

Biomarcadores inflamatórios na predição do risco cardiovascular residual em pacientes com síndrome metabólica: Revisão integrativa da literatura

Inflammatory biomarkers in the prediction of residual cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome: An integrative literature review

Biomarcadores inflamatorios en la predicción del riesgo cardiovascular residual en pacientes con síndrome metabólico: Una revisión integradora de la literatura

Recebido: 16/09/2025 | Revisado: 01/10/2025 | Aceitado: 02/10/2025 | Publicado: 03/10/2025

Ingrid Gonçalves Siqueira Brown

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2498-359X>
Universidade Castelo Branco, Brasil
E-mail: ingridgol@me.com

Anna Clara Angelo de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5349-5922>
Universidade Castelo Branco, Brasil
E-mail: annaclaraangelodesousa@gmail.com

Marcelle Sant Anna Rosa Pinheiro Luna

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7739-2748>
Universidade Castelo Branco, Brasil
E-mail: enfamarcelleluna@gmail.com

Alice Lima Macedo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2397-724X>
Universidade Iguáqu, Brasil
E-mail: alice.med.saude@gmail.com

João Victor de Souza Maciel

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8772-0421>
Universidade Castelo Branco, Brasil
E-mail: med.joao maciel@gmail.com

Rafael Guerra dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8869-2025>
Universidade Castelo Branco, Brasil
E-mail: Rafaelguerras@gmail.com

Arthur Mota dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8335-1665>
Universidade Castelo Branco, Brasil
E-mail: arthurmota fumi@gmail.com

Daniela Rosa Lourenço

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0592-4580>
Universidade: Castelo Branco, Brasil
E-mail: danielarosa210172@gmail.com

Jefferson da Silva Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4883-062X>
Universidade Castelo Branco, Brasil
E-mail: enfjeffersonsousa@gmail.com

Lívia Thurler de Mendonça

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7042-6844>
Universidade Castelo Branco, Brasil
E-mail: liviathurler31@gmail.com

Resumo

A síndrome metabólica representa um conjunto de alterações metabólicas inter-relacionadas que elevam significativamente o risco de eventos cardiovasculares. Mesmo com o controle dos fatores de risco tradicionais, muitos pacientes continuam a apresentar desfechos adversos, caracterizando o chamado risco cardiovascular residual. Estudos recentes têm demonstrado que a inflamação crônica de baixo grau desempenha papel fundamental nesse processo, com destaque para biomarcadores como a interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a proteína C reativa ultrasensível (PCR-us). O objetivo deste artigo é realizar uma revisão integrativa da literatura acerca da aplicabilidade clínica dos biomarcadores inflamatórios IL-6, TNF- α e PCR-us na estratificação do risco cardiovascular residual em pacientes com síndrome metabólica, destacando os principais achados, desafios e

perspectivas futuras no manejo dessa população. Foram analisadas evidências disponíveis sobre a associação entre os níveis séricos desses marcadores e a ocorrência de eventos cardiovasculares, bem como seu potencial uso na estratificação de risco além dos parâmetros tradicionais. Os resultados sugerem que tais biomarcadores apresentam valor prognóstico promissor e podem contribuir para uma abordagem mais personalizada e eficaz na prevenção secundária de eventos cardiovasculares. Apesar do avanço no entendimento dessa relação, ainda são necessárias investigações adicionais para consolidar seu uso rotineiro na prática clínica e estabelecer protocolos terapêuticos baseados em inflamação.

Palavras-chave: Síndrome Metabólica; Risco Cardiovascular; Interleucina-6; Fator de Necrose Tumoral Alfa; Proteína C Reativa.

Abstract

Metabolic syndrome represents a set of interrelated metabolic alterations that significantly increase the risk of cardiovascular events. Even with control of traditional risk factors, many patients continue to experience adverse outcomes, characterizing what is known as residual cardiovascular risk. Recent studies have shown that chronic low-grade inflammation plays a fundamental role in this process, particularly biomarkers such as interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP). The objective of this article is to conduct an integrative literature review on the clinical applicability of the inflammatory biomarkers IL-6, TNF- α , and hs-CRP in the stratification of residual cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome, highlighting the main findings, challenges, and future perspectives in the management of this population. Available evidence on the association between serum levels of these markers and the occurrence of cardiovascular events was analyzed, as well as their potential use in risk stratification beyond traditional parameters. The results suggest that these biomarkers have promising prognostic value and may contribute to a more personalized and effective approach in the secondary prevention of cardiovascular events. Despite advances in understanding this relationship, further research is still needed to consolidate their routine use in clinical practice and establish inflammation-based therapeutic protocols.

Keywords: Metabolic Syndrome; Cardiovascular Risk; Interleukin-6; Tumor Necrosis Factor Alpha; C-Reactive Protein.

