



BIOMARCADORES NA AVALIAÇÃO DO ESTADO CIRCULATÓRIO E PROGNÓSTICO DE PACIENTES CRÍTICOS

XAIANE AMARO VIEIRA TIBURCIO; YASMIN GABRIELLE PEREIRA PACHECO
CAVALCANTI DE ALBUQUERQUE; ARTHUR CAVALCANTI PEREIRA DA SILVA;
KEISCIELLY ASSUNÇÃO FARIA SILVEIRA

RESUMO

Introdução: Biomarcadores são indicadores de processos biológicos usados para avaliar pacientes críticos na Medicina Intensiva. Lactato, BNP, NT-pro-BNP e troponinas destacam-se no manejo cardiovascular, enquanto a procalcitonina auxilia na diferenciação de inflamações. Novos biomarcadores mostram potencial, mas requerem mais estudos. **Objetivos:** Analisar como biomarcadores auxiliam na compreensão hemodinâmica e prognóstico de pacientes críticos, destacando limitações, perspectivas futuras e seu uso na disfunção cardíaca para avanços na medicina intensiva. **Métodos:** Este estudo descritivo analisa o papel de biomarcadores no diagnóstico, prognóstico e monitoramento de pacientes críticos, com foco em lactato, BNP, NT-pro-BNP, troponinas, PCT e novos biomarcadores. Foram avaliadas aplicações clínicas, limitações e perspectivas futuras desses marcadores. **Resultados:** Os biomarcadores são ferramentas importantes para diagnóstico, prognóstico e tratamento de pacientes críticos. Um biomarcador ideal deve ser de fácil mensuração, baixo custo, sensível, específico e clinicamente relevante. A procalcitonina é útil para monitorar a suspensão da antibioticoterapia, sendo assim, é um marcador de infecção bacteriana e sepse. BNP e NT-ProBNP auxiliam no diagnóstico de insuficiência cardíaca, mas têm limitações em pacientes críticos. Troponinas cardíacas indicam lesão miocárdica, mas podem se elevar em condições não cardíacas. O lactato avalia perfusão tecidual, com redução associada a melhores prognósticos. Novos biomarcadores, como MR-ProADM, proencefalina e IL-6, ajudam na detecção precoce de disfunções orgânicas e inflamações, enquanto a DPP3 é promissora para disfunções cardiovasculares graves. Biomarcadores salivares estão emergindo como opções não invasivas e econômicas. **Conclusões:** Os biomarcadores são essenciais na Medicina, fornecendo análises objetivas que influenciam o manejo clínico e prognóstico de pacientes críticos.

Palavras-chave: Marcadores Biológicos Cuidados Críticos; Unidades de Terapia Intensiva.

1 INTRODUÇÃO

A definição de biomarcador, publicada no National Institutes of Health (NIH) em 2001, estabelece que é "um indicador objetivo de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica" (Biomarkers Definitions Working Group, 2001). No campo da Medicina Intensiva os biomarcadores estão muito bem estabelecidos quando se fala da avaliação de pacientes críticos com disfunção cardiovascular (van Lier, 2021).

O lactato representa o biomarcador direcionado a metas mais amplamente utilizado e estudado na prática de cuidados clínicos (Bakker, 2020). O peptídeo natriurético cerebral (BNP) e o N-terminal (NT)-pro-BNP, mesmo tendo potencial limitado para novas injúrias cardíacas ou choque circulatório, podem fornecer informações sobre o prognóstico (Conway, 2019). Já às troponinas, auxiliam no diagnóstico da Síndrome Coronariana Aguda (SCA), com alta

sensibilidade e especificidade, além de servirem também para acompanhamento e prognóstico (Vallabhajosyula, 2017). Também é relevante citar a procalcitonina (PCT), que reflete bem a gravidade da resposta inflamatória sistêmica à infecção e tem algum potencial para diferenciar entre as causas infecciosas e estéreis da inflamação sistêmica (Konrad, 2011).

