

Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde

Débora Luana Ribeiro Pessoa
(Organizadora)



Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde

Débora Luana Ribeiro Pessoa
(Organizadora)



Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Camila Alves de Cremona

Daphynny Pamplona

Gabriel Motomu Teshima

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial**Ciências Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás



Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
 Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
 Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
 Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
 Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
 Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
 Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
 Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
 Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
 Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
 Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
 Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
 Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
 Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
 Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
 Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
 Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
 Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
 Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
 Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
 Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
 Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
 Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
 Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
 Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
 Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
 Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
 Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
 Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins
 Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
 Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
 Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
 Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
 Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
 Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
 Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
 Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
 Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
 Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
 Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco



Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde

Diagramação: Daphynny Pamplona
Correção: Maiara Ferreira
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizadora: Débora Luana Ribeiro Pessoa

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
C569	<p>Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde / Organizadora Débora Luana Ribeiro Pessoa. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2022.</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-5983-961-2 DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.612222102</p> <p>1. Farmácia. I. Pessoa, Débora Luana Ribeiro (Organizadora). II. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDD 615</p>
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br



DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.



DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.



APRESENTAÇÃO

A obra “Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde” que tem como foco principal a apresentação de trabalhos científicos diversos que compõe seus 25 capítulos, relacionados às Ciências Farmacêuticas e Ciências da Saúde. A obra abordará de forma interdisciplinar trabalhos originais, relatos de caso ou de experiência e revisões com temáticas nas diversas áreas de atuação do profissional Farmacêutico nos diferentes níveis de atenção à saúde.

O objetivo central foi apresentar de forma sistematizada e objetivo estudos desenvolvidos em diversas instituições de ensino e pesquisa do país. Em todos esses trabalhos a linha condutora foi o aspecto relacionado à atenção e assistência farmacêutica, produtos naturais e fitoterápicos, uso de argilas, saúde pública, entre outras áreas. Estudos com este perfil podem nortear novas pesquisas na grande área das Ciências Farmacêuticas.

Temas diversos e interessantes são, deste modo, discutidos aqui com a proposta de fundamentar o conhecimento de acadêmicos, mestres e todos aqueles que de alguma forma se interessam pelas Ciências Farmacêuticas, apresentando artigos que apresentam estratégias, abordagens e experiências com dados de regiões específicas do país, o que é muito relevante, assim como abordar temas atuais e de interesse direto da sociedade.

Deste modo a obra “Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde” apresenta resultados obtidos pelos pesquisadores que, de forma qualificada desenvolveram seus trabalhos que aqui serão apresentados de maneira concisa e didática. Sabemos o quão importante é a divulgação científica, por isso evidenciamos também a estrutura da Atena Editora capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores exporem e divulguem seus resultados. Boa leitura!

Débora Luana Ribeiro Pessoa

MONITORAMENTO SÉRICO DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS INTERLEUCINAS E PRO-CALCITONINA DE PACIENTES CRÍTICOS EM TERAPIA INTENSIVA NA FASE PRECOCE E TARDIA DO CHOQUE SÉPTICO NAS INFECÇÕES CAUSADAS POR PATÓGENOS HOSPITALARES

Data de aceite: 01/02/2022

Gabriela Otofui Pereira

Faculdade de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo São Paulo – São
Paulo
<http://lattes.cnpq.br/5288264683593476>

Ronaldo Morales Júnior

Faculdade de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo São Paulo – São
Paulo
<http://lattes.cnpq.br/1991481269547459>

Silvia Regina Cavani Jorge Santos

Faculdade de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo São Paulo – São
Paulo
<http://lattes.cnpq.br/1099300981335926>

RESUMO: **Introdução:** A sepse é definida como uma disfunção orgânica, com risco de vida, causada por uma resposta inadequada do organismo à infecção enquanto o choque séptico é definido como uma evolução do quadro de sepse em que anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas estão associadas a um maior risco de mortalidade. Interleucinas e pró-calcitonina são biomarcadores promissores para o choque séptico. **Objetivo:** realizar revisão sistemática relacionada aos mais prováveis biomarcadores da síndrome da resposta inflamatória sistêmica como guia da prescrição de antimicrobianos no choque séptico. **Métodos:** Os critérios de inclusão foram baseados na pergunta: O monitoramento sérico de biomarcadores