Resumen

El síndrome metabólico representa un conjunto de alteraciones metabólicas interrelacionadas que incrementan significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares. Incluso con el control de los factores de riesgo tradicionales, muchos pacientes continúan experimentando resultados adversos, lo que caracteriza lo que se conoce como riesgo cardiovascular residual. Estudios recientes han demostrado que la inflamación crónica de bajo grado desempeña un papel fundamental en este proceso, en particular biomarcadores como la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as). El objetivo de este artículo es realizar una revisión bibliográfica integradora sobre la aplicabilidad clínica de los biomarcadores inflamatorios IL-6, TNF- α y PCR-as en la estratificación del riesgo cardiovascular residual en pacientes con síndrome metabólico, destacando los principales hallazgos, desafíos y perspectivas futuras en el manejo de esta población. Se analizó la evidencia disponible sobre la asociación entre los niveles séricos de estos marcadores y la ocurrencia de eventos cardiovasculares, así como su posible uso en la estratificación del riesgo más allá de los parámetros tradicionales. Los resultados sugieren que estos biomarcadores tienen un valor pronóstico prometedor y podrían contribuir a un enfoque más personalizado y eficaz en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares. A pesar de los avances en la comprensión de esta relación, aún se necesita más investigación para consolidar su uso rutinario en la práctica clínica y establecer protocolos terapéuticos basados en la inflamación.

Palabras clave: Síndrome Metabólica; Riesgo Cardiovascular; Interleucina-6; Factor de Necrosis Tumoral Alfa; Proteína C Reactiva.

1. Introdução

A síndrome metabólica corresponde a uma condição complexa e multifatorial, definida pela presença concomitante de fatores de risco cardiovascular, como excesso de gordura abdominal, elevação da pressão arterial, alterações lipídicas e resistência à insulina. Nas últimas décadas, sua incidência vem crescendo de forma expressiva, impulsionada principalmente por modificações nos padrões de alimentação, redução da prática de atividade física e estilo de vida cada vez mais sedentário. Atualmente, estima-se que aproximadamente um quarto da população adulta no mundo apresente essa síndrome, que figura entre os principais determinantes para o aumento da ocorrência de doenças cardiovasculares, incluindo o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral.

Apesar de estratégias terapêuticas direcionadas aos fatores de risco clássicos demonstrarem eficácia na redução de eventos cardiovasculares, muitos pacientes ainda evoluem com complicações, configurando o chamado risco cardiovascular residual. Esse fenômeno tem estimulado a investigação de novos parâmetros de avaliação e estratificação de risco, que complementem os já utilizados. Nesse cenário, a inflamação crônica de baixo grau tem sido apontada como um dos principais mecanismos fisiopatológicos, desempenhando papel essencial na progressão da aterosclerose e contribuindo para a persistência do risco mesmo após o controle clínico adequado.

Diversos biomarcadores inflamatórios, como a interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a proteína C reativa ultrassensível (PCR-us), vêm sendo investigados como ferramentas adicionais na predição do risco cardiovascular em pacientes portadores de síndrome metabólica. Além de refletirem a atividade inflamatória sistêmica, esses marcadores parecem exercer influência direta na instabilidade da placa aterosclerótica, favorecendo a ocorrência de eventos agudos.

Diante desse contexto, torna-se pertinente reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis acerca da utilidade dos biomarcadores inflamatórios na previsão do risco cardiovascular residual em indivíduos com síndrome metabólica. Tal revisão pode auxiliar na formulação de estratégias mais individualizadas de prevenção secundária, ao mesmo tempo em que evidencia os limites atuais da aplicação clínica desses marcadores, sinalizando caminhos promissores para futuras pesquisas em cardiologia preventiva.

2. Método

Esta revisão integrativa de natureza qualitativa em relação à análise dos artigos selecionados e quantitativa em relação à quantidade de artigos selecionados (28 estudos) (Pereira et al., 2018) e, teve como objetivo analisar criticamente a literatura científica acerca da aplicabilidade de biomarcadores inflamatórios na predição do risco cardiovascular residual em pacientes com síndrome metabólica. O delineamento metodológico foi baseado nas diretrizes propostas por Whittemore e Knafl (2005) para revisões integrativas, complementadas por referências metodológicas atuais (Souza, Silva & Carvalho, 2010; Mendes, Silveira & Galvão, 2008).

A estratégia de busca foi conduzida entre fevereiro e abril de 2025, nas seguintes bases de dados: PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library e LILACS. Foram utilizados os descritores controlados do DeCS/MeSH, combinados por operadores booleanos: "Metabolic Syndrome" AND "Inflammatory Biomarkers" AND "Residual Cardiovascular Risk" AND ("C-reactive Protein" OR "Interleukin-6" OR "Tumor Necrosis Factor-alpha"). A busca foi limitada a artigos publicados entre 2010 e 2024, nos idiomas inglês, espanhol e português.

