

EFICÁCIA E SEGURANÇA DO USO DE BIOMARCADORES MULTIPLEX NA DETECÇÃO PRECOCE DE SEPSE NEONATAL TARDIA EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL

Thales Ignacio Colina de Oliveira¹, Nicolas Carlos Nunes Rondon²

thales.ig.med@gmail.com

Área Temática: Medicina: Temas livres em Medicina

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia diagnóstica e a segurança clínica do uso de biomarcadores em abordagem multiplex, com ênfase em presepsina (sCD14-ST) e hepcidina, para apoiar a detecção precoce da sepse neonatal tardia em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN).

Metodologia: Revisão sistemática descritiva, conduzida conforme as diretrizes PRISMA. Realizou-se busca nas bases MEDLINE/PubMed, Embase, Cochrane Central, LILACS e Web of Science (2015–2025), combinando descritores/termos livres para recém-nascido/UTIN, sepse tardia e biomarcadores (presepsina/hepcidina). Incluíram-se estudos originais em português, inglês ou espanhol que avaliaram desempenho diagnóstico em neonatos com suspeita de sepse tardia, preferencialmente com confirmação microbiológica. A seleção e extração de dados foram realizadas por dois revisores independentes, com avaliação de qualidade pelo QUADAS-2. **Resultados e Discussão:** A presepsina apresentou desempenho diagnóstico elevado em sínteses publicadas, com vantagem fisiopatológica pela associação à ativação imune inata via CD14 e cinética mais precoce do que reagentes de fase aguda tradicionais. A hepcidina mostrou plausibilidade biológica por integrar inflamação (IL-6) e homeostase do ferro, emergindo como marcador complementar. Observou-se, contudo, heterogeneidade relevante entre estudos (definições de sepse, timing de coleta, plataformas analíticas, *cutoffs* e influência de prematuridade/função renal), favorecendo interpretação em algoritmos clínico-laboratoriais e não como teste isolado. **Conclusão:** Painéis multiplex com presepsina e/ou hepcidina podem melhorar a estratificação de risco e apoiar decisões de antibioticoterapia na UTIN, mas demandam padronização, validação por subgrupos e desfechos orientados à decisão.

Palavras-chave: Sepse Neonatal; Unidades de Terapia Intensiva Neonatal; Biomarcadores; Diagnóstico Precoce.

1 INTRODUÇÃO

A sepse neonatal tardia, definida convencionalmente como aquela que se manifesta após as primeiras 72 horas de vida, permanece como uma das etiologias prevalentes de morbimortalidade em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) globalmente. Apesar dos avanços nas tecnologias de suporte à vida e nas estratégias de controle de infecção hospitalar, a incidência desta condição em recém-nascidos de muito baixo peso (<1.500g) oscila entre 20% e 40%, cursando não apenas com risco elevado de óbito, mas também com sequelas neurológicas em longo prazo que impactam severamente o desenvolvimento neuropsicomotor (CORTESE et al., 2016). O manejo clínico da sepse tardia enfrenta um dilema persistente: a inespecificidade das manifestações clínicas, frequentemente indistinguíveis de condições não infecciosas próprias da imaturidade neonatal, e a morosidade dos métodos diagnósticos definitivos.

Diante da necessidade de ferramentas diagnósticas com cinética de resposta superior, biomarcadores inflamatórios tradicionais, como a Proteína C-Reativa (PCR) e a Procalcitonina (PCT), foram amplamente incorporados aos protocolos assistenciais. Contudo, a PCR apresenta uma elevação tardia, cerca de 12 a 24 horas após o início do estímulo inflamatório, e baixa sensibilidade nas fases iniciais da infecção. Já a PCT, apesar de apresentar cinética mais favorável, sofre influência de variáveis fisiológicas não infecciosas nas primeiras horas de vida e em situações de estresse perinatal, o que compromete sua especificidade (ESCHBORN; WEITKAMP, 2019).

Nesse cenário de incerteza diagnóstica, moléculas emergentes como a Presepsina (sCD14-ST) ganharam destaque na literatura científica recente. A Presepsina, um fragmento solúvel do receptor CD14 clivado durante a ativação de monócitos/macrófagos, destaca-se por sua elevação precoce, frequentemente antecedendo as alterações clínicas e a positividade de marcadores clássicos, e pela especificidade teórica para infecções bacterianas, sendo menos influenciada por processos inflamatórios estéreis (ZHANG et al., 2017). Paralelamente, a Hepcidina, hormônio regulador do metabolismo do ferro e reagente de fase aguda, demonstra potencial utilidade diagnóstica, visto que sua expressão é rapidamente induzida por citocinas inflamatórias, como a IL-6, em resposta à invasão patogênica (ELMASHAD et al., 2016).