inflamatórios, como interleucinas e procalcitonina, pode auxiliar na prescrição de antimicrobianos no tratamento de pacientes críticos em choque séptico nas infecções causadas por patógenos hospitalares efetivamente para atingir a cura clínica e microbiológica? As buscas foram conduzidas até o dia 7 de setembro de 2021 e as bases de dados utilizadas foram MEDLINE via Pubmed e EMBASE. **Resultados:** 398 estudos foram encontrados e apenas 3 foram incluídos após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Todos os estudos avaliaram o uso de biomarcadores em pacientes em choque séptico: Bentzer et al. 2016 avaliaram o uso de interleucinas na identificação de pacientes responsivos ao tratamento com corticosteróides e concluíram que pacientes com as citocinas elevadas podem se beneficiar desse tratamento; Ruiz-Rodrigues et al. 2012 e Rebello et al., 2017 avaliaram o valor prognóstico de pró-calcitonina medida em série e concluíram que a alta concentração do biomarcador está associada a uma menor taxa de sobrevivência e o prognóstico baseado em medições em série pode contribuir para uma melhor avaliação. **Conclusão:** Ambos biomarcadores são promissores no monitoramento do choque séptico, mas mais estudos focados nessa população são necessários para melhor compreensão dos seus papéis e otimização de seu uso.

PALAVRAS-CHAVE:

Biomarcadores, interleucina, pró-calcitonina, monitoramento terapêutico, choque séptico.

SERUM MONITORING OF INFLAMMATORY BIOMARKERS, INTERLEUKINS AND PRO- CALCITONIN, IN CRITICALLY ILL PATIENTS IN INTENSIVE CARE IN THE EARLY AND LATE STAGES OF SEPTIC SHOCK IN INFECTIONS CAUSED BY HOSPITAL PATHOGENS

ABSTRACT: Introduction: Sepsis is defined as a life-threatening organ dysfunction caused by an inadequate body response to infection, while septic shock is defined as an evolution of sepsis in which circulatory, cellular, and metabolic abnormalities are associated with greater mortality risk. Interleukins and pro-calcitonin are promising biomarkers on septic shock. **Objective:** To conduct a systematic review to identify the most likely biomarkers of the systemic inflammatory response syndrome as a guide for prescribing antimicrobials to patients in septic shock. **Methods:** The inclusion criteria for the study were based on the question: Can the serum dosage of inflammatory biomarkers, such as interleukins and procalcitonin, assist in the prescription of antimicrobials in the treatment of critically ill patients with septic shock caused by hospital pathogens, effectively to achieve clinical and microbiological cure? The searches were performed until September 7th 2021 and the databases used were MEDLINE via Pubmed and EMBASE. **Results:** 398 studies were found, but only 3 were included after evaluation of inclusion and exclusion criteria. All studies evaluated the use of biomarkers in septic shock patients: Bentzer et al. 2016 evaluated the use of interleukins on the identification of responsive patients to the corticosteroid treatment and concluded that patients with elevated levels of cytokines can benefit of this treatment; Ruiz-Rodrigues et al. 2012 and Rebello et al., 2017 evaluated the prognostic value of procalcitonin series measurements and concluded that the higher concentration of the biomarker is associated with a lower survival rate and that the prognosis based on multiple measurements can contribute for a better evaluation. **Conclusion:** Both biomarkers are promising for septic shock course, but more studies focused on this population are necessary for the best comprehension of their roles and the optimization of their usage.

KEYWORDS: Biomarkers, interleukin, pro-calcitonin, drug monitoring, septic shock.

1 | INTRODUÇÃO

A sepse é definida como uma disfunção orgânica, com risco de vida, causada por uma resposta inadequada do organismo à infecção enquanto o choque séptico é definido como uma evolução do quadro de sepse em que anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas estão associadas a um maior risco de mortalidade, segundo o Terceiro Consenso Internacional das Definições de Sepse e Choque Séptico (SINGER et al., 2016). A abordagem para o tratamento de sepse e choque séptico estão em constante discussão. Em 2017, o Comitê da Surviving Sepsis Campaign (SSC) propôs a implantação de medidas urgentes nas manobras de ressuscitação e a manutenção da vida do paciente crítico na UTI durante as primeiras 24 horas após o onset do choque séptico, de forma a determinar os níveis séricos de biomarcadores, realizar hemoculturas e administrar antibióticos de amplo espectro com o objetivo de reduzir a mortalidade ao agir de forma eficaz nas primeiras horas do quadro (RHODES et al, 2017).