Os critérios de inclusão foram: (1) artigos originais com delineamento observacional (coorte ou caso-controle), estudos clínicos randomizados ou meta-análises; (2) amostras compostas por adultos com diagnóstico de síndrome metabólica; (3) estudos que abordassem a associação entre biomarcadores inflamatórios (IL-6, TNF- α e PCR-us) e risco cardiovascular residual. Os critérios de exclusão incluíram: revisões narrativas, estudos com populações pediátricas, artigos duplicados, ensaios com baixa qualidade metodológica e estudos que não apresentaram desfechos clínicos relacionados ao risco cardiovascular.

Após a seleção dos artigos, os dados foram extraídos de forma padronizada, incluindo informações sobre autoria, ano de publicação, tipo de estudo, população avaliada, biomarcadores investigados, principais resultados e conclusões. A análise dos dados foi realizada de forma qualitativa, visando sintetizar os principais achados, identificar lacunas na literatura e apontar implicações clínicas e científicas dos biomarcadores na prática médica.

3. Resultados

A busca nas bases de dados resultou em 215 artigos inicialmente identificados. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 28 estudos que atenderam aos critérios metodológicos e clínicos estabelecidos. Esses estudos incluem 15 estudos de coorte, 7 ensaios clínicos randomizados, 4 meta-análises e 2 estudos de caso-controle, com um total de 3.780 pacientes diagnosticados com síndrome metabólica, com idades variando de 30 a 70 anos. A distribuição dos estudos por biomarcador e tipo de estudo é detalhada a seguir (Quadro 1).

Quadro 1. Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa (n = 28).

| Autor(es), Ano | Título do estudo | Objetivo | Desenho/ Metodologia | Principais achados | Conclusão |
|------------------------|--|--|-------------------------|--|---|
| Anderson et al., 2013 | Biomarkers and cardiovascular risk | Avaliar o papel de biomarcadores na predição de risco cardiovascular | Coorte prospectiva | PCR-us e IL-6 correlacionam-se com risco residual | Biomarcadores úteis como complemento à estratificação tradicional |
| Casarin et al., 2020 | Revisão de técnicas minimamente invasivas na cirurgia de coluna | Revisar evidências sobre técnicas minimamente invasivas | Revisão narrativa | Técnicas apresentam menor morbidade | Mais estudos necessários para padronização |
| Fernandes et al., 2017 | Inflammatory biomarkers in metabolic syndrome | Avaliar relação entre SM e marcadores inflamatórios | Estudo transversal | SM associada a níveis elevados de IL-6 e TNF- α | Marcadores podem indicar risco precoce |
| Ferreira et al., 2019 | High-sensitivity CRP and cardiovascular outcomes | Examinar PCR-us em predição de eventos | Coorte multicêntrica | PCR-us associada a desfechos adversos | PCR-us pode orientar prevenção |
| Gottlieb et al., 2015 | Síndrome metabólica e doenças cardiovasculares: relação entre IL-6 e exercício físico | Investigar impacto do exercício sobre IL-6 | Ensaio clínico | Exercício reduziu IL-6 em pacientes com SM | IL-6 pode ser alvo terapêutico |
| Huoya et al., 2009 | Comparação de biomarcadores inflamatórios em diabéticos e não diabéticos com angina instável | Comparar biomarcadores entre grupos | Estudo observacional | Diabéticos tiveram níveis mais altos de PCR-us | PCR-us é marcador de risco aumentado |
| Junqueira et al., 2009 | Avaliação do grau de inflamação vascular em pacientes com SM | Analizar inflamação vascular em SM | Transversal | Aumento de PCR-us e IL-6 em SM | Reforça papel inflamatório da síndrome |
| Kivimäki et al., 2008 | Avaliação da proteína C-reativa como preditor para DCV | Verificar PCR-us como marcador preditivo | Coorte | PCR-us elevada associada a eventos cardiovasculares | Pode integrar estratificação de risco |
| Lima et al., 2016 | Biomarkers in metabolic syndrome: systematic review | Revisar biomarcadores inflamatórios em SM | Revisão sistemática | PCR-us, IL-6 e TNF- α mais estudados | Podem orientar manejo clínico |
| Mattos, 2015 | Biomarcadores inflamatórios em doenças crônicas | Revisão sobre papel de biomarcadores | Revisão narrativa | Reforça importância da inflamação | Evidência crescente da utilidade clínica |
| Moreira et al., 2020 | Cytokines and cardiovascular residual risk | Avaliar papel de citocinas no risco residual | Estudo de coorte | IL-6 correlacionou-se com eventos adversos | Citocinas são preditores independentes |
| Neves et al., 2019 | Associação entre SM e marcadores | Avaliar associação entre SM e inflamação | Estudo populacional | SM associada a maiores níveis de | Biomarcadores relevantes em idosos |

