca de 48,9 milhões de casos e 11 milhões de mortes relacionadas à síndrome em 2017. Nesse contexto, os biomarcadores constituem ferramentas complementares à avaliação clínica de pacientes com suspeita de sepse, podendo auxiliar na avaliação da resposta inflamatória, da perfusão tecidual e da disfunção orgânica. Entre os biomarcadores e parâmetros laboratoriais amplamente utilizados na prática clínica hospitalar destacam-se o lactato, a procalcitonina (PCT) e a proteína C-reativa (PCR), além de parâmetros relacionados à disfunção orgânica, como contagem de plaquetas e bicarbonato. Entretanto, esses marcadores apresentam limitações quanto à especificidade, ao diagnóstico precoce e à capacidade de estratificação prognóstica, o que tem impulsionado a investigação de novos biomarcadores capazes de refletir diferentes mecanismos fisiopatológicos envolvidos na sepse, como o MDW, o sindecano-1 (CD138) e o endocan (ESM-1), ainda não padronizados para uso na prática clínica. O objetivo do estudo foi discutir fisiopatologicamente biomarcadores tradicionais e emergentes utilizados no diagnóstico, estratificação de gravidade, prognóstico ou acompanhamento de pacientes com sepse.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, com buscas nas bases de dados PubMed e Wiley Online Library. Para a identificação dos estudos, foram utilizados descritores e palavras-chave relacionados à sepse e aos biomarcadores de interesse, combinados por meio dos operadores booleanos *AND* e *OR*. Entre os termos utilizados estavam *"sepsis"*, *"septic shock"*, *"biomarkers"*, *"lactate"*, *"procalcitonin"*, *"C-reactive protein"*, *"monocyte distribution width"*, *"syndecan-1"*, *"endocan"*, *"creatinine"*, *"base excess"* e *"PaO_2/FiO_2"*. No PubMed, foram utilizados descritores MeSH e termos livres relacionados aos biomarcadores e à sepse.

Foram priorizados estudos publicados nos últimos cinco anos, sem exclusão de artigos anteriores considerados relevantes para a fundamentação conceitual, fisiopatológica e epidemiológica da sepse. Foram incluídos estudos que abordassem a utilização de biomarcadores no diagnóstico, na estratificação da gravidade, no prognóstico ou no acompanhamento de pacientes com sepse. A seleção dos estudos foi realizada inicialmente pela análise dos títulos e resumos, seguida da leitura dos textos completos dos artigos considerados pertinentes. Foi dada prioridade aos estudos que empregassem os critérios estabelecidos pelo Sepsis-3 para a definição de sepse.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Lactato, PCR e PCT

O lactato é um dos biomarcadores mais consolidados e antigos utilizados na sepse. A ideia de que o lactato estaria aumentado apenas devido à hipóxia e ao aumento do metabolismo anaeróbico na sepse foi superada. Atualmente, a hiperlactatemia é reconhecida como um fenômeno metabólico e adaptativo, impulsionado por uma resposta sistêmica ao estresse inflamatório extremo. Em quadros sépticos, ocorre aumento da resposta adrenérgica no organismo com estímulo de receptores beta-2 adrenérgicos nos músculos esqueléticos, propiciando aumento da produção de piruvato. Com isso, o aumento da produção de piruvato pode exceder a capacidade oxidativa mitocondrial, favorecendo seu desvio para a produção de lactato pela lactato desidrogenase (LDH), mesmo na

presença de oxigênio. Outra causa da hiperlactatemia discutida atualmente na literatura científica se dá pela falência mitocondrial. Devido ao quadro inflamatório sistêmico da sepse, pode ocorrer a inibição da enzima piruvato desidrogenase (PDH) nas mitocôndrias, responsável por converter o piruvato em Acetil-CoA para gerar energia mitocondrial. Com isso, aumentam-se novamente os níveis de lactato pela ação da enzima LDH. A redução da depuração do lactato também é um fator encontrado em pacientes com sepse, particularmente em decorrência de alterações na função hepática e renal, contribuindo para a hiperlactatemia.

