

AVALIAÇÃO DA CURVA DE PROTEÍNA C REATIVA (PCR) EM PACIENTES
COM SEPSE E INSUFICIÊNCIA RENAL SUBMETIDOS À TERAPIA RENAL
SUBSTITUTIVA CONTÍNUA

Tese de Doutorado

Leonardo da Silva Marques

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIOGRANDE DO SUL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**AVALIAÇÃO DA CURVA DE PROTEÍNA C REATIVA (PCR) EM PACIENTES
COM SEPSE E INSUFICIÊNCIA RENAL SUBMETIDOS À TERAPIA RENAL
SUBSTITUTIVA CONTÍNUA**

Autor: Leonardo da Silva Marques
Orientador: Márcio Manozzo Boniatti

*Tese submetida como requisito para
obtenção do grau de Doutor ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área
de concentração: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre
2022

CIP - Catalogação na Publicação

Marques, Leonardo da Silva
AVALIAÇÃO DA CURVA DE PROTEÍNA C REATIVA (PCR) EM
PACIENTES COM SEPSE E INSUFICIÊNCIA RENAL SUBMETIDOS À
TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA CONTÍNUA / Leonardo da
Silva Marques. -- 2022.
70 f.
Orientador: Marcio Manozzo Boniatti.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Sepsis. 2. Proteína C Reativa. 3. Hemodiálise. 4.
Terapia renal substitutiva contínua. 5. Insuficiência
renal. I. Boniatti, Marcio Manozzo, orient. II.
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTO

Obrigado a Deus pela saúde, persistência e determinação para essa importante etapa de formação acadêmica. Agradeço a grandeza e a força da Universidade Federal do Rio Grande de Sul, que mais uma vez entra na minha vida para me transformar em um profissional melhor. Ao Grupo Hospitalar Conceição e, em especial, a UTI do Hospital Nossa Senhora da Conceição, que foi palco de minha atuação como pesquisador neste trabalho e aos pacientes ali internados que permitiram o uso de seus dados para a minha qualificação médica. Agradeço ao meu orientador Professor Márcio Boniatti, por dividir comigo parte de seu vasto conhecimento e ser minha referência de médico e pesquisador.

Por fim a minha família - Tahiana, Martina e Caio - pelo apoio e paciência neste período de estudos e ausências. Vocês conferem sentido à minha vida.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS.....	06
RESUMO.....	08
1. INTRODUÇÃO.....	09
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	11
3. JUSTIFICATIVA.....	29
4. OBJETIVOS	30
5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	31
6. ARTIGO 1	41
7. ARTIGO 2	53
8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	-	Síndrome da imunodeficiência Adquirida
CARS	-	Síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória
CIVD	-	Coagulação intravascular disseminada
deltaPCR	-	Variação da proteína C reativa entre dois momentos
deltaSOFA	-	Variação do escore de SOFA
FC	-	Frequência Cardíaca
FR	-	Frequência Respiratória
HDFVVC	-	Hemodiafiltração venovenosa Contínua
HDi	-	Hemodiálise intermitente ou Convencional
HDVVC	-	Hemodiálise venovenosa Contínua
HVVC	-	Hemofiltração venovenosa Contínua
ILAS	-	Instituto Latinoamericano da Sepsis
IRA	-	Insuficiência Renal Aguda
kDa	-	Unidade de medida de peso em kilo daltons
KDIGO	-	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
NO	-	Óxido Nítrico
NTA	-	Necrose Tubular Aguda
OR	-	<i>Odds Ratio</i>
PAM	-	Pressão Arterial Média
PAS	-	Pressão Arterial Sistólica

PAVM	-	Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica
PCO2	-	Pressão parcial de gás carbônico
PCR	-	Proteína C Reativa
PCT	-	Procalcitonina
qSOFA	-	<i>Quick Sequential Organ Failure Assessment</i>
ROC	-	<i>Receiver operator characteristic curve</i>
S-AKI	-	Insuficiência renal aguda secundária a sepse
SIRS	-	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
SOFA	-	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SSC	-	<i>Survival Sepsis Campaign</i>
SUS	-	Sistema Único de Saúde
TNF-alfa	-	Fatores de Necrose Tumoral alfa
TRS	-	Terapia Renal Substitutiva
TRSc	-	Terapia Renal Substitutiva Contínua
US\$	-	Unidade Monetária em dólares
UTI	-	Unidade de Terapia Intensiva

RESUMO

Objetivo: verificar se a variação da concentração plasmática de PCR poderia ser útil na avaliação da resposta da infecção a terapia antimicrobiana em pacientes sépticos submetidos à TRS contínua.

Métodos: Estudo de coorte entre dezembro de 2018 e março de 2022 que incluiu pacientes com sepse ou choque séptico em terapia renal substitutiva contínua (hemodiálise venovenosa contínua) internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital geral terciário (Hospital Nossa Senhora da Conceição - HNSC) em Porto Alegre, Brasil. A variação relativa do nível de PCR foi obtida calculando a sua razão no quarto dia de tratamento em relação ao dia 0 (razão PCR). Para análise da depuração de PCR, coletaram-se amostras do circuito antes da entrada no filtro de hemodiálise (aferente), na saída do capilar (eferente) e do efluente (ultrafiltrado). Desfecho primário foi definido como a ocorrência de óbito até o sétimo dia e/ou ausência de redução do escore SOFA ≥ 2 pontos no D7 em relação ao D0. Os desfechos secundários foram a mortalidade em 7 dias, na UTI e hospitalar.

Resultados: Foram incluídos 60 pacientes na análise final. A razão PCR no D4 foi de 0,38 (0,21 - 0,57) para os pacientes que não apresentaram o desfecho primário e de 0,41 (0,31 - 0,90) para os pacientes com o desfecho primário ($p = 0,249$). A área sob a curva ROC da razão PCR para discriminar a ocorrência de desfecho primário foi 0,58 (0,44 - 0,73). Em análise multivariada com ajuste para SAPS 3, sítio de infecção e SOFA, a redução de PCR no D4 permaneceu sem diferença significativa entre os pacientes com e sem o desfecho primário. Na análise de depuração de PCR, não houve diferença na concentração plasmática aferente e eferente de PCR. PCR foi detectada no ultrafiltrado de todos os pacientes.

Conclusão: Nós verificamos uma redução dos níveis plasmáticos de PCR em pacientes sépticos submetidos à TRS contínua independente da evolução clínica, além de verificar a presença de PCR no ultrafiltrado de todos estes pacientes. Estes achados devem ser levados em consideração se a PCR for utilizada como marcador prognóstico nos pacientes sépticos submetidos a esta terapia.

Palavras Chaves: Proteína C Reativa, Sepse, Infecção, Terapia renal substitutiva contínua, hemodiálise

1. INTRODUÇÃO

Sepse e choque séptico são responsáveis por um número expressivo de internações em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e estão relacionadas a elevados índices de mortalidade. É uma síndrome complexa, caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica causada por algum insulto infeccioso, associado à disfunção orgânica e elevação de marcadores de má perfusão. Desde 2016 os critérios diagnósticos mudaram, valorizando a disfunção orgânica como marcador da síndrome, onde o *Sequential Organ Failure Assessment* (escore de SOFA) - com variações de 2 ou mais pontos de seu valor basal - é fundamental na definição, prognóstico e evolução clínica da sepse. Após a instituição do tratamento, necessita-se acompanhar a resolução da infecção através de marcadores clínicos e laboratoriais, sendo a dosagem sérica da proteína C reativa (PCR) a mais utilizada. Sua concentração sérica eleva-se entre a quarta e a sexta hora após o início da infecção com pico em 48 horas, possuindo meia-vida de aproximadamente 19 horas. Redução em cerca de 25% no valor da PCR na primeira semana de tratamento em infecções de corrente sanguínea preveem uma resposta favorável nos desfechos, enquanto que uma queda lenta ou elevação associam-se a infecção persistente e disfunção orgânica. Póvoa et al, em um estudo piloto com 47 pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica, verificaram que o nível de PCR no quarto dia maior que 0,6 vezes o nível inicial associou-se a piores desfechos (5). Em outro estudo, verificou-se que a queda de PCR a partir do terceiro dia, em pacientes sépticos, foi maior naqueles que sobreviveram. Vincent, et al, dividiram os pacientes em grupos de acordo com a resposta clínica de controle da infecção e avaliaram a PCR em cada um deles. Observaram que naqueles com resolução da infecção a queda de PCR foi maior em 48h e que elevação na dosagem sérica foi associada com tratamento ineficaz e troca de terapia ou não controle de foco infeccioso. Assim, a curva de PCR tem sido utilizada como marcador de resolução ou falha de tratamento de sepse ou choque séptico. Da mesma forma variação do escore SOFA em 25%, ou queda a partir de 2 pontos do valor inicial também se associam com redução ou aumento de mortalidade, atingindo especificidade de até 85%.

Dentre as disfunções orgânicas relacionadas à sepse e choque séptico, a insuficiência renal aguda (IRA) é muito prevalente, sendo que entre 8 a 12% dos pacientes necessitam de

algum tipo de terapia renal substitutiva (TRS), atingindo mais de 30% em usuários de vasopressor com sepse elevando significativamente a mortalidade. Naqueles com instabilidade hemodinâmica e necessidade de drogas vasoativas, muito comum em pacientes com sepse, a preferência é pelos métodos dialíticos contínuos, amplamente utilizados em nosso meio. Com o desenvolvimento de métodos mais seguros e eficazes de TRSc, os filtros estão cada vez mais eficientes, com terapias de alto fluxo e remoção de proteínas e marcadores inflamatórios de pequenos e grandes pesos moleculares. No desenvolvimento de filtros de diálise de *high-cutt-off* (com poros e espessuras de fibras maiores), difundidos a partir dos anos 2000, já se demonstrou uma maior retirada de proteínas e interleucinas, dependendo da dose de efluente utilizada. A proteína C reativa circulante é um monômero (mPCR) e possui peso molecular de 22 a 25kDa, o que pode ser facilmente removidos pelos filtros de alta eficiência na TRSc, que removem proteínas de até 35-40kda (11-12-13). Porém, não temos dados suficientes sobre o uso de PCR em pacientes com insuficiência renal e necessidade de hemodiálise, principalmente naqueles submetidos a terapia renal substitutiva contínua (TRSc).