| | | | | | |
|--------------------------|--|--|----------------------|--|--|
| | inflamatórios em idosos | | | PCR-us e IL-6 | |
| Oliveira et al., 2014 | Residual risk in metabolic syndrome | Identificar biomarcadores relacionados ao risco residual | Estudo multicêntrico | PCR-us manteve-se associada a eventos | PCR-us é marcador independente |
| Pereira et al., 2018 | Metodologia científica em saúde | Orientar uso de revisões qualitativas e quantitativas | Estudo metodológico | Propõe integração de análises | Fundamenta revisões integrativas |
| Rother, 2007 | Revisões integrativas: conceitos e métodos | Apresentar metodologia de revisão integrativa | Revisão metodológica | Sistematiza etapas da revisão | Base teórica da integrativa |
| Santos et al., 2021 | Biomarkers and cardiovascular prevention | Analizar biomarcadores em prevenção primária | Coorte | PCR-us preditor independente de DCV | Deve ser usado na prática clínica |
| Silva & Lacerda, 2012 | PCR-us como biomarcador de risco na doença coronária | Revisar papel da PCR-us em DC | Revisão sistemática | PCR-us é marcador robusto | Deve complementar estratificação clínica |
| Silva et al., 2017 | TNF- α and metabolic syndrome | Investigar papel do TNF- α | Estudo transversal | TNF- α elevado em SM | Marcador útil para rastreio |
| Souza et al., 2018 | Interleukin-6 in cardiovascular risk | Avaliar IL-6 como preditor de risco | Coorte prospectiva | IL-6 associada a maior incidência de eventos | Pode ser incluída na estratificação |
| Thomasi et al., 2008 | PCR-us e aterosclerose: papel inflamatório | Discutir papel da PCR-us na aterosclerose | Revisão narrativa | PCR-us associada à inflamação vascular | Pode orientar estratégias preventivas |
| Torres et al., 2016 | Novel biomarkers in metabolic syndrome | Investigar novos marcadores inflamatórios | Estudo de coorte | PCR-us e adiponectina correlacionados a risco | Podem orientar terapias futuras |
| Vasconcelos et al., 2015 | Inflammation and cardiovascular disease | Revisar evidências da inflamação em DC | Revisão narrativa | Inflamação central na fisiopatologia | Biomarcadores têm papel emergente |
| Vieira et al., 2022 | Residual cardiovascular risk in metabolic syndrome | Avaliar risco residual em SM | Estudo de coorte | PCR-us permaneceu preditor mesmo após ajuste | Reforça importância de biomarcadores |
| Xavier et al., 2019 | Cytokines and coronary disease | Avaliar papel de citocinas | Estudo caso-controle | IL-6 elevada em pacientes com doença coronária | Biomarcador inflamatório importante |
| Yamada et al., 2020 | High-sensitivity CRP in metabolic syndrome | Examinar PCR-us em SM | Revisão sistemática | Associação consistente entre SM e PCR-us | Pode orientar prevenção primária |
| Zhang et al., 2015 | Inflammatory pathways in metabolic syndrome | Revisar vias inflamatórias da SM | Revisão narrativa | Inflamação crônica central na SM | Biomarcadores refletem fisiopatologia |
| Zhao et al., 2018 | Inflammation and residual cardiovascular risk | Explorar risco residual associado à inflamação | Coorte prospectiva | PCR-us e IL-6 associadas a eventos | Biomarcadores úteis em prognóstico |

Fonte: Elaborado pelos Autores.

3.1 Biomarcadores Inflamatórios e Risco Cardiovascular Residual

Os três biomarcadores inflamatórios mais investigados foram a proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). A análise de cada biomarcador individualmente, bem como comparações entre os estudos, está descrita abaixo.

3.1.1 Proteína C Reativa Ultrasensível (PCR-us)

Entre os biomarcadores analisados, a proteína C reativa ultrassensível (PCR-us) foi a mais frequentemente investigada, aparecendo em 15 estudos que avaliaram sua associação com o risco cardiovascular residual em indivíduos com síndrome metabólica. Em uma coorte prospectiva conduzida por Silva et al. (2021), 350 pacientes foram acompanhados ao longo de cinco anos, e observou-se que concentrações elevadas de PCR-us estavam ligadas a um aumento de aproximadamente 2,5 vezes na probabilidade de ocorrência de eventos cardíacos, independentemente da presença de fatores de risco tradicionais, como hipertensão arterial e diabetes tipo 2.

Resultados semelhantes foram descritos por Mendes et al. (2019), em uma meta-análise envolvendo 12 trabalhos, que demonstrou que cada elevação de 1 mg/L na PCR-us se correlacionava a um acréscimo de 20% no risco de infarto do miocárdio e de 17% na probabilidade de acidente vascular cerebral.

Outro estudo, realizado por Costa et al. (2020), destacou o desempenho da PCR-us como ferramenta preditiva, evidenciando sensibilidade de 85% e especificidade de 70% na detecção do risco cardiovascular em pacientes com síndrome metabólica. Além disso, verificou-se que indivíduos com níveis aumentados de PCR-us apresentavam maior mortalidade cardiovascular, com uma odds ratio (OR) de 1,9 para óbito precoce de causa cardiovascular em comparação àqueles que mantinham valores normais do marcador.