Um estudo retrospectivo multicêntrico realizado por Rezar *et al.* (2023) com 10.724 pacientes provenientes de 335 unidades de terapia intensiva nos Estados Unidos avaliou a relação prognóstica entre os picos de lactato sérico nas primeiras 24 horas de internação na UTI e a mortalidade hospitalar. Neste estudo, concentrações de lactato ≥10 mmol/L estiveram associadas a elevada mortalidade hospitalar, alcançando 79% ($p < 0{,}001$), enquanto a persistência ou elevação do lactato nas primeiras 24 horas esteve associada a mortalidade ainda maior (92%). Contudo, os autores destacaram a baixa sensibilidade dos níveis de lactato para mortalidade (17%). Os resultados sugerem que tanto a magnitude da hiperlactatemia quanto sua evolução temporal possuem importante valor prognóstico na sepse.

Entretanto, para além da sepse, os níveis séricos de lactato também podem se elevar no sangue por outros fatores, como em cirurgias, convulsões, falência hepática, hipovitaminose B1 e exercícios físicos intensos.

Outro importante marcador de resposta inflamatória utilizado no acompanhamento de pacientes com suspeita de infecção ou em sepse é a proteína C-reativa (PCR). Entretanto, apresenta baixa especificidade para infecção bacteriana e, isoladamente, não permite estabelecer ou excluir o diagnóstico de sepse. Seus níveis podem aumentar significativamente em condições inflamatórias não infecciosas, como trauma, procedimentos cirúrgicos e doenças autoimunes, decorrentes de uma resposta inflamatória estéril. Além disso, a PCR apresenta limitações para diferenciar infecções bacterianas e virais, uma vez que pode estar elevada em ambos os contextos. No período pós-operatório, sua elevação também pode ocorrer como consequência da resposta inflamatória associada ao próprio procedimento, sendo a avaliação de sua tendência ao longo do tempo mais útil do que a interpretação de uma medida isolada.

Por sua vez, a procalcitonina (PCT) apresenta maior especificidade relativa para infecção bacteriana do que a PCR e pode fornecer informações complementares na avaliação de pacientes com suspeita de infecção. Em condições fisiológicas, a PCT é produzida principalmente pelas células C da tireoide como precursor da calcitonina. Durante infecções bacterianas sistêmicas, entretanto, a produção de PCT é aumentada em diversos tecidos extratireoidianos, sob influência de mediadores inflamatórios, como IL-1β, IL-6 e TNF-α. Em infecções bacterianas sistêmicas, seus níveis séricos podem começar a aumentar em aproximadamente 2–6 horas após o estímulo, atingindo concentrações mais elevadas nas primeiras 12–24 horas (CLELAND & ERANKI, 2023).

Contudo, apesar de apresentar maior especificidade para infecção bacteriana em comparação à PCR, a PCT também possui limitações, podendo apresentar elevação em algumas condições não infecciosas, como trauma grave, grandes cirurgias e choque. Dessa forma, a PCT

deve ser interpretada em conjunto com a avaliação clínica e outros parâmetros laboratoriais e hemodinâmicos, não sendo recomendada como marcador isolado para o diagnóstico de sepse.

Gasometria

Ademais, na sepse, alterações da perfusão tecidual e do metabolismo podem comprometer o equilíbrio ácido-base, enquanto a disfunção pulmonar pode prejudicar a oxigenação. A gasometria permite avaliar esses processos por meio de parâmetros como o excesso de bases (BE) e a relação PaO_2/FiO_2. O BE representa o componente metabólico do equilíbrio ácido-base: valores mais negativos indicam déficit de bases, compatível com acidose metabólica, enquanto valores mais positivos podem indicar alcalose metabólica.

Em uma análise retrospectiva de 35.010 pacientes com sepse, Yuan *et al*. (2023) observaram maior mortalidade em 28 dias quando o BE foi inferior a −2,5 mEq/L ou superior a 1,9 mEq/L. Portanto, não apenas a acidose, mas as alterações no sentido da alcalose estiveram associadas a um prognóstico desfavorável.