Novos biomarcadores, como adrenomedulina, angiopoietinas, razões angiotensina I/II, renina e DPP3, mostram-se promissores no choque circulatório, todavia, ainda são necessários estudos para afirmar que podem ser utilizados para essa finalidade com qualidade (van Lier, 2021).

Tendo em vista que a identificação precoce de alterações no estado circulatório, inflamação ou resposta a infecções pode ser decisiva para a sobrevida e recuperação dos indivíduos, a utilização de parâmetros objetivos pode ser um diferencial entre a vida e a morte (Lippi, 2020). Sendo assim, os marcadores biológicos permitem um monitoramento preciso e personalizado, auxiliando na avaliação do estado clínico, na previsão do prognóstico e na tomada de decisões terapêuticas, o que indica maior necessidade de desenvolvimento científico nessa área.

Nesse contexto, este estudo visa realizar uma análise da literatura sobre as principais evidências científicas disponíveis de como biomarcadores contribuem para a compreensão do estado hemodinâmico e para a determinação do prognóstico de pacientes críticos, enfatizando suas limitações e perspectivas futuras, bem como avaliar a melhor forma de utilizar os marcadores biológicos na disfunção cardíaca, com o intuito de contribuir para avanços na área de medicina intensiva.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma pesquisa de natureza, baseado em revisão da literatura, explora o papel dos biomarcadores na avaliação circulatória e no prognóstico de pacientes críticos. A análise incluiu fontes primárias e secundárias, como revisões sistemáticas, diretrizes clínicas e artigos científicos recentes e confiáveis. Foram priorizados biomarcadores como lactato, BNP, NT-pro-BNP, troponinas, PCT, além de novos marcadores como adrenomedulina, angiopoietinas, razões angiotensina I/II, renina e DPP3.

A pesquisa utilizou bases de dados reconhecidas (PubMed, SciELO, BVS/MS, Google Acadêmico), com palavras-chave como Biomarkers, troponin, procalcitonin, cardiovascular, critical care e lactate. Critérios de inclusão restringiram a análise a artigos, revisões e diretrizes diretamente relacionadas aos biomarcadores selecionados, sem limite de período ou idioma, visando abranger as melhores evidências disponíveis.

Os dados foram analisados qualitativamente, destacando a utilidade clínica, limitações e impacto terapêutico dos biomarcadores estudados. Além disso, o potencial de novos marcadores no diagnóstico e prognóstico de pacientes críticos foi avaliado, com foco nas perspectivas futuras.

Essa abordagem permite uma compreensão abrangente sobre os impactos desses biomarcadores na Medicina, identificando lacunas no conhecimento atual, sugerindo direções para futuras pesquisas e incentivando o desenvolvimento de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas para melhorar o prognóstico de pacientes críticos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em 2001, o National Institutes of Health (NIH) publicou um artigo que definiu pela primeira vez o conceito de biomarcador como “um indicador objetivo de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica” (Biomarkers Definitions Working Group, 2001). Na Medicina Intensiva, os biomarcadores desempenham um papel crucial, pois são ferramentas sistemáticas e precisas, capazes de fornecer informações objetivas sobre o quadro clínico e o prognóstico de pacientes críticos. Nesse contexto, especialmente em pacientes de alto risco, o interesse por biomarcadores tem

crescido exponencialmente devido à aplicação da medicina de precisão nesses cenários (Moons, 2010).

Diversos estudos têm buscado estabelecer as características de um biomarcador ideal. Até o momento, a literatura aponta que ele deve ser de fácil mensuração, baixo custo, alta sensibilidade e especificidade, além de agregar informações relevantes à avaliação clínica (Conway, 2020). Essas qualidades são fundamentais, pois pacientes críticos podem apresentar uma ampla gama de evoluções clínicas, que variam desde a melhora significativa até o óbito. Assim, prever fenótipos e suas possíveis trajetórias torna-se essencial para reduzir a mortalidade e possibilitar intervenções precoces e mais eficazes (Méndez Hernández, 2023).