Nesse sentido, ressalta-se que os marcadores de inflamação têm sido propostos como indicadores específicos disponíveis para o monitoramento de pacientes durante o curso clínico do choque séptico na UTI (KARAKIOULAKI & STOLTZ, 2019). Atualmente, utiliza-se como principal biomarcador para o choque séptico na prática clínica a proteína C-reativa (PCR) (NORA et al.,

2017), entretanto, o seu uso ainda é limitado, por não apresentar todas as características de um biomarcador ideal pela alta especificidade e sensibilidade (KARAKIOULAKI & STOLTZ, 2019).

A pró-calcitonina, o pró-hormônio da calcitonina que é produzido em condições normais apenas pela tireóide e células neuroendócrinas de pulmões e intestinos, é apontada como um possível biomarcador da sepse, visto que, em pacientes com infecção bacteriana, ocorre a sua produção por diversos outros órgãos e tecidos, e a sua concentração é aumentada precocemente após 2 a 4 horas da instalação da infecção, sendo que essa elevação permanece durante todo quadro infeccioso (RAVEENDRAN, KUMAR & GANGADHARAN, 2019). Já as interleucinas (ILs) são agentes imunomoduladores que são produzidos a partir de células nucleadas e vem sendo estudadas nos últimos anos como possíveis biomarcadores da sepse (RAVEENDRAN, KUMAR & GANGADHARAN, 2019). A interleucina 6 (IL-6),

por exemplo, apresenta resposta imediata à infecção, o que a torna interessante para estudos como biomarcador do choque séptico, por apresentar bons resultados no que diz respeito à sensibilidade e à especificidade para determinação do risco de morte nessa população (KARAKIOULAKI & STOLTZ, 2019).

Sendo assim, partiu-se da premissa que a seleção de novos biomarcadores específicos da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) relacionada ao choque séptico em substituição a PCR e a contagem absoluta de leucócitos, seria de fundamental importância se associada aos atuais resultados dos isolados das culturas e à abordagem PK/PD como guia da prescrição de antimicrobianos aos pacientes críticos em choque séptico causado por patógenos hospitalares.

2 | OBJETIVO

O racional do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática relacionada aos mais prováveis biomarcadores da SRIS descritos na literatura em pacientes sépticos em terapia intensiva com alto risco de óbito, decorrente da instalação do choque séptico causado por patógenos hospitalares.

3 | MÉTODOS

3.1 Registro de protocolo

O protocolo estabelecido para o desenvolvimento dessa revisão sistemática foi registrado e aprovado no sistema PROSPERO sob o número CRD42021253763, em 08 de junho de 2021.

3.2 Estratégia de busca

A estratégia de busca dessa revisão sistemática baseou-se na questão de pesquisa no formato PICO (SCHARDT et al, 2014): O monitoramento sérico de biomarcadores inflamatórios, como interleucinas e procalcitonina, pode auxiliar na prescrição de antimicrobianos no tratamento de pacientes críticos em choque séptico nas infecções causadas por patógenos hospitalares efetivamente para atingir a cura clínica e microbiológica? Nesse sentido, o quadro 1 foi construído com vocabulário controlado, por meio de termos MeSH e Emtree, e algoritmos booleanos, de modo a capturar o maior número possível de artigos contemplados pela questão de pesquisa. As buscas foram conduzidas nas bases de dados Pubmed via MEDLINE e EMBASE, até o dia 07 de setembro de 2021.

MEDLINE via Pubmed

<i>População</i>	(((((septic shock[MeSH Terms]) OR (critically ill[MeSH Terms]))
<i>Intervenção</i>	(cytokine[MeSH Terms])) OR (procalcitonin[MeSH Terms]))
<i>Tipo de publicação</i>	(controlled clinical trial)

EMBASE

<i>População</i>	('critically ill patient'/exp OR 'critically ill' OR 'critically ill patient' OR 'septic shock'/exp OR 'bacteremic shock' OR 'bacterial shock' OR 'bacteriemic shock' OR 'endotoxic shock' OR 'endotoxin shock' OR 'endotoxine shock' OR 'endotoxinic shock' OR 'forward failure, toxic' OR 'septic shock' OR 'septicaemic shock' OR 'septicemic shock' OR 'shock, endotoxin' OR 'shock, septic' OR 'shock, toxic' OR 'toxic forward failure' OR 'toxic shock')
<i>Intervenção</i>	('biological marker'/exp OR 'biological marker' OR 'biological markers' OR 'biomarker' OR 'biomarkers' OR 'marker, biological' OR 'cytokine'/exp OR 'cytokine' OR 'cytokines' OR 'interleukin' OR 'procalcitonin blood level'/exp OR 'procalcitonin'/exp OR 'calcitonin precursor' OR 'procalcitonin')
<i>Desfecho</i>	('efficacy'/exp OR 'cure'/exp OR 'blood culture'/exp)
<i>Tipo de publicação</i>	('prospective study'/exp OR 'prospective method' OR 'prospective studies' OR 'prospective study' OR 'study, prospective' OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'clinical trial, controlled' OR 'controlled clinical comparison' OR 'controlled clinical drug trial' OR 'controlled clinical experiment' OR 'controlled clinical study' OR 'controlled clinical test' OR 'controlled clinical trial')

