

BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS COMO PREDITORES DE MORTALIDADE EM PACIENTES SÉPTICOS INTERNADOS EM UTI: REVISÃO NARRATIVA ATUALIZADA

Miguel Augusto Passoni Amanti¹

Erika Ricardo Mendonça de Abreu²

Giovanna Sabó Mancusi³

Viviane Gomes Paixão Borges⁴

Laize Sebastiana Fernandes Bezerra⁵

Beatriz Nascimento Pasquale⁶

Leandro Santiago Hori⁷

Thaynara Tamashiro de Oliveira⁸

RESUMO: **Introdução:** A sepse é uma das principais causas de mortalidade em unidades de terapia intensiva (UTI). A estratificação precoce do risco de óbito é essencial para orientar condutas e otimizar recursos. Biomarcadores inflamatórios como proteína C reativa (PCR), procalcitonina (PCT), interleucinas (IL-6, IL-8), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e lactato têm sido estudados como potenciais preditores de gravidade e mortalidade. **Objetivo:** Revisar a literatura científica sobre biomarcadores inflamatórios como preditores de mortalidade em pacientes sépticos em UTI, analisando cinética, aplicabilidade clínica, limitações e perspectivas futuras. **Metodologia:** Revisão narrativa baseada em artigos publicados entre 2000 e 2023, nas bases PubMed, Scopus, SciELO e LILACS, nos idiomas inglês, português e espanhol. Incluíram-se ensaios clínicos, estudos observacionais e revisões sistemáticas sobre biomarcadores em pacientes adultos com sepse internados em UTI. Foram excluídos estudos pediátricos e relatos de caso. **Resultados:** Foram identificados 142 artigos, dos quais 38 foram incluídos na análise final. A PCT, IL-6 e lactato se destacaram como os marcadores mais robustos para previsão de mortalidade. A PCR e a IL-8 apresentaram relevância complementar, enquanto o TNF- α mostrou uso limitado pela curta janela de detecção. Estudos sugerem que a combinação de biomarcadores com escores prognósticos (SOFA, APACHE II) aumenta a acurácia na estratificação de risco. **Conclusão:** Os biomarcadores são ferramentas úteis na prática clínica, mas não substituem a avaliação global do paciente. O futuro aponta para modelos multimarcadores integrados à inteligência artificial, com potencial de personalizar o tratamento e reduzir a mortalidade.

2649

Palavras-chave: Sepse. Biomarcadores inflamatórios. Prognóstico. Mortalidade. UTI.

¹Acadêmico, Centro Universitário São Camilo.

²Acadêmica, Universidade Nove de Julho.

³Acadêmica, Universidade Santo Amaro.

⁴Acadêmica Universidade Nove de Julho.

⁵Acadêmica, Universidade Nove de Julho.

⁶Acadêmica, Universidade Metropolitana de Santos.

⁷Acadêmico Universidade Nove de Julho.

⁸Acadêmica, Universidade Nove de Julho.

INTRODUÇÃO

A sepse é definida como disfunção orgânica com risco de vida, resultante de resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção. Estima-se que mais de 48 milhões de pessoas sejam afetadas anualmente em todo o mundo, com cerca de 11 milhões de óbitos, representando quase 20% das mortes globais. No Brasil, a sepse figura como uma das principais causas de mortalidade hospitalar, com taxas que variam de 30% a 60% em pacientes de UTI.

O reconhecimento precoce dos pacientes com maior risco de óbito é fundamental para reduzir mortalidade, otimizar recursos e direcionar terapias. Nesse contexto, os biomarcadores inflamatórios têm ganhado espaço como ferramentas auxiliares, ao fornecerem informações rápidas e objetivas sobre a resposta inflamatória, a gravidade clínica e o prognóstico.

A proposta desta revisão narrativa é analisar os principais biomarcadores inflamatórios utilizados como preditores de mortalidade em pacientes sépticos internados em UTI, destacando seus mecanismos, cinética, aplicabilidade clínica, limitações e perspectivas futuras.

OBJETIVOS

Objetivo geral Avaliar o papel dos biomarcadores inflamatórios como preditores de mortalidade em pacientes sépticos em UTI.

2650

Objetivos específicos

Descrever a cinética e aplicabilidade clínica de PCR, PCT, IL-6, IL-8, TNF- α e lactato.

Comparar evidências sobre a acurácia desses biomarcadores em diferentes estudos.

Analizar limitações do uso isolado dos biomarcadores.

Identificar perspectivas futuras para o uso integrado de biomarcadores com inteligência artificial e escores prognósticos.

METODOLOGIA

Foi realizada revisão narrativa em bases PubMed, Scopus, SciELO e LILACS, abrangendo artigos entre 2000 e 2023.

Descritores: “sepsis”, “biomarkers”, “mortality”, “inflammatory markers”, “ICU”, “PCR”, “PCT”, “IL-6”, “IL-8”, “TNF- α ”, “lactate”.

Idiomas incluídos: inglês, português e espanhol.

Critérios de inclusão

Ensaios clínicos randomizados.

