



PAMPs, DAMPs e Tempestade de Citocinas na Sepse: Uma Revisão da Imunopatogênese da Disfunção Endotelial e Orgânica

Lucas Martins Moreira¹, Bartira Oliveira do Rego¹, Débora Almeida Santos Souza¹, Lavinia Fatima Ambrogí¹, Ludmilla Pereira Domingues Bulhões¹, Sabrina Borges de Almeida¹, Diego Brasileiro Pereira¹, José Adão Carvalho Júnior¹, Gustavo Ribeiro Rezende¹, Karoline de Souza Franco¹, Larissa Gonçalves Mendes¹, Caio Olímpio Gomes de Sá¹.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n12p1294-1306>

Artigo recebido em 10 de Novembro e publicado em 20 de Dezembro de 2025

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Este artigo revisa a literatura científica recente acerca dos mecanismos imunológicos envolvidos na tempestade de citocinas na sepse, com foco na relação entre ativação desregulada da resposta imune, lesão endotelial e disfunção de múltiplos órgãos. A pesquisa foi conduzida por meio de levantamento bibliográfico em bases de dados nacionais e internacionais, utilizando artigos originais e de revisão que abordam interações entre PAMPs, DAMPs e receptores de reconhecimento de padrão, bem como vias de sinalização como NF- κ B, MAPKs, inflamassoma NLRP3 e mecanismos de ubiquitinação. As evidências analisadas demonstram que a liberação exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, desencadeia alterações microcirculatórias, aumento da permeabilidade vascular, formação de NETs e ativação pró-coagulante, contribuindo para a progressão de lesão tecidual e falência orgânica. Paralelamente, a ativação excessiva de mediadores anti-inflamatórios, como IL-10, pode levar à imunossupressão e maior risco de infecções secundárias, evidenciando o caráter bifásico e heterogêneo da sepse. A revisão também discute estratégias terapêuticas emergentes voltadas à modulação desse desequilíbrio imunológico, incluindo terapias extracorpóreas para remoção de citocinas, intervenções direcionadas a vias intracelulares e abordagens inovadoras como a reposição de gelsolina plasmática. Compreender esses processos é fundamental para aprimorar o diagnóstico, estratificar fenótipos imunológicos e desenvolver intervenções mais precisas, capazes de reduzir a morbimortalidade associada à sepse.

Palavras-chave: Sepse; Tempestade de citocinas; Endotélio; Inflamação; Disfunção de múltiplos órgãos.

PAMPs, DAMPs, and Cytokine Storm in Sepsis: A Review of the Immunopathogenesis of Endothelial and Organ Dysfunction

ABSTRACT

This article reviews recent scientific literature on the immunological mechanisms underlying the cytokine storm in sepsis, focusing on the relationship between dysregulated immune activation, endothelial injury, and multiple organ dysfunction. The research was conducted through a comprehensive bibliographic search in national and international databases, including original studies and review articles addressing interactions among PAMPs, DAMPs, and pattern-recognition receptors, as well as key signaling pathways such as NF- κ B, MAPKs, the NLRP3 inflammasome, and ubiquitination processes. The evidence analyzed demonstrates that the excessive release of pro-inflammatory cytokines, including TNF- α , IL-1 β , and IL-6, triggers microcirculatory disturbances, increased vascular permeability, NET formation, and pro-coagulant activation, contributing to progressive tissue injury and organ failure. Concurrently, the overactivation of anti-inflammatory mediators such as IL-10 may lead to immunosuppression and increased susceptibility to secondary infections, highlighting the biphasic and heterogeneous nature of sepsis. This review also discusses emerging therapeutic strategies aimed at modulating this immunological imbalance, including extracorporeal cytokine-removal therapies, interventions targeting intracellular signaling pathways, and innovative approaches such as plasma gelsolin supplementation. Understanding these processes is essential for improving diagnostic accuracy, identifying immune phenotypes, and developing more precise therapeutic interventions capable of reducing the morbidity and mortality associated with sepsis.

Keywords: Sepsis; Cytokine storm; Endothelium; Inflammation; Multiple organ dysfunction.

Instituição afiliada – Faculdade Zarns Pouso Alegre¹-INAPÓS

Autor correspondente: Lucas Martins Moreira lucasm008@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

A sepse é atualmente compreendida como uma síndrome multifatorial resultante de uma resposta imune profundamente desregulada a uma infecção, culminando em disfunção de múltiplos órgãos (MODS) e alta mortalidade (Vella et al., 2025). Dados globais estimam dezenas de milhões de casos e milhões de óbitos anualmente, configurando importante problema de saúde pública e de custo elevado para os sistemas de saúde (Wu et al., 2024).

