Biomarcadores Inflamatórios no Diagnóstico e Prognóstico da Sepse Grave: Revisão Integrativa da Evidência Científica

Inflammatory Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Severe Sepsis: An Integrative Review of Scientific Evidence

Biomarcadores Inflamatorios en el Diagnóstico y Pronóstico de la Sepsis Grave: Revisión Integrativa de la Evidencia Científica

Elisa Mundim dos Santos Nunes Rosa[1], Gabriela Gonçalves Magalhães[2], Genival José da Silva Neto[3], Ihury Jhonson Evangelista Alves de Lima[4], Sofia Souza Bordignon[5], Luana Marques Ribeiro[6]

Como citar: Rosa EMSN, Magalhães GG, Silva Neto GJ, Lima IJEA, Bordignon SS, Ribeiro LM. Biomarcadores Inflamatórios no Diagnóstico e Prognóstico da Sepse Grave: Revisão Integrativa da Evidência Científica . REVISA. 2026; 15 Esp.2: 23-29. Doi: https://doi.org/10.36239/revisa.v15.nEsp2.p23a2

REVISA

1. Universidade de Rio Verde (UniRV). Goiânia, Goiás, Brasil. https://ocid.org/0009-0008-3509-8059

2. Universidade de Rio Verde (UniRV). Goiânia, Goiás, Brasil. https://orcid.org/0009-0001-4562-4023

3. Universidade de Rio Verde (UniRV). Goiânia, Goiás, Brasil. https://orcid.org/0009-0009-6695-2489

4. Universidade de Rio Verde (UniRV). Goiânia, Goiás, Brasil. https://orcid.org/0009-0000-6575-9497

5. Universidade de Rio Verde (UniRV). Goiânia, Goiás, Brasil. https://orcid.org/0009-0005-3739-2559

6. Universidade de Vila Velha (UVV). Vila Velha, Espírito Santo, Brasil. https://orcid.org/0009-0001-4562-4023

Recebido: 10/04/2026
Aprovado: 01/06/2026

RESUMO

Objetivo: A sepse grave continua a ser uma das principais causas de mortalidade em unidades de cuidados intensivos, com taxas que podem chegar a 80% em países de baixa e média renda. O diagnóstico precoce é dificultado pela inespecificidade clínica e ausência de um padrão-ouro, tornando os biomarcadores ferramentas relevantes para auxiliar no diagnóstico, prognóstico e monitorização. Esta revisão integrativa analisou artigos publicados entre 2010 e 2025 que avaliaram biomarcadores inflamatórios na sepse grave. O objetivo foi identificar os marcadores mais utilizados e destacar novos potenciais para aplicação clínica. Os resultados mostraram que a proteína C-reativa (PCR) e a Procalcitonina (PCT) são amplamente utilizadas, embora com sensibilidade e especificidade inferiores a 90%. Níveis elevados de PCT associaram-se à maior mortalidade. Biomarcadores emergentes, como citocinas (TNF, IL-10), CD64, IP-10 e PLA2-II, demonstraram desempenho superior, com taxas acima de 90%. Destacaram-se ainda a pro-adrenomedulina (MR-proADM), com 77% de sensibilidade e 96% de especificidade, a Presepsina (PSEP), com AUC de 0,95, a pentraxin-3 (PTX-3), com AUC de 0,92, e a Calprotectina, com AUC de 0,90. Apesar dos avanços, nenhum biomarcador isolado mostrou ser definitivo. Assim, o futuro aponta para a combinação de múltiplos biomarcadores, permitindo maior precisão diagnóstica e prognóstica e abrindo caminho para a medicina personalizada na gestão da sepse grave.

Descritores: Biomarcadores; Sepse; Prognóstico

ABSTRACT

Objective: Severe sepsis remains one of the main causes of mortality in intensive care units, with rates reaching up to 80% in low- and middle-income countries. Early diagnosis is challenging due to nonspecific clinical manifestations and the absence of a gold standard. This integrative review analyzed studies published between 2010 and 2025 that evaluated inflammatory biomarkers in severe sepsis. The findings indicate that C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) are the most widely used biomarkers. Elevated PCT levels were consistently associated with higher mortality. In contrast, emerging biomarkers such as cytokines (TNF, IL-10), CD64, IP-10, and PLA2-II demonstrated superior accuracy, particularly for early diagnosis. Other promising biomarkers include MR-proADM, with 77% sensitivity and 96% specificity, presepsin (AUC 0.95), pentraxin-3 (AUC 0.92), and calprotectin (AUC 0.90). Despite these advances, no single biomarker has proven definitive. Future strategies are expected to combine multiple biomarkers, improving diagnostic and prognostic precision and supporting the development of personalized medicine in the management of severe sepsis.