A procalcitonina (PCT), um aminoácido precursor da calcitonina, também é utilizado como marcador de resposta e tempo de antibiótico. Em pacientes com função renal normal tem melhor acurácia que a PCR em desfechos relacionados a tratamento e acompanhamento de controle infeccioso. Entretanto, em pacientes com insuficiência renal, a PCR não altera seus valores de corte, enquanto que PCT varia seu valor diagnóstico de acordo com os estratos de taxa de filtração glomerular, equilibrando a área sob a curva da acurácia das duas proteínas em pacientes com IRA. Sem um valor clínico conhecido ou avaliado, quando em TRS, tanto contínua quanto convencional, a PCT é removida de forma ativa pelas membranas dialisantes. A PCR, por sua vez, não se alterou durante a sessão de hemodiálise convencional, mas em relação a terapias contínuas, não se tem informação. Normalmente não se considera o fato do paciente estar em hemodiálise como um limitante a sua interpretação, provavelmente por não se conhecer a verdadeira influência da TRSc no comportamento dessa proteína, podendo gerar resultados conflitantes, principalmente quando a variação da PCR não está de acordo com os parâmetros clínicos de resposta ao tratamento. Portanto, avaliar o comportamento e o valor de interpretação da PCR em pacientes com sepse e hemodiálise contínua se faz necessário.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Sepse é uma doença complexa que por uma resposta desregulada do hospedeiro a infecções, estando associada com disfunções orgânicas agudas ou crônicas exacerbadas acompanhadas de alto risco de óbito (33). É um problema de interesse público, responsável por elevado custo hospitalar e sua incidência vem aumentando refletindo o envelhecimento da população e a sobrevivência maior de pessoas com morbidades (16). Os custos diretos relacionados ao tratamento e necessidade de recursos humanos são elevados. A estimativa de custo de um caso de sepse nos Estados Unidos da América é cerca de 38 mil dólares (US\$) e na Europa varia entre US \$26 mil e US \$32 mil. A projeção destes números sugere que entre 20% e 40% do custo total das UTIs resulta de cuidados a pacientes com sepse. Esses gastos têm íntima relação com gravidade e tempo de internação (34). No Brasil, os dados são semelhantes. Aproximadamente um terço dos leitos hospitalares brasileiros está ocupado por pacientes com sepse (35,37). O gasto hospitalar com cuidados aos pacientes com sepse grave ou choque séptico foi de US\$ 10.595,00 com um gasto diário entre US \$897,00 e US \$963,00; o custo diário de não sobreviventes foi significativamente maior, excedendo US\$ 240,00 por dia, corroborando a ideia da associação entre gravidade e custos (60). Mesmo após sobreviver a sepse, as debilidades e pioras cognitivas a médio e longo prazo ocorrem, transformando-a em uma doença crônica e dificultando o seu entendimento e mensuração de custos (36).

Os dados brasileiros publicados sobre letalidade por sepse estão em atualização no estudo COSTS II ainda não publicado, sendo levantado pelo Instituto Latino-americano da Sepse (ILAS). Entre as informações disponíveis, em 2001 e 2002, a letalidade por sepse e choque séptico foi de 47,3% e 52,2%, respectivamente. O estudo Sepse Brasil, de 2003, abrangendo 75 UTIs de 17 estados brasileiros, mostrou que 17% dos leitos de terapia intensiva são ocupados por esses pacientes. A taxa de letalidade para sepse grave e choque séptico foi de 34,4% e 65,3%, respectivamente. O COSTS, com dados colhidos entre 2003 e 2004, em 21 UTIs brasileiras, mostrou um dado de alta relevância: uma letalidade maior em hospitais ligados ao Sistema Único de Saúde (SUS) – 49,1% – em relação àqueles do Sistema privado (36,7%). Comparando esses dados com mortalidade global, percebe-se importante diferença de letalidade entre outros países do mundo e o Brasil (38). Na avaliação global de

12.570 pacientes, a letalidade hospitalar foi de 49,6%. No Brasil, a letalidade foi de 67,4%, comparável apenas com a da Malásia (66,1%) e bem distante da letalidade de outros países (Alemanha – 43,4%; Argentina – 56,6%; Canadá – 50,4%; Índia – 39,0%; Estados Unidos – 42,9% e Austrália 32,6%). Agravando a situação, é a diferença significativa de letalidade entre instituições públicas (58,5%) e privadas (34,5%) no Brasil, onde essa diferença é significativamente maior a partir da terceira hora de tratamento, atingindo 58,5% no setor ligado ao SUS e 34,5% na rede privada, sendo, novamente, o custo mais elevado naqueles não sobreviventes: US\$ 2070,00 contra US\$ 1696,00 nos sobreviventes (39).

A origem do paciente com sepse também é fator de risco para mortalidade ou sobrevida: quando pacientes estão internados em enfermarias, o diagnóstico da sepse é mais tardio e mortalidade (48,2%) é maior quando comparado a infecções diagnosticadas na UTI (24%) ou na emergência (27%) (39). Parte disto é pela dificuldade em diagnosticar e perceber pacientes com sepse nos diversos estratos de atendimento ao paciente. Há dificuldade em reconhecer disfunções orgânicas, sendo que em 66,5% dos diagnósticos de infecção, não se detectou a presença de sepse grave. Os intensivistas tiveram melhor desempenho que as demais especialidades médicas e os hospitais públicos pior desempenho que os privados (16,9% de acertos diagnósticos contra 26,6% - $p=0,02$) (40). Realmente a mortalidade preocupa, assim como os custos e o número de internações por sepse no Brasil. O elevado custo de não sobreviventes pode se dever às maiores disfunções orgânicas e necessidades de suporte, prolongando o tempo de tratamento sem alterar desfechos. O motivo disto é o atraso diagnóstico, a dificuldade em controle de foco infeccioso e a rede de suporte fora do tratamento antimicrobiano: mantêm-se o paciente vivo mais tempo à custa do tratamento farmacológico, mas não consegue alterar o desfecho pela ausência de terapias adicionais cirúrgicas, dialíticas, e de outras especialidades médicas, principalmente nos hospitais públicos.

Classificações e definição da sepse.

Diversas definições foram propostas, ao longo dos anos, a fim de melhor caracterizar o paciente com infecção grave. A não uniformidade dos critérios de inclusão em estudos clínicos, por exemplo, dificultava a avaliação da eficácia de tratamentos e a comparação entre diferentes estudos. Havia, assim, a necessidade de definições padronizadas para

identificação do paciente. Desta forma, em 1992 ^(16,41) um consenso foi desenvolvido para o diagnóstico inicial de infecções a partir da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS). Criaram-se os termos SIRS, Sepse, Sepse grave e choque séptico, conforme a tabela 1. Esses critérios unificaram os diagnósticos e possibilitaram comparações entre estudos e países, conforme já demonstrado acima. Por 15 anos foram responsáveis pelas definições e estratos de gravidade das infecções na prática médica, conforme abaixo:

Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica: conjunto de sinais clínicos que denotam processo inflamatório como temperatura corporal acima de 38 ou menor que 36 graus Célsius, frequência cardíaca acima de 90 batimentos por minuto, frequência respiratória maior que 20 movimentos por minuto ou PCO₂ menor que 32 mmHg e Leucócitos total maior que 12x10³ ou menor que 4x10³ células/mm³ ou mais de 10% de células jovens no leucograma (bastões).

Sepse: é a resposta inflamatória sistêmica secundária à infecção de qualquer sítio no organismo do hospedeiro. Necessita ter um local de infecção documentado ou suspeito, acompanhado de 2 ou mais sinais de SIRS.

Sepse grave: é a presença de sepse acompanhada de alguma disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão, que pode ser oligúria, elevação de lactato ou alteração do estado mental.

Choque séptico: sepse grave com hipotensão refratária (PAS < 90mmHg ou queda de mais de 40 mmHg do basal) à administração de fluidos parenterais e necessidade de alguma droga vasopressora.

Tabela 1. Critérios publicados em 1992 pela Society Critical Care Medicine (SCCM) e American College of Chest Physicians (ACCP)

SIRS	Sepse	Sepse grave	Choque séptico
Temp>38º ou <36ºC FC>90 bpm FR>20 mpm PCO ₂ <32 mmHg Leucócitos> 12mil ou <4 mil céls/mm ³ Bastões>10%	Infecção com 2 ou mais critérios de SIRS.	Sepse associada a disfunção orgânica.	Sepse grave Uso de vasopressor Hiperlactatemia

*lista de abreviaturas

A despeito de amplamente utilizadas por este período de tempo, a alta sensibilidade diagnóstica e baixa especificidade dos critérios não conseguia diferenciar, por exemplo, uma cirurgia de grande porte ou politrauma de sepse; infecções comuns ganhavam o mesmo estrato diagnóstico que infecções graves, apenas pelo fato de ter febre e taquicardia por exemplo. A dificuldade em definir algum foco também esbarrava no diagnóstico de sepse, pois documentar a presença de infecção segue ainda um grande desafio. Em 2001 esses critérios foram revisitados e melhor expandidos, com definições mais claras de sepse e disfunção orgânica, incluindo escores e marcadores laboratoriais (como a PCR) através do sistema PIRO (predisposição, infecção, resposta e disfunção orgânica). Porém manteve os critérios de SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico, alertando para sua baixa especificidade e incapacidade de prever resposta do hospedeiro à infecção (42). Ainda não se haviam utilizado dados epidemiológicos e de estudo para essas definições.

Em 2016, a *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) e a *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) publicaram novas definições baseadas em uma análise de grandes bancos de dados. Buscou-se utilizar aspectos clínicos e fisiopatológicos, reforçando que a sepse não tem um teste padrão ouro, mas que seu diagnóstico pode ser precoce para rápida instauração do tratamento tanto intra quanto extra-hospitalar, além de uniformizar a coleta de dados e avaliações epidemiológicas (16). Sepse, a partir da publicação do Sepsis-3, passa a ser definida pela presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida secundária a resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção. Os critérios de SIRS passam a não ser mais requeridos para o diagnóstico de sepse; a classificação de “sepse grave” foi extinta, simplificando a nomenclatura, sendo que o termo sepse passa a ser restrito aos pacientes já com disfunção orgânica. Pelos novos critérios, definiu-se como disfunção orgânica o aumento em 2 pontos no escore de SOFA basal, pois esse escore é mais acurado que o SIRS a partir de curvas ROC de acurácia diagnóstica. Choque séptico foi conceituado como presença de hipotensão com necessidade de vasopressores para manter pressão arterial média maior ou igual a 65 mmHg associada a lactato maior ou igual a 2 mmol/L, após adequada reposição fluida.

Tabela 2. Definições Sepsis-3 de 2016.

Sepse	Sepse grave	Choque séptico
Sinais clínicos de infecção associado a disfunção orgânica - variação de 2 ou mais pontos no escore de SOFA	Não existe mais este conceito	Sepse com uso de vasopressor ou lactato ≥ 2 mmol/L

Simplificando a ferramenta do SOFA, que é complexa e necessita de avaliação mais acurada além de exames laboratoriais complementares, desenvolveu-se um escore denominado *quick* SOFA (qSOFA - tabela 4), definida por 3 variáveis: redução do nível de consciência, elevação da frequência respiratória e queda da pressão arterial sistólica (PAS) (16, 33). Embora tenha sido sugerida a utilização desse escore no processo de triagem de pacientes com sepse, o mesmo não foi validado para esse fim em estudos subsequentes (43). Entretanto, se mostrou uma ferramenta de alta especificidade e baixa sensibilidade, associando-se com maior predição de risco de óbito, sendo útil em pacientes já com sepse definida para um maior acompanhamento clínico ou internação e permanência na UTI (44).