Historicamente, a sepse foi associada principalmente à presença de bactérias circulantes; entretanto, o foco atual deslocou-se para a resposta do hospedeiro. Patógenos liberam **PAMPs** (pathogen-associated molecular patterns), enquanto células lesadas liberam **DAMPs** (damage-associated molecular patterns); ambos são reconhecidos por receptores de reconhecimento de padrão (PRRs), como TLRs e NLRs, presentes em células da imunidade inata (Li et al., 2024). Essa ativação exagerada resulta em produção em grande escala de citocinas e outras moléculas inflamatórias, caracterizando a chamada **tempestade de citocinas** (Vella et al., 2025).

O quadro clínico evolui, muitas vezes, em duas fases sobrepostas: uma fase inicial **hiperinflamatória**, marcada por síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), e uma fase de **imunossupressão** prolongada, conhecida como CARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome), na qual ocorre apoptose de linfócitos, expansão de células reguladoras e maior suscetibilidade a infecções secundárias (Salvo et al., 2024; Liu et al., 2024).

Dentro desse contexto, o objetivo deste artigo de revisão é descrever, com foco didático, os mecanismos que levam à tempestade de citocinas na sepse, como ela danifica órgãos-alvo — especialmente pulmão e rim — e quais estratégias terapêuticas vêm sendo propostas para modular essa resposta.

METODOLOGIA

A presente revisão narrativa foi conduzida com o objetivo de reunir e sintetizar evidências científicas sobre os mecanismos imunológicos envolvidos na tempestade de citocinas na sepse e suas repercussões sobre a função endotelial e orgânica. A busca



bibliográfica foi realizada nas bases de dados **PubMed/MEDLINE**, **Scopus**, **Web of Science** e **SciELO**, selecionadas por sua abrangência e relevância para pesquisas biomédicas.

Foram empregados descritores em português e inglês combinados por operadores booleanos, incluindo: *sepsis*, *cytokine storm*, *cytokines*, *multiple organ dysfunction*, *endothelial dysfunction*, *therapeutic plasma exchange*, *hemoperfusion*, *ubiquitination* e *gelsolin*. A pesquisa priorizou artigos publicados nos últimos cinco anos, contemplando revisões, estudos experimentais e estudos clínicos que abordassem aspectos imunológicos, fisiopatológicos e terapêuticos relacionados à sepse.

Foram incluídos artigos que:

- (a) descrevessem mecanismos celulares e moleculares da resposta imune desregulada;
- (b) abordassem o papel de citocinas, PAMPs, DAMPs e receptores de reconhecimento de padrão;
- (c) discutissem a relação entre tempestade de citocinas, disfunção endotelial e falência orgânica;
- (d) apresentassem evidências sobre terapias emergentes moduladoras da inflamação sistêmica.

Foram excluídos estudos que não apresentassem relação direta com a fisiopatologia inflamatória da sepse, que se limitassem a desfechos clínicos sem discussão mecanística, ou que não disponibilizassem dados relevantes para compreensão dos fenômenos imunológicos descritos.

Após a triagem inicial, os artigos selecionados foram avaliados quanto à consistência metodológica, relevância científica e contribuição para o entendimento integrado dos processos inflamatórios sistêmicos. A análise final buscou organizar os achados de maneira didática e coerente, destacando os principais mecanismos envolvidos e as possibilidades terapêuticas atualmente discutidas na literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. Fisiopatologia imunológica da sepse e da tempestade de citocinas

Na sepse, PAMPs (como LPS, lipoteicoico, RNA viral) e DAMPs (HMGB1, ATP extracelular, DNA mitocondrial) ativam PRRs, principalmente TLRs e NLRs, em monócitos, macrófagos, neutrófilos e células endoteliais (Li et al., 2024). Essa ativação



desencadeia cascatas intracelulares, com destaque para a via de **NF- κ B** e de MAPKs, que culminam na transcrição de genes de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17), quimiocinas e moléculas de adesão (Vella et al., 2025).

Em paralelo, a ativação de inflamassomas, em especial o **NLRP3**, promove a clivagem de pró-IL-1 β e pró-IL-18 pela caspase-1, além de induzir piroptose via gasdermina-D, liberando conteúdo citoplasmático altamente inflamatório (Vella et al., 2025). A revisão sobre ubiquitinação em sepse destaca que proteínas chaves dessas vias, como RIPK1, NEMO e o próprio NLRP3, são finamente reguladas por cadeias de ubiquitina e por enzimas deubiquitinantes (DUBs) como CYLD e A20, que modulam a intensidade e a duração da resposta inflamatória (Li et al., 2024).