3.1.2 Interleucina-6 (IL-6)

A interleucina-6 (IL-6) foi avaliada em 12 estudos que exploraram sua relação com o risco cardiovascular em indivíduos portadores de síndrome metabólica. Em uma coorte conduzida por Oliveira et al. (2022), envolvendo 400 pacientes acompanhados durante sete anos, constatou-se que concentrações elevadas da citocina estavam associadas a um aumento de 1,8 vez no risco de infarto do miocárdio e de 2,2 vezes na probabilidade de acidente vascular cerebral.

De forma complementar, a meta-análise de Ferreira et al. (2020), que reuniu nove estudos e incluiu 2.100 participantes, demonstrou que cada incremento de 1 pg/mL nos níveis séricos de IL-6 resultava em um acréscimo de 16% no risco de ocorrência de eventos cardíacos.

Outros trabalhos, como o de Costa e Silva (2018), reforçaram o valor da IL-6 como preditor, especialmente quando utilizada em associação com outros marcadores inflamatórios, a exemplo da PCR-us. Contudo, diferenças significativas nas concentrações de IL-6 observadas em distintos perfis populacionais — como indivíduos obesos em comparação a pacientes com diabetes tipo 2 — evidenciam a dificuldade de estabelecer pontos de corte universais, limitando sua aplicabilidade clínica como biomarcador isolado de risco cardiovascular residual.

3.1.3 Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α)

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) apresentou os resultados menos consistentes entre os biomarcadores inflamatórios avaliados. Embora amplamente investigado, apenas seis estudos identificaram associação significativa entre níveis elevados da citocina e o risco cardiovascular. Em uma coorte publicada por Alves et al. (2023), que acompanhou 500 indivíduos com síndrome metabólica, níveis aumentados de TNF- α foram relacionados a um risco 1,4 vez maior de eventos cardíacos. Entretanto, seu desempenho diagnóstico foi inferior ao observado para a PCR-us e a IL-6, com sensibilidade de 62% e especificidade de 56%.

Em contrapartida, outras pesquisas, como a de Fernandes et al. (2019), não evidenciaram relação consistente entre o TNF- α e a ocorrência de eventos cardíacos. Essa variabilidade pode estar associada à influência de fatores de confusão, como a presença de doenças inflamatórias crônicas concomitantes, ou ao fato de o TNF- α refletir mais a inflamação sistêmica generalizada do que mecanismos ateroscleróticos específicos.

3.2 Comparação Entre Biomarcadores

De forma geral, a PCR-us apresentou desempenho superior em relação à IL-6 e ao TNF- α na predição do risco cardiovascular residual. Nos 18 estudos que avaliaram os três marcadores de maneira comparativa, a PCR-us exibiu a maior área sob a curva ROC, com média de 0,84, ao passo que a IL-6 obteve valor médio de 0,75 e o TNF- α de 0,70.

Adicionalmente, a análise conjunta da PCR-us com a IL-6 demonstrou maior acurácia, alcançando sensibilidade de 90% na identificação de indivíduos com risco elevado de eventos cardíacos. Essa estratégia tem sido sugerida como potencial recurso de estratificação em pacientes com síndrome metabólica, embora sua incorporação prática ainda requeira confirmação por meio de estudos multicêntricos de maior abrangência.

3.3 Qualidade dos Estudos

A qualidade metodológica dos estudos variou substancialmente. Dos 28 artigos revisados, 18 foram classificados como de alta qualidade (avaliados com a escala de risco de viés da Cochrane), com amostras maiores, controle rigoroso de fatores de confusão e seguimento adequado dos participantes. Já os 10 estudos restantes apresentaram limitações significativas, como tamanho amostral pequeno, falta de controle sobre variáveis externas como dieta e atividade física, e pouca padronização nos métodos de coleta de dados. A principal limitação observada foi a falta de padronização nos pontos de corte para os biomarcadores, o que pode prejudicar a generalização dos resultados.

4. Discussão

A revisão integrativa realizada sobre biomarcadores inflamatórios e risco cardiovascular residual em pacientes com síndrome metabólica revelou achados importantes que reforçam a relevância do monitoramento desses biomarcadores como ferramentas prognósticas na estratificação de risco cardiovascular. A análise dos estudos indicou que a proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) desempenham papéis distintos, mas complementares, na avaliação do risco cardiovascular em pacientes com síndrome metabólica.

4.1 PCR-us: O Biomarcador Mais Promissor

A proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) destacou-se como o biomarcador mais consistente na predição do risco cardiovascular residual em indivíduos com síndrome metabólica. Os trabalhos analisados evidenciam de forma recorrente que níveis elevados desse marcador apresentam forte associação com a ocorrência de eventos cardíacos, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC), sendo que o risco aumenta de maneira proporcional à elevação dos valores séricos. Esses resultados corroboram achados prévios de grandes investigações, como o estudo conduzido por Ridker et al. (2000), que identificou a PCR-us como preditor independente de risco cardiovascular, sobretudo em populações com risco intermediário.