Descriptors: Biomarkers; Sepsis; Prognosis.

RESUMEN

Objetivo: La sepsis grave sigue siendo una de las principales causas de mortalidad en cuidados intensivos, con tasas de hasta el 80% en países de ingresos bajos y medios. El diagnóstico temprano se ve limitado por síntomas inespecíficos y la falta de un estándar de oro, lo que hace de los biomarcadores herramientas clave para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento. Esta revisión integrativa analizó artículos (2010–2025) sobre biomarcadores inflamatorios en sepsis grave. La proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT) son ampliamente utilizadas, aunque con sensibilidad y especificidad inferiores al 90%; niveles elevados de PCT se asociaron con mayor mortalidad. Biomarcadores emergentes como citocinas (TNF, IL-10), CD64, IP-10 y PLA2-II mostraron alta precisión (>90%). Otros destacados fueron MR-proADM (77% sensibilidad, 96% especificidad), presepsina (AUC 0,95), pentraxina-3 (AUC 0,92) y calprotectina (AUC 0,90). Ningún marcador aislado es definitivo, pero la combinación de varios puede mejorar la precisión diagnóstica y pronóstica, impulsando la medicina personalizada en la sepsis.

Descriptores: Biomarcadores; Sepsis; Pronóstico

REVISÃO

Introdução

A sepse é um complexo estado caracterizado por inflamação sistêmica, coagulação, ativação do sistema complemento, apoptose e disfunção orgânica, sendo uma das principais causas de morte em pacientes em estado avançado, chegando a 80% em países de baixa e média renda, apesar de tecnologias intervencionistas modernas e dos custos significativos associados. Somado à gravidade, o diagnóstico de sepse é dificultado pela natureza inespecífica de seus sinais e sintomas, ou seja, não há um padrão-ouro para seu diagnóstico, haja vista que a resposta do hospedeiro é altamente individual[1,2].

É nesse contexto que os biomarcadores desempenham um importante papel, pois podem indicar a presença, ausência ou gravidade da sepse, além de diferenciar a natureza da infecção, e orientar a antibioticoterapia e o caminho clínico a ser seguido. [3,4]

No panorama atual, o biomarcador mais utilizado é a proteína C-reativa (PCR), mas sua especificidade ainda é considerada baixa. Outro biomarcador amplamente utilizado é a procalcitonina (PCT), peptídeo precursor da calcitonina que, usualmente, apresenta níveis séricos extremamente reduzidos em indivíduos saudáveis. Em caso de sepse, essas proteínas se elevam de forma substancial, podendo ser utilizadas para determinar prognósticos nas primeiras 24 a 48 horas de tratamento. Ainda, estudos analisam a possibilidade de disseminação de uso de MR-proADM (pro-adrenomedulina), que, embora não possua alta sensibilidade, possuí altíssima especificidade, em conjunto com a presepsina (PSEP) e à pentraxin-3 (PTX-3)[1,5,6,7,8,9,10].

Assim, objetiva-se com essa revisão integrativa a investigação sobre o desenvolvimento de biomarcadores precoces de sepse, capazes de identificar a infecção, monitorar o estado metabólico do paciente, prever o prognóstico e guiar o tratamento terapêutico.

Método

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar as informações acerca do uso de biomarcadores inflamatórios e endoteliais no prognóstico da sepse grave. A questão norteadora da pesquisa foi: “Quais são os principais biomarcadores inflamatórios e endoteliais associados ao prognóstico da sepse grave segundo a literatura científica recente?”. A pesquisa bibliográfica foi realizada entre Julho e Agosto de 2025, abrangendo artigos publicados no período de Fevereiro de 2010 a Junho de 2025, garantindo uma visão completa sobre o tema. O sistema metodológico utilizado iniciou-se com a seleção de descritores, encontrados no dicionário Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), como “Sepsis”, que foi combinado, utilizando o operador booleano “AND”, com o descritor: “Biomarkers”. Tal estratégia de sistematização possibilitou o achado de 21 artigos publicados em bases de dados, como National Library of Medicine (PubMed). Na fase de triagem, três pesquisadores realizaram a seleção e exclusão dos artigos de forma independente. Foram excluídos 6 por duplicidade e 5 por não abordarem sepse grave ou biomarcadores prognósticos, resultando em 10 artigos finais