Tabela 3. *Sequential Organ Failure Assessment* (escore de SOFA): 0 a 24

	SOFA 0	SOFA 1	SOFA 2	SOFA 3	SOFA 4
PaO ₂ /FiO ₂	>400	<400	<300	<200 em VM	<100 em VM
P. Arterial (mmHg)	PAM>70	PAM<70	Dopamina	NorA <0,1 mcg/kg/min	norA > 0,1 mcg/kg/min
Creatinina (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,4-4,9 ou diurese < 500	>5 ou diurese <200
Bilirrubina (mg/dL)	<1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	>12,0
Plaquetas (x10 ³)	>150	<150	<100	<50	<20
Glasgow	15	14-13	12-10	9-6	<6

Tabela 4. Quick SOFA - 2 ou mais critérios predizem maior mortalidade.

Nível de consciência	Respiratório	Hemodinâmica
Redução do nível de consciência	FR > 22 mpm	PAS < 100 mmHg

As novas definições propostas não são consenso entre todos os centros. O ILAS, por exemplo, entende que elas não contemplam a necessidade de locais com poucos recursos e as ferramentas apresentadas não permitem um diagnóstico da sepse em países de baixa renda. O escore de SOFA é complexo, não completamente difundido e conhecido e necessita de marcadores laboratoriais que podem não estar disponíveis em algumas localidades, assim como a mensuração de lactato, restrita a grandes centros. Portanto, choque séptico pode ficar sem diagnóstico, a despeito de haver hipotensão refratária. Além disso, a retirada dos critérios de SIRS pode não identificar pacientes sob risco de sepse e disfunção orgânica, sendo que a sepse somente será diagnosticada e tratada na presença de disfunção orgânica instalada. Por outro lado, basear-se apenas na ausência de sinais inflamatórios como febre, leucocitose e taquicardia, mesmo com presença de disfunção orgânica para refutar a hipótese de sepse, também se associa com pior prognóstico (45,46). Mas basear a classificação em dados epidemiológicos, associando com mortalidade e embasando a classificação em gravidade fornece, apesar de mais complexa, maior solidez nas definições de sepse e choque séptico.

Fisiopatologia de Sepse

Entendendo a epidemiologia, incidência, prognóstico e as inconstantes definições de sepse, busca-se entender por que um hospedeiro faz uma reação exacerbada a uma infecção levando a disfunção orgânica. Um caminho bem descrito é ativação do sistema imune que ocorre quando padrões moleculares dos patógenos são reconhecidos por receptores, principalmente Toll-like nas células do sistema inato (33), liberando mediadores pró e anti-inflamatórios através da ativação nuclear kb e neutrófilos, além de TNF-alfa e interleucinas 1,2,6 e 8, ativando a cascata de coagulação podendo gerar microtrombos. Conjuntamente, ocorre vasodilatação e “vazamento” endotelial, com extravasamento de

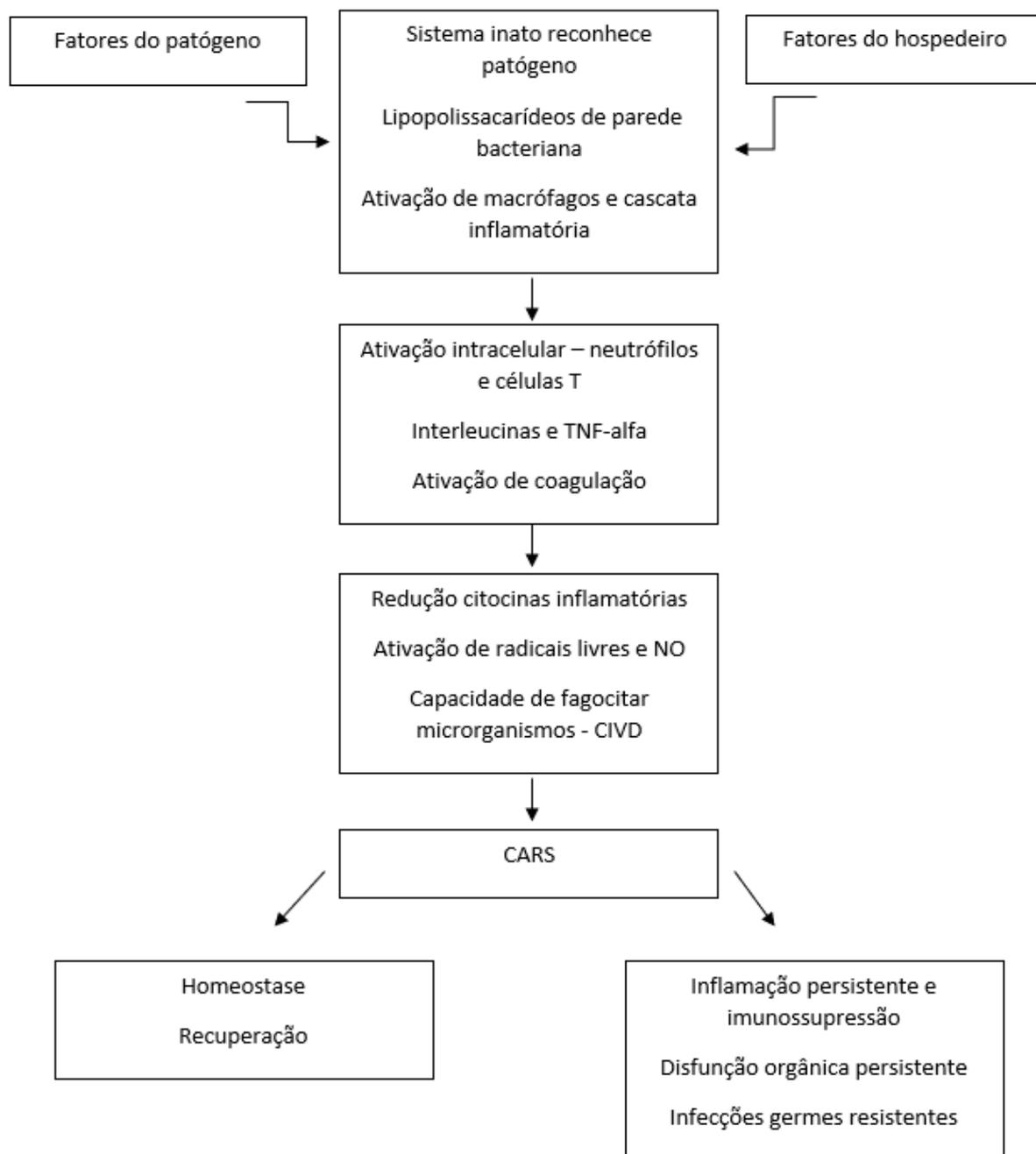
neutrófilos e mediadores inflamatórios para o espaço extravascular, determinando a fisiopatologia da disfunção orgânica e hipotensão na sepse. Progressão da disfunção endotelial e da ativação da cascata de coagulação pode determinar coagulação intravascular disseminada (CIVD) (37). Após a cascata pró-inflamatória, segue-se uma fase de imunossupressão, linfopenia, anergia e infecções secundárias.

Tabela 5. Fatores de risco. Modificado de Cecconi et all (33)

Fatores de risco para infecções	Fatores de risco para sepse
<ul style="list-style-type: none"> - Extremos de idade - Presença de dispositivos vasculares/urinários - Pós-operatório - Portadores de pneumopatias - Imunossupressão primária - Imunossupressão adquirida <ul style="list-style-type: none"> - AIDS - Câncer - Diabetes - Etilismo - Imunossupressores 	<ul style="list-style-type: none"> - Mesmos riscos para infecção - Genética do hospedeiro - Característica do patógeno - Realmente pouco conhecido

A síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória (CARS) foi proposta para englobar esses mecanismos de controle: um equilíbrio de resposta pode resultar em controle de infecção e recuperação de disfunção orgânica ou a predominância do quadro inflamatório leva a persistência da sepse. Esse conceito de predominância da resposta anti-inflamatória, chamada imunossupressão da sepse, pode levar a persistência de focos de infecção, desenvolvimento de novas infecções secundárias ou oportunistas e morte (46).

Figura 1 - esquema reação inflamatória na sepse - modificado (46)



Avaliação laboratorial e conduta na sepse

A despeito de a sepse poder estar relacionada a qualquer foco infeccioso, as infecções mais comumente associadas à sua ocorrência são pulmonares (mais de 50%),

abdominais (20%), infecções de corrente sanguínea (15%) e infecção urinária (14%) (33, 46). Em sua maioria são de origem comunitária (aproximadamente 80%), com bactérias gram positivas (*Staphylococcus aureus*) e gram negativas (*Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*) as mais comuns (33). Da mesma forma que infecções de origem comunitária àquelas associadas à assistência à saúde podem evoluir para sepse ou choque. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de infecções e sepse estão abaixo.

Na suspeita de sepse, o atendimento inicial e precoce é fundamental. A apresentação clínica depende do sítio envolvido na infecção, mas pode se desenvolver apenas as disfunções orgânicas sem um foco claro de acometimento (deltaSOFA). Sinais inflamatórios são comuns - febre, taquicardia e taquipneia - mas sua ausência não exclui a sepse (33). A presença de hipotensão é característica da doença, mas o fato de estar com pressão normalizada, não reduz a gravidade, pois sinais de má perfusão cutânea podem sugerir a disfunção hemodinâmica e perfusional (31). Teoricamente qualquer órgão pode sofrer alguma lesão independente da origem da infecção (46). Coleta de exames laboratoriais pode ser útil para complementação diagnóstica, como contagem de leucócitos, dosagem de proteína C Reativa e procalcitonina, assim como função hepática, renal e coagulação. Hemoculturas e cultura do foco envolvido são muito importantes; entretanto, são positivas em apenas 30% dos casos, mas este fato não dispensa sua coleta. Quando se associa hemocultura com cultura específica, pode-se atingir 60% de positividade na identificação do agente infeccioso.