3.1 - Procalcitonina (PCT)

A PCT é conhecida mais comumente como um marcador de infecção, sendo muito utilizada na prática clínica da UTI. Em relação à fisiologia, a PCT é o pró-hormônio da calcitonina e é produzida em resposta à liberação de endotoxina ou mediadores derivados de infecções bacterianas, ou seja, o seu aumento tem uma forte correlação com a gravidade e a extensão da infecção (Becker, 2010). A procalcitonina é um biomarcador geralmente elevado em infecções bacterianas, mas não virais (Méndez Hernández, 2023).

Por outro lado, esse marcador só começa a aumentar após 4 a 12 horas do início da infecção, sendo, porém, reduzido ao meio a cada dia de melhora clínica, seja pela antibioticoterapia correta, ou pela atuação do sistema imunológico do indivíduo. O seu valor de referência pode variar de 0,05–0,09 ng/mL, e o seu aumento pode indicar com alguma precisão o sítio infeccioso (Azzini, 2020; Lippi, 2020).

Tabela 1 - Correlação entre nível de procalcitonina e a gravidade da infecção bacteriana

CONCENTRAÇÃO DE PCT (NG/ML)	INTERPRETAÇÃO	RECOMENDAÇÃO
<0,05	Indivíduo saudável (exceto neonatos <48 h de vida)	
<0,5	Possível, mas improvável, infecção local	
0,5–2	Possível infecção. Descartar outras causas de elevação de PCT (choque cardiogênico, trauma, cirurgia, etc.)	Em caso de infecção comprovada, o diagnóstico de sepse é muito provável. Monitore PCT a cada 6 a 24 h.
2–10	Sepse muito provável	Alto risco de disfunção orgânica. Monitore PCT a cada 24 h.
≥10	Quase exclusivamente associado à sepse	Muito frequentemente associado à disfunção orgânica. Alto risco de mortalidade. Monitore PCT a cada 24 h.

No ano de 2021 a “Campanha de Sobrevivência à Seps” sugeriu que a procalcitonina não fosse utilizada para definir a necessidade de início da antibioticoterapia, mas apenas para suspendê-la posteriormente com a análise de melhora. É importante destacar que a PCT pode se alterar em outras condições, como cirurgias, estresse metabólico ou autoimunidade.

3.2 - BNP e NT-ProBNP

Os biomarcadores Peptídeo Natriurético Cerebral (BNP) e Peptídeo Natriurético Cerebral N-terminal (NT-proBNP) são utilizados principalmente em quadros de Insuficiência Cardíaca e Congestão pulmonar. O aumento desses biomarcadores indica lesão em miócitos cardíacos, posto que eles respondem ao aumento do estresse da parede miocárdica (Stienen, 2018).

No contexto de cuidados intensivos, BNP e NT-proBNP estão associados à disfunção miocárdica e ventricular direita na cardiomiopatia séptica. Sua liberação ocorre devido ao estiramento dos miócitos e à ação de moléculas pró-inflamatórias. Esses peptídeos são fundamentais para detectar congestão pulmonar e guiar o tratamento, com a redução de 30% nos níveis iniciais sendo uma meta terapêutica comum para descongestão. (Huang, 2024).

Embora o BNP tenha cerca de 90% de especificidade para diagnosticar sobrecarga circulatória associada à transfusão, em casos graves de UTI, a sensibilidade e a especificidade caem para menor que 60%. Sob essa ótica, deve-se utilizar esses biomarcadores de forma cautelosa (Van Lier, 2021).