selecionados. A seleção e exclusão dos estudos seguiram os critérios do fluxograma PRISMA, e a análise crítica foi focada em três eixos principais: objetivos gerais e específicos dos estudos; tipo de metodologia aplicada; resultados e discussões sobre biomarcadores tradicionais e emergentes. A avaliação seguiu uma abordagem qualitativa, buscando identificar convergências e divergências entre os estudos, bem como lacunas de pesquisa. Todos os artigos incluídos disponibilizaram integralmente os dados e estavam disponíveis no idioma português e/ou inglês. As limitações dessa revisão incluem a restrição temporal e o número reduzido de estudos; já as contribuições envolvem a sistematização crítica da literatura recente e a identificação de lacunas para pesquisas futuras. Quanto aos aspectos éticos, por tratar-se de uma revisão integrativa exclusivamente baseada em dados secundários já publicados, não foi necessária a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

Resultados

Com o intuito de facilitar a síntese dos estudos presentes na análise, foi realizada a categorização das informações na Tabela I, incluindo: autor, título, objetivo, metodologia e principais resultados encontrados.

Tabela I - categorização dos estudos.

Autor	**Título**	**Metodologia**	**Resultados**
Pierrakos C, Vincent JL. [1]	Sepsis biomarkers: a review.	Revisão da literatura sobre biomarcadores de sepse utilizados em estudos clínicos ou experimentais, com o objetivo de avaliar melhor sua utilidade.	Foram analisados 178 biomarcadores diferentes na sepse. Desses, 5 apresentaram valores de sensibilidade e especificidade superiores a 90%: TNF, IL-10, CD64, IP-10 E PLA2-II.
Azevedo JRA de, Torres OJM, Czeczko NG, Tuon FF, Nassif PAN, Souza GD de. [2]	Procalcitonina como biomarcador de prognóstico da sepse grave e choque séptico.	Estudo de coorte prospectivo observacional onde foram incluídos pacientes com sepse grave e choque séptico.	28 determinações de PCT foram realizadas no momento do diagnóstico de sepse de 28 pacientes diferentes. Desses, 5 morreram, 3 de choque séptico. A concentração de PCT após 24 e 48 horas foi mais elevada no grupo de sobreviventes.
Julián-Jiménez A, Yañez MC, González-Del Castillo J, *et al.* [3]	Prognostic power of biomarkers for short-term mortality in the elderly patients seen in Emergency Departments due to infections.	Estudo prospetivo, observacional, multicêntrico e analítico, com 136 pacientes de 75 anos ou mais tratados por infecção, de 8 hospitais participantes.	MR-proADM possui sensibilidade de 77% e especificidade de 96%, sendo o melhor em prever morte em até 30 dias.

Lanziotti VS, Póvoa P, Soares M, Silva JRL e, Barbosa AP, Salluh JIF. [4]	Uso de biomarcadores na sepse pediátrica: revisão de literatura.	Foi feita uma revisão de literatura buscando-se os unitermos biomarkers AND children AND pediatric AND sepsis na base de dados MEDLINE/PubMed até o dia 1º de maio de 2016, sem limites de língua.	O uso combinado de biomarcadores pode aumentar a sensibilidade e a especificidade de diagnóstico e do prognóstico na sepse, quando comparado ao uso de um único biomarcador.
Kim MH, Choi JH. [5]	An Update on Sepsis Biomarkers.	Pesquisa sobre literatura de biomarcadores medidos em pacientes sépticos, comparando AUC, sensibilidade e especificidade.	Os biomarcadores destacados foram: Presepsina (PSEP), com AUC de 0,95; Pentraxin-3 (PTX-3), biomarcador da família da PCR, porém mais sensível, com AUC de 0,92; e Calprotectina, com AUC de 0,90.
Bedate-Núñez M, Moreno-Racionero F, de Andrés-Asenjo B, *et al.* [6]	Importancia de los parámetros clínicos y analíticos de la sepsis grave en la uropatía obstructiva.	Estudo observacional e prospectivo com 65 pacientes em urgência. Foi construído um modelo preditor de SG e realizada uma análise multivariada de risco.	No momento da admissão, a variável que melhor previu sepse grave foi o aumento da procalcitonina.
Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent JL.[7]	Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal.	Revisão da literatura em, base de dados PubMed, de 2009 até setembro de 2019, com os termos "Biomarker" AND "Sepsis".	Quarenta biomarcadores foram comparados à PCT e/ou PCR para valor diagnóstico; 9 apresentaram melhor desempenho diagnóstico que um ou ambos.
He RR, Yue GL, Dong ML, Wang JQ, Cheng C.[8]	Sepsis Biomarkers: Advancements and Clinical Applications – A Narrative Review.	Trata-se de revisão da literatura (review article), com atualização do estado da arte sobre biomarcadores da sepse, com o objetivo de identificar e avaliar biomarcadores emergentes.	Estudos recentes identificaram novos biomarcadores com maior sensibilidade e especificidade, incluindo RNAs circulares, RNA antissenso distal HOXA, microRNA-486-5p, proteína C, triiodotironina e proquineticina 2.
Wejnaruemarn S, Susantitaphong P, Komolmit P, *et al.* [9]	Procalcitonin and presepsin for detecting bacterial infection and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: A	Foi realizada uma pesquisa sistemática nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e Scopus para estudos que avaliaram o papel diagnóstico da PCT e da presepsina, desde a sua criação até junho de	A PCT e a presepsina apresentam elevada sensibilidade e especificidade na detecção de infecções bacterianas em pacientes com cirrose (PCT: sensibilidade de 0,73 e especificidade de 0,83; presepsina: sensibilidade de 0,75