Como já discutido acima, a mortalidade por sepse e choque séptico é elevada. Nessa linha e buscando um tratamento padronizado e mais precoce da sepse, foi desenvolvido o consenso internacional de manejo da sepse - Campanha de sobrevivência na sepse (*Survival Sepsis Campaign - SSC*) que, desde o ano de 2004, já conta com 4 diretrizes e 3 revisões, sendo a última em 2021 (houve uma revisão relacionando a pandemia por COVID-19). As recomendações deste documento são destinadas a fornecer orientações sobre o cuidado ao paciente com sepse e choque séptico no ambiente hospitalar (47). Entre as várias recomendações de manejo, reforçam a coleta de culturas - sem atrasar o tratamento - antes do início do antibiótico, que deve ser feito, preferencialmente, na primeira hora. A precocidade da instituição da terapia antimicrobiana, assim como a capacidade em adotar o protocolo de cuidados nas 3 primeiras horas, é associada à redução de mortalidade (48); cada

hora de atraso da infusão do antibiótico aumenta exponencialmente o risco de óbito. Entretanto, completar a administração de fluidos (pacote de 30ml/kg) não teve relação com desfecho de mortalidade (48).

Tabela 6. Principais recomendações do SSC 2021

	Recomendação
Cuidados gerais	<ul style="list-style-type: none"> - Não utilizar qSOFA como ferramenta de triagem. - Admissão na UTI em até 6 horas. - Hemoculturas antes do ATB, porém sem atrasar seu início
Terapia antimicrobiana	<p>Início:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 Hora em sepse provável ou confirmada. - 3 Horas em sepse possível na ausência de choque. <p>Tipo: amplo espectro</p>
Hemodinâmica	<ul style="list-style-type: none"> - 30 mL/kg/de peso de cristalóide balanceada em 3 horas. - Medida de lactato com curva de queda. - Avaliação do tempo de enchimento capilar. - Manter PAM>65 mmHg. - Noradrenalina como vasopressor de 1ª linha. - Vasopressina como segundo vasopressor. - Hidrocortisona quando em uso de vasopressores.
Outros cuidados	<ul style="list-style-type: none"> - Manter glicemia<180 mg/dL. - TRS quando indicação definitiva. - Contraíndica terapias de hemoperfusão. - Profilaxia de úlcera gástrica de estresse. - Profilaxia de tromboembolismo venoso.

Assim como outros consensos, o SSC é um guia de sugestão terapêutica contemplando várias questões relacionadas ao manejo da sepse. Nem todas as medidas têm evidência por ensaios clínicos, sendo algumas a partir de sugestão dos autores do documento ou baseadas em coortes e estudos menos robustos. Mas unifica e fornece um importante substrato para qualificar, uniformizar e sedimentar condutas fundamentais como o tempo de início de tratamento. Contudo, o que não fica bem exposto e explorado é o seguimento após a instituição do tratamento e o papel dos achados laboratoriais, principalmente biomarcadores como procalcitonina(PCT) e proteína C reativa (PCR).

Os parâmetros clínicos e laboratoriais mais utilizados no controle infeccioso são a contagem de leucócitos e a presença da febre devido ao fácil acesso e serem amplamente conhecidos. Porém, carecem de sensibilidade e especificidade, podendo variar independente da resposta ao tratamento, perdendo sua capacidade diagnóstica e de acompanhamento (69). Porém, em coorte com mais de 109 mil pacientes com infecção internados nas UTIs da Austrália e Nova Zelândia 88% dos pacientes tinham 2 ou mais critérios de SIRS e presença de sepse: febre em 33% dos casos, contagem de leucócitos anormais em 73%, taquicardia 83% e taquipneia/redução PCO₂ em 74% (70). Ainda, a presença de febre em pacientes com sepse na emergência se associou melhor prognóstico e mortalidade (71). Naqueles sem febre houve atraso no manejo clínico, e atraso no início do antibiótico se associando com maior mortalidade (OR=4,2 IC95% 2,2-8,2) (71).

Muitos estudos demonstram a importância do uso da procalcitonina como definidor do tempo de antimicrobiano (49), sendo muitas vezes superior à PCR. A PCT é convertida nas células C da tireóide em calcitonina, o que determina níveis séricos muito baixos em pessoas saudáveis (50). O aumento da PCT é observado em 3 a 4 horas após a infecção, induzido por lipopolissacarídeos de membrana e por TNF-alfa e interleucina 6 e se mantém elevada por 24 horas. A proteína C-reativa pode aumentar durante patologias infecciosas e não infecciosas e tem síntese hepática a partir de 6 a 8 horas e pico de concentração entre 36 e 50 horas após o início da infecção. Tem meia vida de 9 horas e depuração hepática (50).

A PCT, comparativamente a PCR tem melhor acurácia em prever a suspensão de antibiótico e diminuir o tempo de terapia (51), mas a PCR segue sendo o marcador laboratorial de escolha para acompanhamento da terapêutica no tratamento da sepse (52). Valores séricos podem ser superiores a 300mg/dL em 48h (valores normais <3mg/dL) e é frequentemente utilizado como marcador de melhora ou piora do controle infeccioso. O prognóstico quando se eleva 50% no segundo dia é pior, porém sua queda de 30% ou mais a partir do segundo dia quando comparado a valores basais, é associado com melhor prognóstico atingindo até 85% de especificidade (53). Quando comparado a variação do SOFA pode ser melhor em prever resposta (53), mas não consegue ser superior.

Estudos com pneumonia comunitária demonstraram que quedas de PCR a partir do terceiro dia de tratamento estão associadas a melhores desfechos (OR 1,03 IC95% 1,02-

1,04). Uma queda de 10% ao dia diminui 32% a chance de óbito, com uma área sob a curva ROC de 0,77 (2). A queda de escore de SOFA de aproximadamente 2 pontos também foi maior para os sobreviventes. O mesmo não ocorreu com contagem de leucócitos e febre, que não demonstraram diferença entre sobreviventes e não sobreviventes. Outro estudo demonstrou que tanto sepse pulmonar quanto abdominal tem elevação de PCR, sendo esta última de maior valor (54). Em pacientes com PAVM, dividiu-se os pacientes em respondedores, rápidos, lentos ou não respondedores no mesmo modelo da coorte anterior de pneumonia comunitária, apresentando resultados semelhantes em relação a queda de PCR e de escore de SOFA nos sobreviventes (5). Outra vantagem é a pouca variação do valor dessa proteína com imunossupressão e uso de corticoterapia, mantendo seu valor diagnóstico. Porém, devido a especificidade menor que a PCT, deve sempre ser interpretada com cuidado, pois quase não se tem estudos randomizados baseados em acompanhamento por PCR; a maioria são observacionais e de coortes únicas (55).

Em outros cenários fora de pneumonia, PAVM e infecções abdominais, a PCR foi pouco estudada, como em infecções de corrente sanguínea. Seu valor diagnóstico isolado de infecção é baixo, podendo atingir especificidade de 25%, o que não torna possível sua avaliação. Mas segue sendo o marcador de eleição nos ambientes de terapia intensiva em pacientes com sepse e choque séptico independente do foco infeccioso.

Assim, a confiança na PCR em ambientes de UTI em pacientes com sepse é muito grande. Independente do cenário ela é valorizada. Mesmo com escores de disfunção orgânica elevados ou baixos, sua interpretação médica não sofre influência. A terapia adicional da sepse como uso de corticoides, protocolo de insulina e terapia renal substitutiva não são consideradas.

Disfunção renal na sepse: S-AKI

Dentre as disfunções orgânicas na sepse, a insuficiência renal é muito frequente. A disfunção renal associada a sepse (S-AKI) é uma síndrome de comprometimento da função renal com resultados adversos a longo prazo, dependendo da extensão da lesão aguda sobreposta à reserva do órgão subjacente. Implícito neste conceito é que a disfunção deve ser reversível e o resgate possível, mas essa duração do insulto e reserva renal subjacente podem limitar a recuperação da função renal (56). Assim, a S-AKI é um diagnóstico clínico e

baseado em informações específicas, dependentes do contexto, mas de difícil definição, com azotemia, elevação de creatinina e oligúria como critérios diagnósticos (tabela 6). Pode ocorrer em 51% dos pacientes com sepse elevando em 41% a mortalidade (57). A sua instalação é complexa, mas se sabe que S-AKI é diferente de lesão isquêmica: associa-se a uma redução global do fluxo sanguíneo renal secundário à liberação de endotoxinas e células toll-like e lipopolissacarídeos bacterianos. Apesar de inadequado, por não haver necessariamente o dano, o termo necrose tubular aguda (NTA) segue como definidor principal da lesão. Além disso, a sobrecarga volêmica implicada no manejo da sepse pode determinar congestão e edema renal com dano tubular e liberação de radicais livres (59).

Tabela 6. Classificação de KDIGO da insuficiência renal aguda.

	Elevação da creatinina	Redução do débito urinário
I	1,5 a 1,9 vezes ou aumento > 0,3 mg/dL	< 0,5ml/kg/h entre 6-12h
II	2,0 - 2,9 vezes ao basal	<0,5ml/kg/h por > 12h
III	3 vezes ou mais	<0,3ml/kg/h >24h ou anúria >12h

A necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) após a instalação de S-AKI pode atingir até 37% dos pacientes em uso de vasopressores (58). As indicações de hemodiálise estão listadas na tabela 7. Dependendo do status hemodinâmico do paciente, define-se a terapia pertinente: pacientes mais instáveis, com uso de vasopressor, a sugestão é iniciar com terapia renal substitutiva contínua e naquelas com estabilidade hemodinâmica ou urgência dialítica a preferência é pela TRS convencional (Kdigo). Apesar de não demonstrar alteração em mortalidade, a TRSc é melhor tolerada em pacientes com sepse que utilizam vasopressor que a TRS convencional, podendo se associar com desfechos renais a longo prazo mais favoráveis (61). Apesar de insistentemente testado em múltiplos ensaios clínicos randomizados, o início de TRS em pacientes estágio 2 de IRA, onde não se tem urgência dialítica mesmo com anúria persistente e ureia acima de 200mg/dL - TRS precoce não se associa com redução de mortalidade, independentemente de o método ser contínuo ou intermitente (62,63,64). Portanto, reservamos a TRS em pacientes com sepse e insuficiência

renal aguda estágio de KDIGO 3 com anúria por mais de 72 horas ou que apresentam alguma indicação listada no quadro 1.

Quadro 1. Indicações de TRS ⁽⁶⁵⁾.

Indicações de hemodiálise de urgência
Acidose metabólica refratária ao manejo clínico com pH<7,15. Hipervolemia refratária a diurético. Hipercalemia refratária com K>6,0 mmol/L e alterações em ECG. Complicações da uremia - sangramento, encefalopatia e pericardite.
Indicações de hemodiálise de urgência sem IRA
Intoxicações exógenas a depender do contexto clínico: lítio, etilenoglicol e etanol, metformina, ácido valpróico.
Indicações não urgentes
IRA persistente com uréia >200 mg/dL. Oligúria ou anúria por mais de 72 horas.
Sem indicação de hemodiálise
IRA KDIGO estágio 3 ou menos sem urgência. Sepse sem IRA complicada. Terapia de suporte renal precoce.