Os peptídeos natriuréticos são úteis para avaliar o estado volumétrico, pré-carga e volume diastólico final em pacientes com insuficiência cardíaca, embora tenham baixa sensibilidade para congestão sistêmica por insuficiência direita e possam ser inespecíficos devido a fatores como idade, gênero, hemoglobina, função renal e ventricular. Valores de BNP < 100 pg/mL ou NT-proBNP < 300 pg/mL praticamente descartam insuficiência cardíaca, enquanto BNP > 500 pg/mL ou NT-proBNP > 900 pg/mL indicam alta probabilidade de causa cardíaca para a dispneia. O valor de referência do BNP é < 70 pg/mL. (Méndez Hernández, 2023).

Destarte, mesmo que a medição sequencial de BNP possa ser utilizada para orientar fluidos e diuréticos em pacientes de UTI cardíaca, as diretrizes da American Heart Association (AHA) não indicam sua utilização na insuficiência cardíaca aguda descompensada.

3.3 - Troponinas (T e I)

As troponinas cardíacas, isto é, troponina C e I, são marcadores biológicos de grande relevância, tendo em vista que a TnC é considerada o principal biomarcador de lesão miocárdica quando seu valor aferido ultrapassa o percentil 99, apresentando um padrão ascendente ou descendente (Vallabhajosyula, 2017). Isso ocorre porque a TnC é específica do tecido cardíaco, estando presente no aparelho contrátil dos miócitos cardíacos, não sendo liberada por outros tecidos, e possui excelente precisão para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM) (Rezende, 2024). Entretanto, é importante salientar que a elevação da troponina não significa necessariamente uma lesão cardíaca primária, ela se altera em qualquer causa que leve a dano miocárdico, como a hipóxia, sepse, lesões cerebrais e insuficiência renal crônica (Chauim, 2021; Devereaux, 2022).

A Tnc é uma proteína distribuída no citoplasma e sarcômero de um miócito cardíaco, principalmente no retículo sarcoplasmático. Três subunidades específicas do complexo da troponina, um componente inibitório (troponina I), componente de ligação à tropomiosina (troponina T) e componente de ligação de cálcio (troponina C). Para definir a normalidade de cada biomarcador é necessário que sejam menores que 40 ng/L na cTnT, menores que 34 ng/L na cTnI e menores que 14 ng/L para troponina cardíaca T de alta sensibilidade (hsTnT)

(Mair, 2018; Mallick, 2015).

Existem alguns fatores que fazem com que a troponina tenha tamanha importância clínica vão desde a presença de um padrão-ouro clínico para síndromes coronárias agudas, sua alta especificidade para lesão miocárdica e isquemia, até o fato de que existem extensos estudos observacionais e intervencionais que demonstram o valor diagnóstico incremental e os benefícios nos desfechos proporcionados pela troponina para o paciente crítico. (Méndez Hernández, 2023).

3.4 - Lactato

Considerado como um excelente marcador de perfusão sanguínea, o lactato foi incluído no ano de 2016 como um biomarcador para sepse. Dessa forma, os níveis de lactato são utilizados para diagnosticar situações de hipoperfusão e monitorar a eficácia do tratamento, uma vez que sua redução ao longo do tempo, conhecida como "clearance", reflete uma melhora no estado clínico (Bakker, 2020). Para fechar o diagnóstico de sepse, o valor de lactato maior que 2 mmol/L é essencial, tendo em vista que ele se deriva do metabolismo anaeróbico. Outrossim, em condições críticas, a diminuição dos níveis de lactato após o início da terapia está associada a desfechos mais favoráveis para o paciente (Méndez Hernández, 2023).

Por outro lado, a literatura ainda não afirma que a redução do lactato pode ser usada como objetivo terapêutico, mesmo reconhecendo que a elevação do lactato na maioria dos cenários implica pior prognóstico e um sinal de alerta. Assim, é indicado seu uso cauteloso em situações de ressuscitação hemodinâmica apenas a curto prazo (Saheera, 2023).