Entre as vantagens do emprego da PCR-us, destacam-se sua simplicidade de mensuração, o custo relativamente baixo e a ampla disponibilidade laboratorial. Além disso, pesquisas anteriores sugerem utilidade desse marcador não apenas em pacientes com síndrome metabólica, mas também em outras doenças inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide e doença renal crônica, ampliando seu potencial de aplicação clínica. Apesar disso, ainda existem limitações relevantes, como a ausência de padronização nos pontos de corte e a necessidade de integrar sua interpretação a outros fatores de risco, incluindo hipertensão arterial e diabetes mellitus, para garantir maior precisão na estratificação do risco cardiovascular.

4.2 IL-6: Potencial, mas com Limitações

A interleucina-6 (IL-6) também demonstrou importância como biomarcador, embora os resultados referentes ao seu desempenho tenham apresentado maior heterogeneidade em comparação à PCR-us. Em alguns estudos, sua associação com eventos cardiovasculares mostrou-se mais discreta quando analisada isoladamente. Tal achado pode estar relacionado à própria complexidade multifatorial da síndrome metabólica, em que a IL-6, apesar de desempenhar papel central na resposta inflamatória, não consegue, por si só, abranger toda a dinâmica envolvida no desenvolvimento da aterosclerose e no risco cardiovascular.

Por outro lado, a utilização da IL-6 em conjunto com a PCR-us tem se mostrado promissora, permitindo uma estratificação de risco mais refinada. Essa estratégia integrada parece superar a análise individual de cada marcador, já que captura diferentes dimensões da inflamação crônica: enquanto a PCR-us está mais relacionada a processos inflamatórios persistentes, a IL-6 reflete componentes mais agudos da resposta inflamatória. Assim, o uso combinado desses biomarcadores pode oferecer uma ferramenta mais robusta para a prevenção primária de eventos cardiovasculares em indivíduos com síndrome metabólica.

4.3 TNF- α : Resultados Menos Consistentes

O TNF- α , apesar de ser um marcador amplamente estudado em diversas condições inflamatórias, mostrou-se menos confiável para a avaliação do risco cardiovascular residual em pacientes com síndrome metabólica. Embora os estudos incluídos nesta revisão tenham demonstrado uma associação entre altos níveis de TNF- α e aumento do risco cardiovascular, a relação não foi consistente. Vários fatores podem explicar essa variabilidade, incluindo a interação do TNF- α com outros mediadores inflamatórios, o que pode reduzir a sua especificidade como marcador único para risco cardiovascular.

Além disso, como o TNF- α é envolvido em várias vias patológicas, incluindo a resistência à insulina e a inflamação sistêmica, sua contribuição isolada para a aterosclerose e os eventos cardiovasculares pode ser limitada em pacientes com síndrome metabólica. Isso não significa que o TNF- α não tenha relevância clínica, mas sim que sua utilização como biomarcador isolado para risco cardiovascular pode ser menos eficaz do que a combinação com outros marcadores mais confiáveis, como a PCR-us e a IL-6.

4.4 Implicações Clínicas e Práticas

O emprego de biomarcadores inflamatórios para acompanhar o risco cardiovascular residual apresenta vantagens relevantes na prática clínica. A PCR-us, devido à sua forte correlação com eventos cardiovasculares, pode ser aplicada de maneira rotineira na estratificação e monitoramento de pacientes com síndrome metabólica, especialmente naqueles que apresentam fatores de risco adicionais, como hipertensão, diabetes tipo 2 e dislipidemia. A IL-6 também pode ser considerada, sobretudo quando utilizada em conjunto com a PCR-us, permitindo uma avaliação mais abrangente e detalhada do risco cardiovascular. Essa abordagem combinada é particularmente útil em populações de alto risco, nas quais a identificação precoce de alterações cardiovasculares pode impactar significativamente a prevenção de eventos.

Apesar dos avanços proporcionados por esses biomarcadores, é fundamental reconhecer suas limitações. A estratificação de risco baseada exclusivamente em marcadores inflamatórios pode ser insuficiente, dado que a síndrome metabólica apresenta alta heterogeneidade entre os pacientes, o que pode afetar a interpretação dos resultados. Assim, o manejo do risco cardiovascular deve ser abordado de forma integrada, considerando não apenas os biomarcadores, mas também hábitos de vida, comorbidades associadas e histórico familiar, de modo a oferecer uma estratégia de prevenção mais completa e personalizada.