A hemodiálise convencional ou intermitente (HDi) é o método dialítico mais empregado em ambientes hospitalares. Tem alta eficiência sendo ideal para condições de urgência dialítica, pois controlam rapidamente os distúrbios metabólicos e volêmicos ⁽¹⁴⁾. Utilizam capilares de alta superfície e elevados volumes de sangue e solução dialisante na sua composição, podendo ser de 4 a 12 horas de duração, dependendo da necessidade do paciente. Remove pelas membranas capilares ureia, creatinina, proteínas de baixo peso

molecular (até 10 kDa), eletrólitos e fluidos corporais em um rápido período de tempo, podendo não ser o método ideal em pacientes com sepse e com instabilidade hemodinâmica pois muitas vezes não são capazes de suportar essa a grande velocidade de troca. Assim, os métodos dialíticos contínuos parecem ser a opção de eleição nesta população: mantém-se a terapia por 24h, em baixos fluxos de dialisato e sangue, permitindo uma lenta troca pela superfície capilar, determinando uma maior tolerabilidade da terapia adotada. Os capilares atuais são denominados "*High Cut-off*" de alta permeabilidade e eficiência, podendo remover proteínas de médio e elevado peso molecular (45kDa) (29).

Esse desempenho do capilar depende também do tipo de terapia empregada. Pode-se realizar a terapia por difusão ou por convecção.

Hemodiálise venovenosa contínua (HDVVC): terapia difusiva pura, onde por diferença de concentração, substâncias atravessam a membrana de forma passiva, equilibrando a concentração dos solutos entre o sangue e o dialisato, formando o efluente. Removem o fluido necessário através de pressão hidrostática intracapilar (ultrafiltração). O sangue na saída do capilar está adequado a retornar ao paciente, não necessitando de reposição de fluidos e eletrólitos. Todos os tipos de capilares fazem essa terapia e mantém desempenho para moléculas maiores, porém removem melhor moléculas de pequeno peso molecular. Gera no dialisato o coeficiente de depuração de uma substância.

Hemodiafiltração venovenosa contínua (HVVC ou HDFVVC): terapia convectiva feita por hemofiltros (a maioria dos capilares atuais fazem as duas funções). Por arrastamento ativo e elevado gradiente de pressão hidrostática (maior no lado sanguíneo do capilar), permite a passagem de todas as substâncias eletrolíticas e proteicas (exceto albumina) de médio e até elevado peso molecular do plasma para o ultrafiltrado, independente da diferença de concentração, levando consigo grande quantidade de fluidos. Necessita de uma solução de reposição eletrolítica para equilibrar o volume de retirada e retornar o sangue ao paciente. Gera no ultrafiltrado o coeficiente de peneiramento ou *sieving* (67).

Tabela 7. Cálculos de remoção de substâncias através dos diferentes tipos de TRS (67).

Coeficiente de depuração - difusão	Coeficiente de Sieving - convecção
$\text{Depuração} = \frac{\text{taxa de remoção da massa}}{\text{Concentração sérica}}$ $\text{Depuração} = \frac{2 \times \text{Cd} \times \text{FD}}{(\text{Ca} + \text{Cv})}$	$\text{Sieving} = \frac{\text{Concentração no ultrafiltrado}}{\text{Concentração sérica}}$ $\text{Sieving} = \frac{2 \times \text{Cd}}{(\text{Ca} + \text{Cv})} \times \text{UF}$

Cd - [substância no dialisato]; Ca - [subs pré-capilar]; Cv - [subs pós capilar]; FD - fluxo de dialisato; UF - ultrafiltração

Relação entre Hemodiálise e marcadores inflamatórios

A remoção de substâncias pelos capilares de proteínas e substâncias já foi observado em vários estudos, principalmente em cenários de bancada e pré-clínicos, porém a sua importância prática ainda não é muito clara. Proteínas inflamatórias de baixo e médio peso molecular estão sendo avaliadas como protagonistas na sepse, principalmente interleucinas. Filtros de citocinas em TRSc estão sendo desenvolvidos e já empregados na prática com intuito de remover essas substâncias, procurando um papel no tratamento da sepse e melhora de desfechos. Porém, ainda não são indicadas como terapia de primeira linha (66). Na mesma linha, substâncias, que não necessariamente sejam causadoras da resposta inflamatória desregulada na sepse, como PCR e PCT - também podem ser filtradas, não apenas por filtros de citocinas, mas por capilares de HDVVC utilizados amplamente na prática médica. A remoção desses marcadores inflamatórios está cada vez mais discutida e sendo considerada na interpretação da resposta ao tratamento de infecções.

A PCT tem peso molecular de 13kDa, sendo removida ativamente por membranas de diálise de *High-cut off* em terapias intermitentes/convencionais por difusão, com concentrações no dialisato elevadas e retirada deste marcador de forma significativamente

mais rápida, o que pode atrapalhar sua interpretação no contexto de sepse (22). Assim como por difusão, facilmente a PCT é eliminada por convecção (12). O mesmo não se confirmou com PCR, onde os níveis séricos não sofreram interferência com terapia convencional (22). Porém, em terapias contínuas, a concentração de PCR no grupo submetido a HDFVVC foi menor que naqueles sem a terapia (68), porém acompanharam também a melhora clínica e diferença de sobrevida, não se avaliando diretamente, a resposta da infecção a queda de PCR.

A PCR nativa é um pentâmero de 115kDa, transformando-se no monômero mPCR de 18 a 22kDa, fração avaliada e dosada clinicamente para fins de interpretação. Por seu peso molecular baixo, ela é capaz de ser filtrada pelas membranas dos capilares de HDVVC ou HDFVVC, pois os poros dos capilares permitem passagem de substâncias em torno de 35kDa (11). Dessa forma, a concentração de PCR ou outras proteínas podem estar elevados no dialisto, demonstrando uma remoção ativa desta proteína. Além da passagem das proteínas pelo capilar por depuração ou sieving, a adsorção também tem importante papel nesta cinética. É um processo no qual compostos hidrofóbicos no plasma ou no sangue (em particular, peptídeos e proteínas) se ligam a estrutura da membrana ou a outras substâncias adsorvidas, sendo que depende do tamanho dos poros do filtro: quanto mais aberto (típico dos filtros atuais de TRSc), maior potencial de adsorção (67).

Portanto, a sepse e choque séptico são problemas de relevância clínica extrema com elevada mortalidade, onde um diagnóstico ainda em discussão e com muitas limitações exige uma rápida intervenção para alterar seu desfecho. O acompanhamento do sucesso terapêutico é medido em dias, através da melhora do score de SOFA e de biomarcadores, com um protagonismo da PCR na predição de melhora. Uso de corticoides, imunossupressão e o foco da sepse mantém a validade desta proteína como marcador de eleição no controle evolutivo da sepse, assim como a presença de disfunções orgânicas, destacando-se a insuficiência renal, que equilibra o seu valor diagnóstico com a PCT. Entretanto, quando a IRA necessita de suporte dialítico, a validade de sua variação permanece uma incógnita: em HDi parece que seu valor não é alterado, mantendo os níveis de PCR confiáveis independente da terapia. Contudo, em TRSc, o comportamento do deltaPCR foi pouco estudado: pela alta permeabilidade dos filtros de diálise atuais associada ao pequeno tamanho molecular da PCR, ela é filtrada ativamente nos poros dos capilares,

levando a variações para baixo no valor sérico desta proteína. Logo, é um problema pouco conhecido e raramente considerado no curso da avaliação clínica de resposta ao tratamento da sepse, o que pode atrapalhar na mensuração dos desfechos e na terapêutica desta síndrome.

3. JUSTIFICATIVA

Reconhece-se a importância da sepse como uma condição grave e que necessita tratamento e acompanhamento do sucesso terapêutico; elege-se a PCR como marcador bioquímico de primeira linha para este fim, onde quedas em sua concentração associam-se a desfechos positivos.

A disfunção renal é comum na sepse, e este fato, assim como a realização de hemodiálise convencional, não alteram a interpretação do marcador. Porém, a hemodiálise veno-venosa contínua, com capilares de alta eficiência em remover proteínas, pode ser um fator confundidor e de difícil interpretação nas variações da PCR, e este fato raramente é considerado na avaliação de sucesso terapêutico.

Logo, justifica-se este trabalho na busca do valor diagnóstico da variação da PCR neste cenário desconhecido, correlacionando sua queda em 96 horas com a cura da infecção no sétimo dia de tratamento, avaliada pela queda de 2 ou mais pontos do escore de SOFA nos sobreviventes.

4. OBJETIVOS

O objetivo primário é avaliar a relação da diferença do nível sérico de Proteína C Reativa no quarto dia em relação ao nível inicial (Razão PCR) na predição de evolução clínica de pacientes com sepse submetidos à terapia renal substitutiva contínua.

Os objetivos secundários são avaliar a acurácia da Razão PCR na predição de mortalidade no sétimo dia, na UTI e no hospital em pacientes com sepse submetidos à terapia renal substitutiva contínua e o impacto da TRSc na eliminação da PCR através de cálculo de depuração.

5. REFERÊNCIAS

1. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016, critical care med March 2017 Volume 45 Number 3
2. Póvoa, P; Souza-Dantas VC; Soares, M; Salluh; JLF: C-reactive protein in critically ill cancer patients with sepsis: influence of neutropenia: Critical Care 2011, 15:R129
3. Povoia, P et al, Portuguese Community-Acquired Sepsis Study Group (SACiUCI) C-reactive protein, an early marker of community acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study Critical Care 2011, 15:R169
4. Hoeboer, SH; Groeneveld, ABJ: Changes in Circulating Procalcitonin Versus C-Reactive Protein in Predicting Evolution of Infectious Disease in Febrile, Critically Ill Patients: PlosOne June 2013 Volume 8 Issue 6 e65564
5. Povoia P, Coelho L, Almeida E, et al. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. Eur Respir J 2005;25:804-12
6. X. Schmit, J.L. Vincent: The Time Course of Blood C-reactive Protein Concentrations in Relation to the Response to Initial Antimicrobial Therapy in patients with sepsis: Infection 36; 2008 No. 3 213-219
7. Tolwani, AM Continuous Renal-Replacement Therapy for Acute Kidney Injury; N Engl J Med 2012;367:2505-14.
8. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K, Forni LG, Gomersall CD, Govil D et al (2015) Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. Intensive Care Med 41:1411–1423 2.
9. Truche AS, Darmon M, Bailly S, Clech C, Dupuis C, Misset B, Azoulay E, Schwebel C, Bouadma L, Kallel H et al (2016) Continuous renal replacement therapy versus

- intermittent hemodialysis in intensive care patients: impact on mortality and renal recovery. *Intensive Care Med* 42:1408–1417.
10. Bagshaw, SM; Darmon, M; Ostermann, M et al: Current state of the art for renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: *Intensive Care Med* 03/2017.
 11. Honoré, PM; Jacobs, R; De Waele, E; Van Gorp, V; Spapen, HD: Biomarkers of Inflammation during Continuous Renal Replacement Therapy: Sensors, Players, or Targets? A Reply to the Letter by Villa et al. *Blood Purif* 2014;38:102–103.
 12. Honoré, PM; Jacobs, Hendrickx, I; R; De Waele, E; Van Gorp, V; Spapen, HD: 'Biomarking' infection during continuous renal replacement therapy: still relevant?: *Critical Care* (2015) 19:232.
 13. Villa, G; Di Maggio, P; De Gaudio; AR: Is Procalcitonin Reduction Indicative of Immunomodulation in Septic Patients Treated with Hemodialysis with High Cutoff Membrane? *Blood Purif* 2014; 38:100–101.
 14. Continuous renal replacement therapy- edited by John A. Kellum, Rinaldo Bellomo, Claudio Ronco. ISBN 978-0-19-539278-4; 2010 – 1^a ed - Oxford University Press; Pg 107-114.
 15. RENAL Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, McArthur C, McGuinness S, Myburgh J et al (2009) Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 361:1627–1638
 16. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
 17. Lui G. Forni, Zaccaria Ricci, Claudio Ronco; Extracorporeal Renal Replacement Therapies in the Treatment of Sepsis: Where Are We? *Seminars in Nephrology*, Vol 35, No 1, January 2015, pp 55–63.