3.5 - Novos Biomarcadores

Nos últimos dez anos a ciência tem avançado exponencialmente e, por isso, a Medicina de Precisão está sendo cada vez mais valorizada. Com o intuito de otimizar os processos, diminuir a subjetividade e melhorar a sobrevida de pacientes críticos, pesquisas estão sendo desenvolvidas para definirem novos biomarcadores no contexto da urgência (Moons, 2010).

Em 2015, Rahim publicou um projeto em que apresentava a Proteína da Saliva como um biomarcador promissor para avaliação do estado hemodinâmico de pacientes. No momento, ela é considerada um bom método por não ser invasivo, ter baixo custo e ter um futuro promissor para monitorar a saúde dos pacientes. Nesse mesmo estudo, observaram a presença de múltiplos biomarcadores na saliva humana, entre eles, estão a creatina quinase (CK), proteína C-reativa (PCR), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), CD40 ligante solúvel (sCD40), troponinas cardíacas (cTnI e cTnT), metaloproteinases da matriz (MMPs), interleucinas, mieloperoxidase (MPO), adiponectina, irisina, amiloide A sérica (SAA), albumina modificada pela isquemia, proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1), molécula de adesão intercelular-1 solúvel (sICAM-1) e o gene relacionado ao crescimento oncogênico-alfa (GRO- α).

A MR-ProADM ou BioADM é um marcador de falência de órgãos e congestão sistêmica. Seu valor de referência é 0,57 nmol/L e na sepse, VPN maior que 90% se for menor que 0,88 mmol/L, contudo valores maiores que 70–110 pg/mL estão relacionados à falência de órgãos e mortalidade. Outro novo marcador é a NLR/linfopenia, um marcador analítico usual que indica gravidade e se relaciona a falência de órgãos. Também pode-se citar a Proencefalina que é um marcador de filtração glomerular na análise sanguínea, mais sensível e rápido que a Creatinina e valores acima de 100 pmol/mL estão relacionados na sepse com taxa de filtração glomerular menor que 30 mL/kg/1,73 m². Já a Interleucina 6 (IL-6) avalia a imunidade, resposta ao estresse e a coagulação, recentemente foi utilizada para direcionar a terapêutica para Covid-19 e, no momento, serve para avaliar as diferenças fenotípicas entre doenças, seus limiares variam entre síndrome de resposta inflamatória sistêmica, sepse e choque séptico com valores de 40, 100 e 500 pg/mL. Por fim, ainda é

possível citar a Dipeptidil peptidase 3 (DPP3), um marcador de insuficiência hemodinâmica e disfunção cardiovascular que tem valores normais entre 33 e 40 ng/mL, já as concentrações muito elevadas de DPP3 podem estar relacionadas à disfunção cardiovascular importante, como a necessidade de terapia intensiva, principalmente em casos de choque séptico e cardiogênico (Lippi, 2020; Méndez Hernández, 2023).

4 CONCLUSÃO

Os biomarcadores são ferramentas essenciais no manejo de pacientes críticos, oferecendo análises objetivas e precisas que influenciam condutas clínicas e auxiliam no prognóstico. Para ser ideal, um biomarcador deve ser facilmente mensurável, de baixo custo, sensível, específico e clinicamente relevante.

Apesar do aumento no uso de biomarcadores nos últimos 15 anos, poucos novos marcadores foram validados em grandes estudos. Protocolos clínicos continuam a se basear em marcadores consagrados, como troponina cardíaca, BNP e procalcitonina. No entanto, biomarcadores emergentes, como MR-ProADM, proencefalina, IL-6 e DPP3, mostram potencial para expandir a capacidade de diagnóstico e decisão clínica.

Futuramente, espera-se que os biomarcadores permitam terapias personalizadas e identifiquem fenótipos relacionados ao prognóstico e à eficácia de tratamentos. Para isso, é crucial investir em estudos multicêntricos que validem novos biomarcadores e aprimorem protocolos, além de promover a disseminação do conhecimento biomédico para aumentar a aceitação das novas terapias.