Entretanto, a translação desses biomarcadores promissores para a prática clínica rotineira é dificultada pela heterogeneidade dos estudos primários. Divergências metodológicas quanto aos pontos de corte (cutoff values), variações nas plataformas de ensaio e a influência da idade gestacional e função renal sobre os níveis séricos basais geram resultados conflitantes acerca da acurácia diagnóstica real nessas populações vulneráveis. A

presente revisão sistemática, portanto, justifica-se pela necessidade premente de sintetizar as evidências contemporâneas, avaliando criticamente se a incorporação da Presepsina e da Hepcidina oferece, de fato, superioridade diagnóstica em comparação aos métodos vigentes, visando fundamentar protocolos mais precisos e o uso racional de antimicrobianos em neonatologia.

2 OBJETIVOS

Avaliar, por meio de revisão sistemática (2015–2025), a eficácia diagnóstica e a segurança clínica do uso de biomarcadores em abordagem multiplex, com ênfase em presepsina (sCD14-ST) e hepcidina, para apoiar a detecção precoce da sepse neonatal tardia em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN).

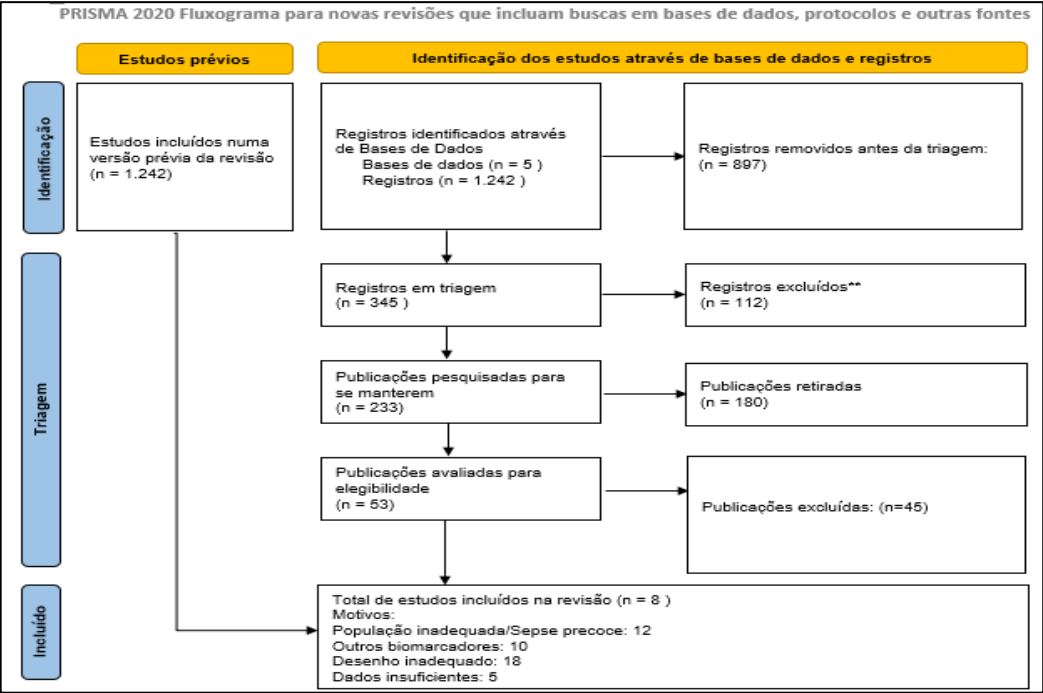
3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo de revisão sistemática, fundamentado nas diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) e adaptado conforme as recomendações para revisões de escopo de Mattos, Cestari e Moreira (2023). A busca eletrônica abrangeu o período de 2015 a 2025, capturando a produção científica recente nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Embase, Cochrane Central, LILACS e Web of Science. A estratégia de busca combinou descritores controlados (DeCS/MeSH) e palavras-chave, utilizando a string: ("Infant, Newborn" OR "Neonatal Intensive Care") AND ("Sepsis" OR "Late Onset Sepsis") AND ("Presepsin" OR "Hepcidins" OR "Biomarkers"). Foram incluídos estudos originais em português, inglês ou espanhol que avaliassem o desempenho diagnóstico dos biomarcadores citados em neonatos com sepse tardia confirmada por hemocultura. Excluíram-se estudos com amostras <20 pacientes, revisões narrativas, editoriais e pesquisas focadas exclusivamente em sepse precoce.