18. Critical care nephrology / Claudio Ronco, Rinaldo Bellomo, John A. Kellum. —2nd ed, 2009; ISBN 978-1-4160-4252-5 1; Chapter 11
19. AmRyu, J et al: Clinical usefulness of procalcitonin and C-Reactive proteins outcome predictors in critically ill patients with severe sepsis and septic shock: PlosOne September14,2015
20. Lila Bouadma, Charles-Edouard Luyt, Michel Wolff , et al* for the PRORATA trial group† Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomized controlled trial. The Lancet, 2010 vol 375 Feb 6, 20.
21. Anthony S McLean, Benjamin Tang, Stephen J Huang, Investigating sepsis with biomarkers, BMJ 2015;350:h254.
22. A.A. Dahaba et al. Procalcitonin and Proinflammatory Cytokine Clearance During Continuous Venovenous Haemofiltration in Septic Patients, Anaesth Intensive Care 2002; 30: 269-274
23. Philipp Schuetz, Basel, Peter M. Wahl, Additional Real-World Evidence Supporting Procalcitonin as an Effective Tool to Improve Antibiotic Management and Cost of the Critically Ill Patient; 151, CHEST jan 2017, p7-8
24. Continuous renal replacement therapy- edited by John A. Kellum, Rinaldo Bellomo, Claudio Ronco. ISBN 978-0-19-539278-4; 2010 – 1^a ed - Oxford University Press; Pg 25-32
25. Stanislao Morgera,, Rinaldo Bellomo et al Renal Replacement Therapy With High-Cutoff Hemofilters: Impact of Convection and Diffusion on Cytokine Clearances and Protein Status, AJKD vol 43 n°3 (march) 2004, pp 444-453.
26. Ligia S.C.F. Rabello, Pedro Póvoa, Jose R. Lapa e Silva, Luciano C.P. Azevedo , Fernando Jose da Silva Ramos,Thiago Lisboa, Marcio Soares, Jorge I.F. Salluh: Patterns of C-reactive protein ratio predicts outcomes in healthcare-associated pneumonia in critically ill patients with cancer, Journal of Critical Care 42 (2017) 231–237.

27. Pedro Póvoa, Ignacio Martín-Loeches, Paula Ramirez, Lieuwe D. Bos, Mariano Esperatti, Joana Silvestre, Gisela Gili, Gemma Goma, Eugenio Berlanga, Mateu Espasa, Elsa Gonçalves, Antoni Torres, Antonio Artigas, Biomarkers kinetics in the assessment of ventilator-associated pneumonia response to antibiotics - results from the BioVAP study, *Journal of Critical Care* 41 (2017) 91–97.
28. Elene Karakike, Evdoxia Kyriazopoulou et al; The early change of SOFA score as a prognostic marker of 28-day sepsis mortality: analysis through a derivation and a validation cohort - *Critical Care* (2019) 23:387
29. Stanislao Morgera, Torsten Slowinski, Rinaldo Bellomo, et all, Renal Replacement Therapy With High-Cutoff Hemofilters: Impact of Convection and Diffusion on Cytokine Clearances and Protein Status - *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 43, No 3 (March), 2004: pp 444-453.
30. Ji Hyeon Park , Do Hee Kim , Hye Ryoung Jang,, Min-Ji Kim, Clinical relevance of procalcitonin and C-reactive protein as infection markers in renal impairment: a cross-sectional study - *Critical Care Forum* 2014 18(6):640. doi:.[1186/s13613-016-0153-5](https://doi.org/10.1186/s13613-016-0153-5)
31. Glenn Hernández, Gustavo A. Ospina-Tascón, Lucas Petri Damiani, Elisa Estenssoro, Arnaldo Dubin, Javier Hurtado, Gilberto Friedman. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA* February 19, 2019 Volume 321, Number 7. doi:10.1001/jama.2019.007
32. Ashraf A. Dahaba, Peter H. Rehak, Werner F. List, Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis - *Intensive Care Medicine* (2003) 29:579–583 - DOI 10.1007/s00134-003-1664-8
33. Maurizio Cecconi, Laura Evans, Mitchell Levy, Andrew Rhodes. Sepsis and septic shock. *Lancet* 2018; 392: 75–87. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30696-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2).

34. Renata Andréa Pietro Pereira Viana, Flavia Ribeiro Machado, Juliana Lubarino Amorim de Souza. SEPSE: UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA- A atuação e colaboração da Enfermagem na rápida identificação e tratamento da doença. 3ª edição 2020. ILAS.
35. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 1180–1189, doi: 10.1016/S1473-3099(17)30322-5.
36. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010;304(16):1787-1794. DOI: [10.1001/jama.2010.1553](https://doi.org/10.1001/jama.2010.1553).
37. R. Salomão, B.L. Ferreira, M.C. Salomão, S.S. Santos, L.C.P. Azevedo, M.K.C. Brunialti, Sepsis: evolving concepts and challenges. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (2019) 52(4): e8595, <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20198595>.
38. R. Beale, K. Reinhart, F.M. Brunkhorst, G. Dobb, M. Levy, G. Martin, C. Martin, G. Ramsey, E. Silva, B. Vallet, J.-L. Vincent, J.M. Janes, S. Sarwat, M.D. Williams, for the PROGRESS Advisory Board. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): Lessons from an International Sepsis Registry. *Infection* 2009; 37: 222–232 DOI.10.1007/s15010-008-8203-z.
39. Katia Aparecida Pessoa Conde , Eliezer Silva , Carla Oliveira Silva , Elaine Ferreira , Flavio Geraldo Rezende Freitas, Isac Castro, Alvaro Rea-Neto et all. Differences in Sepsis Treatment and Outcomes between Public and Private Hospitals in Brazil: A Multicenter Observational Study. *PLOSONE* Jun 2013, Vol 8, Issue6 doi.org/10.1371/journal.pone.0064790 .
40. Nelson Akamine , Guttemberg S. Cardoso, Patrícia V.C. Mello, José Mário M. Teles, André Luis B. Nunes, Marcelo Oliveira Maia, Álvaro Rea-Neto, Flavia Ribeiro Machado; for the SEPSES study group. Survey on physicians' knowledge

- of sepsis: Do they recognize it promptly?. *Journal of Critical Care* (2010) 25, 545–552. doi:10.1016/j.jcrc.2010.03.012.
41. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20(6):864-874.
 42. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al; International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003; 29(4):530-538.
 43. Lisette Mignot-Evers, Vivian Raaijmakers, et al. Comparison of SIRS criteria and qSOFA score for identifying culture-positive sepsis in the emergency department: a prospective cross-sectional multicentre study. *BMJ Open* 2021;11:e041024. doi:10.1136/bmjopen-2020-041024.
 44. Flávia R. Machado, Alexandre B. Cavalcanti et al - Instituto Latino-Americano de Sepse. Predictive Accuracy of the Quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment Score in Brazil: A Prospective Multicenter Study. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 201, Iss 7, pp 789–798, Apr 1, 2020. DOI: 10.1164/rccm.201905-0917OC.
 45. Charles L. Sprung, Roland M. H. Schein and Robert A. Balk. The new sepsis consensus definitions: the good, the bad and the ugly. *Intensive Care Medicine.* 2016 DOI 10.1007/s00134-016-4604-0
 45. Instituto latinoamericano da Sepse - ILAS
 46. Derek C. Angus and Tom van der Poll. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2013;369:840-51. DOI: 10.1056/NEJMra1208623.
 - 47 Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021; CCM Nov 2021; Vol 49; Nº11 DOI:https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005337.

48. Christopher W. Seymour, Foster Gesten, Hallie C. Prescott, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* 2017;376:2235-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1703058.
49. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al: Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:498–505
50. Magdalena Mierzchała-Pasierb, Małgorzata Lipińska-Gediga. Sepsis diagnosis and monitoring –procalcitonin as standard, but what next?. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2019; 51, 4. DOI: <https://doi.org/10.5114/ait.2019.88104>.
51. Walid A. Ali, Naglaa S. Bazan,Ahmed A. Elberry et all. A randomized trial to compare procalcitonin and C-reactive protein in assessing severity of sepsis and in guiding antibacterial therapy in Egyptian critically ill patients. *Irish Journal of Medical Science* 2021. <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02494-y>.
52. Carolina F. Oliveira, Fernando A. Botoni, Clara R. A. Oliveira, Camila B. Silva, Helena A. Pereira, José C. Serufo, Vandack Nobre. Procalcitonin Versus C-Reactive Protein for Guiding Antibiotic Therapy in Sepsis: A Randomized Trial. *CCM* October 2013, Volume 41, Number 10DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828e969f.
53. Meeval M Anush, Vijay K Ashok, Ramakrishna IN Sarma,Sreehari K Pillai. Role of C-reactive Protein as an Indicator for Determining the Outcome of Sepsis. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, January 2019;23(1):11-14.
54. Orati JA, Almeida P, Santos V, Ciorla G, Lobo SM. Dosagens séricas de proteína C-reativa na fase inicial da sepse abdominal e pulmonar. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(1):6-11.
55. Jorge IF Salluh and Thiago Lisboa. C-reactive protein in community-acquired sepsis: you can teach new tricks to an old dog. *Critical Care* 2011, 15:186
56. Rinaldo Bellomo, John A. Kellum, Claudio Ronco. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med* (2017) 43:816–828. DOI 10.1007/s00134-017-4755-7

57. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL et al Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study 2006. *Crit Care Med* 34:344–353
58. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA* 316:509–518 2016.
59. Verma SK, Molitoris BA . Renal endothelial injury and microvascular dysfunction in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 35:96–107 2015.
60. Katia Aparecida Pessoa Conde, Eliezer Silva, Carla Oliveira Silva, Elaine Ferreira, Flavio Geraldo Rezende Freitas, Isac Castro, Alvaro Rea-Neto, Cintia Magalhaes Carvalho Grion, Anselmo Dornas Moura, Suzana Margareth Lobo, Luciano Cesar Pontes Azevedo, Flavia Ribeiro Machado. Differences in sepsis treatment and outcomes between public and private hospitals in Brazil: a multicenter observational study. *PLoS One* 2013 Jun 6;8(6):e64790. doi: 10.1371/journal.pone.0064790.
61. Anne-Sophie Truche, Michael Darmon, Sébastien Bailly. Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis in intensive care patients: impact on mortality and renal recovery. *Intensive Care Med.* 2016 Sep;42(9):1408-17. doi: 10.1007/s00134-016-4404-6. Epub 2016 Jun 3.
62. Stéphane Gaudry, David Hajage, Frédérique Schortgen et al, the AKIKI Study Group. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2016; 375:122-133 DOI: 10.1056/NEJMoa1603017.
63. Stéphane Gaudry, David Hajage, Laurent Martin-Lefevre. The Akiki 2 Study Group. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomized, controlled trial. *Lancet.* April 03, 2021. doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00350-0
64. The STARRT-AKI Investigators, for the Canadian Critical Care Trials Group, the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, the

- United Kingdom Critical Care Research Group, the Canadian Nephrology Trials Network, and the Irish Critical Care Trials Group. Timing of Initiation of Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2020;383:240-51. DOI: 10.1056/NEJMoa2000741.
65. Xiaoming Li, Chao Liu, Zhi Mao, Qinglin Li, and Feihu Zhou. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *CCare* (2021)25:15. doi.org/10.1186/s13054-020-03451-y.
66. Stéphane Gaudry, Paul M. Palevsky and Didier Dreyfuss Extracorporeal Kidney Replacement Therapy for Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2022; 386:964-975 DOI: 10.1056/NEJMra2104090.
67. John A. Kellum, Rinaldo Bellomo, Claudio Ronco. Continuous Renal Replacement Therapy. 2^a Ed. Oxford University Press 2016. ISBN 978-0-19-022553-7.
68. Songlin Wu, Tao Xu, Changxue Wu, Xianying Lei, Xiaoli Tian. Continuous renal replacement therapy in sepsis-associated acute kidney injury: Effects on inflammatory mediators and coagulation function. *Asian Journal of Surgery* 44 (2021) 1254e1259 <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2021.02.004>.
69. Paul E Marik , Elise Stephenson. The ability of Procalcitonin, lactate, white blood cell count and neutrophil-lymphocyte count ratio to predict blood stream infection. Analysis of a large database. *J Crit Care*. 2020 Dec;60:135-139. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.07.026. Epub 2020 Aug 8.
70. Kirsi-Maija Kaukonen, M.D., Ph.D., Michael Bailey, Ph.D., David Pilcher, F.C.I.C.M., D. Jamie Cooper, M.D., Ph.D., and Rinaldo Bellomo, M.D., Ph.D. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2015;372:1629-38. DOI: 10.1056/NEJMoa1415236.
71. Jonas Sundén-Cullberg, Rebecca Rylance, Jesper Svejfors, Anna Norrby-Teglund, Jonas Björk, Malin Inghammar. Fever in the Emergency Department Predicts

Survival of Patients With Severe Sepsis and Septic Shock Admitted to the ICU. *Crit Care Med.* 2017 Apr;45(4):591-599. doi: 10.1097/CCM.0000000000002249.

72. Daniel J Henning, Jeremy R Carey, Kimie Oedorf, Danielle E Day, Colby S Redfield, Colin J Huguenel, Jonathan C Roberts, Leon D Sanchez, Richard E Wolfe, Nathan I Shapiro. The Absence of Fever Is Associated With Higher Mortality and Decreased Antibiotic and IV Fluid Administration in Emergency Department Patients With Suspected Septic Shock. *Crit Care Med.* 2017 Jun;45(6):e 575-e 582. doi: 10.1097/CCM.0000000000002311.

6. ARTIGO 1

Scientific Reports (2021) 11:23949 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03296-7>

Fever is associated with earlier antibiotic onset and reduced mortality in patients with sepsis admitted to the ICU

Aileen Dias 1 , Vitória Campanha Gomez 2 , Luciana Rosa Viola 2 , Anna Carolina Pedrazani Rodrigues 2 , Stefanie PiberWeber 2 , Luiza Tartaro 2 , Leonardo da Silva Marques 3 & Márcio Manozzo Boniatti 1,3.

1 - Universidade La Salle, Canoas, Brazil.

2 - Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo, Brazil.

3 - Department of Critical Care, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Correspondence:

email: marcio.boniatti@unilasalle.edu.br

Rua Ramiro Barcelos, 910, Bloco D 90035-001 - Porto Alegre, RS Brazil

Abstract

Purpose: To evaluate the association of body temperature with mortality in septic patients admitted to the ICU from the ward. In addition, we intend to investigate whether the timing of antibiotic administration was different between febrile and afebrile patients and whether this difference contributed to mortality.

Methods: This is a retrospective cohort study that included sepsis patients admitted to the ICU from the ward between July 2017 and July 2019. Antibiotic administration was defined as the initiation of antimicrobial treatment or the expansion of the antimicrobial spectrum within 48 hours prior to admission to the ICU. Regarding vital signs, the most altered vital sign in the 48 hours prior to admission to the ICU was considered.

Results: Two hundred and eight patients were included in the final analysis. Antibiotic administration occurred earlier in patients with fever than in patients without fever. Antibiotic administration occurred before admission to the ICU in 27 (90.0%) patients with fever and in 101 (64.7%) patients without fever ($p = 0.006$). The mortality rate in the ICU was 88 in 176 (50.0%; 95% CI 42.5-57.5%) patients without fever and 7 in 32 (21.9%; 95% CI 6.7-37.0%) patients with fever ($p = 0.004$). In the multivariate analysis, absence of fever significantly increased the risk of ICU mortality (OR 3.462; CI 95% 1.293 - 9.272).

Conclusion: We found an inverse association between body temperature and mortality in patients with sepsis admitted to the ICU from the ward. Although antibiotic administration was earlier in patients with fever and precocity was associated with reduced mortality, the time of antibiotic administration did not fully explain the lower mortality in these patients.

Keywords: fever, sepsis, mortality, ICU, ward

Introduction

Rapid recognition and timely treatment are important in the management of sepsis (1). In this scenario, the presence of fever increases the suspicion of infection, contributing to earlier recognition (2). However, many patients with sepsis do not have a fever, making identification more difficult (3). The absence of fever can lead to a delay in diagnosis and interventions, especially in the administration of antibiotics, and may contribute to increased mortality in afebrile patients.

In addition to the contribution to identification, several potential benefits of increasing body temperature when an infectious insult is present have been described, such as negative feedback on the release of pyrogenic cytokines (4), improved antibiotic activity (5) and immune cell function (6, 7). Several studies have demonstrated this association of fever with lower mortality in patients with infection in the emergency room (8–12) and in the intensive care unit (ICU) (11, 13, 14). However, most of these studies did not assess the impact of early interventions (11–14). The studies that controlled for quality-of-care measures included only patients from the emergency room (8–10). In the present study, we evaluated the association of body temperature with mortality in septic patients admitted to the ICU from the ward. In addition, we investigated whether the timing of antibiotic administration was different between febrile and afebrile patients and whether this difference contributed to mortality.

Methods

This is a retrospective cohort study. We conducted a secondary analysis of prospectively collected data that included sepsis patients admitted to the ICU from the ward between July 2017 and July 2019. The study was conducted at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). HCPA is a tertiary hospital, with approximately 30,000 admissions per year. The ICU comprises 33 clinical and surgical beds. The study was approved by the research ethics committee of the HCPA and the informed consent form was waived by this

ethics committee due to the retrospective nature of the study. All methods were performed in accordance with the Declarations of Helsinki.

The study included adult patients with sepsis admitted to the ICU from the ward. Sepsis was defined according to the Sepsis-3 criteria based on the identification of organ dysfunction caused by an unregulated host response to infection. For this definition, an increase of 2 points or more was used in the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score (15). Septic shock was defined as the need for a vasopressor to maintain an average blood pressure of 65 mmHg or more. For this definition, we did not include the requirement for lactate above 2 mmol/L. For patients with more than one ICU admission during the study period, only the first admission was considered.

Two collection methods were used: a review of a prospectively constructed database and a review of electronic medical records. Demographic and clinical data, as well as the outcomes of interest, were collected prospectively. The following variables were included: age, sex, Charlson's index, Simplified Acute Physiology Score (SAPS) 3 and SOFA score on admission to the ICU, focus of infection, length of stay in the hospital prior to admission to the ICU, presence of septic shock, length of stay in the ICU and in the hospital and mortality in the ICU and in the hospital. The variables collected from the review of electronic medical records were as follows: time between admission to the ICU and administration of antibiotics and vital signs recorded in the 48 hours prior to admission to the ICU. Antibiotic administration was defined as the initiation of antimicrobial treatment or the expansion of the antimicrobial spectrum within 48 hours prior to admission to the ICU. Regarding vital signs, the most altered vital sign in the 48 hours prior to admission to the ICU (higher body temperature, higher heart rate, higher respiratory rate, lower systolic blood pressure and lower peripheral oxygen saturation) was considered. Fever and hypothermia were defined as body temperature $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ and $\leq 36.0^{\circ}\text{C}$, respectively, in the 48 hours prior to admission to the ICU.

Statistical analysis

The normality of continuous variables was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables are expressed as the mean \pm SD or median and interquartile range. Categorical variables are presented as absolute numbers and percentages. Student's t or Mann-Whitney tests were used for continuous variables, and a chi-squared test was

used for categorical variables. Variables associated with ICU mortality with a p-value <0.20 in the univariate analysis were included in the logistic regression model. Final model was built using a stepwise backward process. As the delay in antibiotic administration can contribute to the mortality of afebrile patients, we evaluated the relationship between the time of antibiotic administration and the mortality of afebrile patients using Student's t-test. In addition, the interaction term time to onset of antibiotic*afebrile was added to the initial logistic regression model to assess the degree of contribution of delay in antibiotic onset time to excess mortality experienced by afebrile patients. The results are presented as odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals. A value of p <0.05 was considered statistically significant. The statistical analysis was performed using SPSS software version 20.0.