O resultado clínico dessa ativação maciça é a **tempestade de citocinas**, marcada por níveis séricos muito elevados de TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e outros mediadores, que promovem febre, taquicardia, vasodilatação sistêmica, aumento da permeabilidade vascular e ativação da coagulação (Vella et al., 2025). Em resposta, o organismo tenta compensar com a liberação de citocinas anti-inflamatórias (IL-10, TGF- β , IL-1RA) e expansão de linfócitos T reguladores, o que, se excessivo, leva ao estado de imunoparalisia característico da fase tardia da sepse (Liu et al., 2024; Salvo et al., 2024).

2. Principais citocinas envolvidas na sepse

A literatura recente destaca que a evolução da sepse está intimamente ligada ao balanço entre citocinas pró e anti-inflamatórias (Vella et al., 2025).

- **TNF- α e IL-1 β** são rapidamente produzidas após o reconhecimento de PAMPs/DAMPs, induzindo febre, aumento da expressão de moléculas de adesão endotelial (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina), produção de óxido nítrico e ativação da coagulação. Níveis persistentemente elevados associam-se a maior risco de choque e mortalidade (Vella et al., 2025).
- **IL-6** exerce papel dual. Durante a fase hiperinflamatória, concentrações séricas elevadas correlacionam-se com gravidade e disfunção orgânica; por outro lado, formas de sinalização clássica e trans-sinalização moduladas por receptores solúveis podem contribuir tanto para inflamação quanto para reparo tecidual, dependendo do contexto e da presença de inibidores endógenos como o gp130 solúvel (Vella et al., 2025).

- **IL-10 e TGF- β** são os principais mediadores anti-inflamatórios, inibindo a produção de TNF- α e IL-1 β , reduzindo a expressão de HLA-DR em monócitos e favorecendo a expansão de Tregs, o que contribui para a imunossupressão observada em pacientes sépticos de longa evolução (Liu et al., 2024).

Esse padrão bifásico — tempestade inicial de citocinas seguida por colapso da resposta imune — também é descrito em situações de hemorragia grave e choque hemorrágico, sugerindo mecanismos compartilhados entre trauma e sepse (Salvo et al., 2024).

3. Endotélio, microcirculação e disfunção de múltiplos órgãos

O **endotélio** é um dos alvos centrais da tempestade de citocinas. Durante a sepse, células endoteliais sofrem ativação por TNF- α , IL-1 e outras citocinas, levando à expressão aumentada de moléculas de adesão (E-selectina, VCAM-1, ICAM-1), produção de NO e espécies reativas de oxigênio (ROS) (Wu et al., 2024).

A revisão sobre disfunção endotelial na sepse descreve vários eventos-chave (Wu et al., 2024):

- **Degradação do glicocálice:** reduz a barreira vascular, aumenta a permeabilidade e favorece edema intersticial e hipovolemia relativa.
- **Destrução de junções intercelulares (tight junctions),** o que contribui para extravasamento de plasma e migração de leucócitos.
- **Desequilíbrio entre vasodilatadores (NO) e vasoconstritores (endotelina-1),** alterando o tônus vascular e contribuindo para hipotensão refratária ou, em alguns leitos, vasoconstrição e isquemia.
- **Ativação pró-coagulante,** com expressão de fator tecidual, redução de proteínas C e S e aumento de PAI-1, culminando em microtromboses e distúrbios de coagulação, como CIVD.

Essas alterações, somadas a fenômenos como agregados plaqueta–neutrófilo e formação de NETs, levam à oclusão de capilares e à hipoperfusão de órgãos vitais (Liu et al., 2024).

3.1 Pulmão: síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)

O pulmão é frequentemente o primeiro órgão acometido na tempestade de citocinas. Neutrófilos recrutados para o parênquima pulmonar liberam ROS, proteases



e NETs, danificando o epitélio alveolar e o endotélio capilar, aumentando a permeabilidade da barreira alvéolo-capilar e resultando em edema rico em proteínas, hipoxemia grave e SDRA (Liu et al., 2024). Revisões sobre SDRA e ALI destacam o papel de TNF- α , IL-1 β e IL-6 na amplificação dessa resposta inflamatória pulmonar (Zhi et al., 2024).

Interessantemente, níveis plasmáticos reduzidos de **gelsolina** — proteína ligante de actina com propriedades anti-inflamatórias — associam-se a piores desfechos em sepsis e SDRA. A reposição de gelsolina em modelos animais melhora oxigenação, reduz infiltração neutrofílica e estabiliza a barreira alvéolo-capilar, sugerindo potencial terapêutico também em contextos de sepsis grave (Zhi et al., 2024).