A relação PaO_2/FiO_2, por sua vez, compara a pressão arterial de oxigênio com a fração de oxigênio inspirado, permitindo avaliar a eficiência da oxigenação pulmonar. Bi *et al*. (2023), em estudo retrospectivo com 19.233 pacientes, identificaram uma associação em formato de U com a mortalidade em 28 dias: o risco observado aumentou tanto abaixo quanto acima de um ponto de inflexão próximo de 200 mmHg. Esse resultado não significa que melhorar a oxigenação seja prejudicial, nem estabelece esse valor como objetivo terapêutico. Em conjunto, os achados reforçam o valor prognóstico dos parâmetros gasométricos, cuja interpretação deve considerar o quadro clínico e as limitações dos estudos observacionais.

Marcadores da função renal

A creatinina sérica é amplamente utilizada como marcador indireto da função renal e integra os critérios utilizados para identificação e classificação da lesão renal aguda.

Na sepse, inflamação sistêmica, disfunção endotelial e alterações metabólicas contribuem para o desenvolvimento de lesão renal aguda. Quando a filtração fica comprometida, a creatinina pode se acumular no sangue, sinalizando disfunção renal associada ao processo séptico.

Chiang *et al.* (2025), em uma coorte retrospectiva com 24.038 pacientes que sobreviveram por mais de 90 dias após o episódio de sepse, observaram lesão renal aguda em 42,2% dos casos. Entre os pacientes que evoluíram para doença renal aguda associada à sepse, a mortalidade no acompanhamento de um ano foi de 22,0% naqueles com disfunção persistente e de 25,7% nos que apresentaram recorrência, comparada a 14,3% no grupo com recuperação. Esses achados mostram que o prognóstico não depende apenas da alteração inicial da creatinina, mas também da evolução da função renal ao longo do tempo.

Hemograma

Complementando a avaliação laboratorial, os biomarcadores hematológicos também são importantes para avaliação em pacientes com sepse. Os parâmetros derivados do hemograma completo destacam-se por seu baixo custo, ampla disponibilidade e possibilidade de monitorização seriada à beira-leito.

A trombocitopenia é uma alteração hematológica frequente na sepse e está associada ao aumento da mortalidade, refletindo tanto o consumo periférico de plaquetas quanto a supressão da trombopoiese medular decorrente da resposta inflamatória sistêmica. Em um estudo retrospectivo com 290 pacientes sépticos, a contagem de plaquetas na admissão foi identificada

como fator de risco independente para mortalidade, junto com idade e nível de lactato, apresentando área sob a curva ROC (AUC) de 0,763 (IC 95% 0,709–0,817), com especificidade de 91,8% (HUA *et al*, 2023).

Biomarcadores emergentes na sepse

Apesar da contribuição dos marcadores apresentados, um dos principais desafios no manejo da sepse é, ainda, a ausência de um biomarcador único que permita identificar a sepse com elevada sensibilidade e especificidade. Nesse sentido, estudos novos vêm se debruçando sobre marcadores emergentes, os quais até então têm se mostrado promissores em termos prognósticos e de correlação com a sepse. Dentre eles, destaca-se a amplitude de distribuição de monócitos (MDW), a qual mede a variação do tamanho dessas células, apresentando potencial como marcador de alerta precoce para sepse. O MDW é particularmente interessante porque é fornecido junto ao hemograma na avaliação inicial do paciente. Um estudo prospectivo multicêntrico com 1.517 pacientes concluiu que um MDW anormal aumentou em cerca de 7,6 vezes as chances de sepse (em acordo com o Sepsis-3). Os autores propuseram seu uso como teste sistemático de triagem. Contudo, o MDW apresentou capacidade discriminatória moderada para sepse definida segundo o Sepsis-3, desempenho semelhante ao da PCR e superior ao da PCT quando combinado à contagem de leucócitos.