	systematic review and meta-analysis.	2024.	e especificidade de 0,80).
Yoon SH, Eun S. [10]	Neutrophil CD64 as a prognostic biomarker for mortality in sepsis: A systematic review and meta-analysis.	Revisão sistemática e meta-análise, com inclusão de pacientes com idade ≥16 anos, diagnosticados com sepse segundo os critérios Sepsis-1, Sepsis-2 ou Sepsis-3.	Embora o CD64 de neutrófilos possua uma AUC ≥0,80, o que sugere bom desempenho prognóstico, a especificidade relativamente baixa pode levar a falsos positivos, limitando o seu papel como ferramenta isolada. O nCD64 pode ser mais útil como teste de rastreio, auxiliando na identificação precoce de pacientes sépticos com alto risco de mortalidade que necessitam de monitorização rigorosa.

Fonte: Acervo pessoal (2025).

Discussão

Dos biomarcadores atuais mais utilizados, 2 podem ser citados: a procalcitonina (PCT) e a proteína C-reativa (PCR), sendo que estes apresentam uma limitação: sensibilidade e especificidade inferiores a 90%. Taxas elevadas de procalcitonina no plasma associaram-se à elevada mortalidade de pacientes com sepse grave e choque séptico. Dos que apresentam sensibilidade e especificidade superiores a essa taxa, há as citocinas, como TNF e IL-10, expressão do receptor CD64, IP-10 e PLA2-II, que mostraram resultados promissores especialmente para diagnósticos precoces na sepse.

Há, ainda, os de alto valor preditivo negativo, úteis para exclusão de sepse, como PCT, aPTT waveform e produtos de degradação da fibrina. Outro destaque foi o MR-proADM (pro-adrenomedulina), tendo 77% de sensibilidade (chance de identificar corretamente quem não sobreviverá) e 96% de especificidade (chance de identificar corretamente quem sobreviverá), além da Presepsina (PSEP), com AUC ("Area Under the Curve", referente à relação entre sensibilidade e especificidade ou, ainda, entre verdadeiros positivos e falsos positivos) de 0,95; Pentraxin-3 (PTX-3), biomarcador da família da PCR, porém mais sensível, com AUC de 0,92; e Calprotectina, com AUC de 0,90.

O futuro do uso de biomarcadores potenciais para sepse provavelmente se dará por combinação de múltiplos marcadores, diante do caráter multifatorial e heterogêneo da sepse. Além disso, a integração desses biomarcadores em algoritmos preditivos pode aumentar significativamente a acurácia prognóstica. A utilização de inteligência artificial para análise combinada de múltiplos parâmetros clínicos e laboratoriais tem se mostrado uma tendência crescente, permitindo uma avaliação dinâmica e personalizada da evolução da sepse em tempo real.

Considerações Finais

Embora não haja, atualmente, um biomarcador isolado capaz de predizer com completa certeza um desfecho específico para cada paciente, o futuro é promissor: além da descoberta de novas biomarcadores, além de novas aplicações estratégicas para os já existentes, há, ainda, a estratificação de risco envolvendo múltiplos biomarcadores. Com isso, é comprovado o valor prognóstico desse sistema, e da importância da criação de estratégias do uso de multibiomarcadores, além da segmentação de uma medicina personalizada na gestão da sepse, permitindo terapias mais dirigidas ao perfil imunológico e inflamatório de cada paciente.