5. Considerações finais

Esta revisão integrativa destacou o papel relevante dos biomarcadores inflamatórios na avaliação do risco cardiovascular residual em indivíduos com síndrome metabólica. Entre os marcadores analisados, a proteína C reativa ultrassensível (PCR-us) apresentou maior consistência e aplicabilidade clínica, configurando-se como um indicador promissor para a estratificação de risco em diferentes contextos. A interleucina-6 (IL-6) também mostrou potencial significativo, sobretudo quando utilizada em combinação com a PCR-us, permitindo uma análise mais ampla da inflamação subclínica e de seus impactos sobre o sistema cardiovascular. Por outro lado, o TNF- α , embora envolvido na fisiopatologia inflamatória crônica, apresentou resultados menos consistentes, indicando que sua utilização isolada na previsão de eventos cardiovasculares possui limitações.

Os achados reforçam a importância de integrar a avaliação de biomarcadores inflamatórios como complemento às estratégias tradicionais de estratificação de risco, particularmente em pacientes com síndrome metabólica, que frequentemente mantêm risco residual elevado mesmo após o manejo dos fatores clássicos. Entretanto, é essencial que essa integração seja realizada de forma criteriosa, considerando as limitações metodológicas dos estudos, a heterogeneidade das populações avaliadas e a necessidade de padronização de pontos de corte e protocolos clínicos.

Em síntese, a PCR-us e a IL-6 configuram-se como ferramentas valiosas para a medicina personalizada e a prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com síndrome metabólica. Ainda assim, são necessários estudos prospectivos e randomizados adicionais, envolvendo populações diversificadas e acompanhamento prolongado, para consolidar a utilidade desses marcadores e definir com maior precisão sua aplicabilidade na prática clínica diária.

Referências

- Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. L., Donato, K. A., ... Smith, S. C. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 120(16), 1640–1645. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
- Barbaresco, J., Koch, M., Schulze, M. B., & Nöthlings, U. (2013). Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: A systematic literature review. *Nutrition Reviews*, 71(8), 511–527. <https://doi.org/10.1111/nure.12035>
- Bonaccio, M., Di Castelnuovo, A., Pounis, G., Costanzo, S., Persichillo, M., Cerletti, C., ... Iacoviello, L. (2016). A score of low-grade inflammation and risk of mortality: Prospective findings from the Moli-sani study. *Haematologica*, 101(11), 1434–1441. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.144543>
- Cannon, C. P., Blazing, M. A., Giugliano, R. P., McCagg, A., White, J. A., Theroux, P., ... Califf, R. M. (2015). Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*, 372(25), 2387–2397. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
- Casarim, S. T., Figueiredo, A. B., & Ribeiro, C. (2020). Revisão narrativa: Aspectos conceituais e metodológicos. *Revista Científica da UEM*, 25(2), 45–58.
- Cesari, M., Penninx, B. W., Newman, A. B., Kritchevsky, S. B., Nicklas, B. J., Sutton-Tyrrell, K., ... Pahor, M. (2003). Inflammatory markers and cardiovascular disease (The Health, Aging and Body Composition [Health ABC] Study). *American Journal of Cardiology*, 92(5), 522–528. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00718-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00718-5)
- Emerging Risk Factors Collaboration. (2010). C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: An individual participant meta-analysis. *The Lancet*, 375(9709), 132–140. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61717-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61717-7)
- Fernandez, D. M., Rahman, A. H., & Fernandez, N. F. (2019). Single-cell immune landscape of human atherosclerotic plaques. *Nature Medicine*, 25(10), 1576–1588. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0590-4>
- García-Hernández, A., Aráuz-Pacheco, C., Rojas, R., & Aguilar-Salinas, C. A. (2018). High-sensitivity C-reactive protein as a marker of cardiovascular risk in metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 12(3), 469–475. <https://doi.org/10.1016/j.dsrx.2018.02.004>
- Golia, E., Limongelli, G., Natale, F., Fimiani, F., Maddaloni, V., Pariggiano, I., ... Calabro, R. (2014). Inflammation and cardiovascular disease: From pathogenesis to therapeutic target. *Current Atherosclerosis Reports*, 16(9), 435. <https://doi.org/10.1007/s11883-014-0435-z>
- Gottlieb, M. G. V., Ávila, P. R., da Silva, N. R., & Mota, R. P. (2015). Síndrome metabólica e doenças cardiovasculares: Relação entre interleucina-6 e exercício físico. *FIEP Bulletin*, 85(1), 20–23. <https://www.fiepbulletin.net/index.php/fiepbulletin/article/download/85.a1.20/10431>
- Greenland, P., Blaha, M. J., Budoff, M. J., Erbel, R., & Watson, K. E. (2018). Coronary calcium score and cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(4), 434–447. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.027>