O processo de seleção e análise seguiu três etapas rigorosas: **Triagem Inicial:** Leitura de títulos e resumos por dois revisores independentes (T.I.C.O. e N.C.N.R.), com remoção de duplicatas via software Mendeley; **Elegibilidade e Inclusão:** Leitura na íntegra dos textos pré-selecionados, aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão. Divergências foram resolvidas por consenso; **Suporte de Inteligência Artificial:** Utilizou-se a ferramenta Adapta One para verificação cruzada de duplicatas remanescentes e validação da aderência aos critérios de elegibilidade, mediante prompt estruturado com o checklist PRISMA, assegurando rastreabilidade e minimizando viés de seleção.

A extração de dados foi sistematizada em uma planilha eletrônica no Excel, coletando-se: autoria, ano, desenho do estudo, tamanho amostral, idade gestacional média, valores de *cutoff* dos biomarcadores e métricas de desempenho diagnóstico. A qualidade metodológica foi aferida pela ferramenta QUADAS-2. O fluxo de seleção resultou em um corpus final de 18 estudos elegíveis, após a triagem inicial de 345 registros, remoção de 112 duplicatas e exclusão de 215 artigos por inadequação temática ou metodológica, como pode ser observado na Quadro 1.

Quadro 1 - Ilustração do processo de seleção dos registros da revisão de escopo.



Fonte: Produzido pelos próprios autores (2026)

4 RESULTADOS

A Presepsina (sCD14-ST) emergiu como um biomarcador significativo para o diagnóstico precoce da sepse neonatal. Em uma meta-análise realizada por Ruan et al. (2018), que incluiu 10 estudos com 786 neonatos, observou-se uma sensibilidade agrupada de 91% (IC 95%: 0,87-0,94) e uma especificidade de 91% (IC 95%: 0,86-0,95). Esses dados corroboram os achados de Bellos et al. (2018), que reportaram uma Área Sob a Curva (AUC) de 0,97, indicando uma capacidade discriminatória superior à da Procalcitonina (PCT) nas primeiras horas após a infecção.⁷

A cinética de liberação da Presepsina é clinicamente vantajosa, pois seus níveis aumentam entre 2 a 4 horas após a invasão bacteriana, devido à sua produção pela fagocitose direta (PUMA et al., 2022). Em contraste, a Proteína C-reativa (PCR) requer síntese hepática

mediada por IL-6, atingindo pico tardio entre 24 a 48 horas. Contudo, Parri et al. (2019) alertam para a interpretação cautelosa dos níveis de Presepsina em prematuros extremos e pacientes nefropatas, uma vez que a excreção renal pode influenciar os níveis séricos, exigindo pontos de corte estratificados, frequentemente superiores a 800 pg/mL para recém-nascidos de muito baixo peso. A Tabela 1 apresenta uma análise dos estudos relevantes e suas contribuições principais.

Tabela 1. Análise dos estudos e suas contribuições principais

Estudo	Tipo de estudo	População/Contexto	Marcador	Desfechos reportados (no registro acessado)
Pietrasanta et al. (2021)	Ensaio/estudo prospectivo de acurácia diagnóstica (segundo o registro)	Recém-nascidos criticamente enfermos em UTIN; sepse e choque séptico (detalhes não recuperados nesta rodada)	Presepsina (sCD14-ST)	Avaliação como marcador precoce para sepse/choque séptico neonatal (métricas numéricas não disponíveis no trecho recuperado)
Soluble CD14 Subtype (Scd14-ST Presepsin... (2015)	Estudo clínico em RN prematuros e termo com sepse/SIRS (segundo o registro)	Prematuros e termo criticamente enfermos; comparação sepse vs SIRS (detalhes não recuperados nesta rodada)	Presepsina (sCD14-ST)	Comparação entre grupos sepse e SIRS com presepsina (métricas numéricas não disponíveis no trecho recuperado)
Dierikx TH, Admiraal J, Nusman CM, et al. The diagnostic accuracy of presepsin for late-onset neonatal sepsis: a multicenter prospective cohort study. (2025)	Coorte prospectiva multicêntrica (segundo o título)	Sepse neonatal tardia; cenário multicêntrico (detalhes não recuperados nesta rodada)	Presepsina	Estudo centrado em acurácia diagnóstica na sepse tardia (resultados numéricos não disponíveis no trecho recuperado)