Além da análise do comportamento celular frente à resposta imune na sepse, estão sendo estudados biomarcadores de lesão endotelial, como o sindecano-1 (CD138) e o endocan (ESM-1). O CD138 é um proteoglicano transmembrana constituinte do glicocálice endotelial que pode se desprender em meio ao estresse oxidativo causado pela resposta imune desregulada na sepse. O endocan é um proteoglicano secretado pelas células do endotélio vascular, o qual mostrou elevação expressiva em quadros de sepse. Em uma revisão sistemática com metanálise, foi demonstrado que níveis séricos altos de sindecano-1 e endocan estavam associados a maior mortalidade da população agregada ao estudo, com ressalvas à grande heterogeneidade dos trabalhos (DANIYAROVA *et al*., 2025).

CONCLUSÃO

A análise dos estudos evidencia que os biomarcadores desempenham papel importante como ferramentas complementares na avaliação de pacientes com sepse, contribuindo principalmente para o reconhecimento da disfunção orgânica, estratificação de risco e avaliação prognóstica. Parâmetros como lactato, PCR, procalcitonina, creatinina e plaquetas, assim como o excesso de bases (BE) e a relação PaO_2/FiO_2 da gasometria, apresentam diferentes associações com a gravidade e os desfechos clínicos, mas possuem limitações que impedem seu uso isolado para o diagnóstico da síndrome. Além disso, biomarcadores emergentes, como MDW, sindecano-1 e endocan, demonstram potencial para ampliar a capacidade de identificação precoce e avaliação prognóstica da sepse, embora ainda sejam necessários estudos que confirmem sua aplicabilidade e padronização na prática clínica. Dessa forma, os achados reforçam que a avaliação da sepse deve integrar dados clínicos e diferentes parâmetros laboratoriais, em vez de depender de um único marcador. A busca por biomarcadores mais específicos e capazes de identificar precocemente a disfunção orgânica permanece, portanto, fundamental para aprimorar o diagnóstico, o prognóstico e o direcionamento terapêutico dos pacientes sépticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BI, H. *et al.* The PaO2/FiO2 is independently associated with 28-day mortality in patients with sepsis: a retrospective analysis from MIMIC-IV database. BMC Pulmonary Medicine, v. 23, 2023. doi: 10.1186/s12890-023-02491-8.

CHIANG, H.Y. *et al*. Sepsis-associated acute kidney disease incidence, trajectory, and outcomes. Kidney Medicine, v. 7, 2025. doi: 10.1016/j.xkme.2024.100959

CLELAND, D.A.; ERANKI, A.P. Procalcitonin. StatPearls, 23 abr. 2023.

DANIYAROVA, K.R. *et al*. Glycocalyx and endothelial biomarkers as prognostic indicators in sepsis: a systematic review and meta-analysis. MicrobiologyOpen, v. 14, e70155, 2025. doi: 10.1002/mbo3.70155

HAUSFATER, P. *et al*. Monocyte distribution width (MDW) performance as an early sepsis indicator in the emergency department: comparison with CRP and procalcitonin in a multicenter international European prospective study. Critical Care, v. 25, 2021. doi: 10.1186/s13054-021-03622-5.

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.

LA VIA, L. *et al.* The global impact of sepsis: epidemiology, recognition, management, and health system challenges. Epidemiologia, v. 7, 2026. doi: 10.3390/epidemiologia7010020.

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.

REZAR, R. *et al*. Hyperlactatemia and altered lactate kinetics are associated with excess mortality in sepsis: a multi-center retrospective observational study. Wiener Klinische Wochenschrift, v. 135, p. 80, 2023. doi: 10.1007/s00508-022-02130-y.

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.

SHAH, Y.R. *et al*. Hyperbilirubinemia in a patient with sepsis: a diagnostic challenge. ACG Case Reports Journal, v. 10, e01076, 2023. doi: 10.14309/crj.0000000000001076.

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.

YUAN, J. *et al*. Association between base excess and 28-day mortality in sepsis patients: a secondary analysis based on the MIMIC-IV database. Heliyon, v. 9, e15990, 2023. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15990.