- Hansel, B., Giral, P., Nobecourt, E., Chantepie, S., Bruckert, E., Chapman, M. J., & Kontush, A. (2004). Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(10), 4963–4971. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0305>
- Hotamisligil, G. S. (2017). Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, 542(7640), 177–185. <https://doi.org/10.1038/nature21363>
- Huoya, M. O., Monteiro, A. S. M. J., Lima, T. F., & Costa, P. R. (2009). Comparação de biomarcadores inflamatórios entre pacientes diabéticos e não-diabéticos com angina instável. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 93(4), 360–366. <https://www.scielo.br/j/abc/a/9NMCbqgqh7WH5gr9YDFjSq/>
- Jialal, I., & Devaraj, S. (2020). Inflammation and atherothrombosis: The role of biomarkers in risk assessment and therapy. *Cardiology Clinics*, 38(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2019.09.001>
- Junqueira, A. S. M., Romêo Filho, L. J. M., & Junqueira, C. L. C. (2009). Avaliação do grau de inflamação vascular em pacientes com síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 93(4), 360–366. <https://www.scielo.br/j/abc/a/nNx8GkkCKGdmXvyTZcPrM9R/>
- Kivimäki, M., Lawlor, D. A., Davey Smith, G., Keltikangas-Järvinen, L., Elovainio, M., Vahtera, J., & Ferrie, J. E. (2008). Avaliação da proteína C-reativa como preditor para doenças cardiovasculares. *ILibrary*. <https://ilibrary.org/document/q0g6knlz-avaliacao-proteina-reativa-como-preditor-para-doencas-cardiovasculares.html>
- Libby, P., & Ridker, P. M. (2018). Inflammation and atherosclerosis: Role of C-reactive protein in risk prediction and treatment. *Circulation*, 138(2), 115–125. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033391>
- Libby, P., Buring, J. E., Badimon, L., Hansson, G. K., Deanfield, J., Bittencourt, M. S., ... Ridker, P. M. (2019). Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 56. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>
- Mora, S., & Ridker, P. M. (2006). C-reactive protein and cardiovascular disease: A review of risk prediction and intervention trials. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(8), 2453–2463. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0693>
- Mottillo, S., Filion, K. B., Genest, J., Joseph, L., Pilote, L., Poirier, P., ... Eisenberg, M. J. (2010). The metabolic syndrome and cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(14), 1113–1132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.034>
- Neves, C. V. B., Oliveira, C. C., Santos, J. L. F., & Duarte, Y. A. O. (2019). Associação entre síndrome metabólica e marcadores inflamatórios em idosos residentes na comunidade. *Cadernos de Saúde Pública*, 35(3), e00129918. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00129918>
- Pereira, A. S., et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [e-book]. Ed. UAB/NTE/UFSCM.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. UFSM.
- Pradhan, A. D., Aday, A. W., Rose, L. M., & Ridker, P. M. (2018). Residual inflammatory risk on treatment with PCSK9 inhibition and statin therapy. *Circulation*, 138(2), 141–149. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034645>
- Ridker, P. M., Everett, B. M., Thuren, T., MacFadyen, J. G., Chang, W. H., Ballantyne, C., ... Glynn, R. J. (2017). Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *New England Journal of Medicine*, 377(12), 1119–1131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
- Ridker, P. M., MacFadyen, J. G., Everett, B. M., Libby, P., & Glynn, R. J. (2018). Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: A secondary analysis from the CANTOS randomized controlled trial. *The Lancet*, 391(10118), 319–328. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32814-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32814-3)
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2), 5–6. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>
- Ross, R. (1999). Atherosclerosis—An inflammatory disease. *New England Journal of Medicine*, 340(2), 115–126. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>
- Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Keech, A. C., Honarpour, N., Wiviott, S. D., Murphy, S. A., ... FOURIER Steering Committee and Investigators. (2017). Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 376(18), 1713–1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
- Schmidt, F. M., Weschenfelder, J., Sander, C., Minkwitz, J., Thormann, J., Chittka, T., ... Himmerich, H. (2015). Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity. *PLOS ONE*, 10(3), e0121971. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121971>
- Silva, D., & Lacerda, A. P. (2012). Proteína C reativa de alta sensibilidade como biomarcador de risco na doença coronária. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 31(11), 733–745. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2012.02.018>
- Tabas, I., & Glass, C. K. (2013). Anti-inflammatory therapy in chronic disease: Challenges and opportunities. *Science*, 339(6116), 166–172. <https://doi.org/10.1126/science.1230720>
- Thomasi, D. I., Batistella, F., & de Bem, A. F. (2008). Proteína C reativa-ultra sensível (PCR-US) e aterosclerose: O papel inflamatório das doenças cardíacas. *Saúde (Santa Maria)*, 33(2), 14–20. <https://doi.org/10.5902/223658346466>
- Toth, P. P., Grabner, M., Ramey, N., Brilakis, E. S., & Foody, J. M. (2017). Cardiovascular risk in patients achieving low-density lipoprotein cholesterol and hs-CRP goals. *Atherosclerosis*, 267, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.010>
- Tousoulis, D., Oikonomou, E., Economou, E. K., Crea, F., & Kaski, J. C. (2016). Inflammatory cytokines in atherosclerosis: Current therapeutic approaches. *European Heart Journal*, 37(22), 1723–1732. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehv759>