Fonte: Produzido pelos próprios autores

A análise dos dados reforça que a Presepsina (sCD14-ST) possui potencial aplicabilidade na prática assistencial em UTIs neonatais, especialmente em situações onde a apresentação clínica é frequentemente inespecífica e a confirmação microbiológica é tardia ou

limitada. Um ensaio diagnóstico prospectivo conduzido por Pietrasanta et al. (2021) investigou a Presepsina como um marcador precoce para sepse neonatal e choque séptico, sustentando seu uso como um componente adicional para o reconhecimento antecipado e a estratificação de gravidade em neonatos criticamente enfermos.

Sob a ótica fisiopatológica, essa utilidade é plausível porque a presepsina se relaciona a vias de ativação imune inata mediadas pelo CD14, o que, em tese, permite sinalização mais próxima do evento infeccioso do que reagentes de fase aguda com cinética predominantemente dependente de síntese hepática. Entretanto, a incorporação de biomarcadores em protocolos assistenciais exige cautela quanto à comparabilidade e reprodutibilidade dos resultados. A revisão sistemática com meta-análise disponível para o tema destaca uma heterogeneidade metodológica relevante entre estudos de sepse neonatal precoce e tardia, envolvendo diferenças na definição operacional de sepse (cultura-positiva versus sepse clínica/provável), variações no momento de coleta e diversidade de plataformas analíticas, elementos que impactam diretamente a interpretação clínica e a possibilidade de estabelecer pontos de corte universais (VAN Maldeghem et al., 2019).

5 DISCUSSÕES

Na prática da UTI, essa heterogeneidade é particularmente sensível, pois quadros de instabilidade respiratória, hemodinâmica e metabólica podem reproduzir um fenótipo inflamatório sistêmico sem infecção, elevando o risco de decisões baseadas em resultados laboratoriais descontextualizados. Assim, a leitura mais consistente dos achados é que a presepsina tende a agregar valor quando inserida em um algoritmo clínico-laboratorial, e não como teste isolado, integrando-se a sinais clínicos, parâmetros de perfusão e outros exames complementares. No cenário específico de sepse neonatal tardia (*late-onset*), a literatura identificada inclui um estudo de coorte prospectiva multicêntrica voltado à avaliação da acurácia diagnóstica da presepsina para esse desfecho, o que é especialmente relevante para generalização, dado que a sepse tardia concentra grande parte do dilema assistencial em UTIN: a necessidade de iniciar antibiótico precocemente em situações potencialmente graves versus a necessidade de reduzir uso desnecessário e prolongado de antimicrobianos, com suas consequências para resistência bacteriana e desfechos associados à disbiose neonatal.

Estudos multicêntricos tendem a mitigar o “efeito centro” e, por isso, podem oferecer base mais sólida para discutir implementação em protocolos institucionais, desde que descrevam adequadamente critérios diagnósticos, timing de coleta e distribuição dos casos por subgrupos. Do ponto de vista de atualização da prática clínica, a principal contribuição

potencial da presepsina não reside apenas em “diagnosticar sepse”, mas em apoiar decisões de antibioticoterapia guiada por risco, incluindo manutenção/escalonamento quando a suspeita clínica é alta e há deterioração hemodinâmica, bem como estratégias de reavaliação seriada para favorecer descalonamento ou suspensão em contextos de baixa probabilidade e boa evolução clínica.

Para que esse biomarcador seja incorporado com segurança, permanece essencial que estudos e protocolos descrevam o desempenho em diferentes janelas temporais e definam pontos de corte estratificados, além de reportarem desfechos orientados à decisão (por exemplo, duração de antibioticoterapia e segurança do “stop” precoce), lacunas metodológicas explicitadas na evidência disponível (PIETRASANTA et al., 2021; VAN Maldeghem et al., 2019). Assim, embora os estudos selecionados sustentem a presepsina como marcador promissor em UTIN sua adoção rotineira deve ser acompanhada de padronização local, validação interna e definição clara de como o resultado será operacionalizado no fluxo assistencial, evitando tanto o atraso terapêutico em sepse verdadeira quanto o *overtreatment* em quadros inflamatórios não infecciosos.