3.3 Critérios de elegibilidade

3.3.1 *Tipos de Estudos*

Foram incluídos estudos clínicos controlados prospectivos e observacionais, apenas publicados na última década (a partir de 2011). Estudos acessados apenas em formato de abstract foram desconsiderados nesta revisão, devido à insuficiência de informações relevantes em protocolos conduzidos em pacientes críticos.

3.3.2 *População*

Foram incluídos nesta revisão os protocolos de estudos clínicos conduzidos nos pacientes críticos em choque séptico.

3.3.3 *Intervenção*

Estudos de dosagem sérica de biomarcadores inflamatórios, interleucinas e pró-calcitonina, por diversas técnicas e discussão da especificidade e seletividade do método utilizado.

3.3.4 *Comparador*

Não foram definidos comparadores a fim de não limitar a captura de estudos.

3.3.5 *Desfechos*

Não foram definidos desfechos específicos a fim de não limitar a captura de estudos.

3.4 Extração de dados

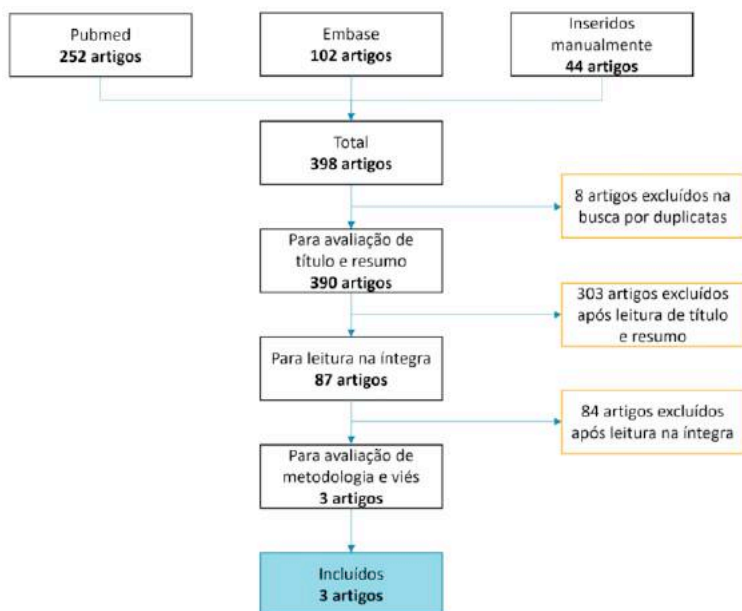
Realizada por dois revisores, por meio de planilhas no Microsoft Excel.

3.5 Avaliação da qualidade de evidência e risco de viés

O checklist da Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) mais adequado de acordo com o tipo de estudo, sendo o Methodology checklist 2: randomised controlled trials e o Methodology checklist 3: cohort studies (SIGN, 2021) foi utilizado para avaliação de qualidade de evidência. Enquanto as ferramentas Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0) (STERNE et al, 2019) e The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool (STERNE et al, 2016) foram utilizadas para avaliação de risco de viés.

4 | RESULTADOS

4.1 Seleção dos estudos



Foram encontrados 354 artigos, de acordo com a estratégia de busca descrita anteriormente, sendo 252 artigos encontrados no PubMed e 102 no Embase. Foram inseridos manualmente 44 artigos que foram considerados de interesse para o projeto, totalizando 398 artigos (Figura 1). Das 398 referências, foram excluídas oito devido à duplicidade, restando outros 390 trabalhos. Na fase de leitura de título e abstract, foram excluídas 303 por não atenderem os critérios de inclusão. As 87 referências remanescentes foram incluídas para leitura na íntegra e 84 foram excluídos por não atenderem aos critérios de choque séptico instalado. Assim, após a leitura dos 87 artigos, verificou-se que a literatura relativa ao tema da especialidade é muito escassa, uma vez que apenas três foram selecionados para avaliação de qualidade de evidência e viés.