REFERÊNCIAS

- AZZINI, A. M. et al. A 2020 review on the role of procalcitonin in different clinical settings: an update conducted with the tools of the Evidence Based Laboratory Medicine. **Annals of translational medicine**, v. 8, n. 9, p. 610, 2020.
- BECKER, KL; NYLEN, ES; WHITE, JC; MÜLLER, B.; SNIDER, RH Procalcitonina na sepse e inflamação sistêmica: um biomarcador prejudicial e um alvo terapêutico. **British Journal of Pharmacology**, v. 159, n. 2, p. 253–264, 2010
- BAKKER, J.; POSTELNICU, R.; MUKHERJEE, V. Lactate: Where are we now? **Critical care clinics**, v. 36, n. 1, p. 115–124, 2020.
- BIOMARKERS DEFINITIONS WORKING GROUP. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 69, n. 3, p. 89–95, 2001.
- CHAUIN, A. The main causes and mechanisms of increase in cardiac troponin concentrations other than acute myocardial infarction (part 1): Physical exertion, inflammatory heart disease, pulmonary embolism, renal failure, sepsis. **Vascular health and risk management**, v. 17, p. 601–617, 2021.
- CONWAY, S. R.; WONG, H. R. Biomarker panels in critical care. **Critical care clinics**, v. 36, n. 1, p. 89–104, 2020.
- DEVEREAUX, P. J. et al. High-sensitivity troponin I after cardiac surgery and 30-day mortality. **The New England journal of medicine**, v. 386, n. 9, p. 827–836, 2022.

HUANG, D. T.; RAMIREZ, P. Biomarkers in the ICU: less is more? Yes. **Intensive care medicine**, v. 47, n. 1, p. 94–96, 2021.

LIPPI, G., et al. "Biomarkers in the management of critically ill patients." **Critical Care**, 24(1), 201, 2020. DOI: 10.1186/s13613-020-00788-9

MAIR, J. et al. How is cardiac troponin released from injured myocardium? **European heart journal. Acute cardiovascular care**, v. 7, n. 6, p. 553–560, 2018.

MALLICK, A.; JANUZZI, J. L., Jr. Biomarcadores en la insuficiencia cardiaca aguda. **Revista espanola de cardiologia**, v. 68, n. 6, p. 514–525, 2015.

MÉNDEZ HERNÁNDEZ, R.; RAMASCO RUEDA, F. Biomarkers as prognostic predictors and therapeutic guide in critically ill patients: Clinical evidence. **Journal of personalized medicine**, v. 13, n. 2, 2023.

MOONS, K. G. M. Criteria for scientific evaluation of novel markers: a perspective. **Clinical chemistry**, v. 56, n. 4, p. 537–541, 2010.

REINHART, K.; MEISNER, M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. **Critical care clinics**, v. 27, n. 2, p. 253–263, 2011.

REZENDE, G. et al. Novos biomarcadores cardíacos em um perfil demográfico de idosos com infarto agudo do miocárdio no Brasil. **Revista ft**, p. 42–43, 2024.

SAHEERA, S. Multifaceted role of cardiovascular biomarkers. **Indian heart journal**, v. 75, n. 2, p. 91–97, 2023.

STIENEN, S. et al. NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)-guided therapy in acute decompensated heart failure: PRIMA II randomized controlled trial (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and readmissions?): PRIMA II randomized controlled trial (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and readmissions?). **Circulation**, v. 137, n. 16, p. 1671–1683, 2018.

VALLABHAJOSYULA, S. et al. Role of admission troponin-T and serial troponin-T testing in predicting outcomes in severe sepsis and septic shock. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 9, 2017.

VAN LIER, D.; PICKKERS, P. Circulating biomarkers to assess cardiovascular function in critically ill. **Current opinion in critical care**, v. 27, n. 3, p. 261–268, 2021.