Estudos observacionais com pacientes adultos sépticos em UTI.

Revisões sistemáticas com foco em biomarcadores inflamatórios.

Critérios de exclusão

Estudos pediátricos.

Relatos de caso isolados.

Artigos sem desfechos relacionados à mortalidade.

Processo de seleção: Dos 142 artigos inicialmente identificados, 87 foram excluídos após leitura de títulos e resumos. Dos 55 artigos lidos na íntegra, 38 foram incluídos na análise final.

Embora se trate de revisão narrativa, a seleção foi organizada conforme recomendações PRISMA, descrita em forma narrativa.

RESULTADOS

Cinética e aplicabilidade dos biomarcadores

2651

PCR: Eleva-se em 6–8h, pico em 36–50h, meia-vida de 19h. Útil no monitoramento da inflamação, porém com baixa especificidade.

PCT: Eleva-se em 2–4h, pico em 12–24h, meia-vida de 24h. Mais específica para infecção bacteriana; útil para diagnóstico diferencial e acompanhamento terapêutico.

IL-6: Elevação precoce (2–4h), pico em 6–12h. Fortemente associada à gravidade e mortalidade.

IL-8: Elevação em até 6h, pico em 12h. Importante na ativação de neutrófilos e em quadros graves.

TNF- α : Elevação em minutos, pico <2h, desaparece rapidamente. Pouco usado na prática clínica.

Lactato: Elevado precocemente. O clearance em 6h é considerado preditor robusto de mortalidade, sendo meta terapêutica reduzir pelo menos 10%.

Comparação entre biomarcadores

A PCT demonstrou maior sensibilidade para sepse bacteriana, enquanto IL-6 e lactato foram os melhores preditores de mortalidade.

A PCR, apesar de inespecífica, permanece amplamente utilizada pela acessibilidade e baixo custo.

O TNF- α mostrou relevância apenas em estudos experimentais, dada sua curta janela de detecção.

DISCUSSÃO

A presente revisão reforça a relevância dos biomarcadores inflamatórios como ferramentas auxiliares no manejo da sepse em pacientes críticos. Os achados demonstram que, embora nenhum marcador isolado possua sensibilidade e especificidade ideais, a integração entre múltiplos biomarcadores e escores clínicos estabelecidos amplia substancialmente a acurácia prognóstica, favorecendo decisões clínicas mais precoces e assertivas.

Eficácia e limitações dos biomarcadores isolados

A PCR, tradicionalmente utilizada na prática clínica, possui ampla disponibilidade e baixo custo, mas apresenta baixa especificidade, já que se eleva em diversas condições inflamatórias não infecciosas. A PCT se destaca por sua maior especificidade para infecções bacterianas, sendo útil não apenas no diagnóstico diferencial, mas também no acompanhamento terapêutico e na avaliação da necessidade de continuidade ou suspensão de antibióticos. A IL-6 e a IL-8, citocinas de rápida elevação, demonstram forte correlação com gravidade, mas sua curta meia-vida e menor disponibilidade laboratorial limitam o uso rotineiro. O TNF- α , embora importante como marcador precoce de resposta inflamatória, apresenta cinética extremamente rápida, com pico em poucas horas, o que restringe sua utilidade prática. Já o lactato destaca-se como um dos mais robustos preditores de mortalidade, especialmente quando se considera o clearance nas primeiras horas, sendo recomendado como alvo terapêutico em protocolos de ressuscitação hemodinâmica. 2652

Combinação de biomarcadores e escores clínicos

Evidências sugerem que a utilização combinada de biomarcadores eleva significativamente a acurácia prognóstica. Chen et al. (2021), por exemplo, demonstraram que a associação entre PCT, IL-6 e o escore SOFA aumentou a capacidade de predizer mortalidade com sensibilidade de 87% e especificidade de 82%. Esse achado reforça a ideia de que, mais do que substituir os escores tradicionais, os biomarcadores devem ser utilizados como complementares, aumentando a robustez da avaliação clínica.

Comparação internacional e heterogeneidade dos estudos

A análise da literatura revela considerável heterogeneidade entre os estudos, tanto em relação ao desenho metodológico quanto aos valores de corte utilizados. Em países desenvolvidos, há maior acesso a painéis multimarcadores e metodologias avançadas de dosagem, enquanto em países em desenvolvimento, o uso de biomarcadores permanece restrito a PCR, lactato e, mais recentemente, PCT, devido a limitações financeiras e estruturais. Essa disparidade impacta a possibilidade de padronização global de protocolos e dificulta a comparação direta entre populações.

Implicações para a prática clínica

Na prática cotidiana das UTIs, a utilização de biomarcadores pode auxiliar em três grandes frentes:

1. **Diagnóstico precoce:** diferenciar sepse de outras causas de inflamação sistêmica.
2. **Prognóstico:** identificar pacientes com maior risco de mortalidade para monitorização intensiva.
3. **Acompanhamento terapêutico:** avaliar resposta ao tratamento e guiar decisões sobre antibioticoterapia.