A avaliação de qualidade de evidência foi realizada por dois revisores por meio do checklist da Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) mais adequado de acordo com o tipo de estudo, ou seja, o Methodology checklist 3: cohort studies (SIGN, 2021) para os três estudos: Ruiz-Rodriguez et al., 2012, Bentzer et al., 2016 e Rebello et al., 2017. Segundo ambos os revisores dos trabalhos, todos os estudos foram classificados com qualidade de

evidência aceitável. Já a análise de viés foi realizada também por dois revisores de acordo com o tipo de estudo por meio da ferramenta The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool (STERNE et al., 2016), para os três

estudos: Ruiz-Rodriguez et al., 2012, Bentzer et al., 2016 e Rebello et al., 2017. Segundo ambos os revisores, todos os estudos foram classificados com baixo risco de viés. Sendo assim, os três estudos avaliados quanto à qualidade de evidência e risco de viés foram incluídos nessa revisão sistemática.

5 | ESTUDOS INCLUÍDOS

Dentre os estudos incluídos, apenas um deles, Bentzer et al., 2016, avaliou o uso de interleucinas como biomarcadores do choque séptico. Os outros dois estudos, Ruiz-Rodríguez et al., 2012 e Rebello et al., 2017, avaliaram o uso de pro-calcitonina como biomarcador do choque séptico.

Bentzer, P, Fjell, C, Walley, K R, Boyd, J, Russel, A. Plasma cytokine levels predict response to corticosteroids in septic shock. *Intensive Care Med* (2016)

Bentzer et al (2016) investigaram a capacidade preditiva de níveis séricos de citocinas na resposta ao tratamento com corticosteroides em pacientes em choque séptico. O estudo avaliou pacientes do ensaio clínico randomizado controlado VASST de vasopressina versus norepinefrina no choque séptico. As coletas de plasma para determinação de citocinas basais foram realizadas nas primeiras duas horas do início da administração do tratamento. Trinta e nove (39) citocinas foram avaliadas e os pacientes tratados ou não com corticosteroides foram pareados de acordo com as variações dos níveis de citocinas basais, a fim de ajustar essas diferenças. O pareamento baseado no escore de propensão foi realizado por meio de regressão logística linear a partir das características basais dos pacientes. Os cálculos para determinação dos limites ótimos para benefício do tratamento com corticosteroides também foram realizados por meio de regressão logística, que identificou a concentração de citocina acima da qual o tratamento com corticosteroide apresentava maior odds ratio de sobrevivência em 28 dias. O desfecho primário do estudo foi a sobrevivência em 28 dias.

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e a realização do pareamento por escore de propensão, 61 grupos de pacientes pareados foram identificados, totalizando 165 pacientes, sendo que 100 deles estavam no grupo tratamento com corticosteroide e 65 não estavam. Treze (13) citocinas foram capazes de prever um efeito benéfico do tratamento com corticosteroide no desfecho de sobrevivência em 28 dias, tendo valor de $p < 0,05$. Para investigar quais combinações de citocinas poderiam identificar uma proporção maior de pacientes responsivos a corticosteroides, todas as citocinas com odds ratio significativo foram combinadas em duplas e trios com base nos limites ótimos identificados. O par de citocinas com maior odds ratio foi IL-3 e IL-6, com 71 pacientes acima do limite para pelo menos uma das citocinas e o trio de citocinas com maior odds ratio foi IL-3, IL-6 e CCL4, com 84 pacientes com pelo menos uma citocina acima do limite. Foi identificado, por meio da análise de risco proporcional de Cox, que esses limites predizem uma resposta benéfica ao tratamento com corticosteroides para pacientes que se encontram acima desses limites, enquanto pacientes que se encontram abaixo desses limites podem apresentar maiores

riscos em relação a esse tratamento.

Ruiz-Rodríguez, JC, Caballero, J, Ruiz-Sanmartin, A, Ribas, VJ, Pérez, M, Bóveda, JL, Rello, J. Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study. *Medicina Intensiva* (2012).