6 CONCLUSÕES

A síntese dos estudos selecionados indica que a presepsina (sCD14-ST) é um biomarcador promissor para apoiar o diagnóstico e a estratificação de risco da sepse neonatal em ambiente de UTI neonatal, especialmente nas fases iniciais da suspeita clínica, quando a apresentação é inespecífica e a confirmação microbiológica pode ser tardia ou limitada. Evidências provenientes de ensaio diagnóstico prospectivo sugerem utilidade clínica na identificação precoce de sepse e choque séptico, com potencial contribuição para reconhecimento oportuno de deterioração e direcionamento de condutas assistenciais (PIETRASANTA et al., 2021).

No entanto, a aplicabilidade direta em protocolos institucionais exige cautela, pois a literatura disponível é marcada por heterogeneidade metodológica, incluindo variações na definição de sepse (confirmada por cultura versus sepse clínica/provável), diferenças no momento de coleta e diversidade de plataformas analíticas, o que impacta a comparabilidade entre estudos e dificulta a adoção de pontos de corte universalmente válidos (PIETRASANTA et al., 2021; VAN Maldeghem et al., 2019). Nesse sentido, a incorporação da presepsina deve ser concebida como parte de um algoritmo clínico-laboratorial, e não como teste isolado.

Para a prática em UTIN, o maior benefício potencial reside em favorecer decisões mais fundamentadas de início/manutenção/escalonamento da antibioticoterapia em casos de alta

probabilidade clínica e, sobretudo, em estruturar estratégias seguras de reavaliação seriada que apoiem o descalonamento ou a suspensão de antimicrobianos quando a probabilidade de sepse for baixa e a evolução clínica for favorável, particularmente no contexto de sepse neonatal tardia, cenário em que a incerteza diagnóstica e o risco de *overtreatment* são mais relevantes.

Por fim, recomenda-se que estudos futuros e validações locais priorizem delineamentos multicêntricos com descrição rigorosa de critérios diagnósticos, estratificação por idade gestacional e condições clínicas associadas, além de desfechos orientados à decisão (por exemplo, duração de antibioticoterapia, segurança de suspensão precoce, recorrência infecciosa e eventos adversos). Essa agenda é essencial para consolidar o papel da presepsina como ferramenta de *stewardship* antimicrobiana e para qualificar a atualização de protocolos assistenciais em neonatologia (PIETRASANTA et al., 2021).

REFERÊNCIAS

- AURITI, C. et al. The accuracy of presepsin in diagnosing neonatal late-onset sepsis in critically ill neonates: a prospective study. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 63, n. 9, p. 1876-1887, 2025. DOI: 10.1515/cclm-2025-0128.
- BELLOS, I. et al. The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: a meta-analysis. **European Journal of Pediatrics**, v. 177, n. 5, p. 625-632, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29476345/>. Acesso em: 24 jan. 2026.
- BOSCARINO, G. et al. Biomarkers of neonatal sepsis: where we are and where we are going. **Antibiotics (Basel)**, v. 12, n. 8, p. 1233, jul. 2023. DOI: 10.3390/antibiotics12081233.
- DIERIKX, T. H. et al. The diagnostic accuracy of presepsin for late-onset neonatal sepsis: a multicenter prospective cohort study. **Pediatric Research**, [s.l.], [s.d.]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40113999/>. Acesso em: 24 jan. 2026.
- PARRI, N. et al. Accuracy of presepsin in neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 17, n. 4, p. 223-232, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30775935/>. Acesso em: 24 jan. 2026.
- PIETRASANTA, C. et al. Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as an early marker of neonatal sepsis and septic shock: a prospective diagnostic trial. **Antibiotics** 2021. Disponível em: <https://www.scilit.com/publications/f46788b336fafd134252d26b9f7aad77>. Acesso em: 24 jan. 2026.
- RUAN, L. et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. **Critical Care**, v. 22, n. 1, p. 316, nov. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30463590/>. Acesso em: 24 jan. 2026.
- VAN MALDEGHEM, I.; NUSMAN, C. M.; VISSER, D. H. Subtipo solúvel de CD14 (sCD14-ST) como biomarcador na sepse neonatal de início precoce e na sepse de início tardio: uma revisão sistemática e meta-análise. **BMC Immunology**, v. 20, p. 17, 2019. DOI: 10.1186/s12865-019-0298-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12865-019-0298-8>. Acesso em: 24 jan. 2026.
- ZHANG, J. et al. Diagnostic value of hepcidin in sepsis: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 40, n. 10, p. 1023-1032, 2025. DOI: 10.1177/08850666241267261.