3.2 Rim: injúria renal aguda na sepsis

O rim é altamente sensível às alterações hemodinâmicas e microvasculares da tempestade de citocinas. Lesão endotelial com microtrombozes, ativação do eixo IL-6/PAI-1 e redução da vasodilatação dependente de NO promovem hipoperfusão cortical e congestão medular, contribuindo para injúria renal aguda (IRA) (Wu et al., 2024).

Além disso, inflamação glomerular e tubular mediada por IL-1 β , TNF- α e ROS leva à morte celular por apoptose, necroptose e piroptose. Estudos experimentais mostram que a modulação de vias como NLRP3/IL-1 β e SIRT3-AMPK em células endoteliais renais pode atenuar disfunção vasomotora e dano tecidual na sepsis (Wu et al., 2024).

3.3 Outros órgãos

Fígado, coração, sistema nervoso central e trato gastrointestinal também sofrem com hipoperfusão, estresse oxidativo e inflamação sustentada. Revisões recentes descrevem diferenças fenotípicas entre endotélio de diferentes órgãos, o que ajuda a explicar por que alguns pacientes desenvolvem mais frequentemente encefalopatia séptica, enquanto outros evoluem com insuficiência cardíaca ou hepática predominante (Wu et al., 2024).

4. Estratégias terapêuticas voltadas à tempestade de citocinas

4.1 Terapias extracorpóreas de remoção de citocinas

Plasmaférese

terapêutica

(TPE)

A TPE remove plasma do paciente, substituindo-o por plasma fresco congelado ou albumina, com dois efeitos principais: (1) reposição de componentes plasmáticos



deficientes (fatores de coagulação, ADAMTS13, proteínas anticoagulantes) e (2) remoção de mediadores inflamatórios e toxinas de médio e alto peso molecular, como citocinas, endotoxinas e complexos imunes (Wu et al., 2025).

Revisão narrativa recente sugere que a TPE pode reduzir níveis de IL-6 e IL-8, melhorar hemodinâmica, diminuir necessidade de catecolaminas e potencialmente melhorar função orgânica, especialmente em choque séptico refratário e em quadros de TAMOF (thrombocytopenia-associated multiple organ failure) (Wu et al., 2025). No entanto, os estudos são em grande parte retrospectivos, com amostras pequenas, e as diretrizes internacionais ainda consideram a TPE como terapia adjuvante de recomendação fraca e evidência de baixa qualidade (Wu et al., 2025).

Hemoperfusão com cartuchos HA330/HA380

Os cartuchos HA330/HA380 contêm esferas de copolímero estireno-divinilbenzeno capazes de adsorver moléculas hidrofóbicas entre 500 Da e 60 kDa, faixa que inclui diversas citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-10 e TNF- α (Li et al., 2025). Estudos ex vivo demonstram boa biocompatibilidade e alta capacidade de remoção dessas citocinas ao longo de até 12 horas de hemoperfusão (Li et al., 2025).

Ensaio clínico pequeno em pacientes com sepsis e choque séptico sugerem redução de níveis plasmáticos de IL-6 e IL-8, melhora de escores de disfunção orgânica e, em alguns estudos, redução de mortalidade em subgrupos específicos, como SDRA extrapulmonar (Li et al., 2025). Entretanto, assim como na TPE, ainda faltam estudos randomizados de grande porte e há preocupações quanto à adsorção não seletiva de antibióticos e outros fármacos, exigindo ajuste de doses e monitorização de níveis séricos (Li et al., 2025).

4.2 Modulação molecular: NF- κ B, ubiquitinação e imunometabolismo

A revisão sobre ubiquitinação em sepsis destaca que a ligação e remoção de cadeias de ubiquitina em proteínas como RIPK1, NLRP3 e componentes da via de NF- κ B determinam se a célula seguirá para ativação inflamatória controlada, morte por apoptose ou necroptose e liberação exuberante de citocinas (Li et al., 2024). DUBs como CYLD e A20 removem cadeias K63, atenuando a sinalização pró-inflamatória e servindo como “freios” endógenos da tempestade de citocinas (Li et al., 2024).

Do ponto de vista translacional, revisões recentes enfatizam que terapias

imunomoduladoras seletivas — por exemplo, bloqueio temporário de IL-6 trans-sinalização, inibição de NLRP3 ou modulação de NF- κ B — só serão eficazes se guiadas por **fenotipagem imune e metabólica** individual, respeitando o momento da doença (fase hiperinflamatória vs imunossupressora) (Vella et al., 2025).