Em estudo prospectivo observacional conduzido no departamento de cuidado crítico do Hospital Universitário de Vall d'Hebron (Barcelona, Espanha), Ruiz-Rodríguez et al. (2012) propuseram avaliar a variabilidade relativa de pro-calcitonina como biomarcador do prognóstico de pacientes adultos em choque séptico. Os pacientes com diagnóstico de choque séptico foram incluídos e as coletas de sangue para quantificação de pro-calcitonina foram realizadas nas seguintes horas: primeira coleta nas primeiras 12 horas do onset do choque séptico e as seguintes nas horas 24, 48 e 72 dos pacientes que sobreviveram. A pro-calcitonina foi quantificada por meio de método imunoluminométrico, com sensibilidade funcional de 0,5 ng/mL. O cálculo da variabilidade relativa de pro-calcitonina (PCT-c) foi realizado por meio da fórmula: $\text{PCT inicial menos PCT no horário em questão, dividido pela PCT}$

inicial, e depois multiplicado por 100. A acurácia do prognóstico de PCT-c foi expressa como área sob a curva de característica de operação do receptor (AUC-ROC, do inglês Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve) e os valores ótimos de cut-off foram obtidos pelo índice de Youden. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Vinte e sete pacientes foram incluídos no estudo com média de idade de 65,7 anos, 19,6% eram do gênero feminino, 62,9% eram pacientes cirúrgicos e a taxa de mortalidade foi de 66,7% (18 pacientes).

Ao avaliar os resultados, os autores afirmam que PCT-c foi maior em sobreviventes do que em não sobreviventes, com diferenças significativas em

24 e 48 horas, de forma que houve aumento no valor de PCT-c entre sobreviventes durante o curso do choque séptico e redução desse valor entre os não sobreviventes. A AUC-ROC foi de 0,74 (95% CI, 0,54-0,95, $p < 0,05$) para o PCT-c 24 horas e 0,86 (95% CI, 0,69-1,0, $p < 0,05$) para o PCT-c de 48 horas. O melhor cut-off para 48 horas foi de 50% com 89% (95% CI, 45-88) de sensibilidade, 71% (95% CI, 56-98) de especificidade, 67% (95% CI, 62-98) de valor preditivo positivo, 91% (95% CI, 39-86) de valor preditivo negativo e 78% (95% CI, 28-90) de eficiência.

Rebello, A, Thabah, MM, Dutta, TK, Bobby, Z, Harish, BN, Mehalingam V. Procalcitonin levels in sepsis and its association with clinical outcome in southern India. *Tropical Doctor* (2017).

Em estudo prospectivo observacional conduzido nas enfermarias e unidade de terapia intensiva de um Hospital Terciário no sul da Índia de agosto de 2013 a dezembro de 2015, Rebello et al. (2017) avaliaram uma possível associação entre a PCT sérica basal e no dia 5 com o desfecho clínico de pacientes adultos em sepse e choque séptico. Após o diagnóstico de sepse, 2 mL de sangue venoso foi coletado (coleta de PCT basal) antes

da administração de antibióticos e, no dia 5, outra amostra foi coletada para posterior quantificação por meio de imunoensaio ELISA. O principal desfecho foi a avaliação de mortalidade em 28 dias. A capacidade preditiva de PCT para o desfecho de pacientes em sepse foi avaliada por meio da AUC-ROC e a comparação das alterações nos valores de PCT foi feito por meio do teste-t ou teste de Wilcoxon. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

	n	PCT sérica basal (ng/mL) \pm DP	IC de 95% para a média
Sepse	42	1,934 \pm 1,3068	1,526-2,341
Sepse grave	38	3,835 \pm 2,4462	3,031-4,639
Choque séptico	32	5,134 \pm 4,8704	3,378-6,890

Tabela 1: Associação entre PCT sérica basal e gravidade do quadro de sepse (REBELLO et al, 2017).
DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; n: número de pacientes; PCT: pro- calcitonina.

Cento e doze pacientes foram incluídos no estudo, porém, apenas 32 deles (28%) foram diagnosticados em choque séptico. O estudo reporta apenas os dados de PCT basais separadamente para as populações em sepse e em choque séptico (tabela 1), que indica que quanto maior o valor da PCT basal mais grave é o quadro do paciente séptico. Ainda, apesar do estudo não reportar os valores obtidos separadamente dos grupos de pacientes em sepse e choque séptico para o desfecho de mortalidade, discute-se que os pacientes em choque séptico apresentam risco de morte aumentado em 52 vezes em relação aos pacientes em sepse sem falência múltipla de órgãos.