2653

Apesar dessas vantagens, barreiras como custo, disponibilidade de exames rápidos e falta de padronização dificultam sua plena incorporação. Além disso, é essencial reforçar que o julgamento clínico permanece insubstituível, e que biomarcadores devem atuar como ferramentas auxiliares, e não como condutores isolados das condutas.

Perspectivas futuras

O futuro aponta para a utilização de **painéis multimarcadores**, capazes de integrar informações de diferentes vias inflamatórias e hemodinâmicas. Aliado a isso, o uso crescente de **inteligência artificial e machine learning** já se mostra promissor, permitindo combinar dados clínicos, laboratoriais e biomoleculares para gerar modelos preditivos individualizados. Essa abordagem pode representar uma revolução na forma de estratificar risco em sepse, com impacto potencial na redução da mortalidade.

Limitações da literatura atual

Entre as principais limitações identificadas estão: (1) heterogeneidade nos desenhos metodológicos e nos valores de corte adotados; (2) ausência de ensaios multicêntricos de grande porte que consolidem a evidência; (3) predomínio de estudos com seguimento curto, limitando a avaliação de desfechos em longo prazo; (4) escassez de dados em populações de países em desenvolvimento, onde a sepse apresenta elevada mortalidade.

CONCLUSÃO

Os biomarcadores inflamatórios representam ferramentas de grande relevância no manejo da sepse em pacientes internados em UTI, pois oferecem suporte adicional à avaliação clínica e ajudam na estratificação precoce do risco de mortalidade. Entre os analisados, a procalcitonina (PCT), a interleucina-6 (IL-6) e o lactato se destacam como os preditores mais robustos, capazes de indicar gravidade e prognóstico de forma mais consistente. Outros marcadores, como a proteína C reativa (PCR), a IL-8 e o TNF- α , embora menos específicos, fornecem informações complementares úteis, especialmente quando avaliados em conjunto.

O uso isolado de qualquer biomarcador é limitado pela ausência de sensibilidade e especificidade ideais. No entanto, a associação de diferentes marcadores entre si e com escores prognósticos validados, como SOFA e APACHE II, eleva significativamente a acurácia diagnóstica e prognóstica. Essa abordagem integrada reforça que os biomarcadores devem ser utilizados como aliados, e não substitutos, do raciocínio clínico e do julgamento médico.

2654

Do ponto de vista prático, a adoção de biomarcadores pode auxiliar na tomada de decisão terapêutica, na indicação de medidas intensivas e na racionalização do uso de antibióticos, contribuindo para a redução da mortalidade, otimização de recursos hospitalares e melhor direcionamento de condutas. Apesar disso, persistem limitações relacionadas a custo, disponibilidade de testes rápidos e falta de padronização de valores de corte entre diferentes serviços e populações.

Perspectivas futuras apontam para a utilização de painéis multimarcadores analisados de forma combinada e para o uso crescente de inteligência artificial e machine learning como suporte à estratificação individualizada de risco. Tais ferramentas poderão integrar dados clínicos, laboratoriais e biomoleculares em tempo real, ampliando a capacidade de predizer desfechos e personalizar o tratamento de pacientes sépticos.

Por fim, torna-se evidente a necessidade de ensaios clínicos multicêntricos e estudos de grande porte que avaliem o impacto real da incorporação de biomarcadores em protocolos clínicos estruturados, especialmente em países em desenvolvimento, onde a sepse permanece como um grave problema de saúde pública. A consolidação dessas evidências permitirá que o uso de biomarcadores ultrapasse o campo da pesquisa e se torne parte efetiva da rotina assistencial, com potencial de contribuir para a redução global da mortalidade associada à sepse.

REFERÊNCIAS

1. SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, v. 315, n. 8, p. 801-810, 2016.
2. SHANKAR-HARI, M. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock. *JAMA*, v. 315, n. 8, p. 775-787, 2016.
3. PIJOAN, J. I. et al. Usefulness of procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 in the early diagnosis of sepsis and prediction of mortality. *Critical Care*, v. 21, n. 1, p. 23, 2017.
4. KELLUM, J. A.; KONG, L.; OSPINA-TASCÓN, G. A. Biomarkers in sepsis: where are we and where are we going? *Intensive Care Medicine*, v. 45, p. 813-828, 2019.
5. SHAPIRO, N. I. et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Annals of Emergency Medicine*, v. 45, n. 5, p. 524-528, 2005.
6. HARPER, M. et al. Cytokine biomarkers as predictors of mortality in sepsis: a systematic review. *Critical Care Medicine*, v. 47, n. 4, p. 452-460, 2019.
7. CHEN, F. et al. Combination of procalcitonin, interleukin-6 and SOFA score for predicting mortality in septic patients. *Journal of Critical Care*, v. 62, p. 50-56, 2021.
8. ANDRADE, T. R.; MOURA, F. R.; CARVALHO, P. L. Biomarcadores na sepse: uma revisão integrativa. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 34, n. 2, p. 276-285, 2022.