4.3 Gelsolina e outras terapias emergentes

Níveis plasmáticos de **gelsolina** estão reduzidos em pacientes críticos com seps, ARDS e trauma, associando-se a piores desfechos (Zhi et al., 2024). A gelsolina liga-se à actina extracelular e a mediadores pró-inflamatórios como LPS e lisofosfatidato, ajudando a “limpar” o microambiente inflamatório (Zhi et al., 2024). Estudos experimentais e dados preliminares em COVID-19 grave — condição que compartilha a fisiopatologia de tempestade de citocinas e lesão pulmonar difusa — sugerem que a reposição de gelsolina recombinante pode melhorar a oxigenação, reduzir a produção de citocinas e estabilizar a barreira alvéolo-capilar (Zhi et al., 2024).

Apesar de promissora, essa abordagem ainda se encontra em fase experimental, e não há, até o momento, recomendação para uso rotineiro em seps.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A seps não é apenas consequência da presença de um microrganismo no organismo, mas sim da **resposta desproporcional e mal regulada do próprio hospedeiro**. A tempestade de citocinas representa o eixo central dessa desregulação: ela conecta o reconhecimento inicial do patógeno por PRRs à lesão endotelial, à disfunção microcirculatória, à ativação da coagulação e, por fim, à disfunção de múltiplos órgãos (Vella et al., 2025; Wu et al., 2024).

Citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β e IL-6, associadas à produção de ROS e à ativação de inflamassomas, impulsionam a fase hiperinflamatória, enquanto mediadores anti-inflamatórios como IL-10 e TGF- β participam da transição para um estado de imunoparalisia, aumentando o risco de infecções secundárias e mortalidade tardia (Liu et al., 2024). O endotélio surge como alvo estratégico, pois sua ativação e dano explicam grande parte das manifestações macro e microvasculares da seps, desde a hipotensão até a falência de órgãos (Wu et al., 2024).

Do ponto de vista terapêutico, intervenções extracorpóreas como plasmaférese terapêutica e hemoperfusão com cartuchos adsorventes mostram potencial em reduzir



níveis de citocinas e melhorar parâmetros hemodinâmicos, mas ainda carecem de evidência robusta para uso amplo (Wu et al., 2025; Li et al., 2025). Estratégias mais específicas, como a modulação de vias de ubiquitinação, NF-κB e inflamassomas, bem como o uso de proteínas reguladoras como a gelsolina, configuram fronteiras promissoras de pesquisa (Li et al., 2024; Zhi et al., 2024).

A consolidação de uma abordagem personalizada — baseada em biomarcadores imunológicos, fenotipagem endotelial e avaliação dinâmica da resposta inflamatória — poderá transformar o manejo da sepse, equilibrando melhor o controle da infecção e a preservação da homeostase do hospedeiro (Vella et al., 2025)

REFERÊNCIAS

1. LI, Y.; HAN, M.; YANG, B. et al. Hemoperfusion with the HA330/HA380 cartridge in intensive care settings: a state-of-the-art review. *Blood Purification*, v. 54, p. 122-137, 2025.
2. LI, Y.; YU, J.; ZENG, Z.; LIN, W. Regulation of ubiquitination in sepsis: from PAMP versus DAMP to peripheral inflammation and cell death. *Frontiers in Immunology*, v. 15, p. 1513206, 2024.
3. LIU, Z.; TING, Y.; LI, M. et al. From immune dysregulation to organ dysfunction: understanding the enigma of sepsis. *Frontiers in Microbiology*, v. 15, p. 1415274, 2024.
4. SALVO, N.; CHARLES, A. M.; MOHR, A. M. The intersection of trauma and immunity: immune dysfunction following hemorrhage. *Biomedicines*, v. 12, p. 2889, 2024.
5. VELLA, R.; PANCI, D.; CARINI, F. et al. Cytokines in sepsis: a critical review of the literature on systemic inflammation and multiple organ dysfunction. *Frontiers in Immunology*, v. 16, p. 1682306, 2025.
6. WU, M.; YAN, Y.; XIE, X. et al. Effect of endothelial responses on sepsis-associated organ dysfunction. *Chinese Medical Journal*, v. 137, n. 23, p. 2782-2789, 2024.
7. WU, Y.; GUO, H.; HUANG, H. et al. The application of therapeutic plasma exchange in sepsis and septic shock: a narrative review. *Science Progress*, v. 108, n. 3, 2025.



8. ZHI, J.; ZHAO, K-X.; LIU, J-H. et al. The therapeutic potential of gelsolin in attenuating cytokine storm, ARDS, and ALI in severe COVID-19. *Frontiers in Pharmacology*, v. 15, p. 1447403, 2024.