Dessa forma, torna-se essencial que futuros estudos clínicos multicêntricos, com amostras mais amplas e metodologias padronizadas, sejam conduzidos para validar os biomarcadores mais promissores e definir seus pontos de corte ideais. Apenas com a consolidação dessas evidências será possível a implementação efetiva de painéis multimarcadores na prática clínica, promovendo intervenções mais precoces, assertivas e custo-efetivas no tratamento da sepse.

Referências

1. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. Crit Care [Internet]. 2010;14(1):R15. doi: 10.1186/cc8872. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2875530/. Accessed: 10 Jul 2025.

2. Azevedo JRA de, Torres OJM, Czeczko NG, Tuon FF, Nassif PAN, Souza GD de. Procalcitonina como biomarcador de prognóstico da sepse grave e choque séptico. Rev Col Bras Cir [Internet]. 2012 Nov;39(6):456–61. doi: 10.1590/S0100-69912012000600003. Available from: https://www.scielo.br/j/rcbc/a/mhCQqCwD8PQnQRnCQCQ5kbh/?lang=pt. Accessed: 10 Jul 2025.

3. Julián-Jiménez A, Yañez MC, González-Del Castillo J, Salido-Mota M, Mora-Ordoñez B, Arranz-Nieto MJ, Chanovas-Borras MR, Llopis-Roca F, Mòdol-Deltell JM, Muñoz G; en representación del grupo INFURG-SEMES. Prognostic power of biomarkers for short-term mortality in the elderly patients seen in Emergency Departments due to infections. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2019 Jan;37(1):11–8. doi: 10.1016/j.eimc.2017.11.017. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29289378/. Accessed: 10 Jul 2025.

4. Lanziotti VS, Póvoa P, Soares M, Silva JRL e, Barbosa AP, Salluh JIF. Uso de biomarcadores na sepse pediátrica: revisão de literatura. Rev Bras Ter Intensiva [Internet]. 2016 Oct;28(4):472–82. doi: 10.5935/0103-507X.20160080. Available

from: https://www.scielo.br/j/rbti/a/PND4CQx4xbd8QqjM9c66JJt/. Accessed: 10 Jul 2025.

5. Kim MH, Choi JH. An Update on Sepsis Biomarkers. Infect Chemother [Internet]. 2020 Mar;52(1):1–18. doi: 10.3947/ic.2020.52.1.1. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7113456/. Accessed: 10 Jul 2025.

6. Bedate-Núñez M, Moreno-Racionero F, de Andrés-Asenjo B, Díaz-Romero JM, Soto-Rodríguez JL, Torrecilla-García-Ripoll JR, et al. Importancia de los parámetros clínicos y analíticos de la sepsis grave en la uropatía obstructiva. Arch Esp Urol [Internet]. 2020 May;73(4):257–67. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32379060/. Accessed: 10 Jul 2025.

7. Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent JL. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. Crit Care [Internet]. 2020 Jun 5;24(1):287. doi: 10.1186/s13054-020-02993-5. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7273821/. Accessed: 10 Jul 2025.

8. He RR, Yue GL, Dong ML, Wang JQ, Cheng C. Sepsis Biomarkers: Advancements and Clinical Applications – A Narrative Review. Int J Mol Sci [Internet]. 2024 Aug 19;25(16):9010. doi: 10.3390/ijms25169010. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11354379/. Accessed: 10 Jul 2025.

9. Wejnaruemarn S, Susantitaphong P, Komolmit P, Treeprasertsuk S, Thanapirom K. Procalcitonin and presepsin for detecting bacterial infection and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol [Internet]. 2025 Feb 14;31(6):99506. doi: 10.3748/wjg.v31.i6.99506. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11752710/. Accessed: 10 Jul 2025.

10. Yoon SH, Eun S. Neutrophil CD64 as a prognostic biomarker for mortality in sepsis: A systematic review and meta-analysis. Med Intensiva (Engl Ed) [Internet]. 2025 Jun 14:502251. doi: 10.1016/j.medine.2025.502251. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40518381/. Accessed: 10 Jul 2025.

Autor de correspondência
Elisa Mundim dos Santos Nunes Rosa
Rua S-3, 468, Bela Vista, CEP: 74823-440.
Goiânia, Goiás,Brasil
elisamundim@gmail.com