6 | DISCUSSÃO

O único estudo incluído que avalia o potencial de interleucinas como biomarcadores do choque séptico foi o estudo de conduzido por Bentzer et al. (2016), que incluiu 165 pacientes com diagnóstico de choque séptico. Como descrito anteriormente, após a análise dos resultados, foram identificadas 13 citocinas com potencial de prever a resposta do paciente em choque séptico ao tratamento com corticosteroides, sendo que o par de citocinas IL-3 e IL-6 e o trio IL-3, IL-6 e CCL4 foram capazes de identificar o maior número de pacientes com taxa de sobrevivência em 28 dias aumentada devido à resposta ao tratamento. Ainda, identificou-se, por meio da análise de risco proporcional de Cox, que pacientes com níveis séricos dessas citocinas acima dos limites definidos podem apresentar uma resposta benéfica ao tratamento com corticosteroides, enquanto pacientes com níveis séricos abaixo desses limites podem apresentar maiores riscos em relação ao tratamento (BENTZER et al., 2016).

O estudo ainda ressalta que as três citocinas em questão apresentam papéis fundamentais na resposta inflamatória e que estão relacionadas com uma predição de

desfechos negativos na sepse (BENTZER et al., 2016). Apesar das limitações do estudo, como a falta de randomização para alocação dos pacientes com o tratamento com corticosteroides e pequeno espaço amostral, os resultados encontrados são promissores no que diz respeito a compreensão do papel das citocinas no curso do choque séptico e no auxílio do monitoramento terapêutico desses pacientes.

A pró-calcitonina, já conhecida por apresentar-se aumentada frente a uma infecção (RAVEENDRAN, KUMAR & GANGADHARAN, 2019), foi estudada por Ruiz-Rodríguez et al. (2012) em estudo piloto, com 27 pacientes, todos com diagnóstico de choque séptico, verificou-se por meio de AUC-ROC a avaliação da acurácia do valor prognóstico de PCT-c, chegando ao resultado ótimo de que o PCT-c de 48 horas apresentava 89% de sensibilidade, 71% de especificidade, 67% de valor preditivo positivo, 91% de valor preditivo negativo e 78% de eficiência (RUIZ-RODRÍGUEZ et al., 2012). Ainda, determinou-se o valor de cut off de 50% para PCT-c em 48 horas, de forma que os pacientes que atingiram PCT-c igual ou superior a 50% estavam associados a um bom prognóstico e aqueles que se encontravam abaixo de 50% apresentaram prognóstico ruim (RUIZ-RODRÍGUEZ et al., 2012).

O estudo ressalta que é o primeiro a estabelecer o conceito de PCT-c como biomarcador para avaliação de prognóstico de pacientes em choque séptico e que o valor prognóstico com base na evolução de PCT pode ser mais útil que a avaliação de medidas individuais (RUIZ-RODRÍGUEZ et al., 2012). Apesar das limitações do estudo, como o pequeno espaço amostral e falta de informações sobre a antibioticoterapia ao longo do curso do choque séptico, concluiu-se que uma concentração de PCT sustentada aumentada nessa população está associada a menor taxa de sobrevivência, que a ferramenta de monitoramento da evolução desses pacientes de PCT-c em 48 horas é promissora e que estudos futuros com maior número de pacientes são necessários para confirmar esses achados (RUIZ-RODRÍGUEZ et al., 2012).

O outro estudo a avaliar PCT foi de Rebello et al. (2017) sendo que dos 112 pacientes incluídos, apenas 32 foram diagnosticados com choque séptico e, devido a falta de reporte dos dados absolutos para cada uma das classificações de gravidade da sepse, o único dado que pode ser considerado para inclusão nessa revisão sistemática foi o que apresenta associação entre PCT sérica basal aumentada e a gravidade da sepse (tabela 2). Nesse sentido, o estudo apontou que a PCT sérica basal aumentada está associada a um quadro de sepse mais grave e que o risco de mortalidade de pacientes em choque séptico é aumentado em 52 vezes em relação a pacientes em sepse sem falência múltipla de órgãos (REBELLO et al., 2017).

Os três estudos incluídos nessa revisão sistemática descrevem o uso de biomarcadores para predição de prognóstico de pacientes em choque séptico e todos concluem que o uso desses biomarcadores pode ser útil na prática clínica e no cuidado a essa população. Atualmente, os pacotes da sepse estabelecidos pela SSC envolvem a quantificação de lactato e hemoculturas antes do início da antibioticoterapia em 1 hora

após o onset do choque séptico, mas não há diretrizes que preconizem biomarcadores para avaliar a evolução clínica desses pacientes (LEVY et al., 2018).

Nesse sentido, é válido ressaltar que dos 398 estudos capturados para essa revisão sistemática, apenas 3 cumpriram os critérios de elegibilidade e que o critério crucial para a eliminação de tantos estudos foi a população específica de pacientes em choque séptico. Os pacientes em choque séptico são pacientes críticos e seu cuidado requer maior atenção no que diz respeito aos estudos visando otimização da antibioticoterapia para garantir uma taxa de sobrevivência maior, mas também a segurança do paciente.

7 | CONCLUSÃO

Os estudos incluídos nessa revisão apresentam a utilização de biomarcadores como o trio IL-3, IL-6 e CCL4 para a predição de redução da taxa de mortalidade de pacientes em choque séptico em até 28 dias com a

terapia de corticosteroide; e a predição do prognóstico clínico destes pacientes sépticos pode ser avaliada com base na variabilidade relativa de pró-calcitonina no período de 48 horas e a pró-calcitonina sérica basal, como biomarcador da inflamação. Os resultados encontrados apontam que esses biomarcadores podem ser úteis na prática clínica e na otimização da terapia do paciente em choque séptico, e permitem, ainda, avaliar o prognóstico do paciente com base nos níveis séricos desses biomarcadores. Estes pacientes em choque séptico na maioria dos casos apresentam alteração da farmacocinética com impacto na cobertura de antimicrobianos, e portando na farmacodinâmica dos patógenos causadores das infecções hospitalares é necessário que mais estudos sejam realizados a fim de compreender melhor essa população e otimizar seu tratamento, uma vez que nessa revisão, apenas 3/398 reportavam desfechos exclusivamente relacionados a pacientes críticos em terapia intensiva do choque séptico. Finalmente, torna-se importante que novos estudos rigorosamente controlados sejam realizados com o objetivo de guiar a terapia do choque séptico baseada nas culturas dos isolados, aplicação da abordagem PK/PD, além do monitoramento contínuo de biomarcadores durante o curso clínico.

8 | REFERÊNCIAS

Bentzer, P. et al. **Plasma cytokine levels predict response to corticosteroids in septic shock.** Intensive Care Med, 2016, 42:1970–1979. DOI 10.1007/s00134-016-4338-z.

Esposito, S., et al. **Sepsis and septic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches.** Journal of Global Antimicrobial Resistance, 2017. 10: 204-212. DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2017.06.013.

Karakioulaki, M & Stoltz, D. **Biomarkers in Pneumonia—Beyond Procalcitonin.** Internacional Journal of Molecular Sciences, 2019. 20, 2004. DOI:10.3390/ijms20082004.

Levy, M.M., Evans, L.E. & Rhodes, A. **The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update.** Intensive Care Med, 2018). 46(6):997-1000. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5085-0>.

Lopez, O.N. et al. **Predicting and managing sepsis in burn patients: current perspectives.** Therapeutics and Clinical Risk Management, 2017;13 1107– 1117. DOI: 10.2147/TCRM.S119938.

Nora, D., et al. **Biomarker-guided antibiotic therapy—strengths and limitations, 2017.** Annals of Translational Medicine, 2017. 5(10):208.

Raveendran, A.V., Kumar, A., Gangadharan, S. **Biomarkers and newer laboratory investigations in the diagnosis of sepsis.** Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh, 2019. 49: 207–16. DOI: 10.4997/JRCPE.2019.308.

Rebello, A., et al. **Procalcitonin levels in sepsis and its association with clinical outcome in southern India.** Tropical Doctor, 2017, 0(0) 1–5. DOI: 10.1177/0049475517702314.

Rhodes, A., et al. **Surviving Sepsis Campaign. International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Critical Care Medicine**, v. 45, n. 3, p. 486–552, março 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255>>.

Ruiz-Rodríguez, J.C., et al. **Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock.** A prospective pilot study. Medicina Intensiva, 2012;36(7):475---480. DOI: 10.1016/j.medin.2011.11.024.

Schuetz, P., et al. **Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections.** Cochrane Database Syst Rev, 2012 Sep 12;2012(9):CD007498. DOI: 10.1002/14651858.CD007498.pub2.

Singer, M. et al. **The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).** JAMA, 2016. 315(8): 801-810. DOI: 0.1001/jama.2016.0287.

Sterne, J.A.C. et al. **ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non- randomized studies of interventions.** BMJ, 2016; 355; i4919.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN. Checklists, 2021. Disponível em <<https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>>.