Results

During the study period, 3,036 patients were admitted to the ICU. Of these, 208 patients were included in the final analysis (figure 1). Only 32 (15.4%) patients had fever in the 48 hours prior to admission to the ICU. The clinical and demographic characteristics of the patients are described in Table 1. Patients without fever had a higher SOFA score on admission to the ICU.

Antibiotics were administered in the 48 hours prior to admission or on the day of admission to the ICU in 186 (89.4%) patients. Antibiotic administration occurred prior to admission, at the time of admission or after the first hour of admission to the ICU in 128 (68.8%), 50 (26.9%) and 8 (4.3%) patients, respectively. Patients with fever received antibiotics earlier than patients without fever (Table 1). Antibiotic administration occurred before admission to the ICU in 27 (90.0%) patients with fever and in 101 (64.7%) patients without fever (p = 0.006). The ICU mortality between patients who received antibiotics before ICU admission and patients who received antibiotics at the time or after ICU admission were 39.8% and 53.4% (p = 0.08), respectively.

The mortality rate in the ICU was 88 in 176 (50.0%; 95% CI 42.5-57.5%) patients without fever and 7 in 32 (21.9%; 95% CI 6.7-37.0%) patients with fever (p = 0.004) (Table 1). In the multivariate analysis, absence of fever significantly increased the risk of ICU mortality (OR 3.462; CI 95% 1.293 - 9.272) (Table 2). We examined the association of antibiotic administration time with ICU mortality in afebrile patients only. No difference was found in

the time of antibiotic administration between the afebrile patients who died (-3.0; -11.5 to 0.0) and those who survived (-4.0; -16.7 to 0.0) ($p = 0.19$). When the interaction term time to onset of antibiotic*afebrile was added to the initial logistic regression model, the interaction term was not significant. We only had 12 patients with hypothermia. Even after excluding these patients, the presence of fever remained associated with mortality. In the multivariate analysis of factors associated with hospital mortality, only SAPS 3 (OR 1.065; $p < 0.001$) and septic shock on admission (OR 2.083; $p = 0.028$) maintained an independent association.

Discussion

We found that afebrile patients with sepsis admitted to the ICU from the ward had higher mortality than febrile patients. Afebrile patients had a 28.1% higher absolute risk of ICU mortality. The association of the absence of fever with mortality persisted after adjusting for several confounding variables. In addition, afebrile patients took longer to receive antibiotics. Although this delay potentially contributed to the excess mortality, it does not fully explain the difference found. To the best of our knowledge, this is the first study to evaluate the association between body temperature and mortality in patients with sepsis admitted to the ICU from the ward while considering the impact of antibiotic administration.

There is some biological plausibility to explain the association between fever and survival in patients with sepsis. Experimental studies have already suggested that fever, in an infectious disease scenario, can be a beneficial physiological response (16, 17). The increase in body temperature can provide negative feedback in the secretion of pyrogenic cytokines, inhibit the replication of bacteria and viruses, improve the effect of antibiotics and improve the function of immune cells (5–7). On the other hand, the inability to increase body temperature in response to an infectious insult can be a physiological indicator of a more severe patient or a weaker immune response. The association between non elevated temperature and mortality has been previously demonstrated in patients with sepsis in the emergency room (8–12) and in the ICU (13, 14). However, most of these studies did not verify the impact of antibiotic administration on mortality. In studies that controlled for quality-of-care measures, the association of fever with lower mortality remained. Henning et al found an absolute risk of in-hospital mortality 21% higher in afebrile patients (8).

Sundén-Cullberg et al, in a cohort that included patients admitted to the ICU from the emergency room with severe sepsis or septic shock, found a 5% decrease in in-hospital mortality for each 1°C increase in body temperature (9), and the results were confirmed recently after adjusting these data for disease severity measured by SAPS 3 (10). Our study reinforces this association between body temperature and mortality in patients with sepsis by confirming these results in a cohort of patients admitted to the ICU from the ward and after adjusting for several confounding variables.

Another important point to be discussed is the quality of care offered to patients with fever in relation to afebrile patients. Febrile patients receive antibiotics more frequently and earlier and receive a higher volume in the first hour (8, 9). However, in these two studies, the best care did not explain the association between fever and mortality, as the absence of fever remained a predictor of mortality even after adjusting for quality-of-care measures. Our findings in the ward setting corroborate these results. Febrile patients received antibiotics earlier, and the timing of antibiotic administration was associated with mortality. However, in our analysis, the absence of fever remained a predictor of mortality after adjusting for the antibiotic administration time. In addition, in the stratified analysis, no difference was found in the time of antibiotic administration between afebrile patients who died compared with those who did not die. Afebrile patients are at a higher risk of death regardless of the quality of care, although they may suffer a second insult for receiving less antibiotics or receiving it later due to the lack of recognition of sepsis in this subgroup.

Our study has some limitations. First, the study was retrospective, with a small number of patients and in a single center, giving an inherent bias to this type of design and limiting the generalization of the results. Second, our definition of septic shock was based on the need for vasopressors, without the need for hyperlactatemia as provided in the Sepsis-3 criteria. In addition, we did not record the time of vasopressor onset to assess the time between septic shock diagnosis and antibiotic initiation. However, as the use of vasopressors in the ward is not allowed in our institution, the time of diagnosis of septic shock is very close to the time of admission to the ICU. Finally, we did not evaluate the adequacy of the antibiotics administered or other measures of quality of care. It is possible that the temperature-mortality association is related to other differences in treatment not assessed in the present study. In particular, the adequacy of empirical treatment is a very

important factor in the prognosis of patients with sepsis, and this data would make the work more robust. Unfortunately, we do not have this data.

We found an inverse association between body temperature and mortality in patients with sepsis admitted to the ICU from the ward. Although antibiotic administration was earlier in patients with fever and precocity was associated with reduced mortality, the time of antibiotic administration did not fully explain the lower mortality in these patients. New studies should investigate the difference in the immune response of afebrile patients in addition to investigating ways to improve the recognition of sepsis in this subset of patients.

References

1. Dellinger RP, Schorr CA, Levy MM: A Users' Guide to the 2016 Surviving Sepsis Guidelines. *Crit Care Med* 2017; 45: 381–385
2. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al .: Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008; 36: 1330–1349
3. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al.: Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015; 372: 1629–1638
4. Bota DP, Ferreira FL, Mlot C, et al.: Body temperature alterations in the critically ill [Internet]. *Intensive Care Medicine* 2004; 30: 811–816. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-004-2166-z>
5. Mackowiak PA, Marling-Cason M, Cohen RL: Effects of Temperature on Antimicrobial Susceptibility of Bacteria [Internet] . *Journal of Infectious Diseases* 1982; 145: 550–553. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/145.4.550>
6. Mace TA, Zhong L, Kilpatrick C, et al .: Differentiation of CD8 + T cells into effector cells is enhanced by physiological range hyperthermia. *J Leukoc Biol* 2011; 90: 951–962

7. Evans SS, Repasky EA, Fisher DT: Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 335–349
8. Henning DJ, Carey JR, Oedorf K, et al .: The Absence of Fever Is Associated With Higher Mortality and Decreased Antibiotic and IV Fluid Administration in Emergency Department Patients With Suspected Septic Shock. *Crit Care Med* 2017; 45: e575 – e582
9. Sundén-Cullberg J, Rylance R, Svefors J, et al .: Fever in the Emergency Department Predicts Survival of Patients With Severe Sepsis and Septic Shock Admitted to the ICU. *Crit Care Med* 2017; 45: 591–599
10. Inghammar M, Sunden-Cullberg J: Prognostic significance of body temperature in the emergency department vs the ICU in Patients with severe sepsis or septic shock: A nationwide cohort study [Internet]. *PLOS ONE* 2020; 15: e0243990. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0243990>
11. Stoneking LR, Winkler JP, DeLuca LA, et al .: Physician documentation of sepsis syndrome is associated with more aggressive treatment. *West J Emerg Med* 2015; 16: 401–407
12. Drumheller BC, Agarwal A, Mikkelsen ME, et al .: Risk factors for mortality despite early protocolized resuscitation for severe sepsis and septic shock in the emergency department. *J Crit Care* 2016; 31: 13–20
13. Young PJ, Saxena M, Beasley R, et al .: Early peak temperature and mortality in critically ill patients with or without infection [Internet]. *Intensive Care Medicine* 2012; 38: 437–444. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2478-3>
14. Kushimoto S, Gando S, Saitoh D, et al .: The impact of body temperature abnormalities on the disease severity and outcome in patients with severe sepsis: an analysis from a multicenter, prospective survey of severe sepsis. *Crit Care* 2013; 17: R271
15. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al .: The Third International

Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801–810

16. Kluger MJ: *Fever: Its Biology, Evolution, and Function*. Princeton University Press; 2015.

17. Mackowiak PA: Fever: blessing or curse? A unifying hypothesis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 1037–1040

Tabelas e figuras do artigo

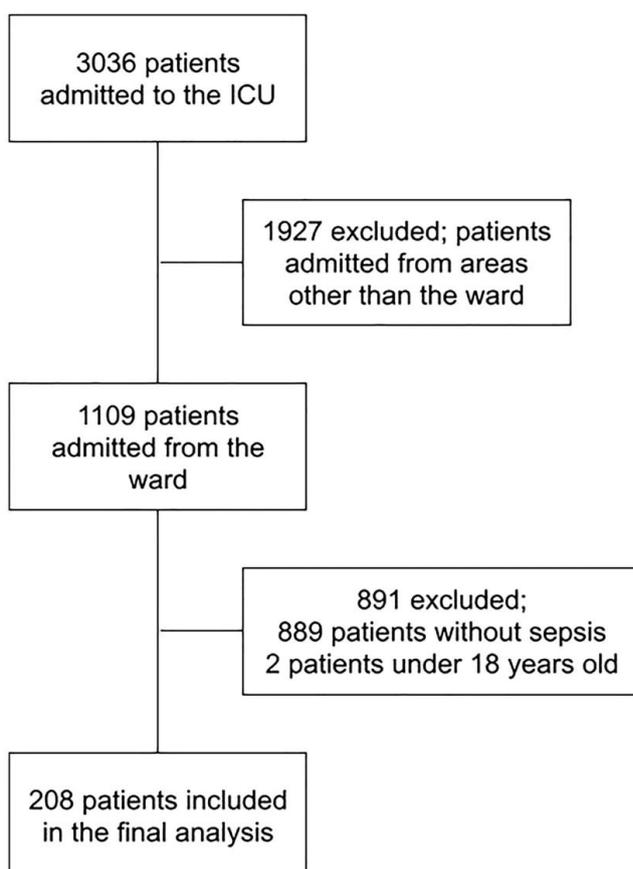


Figure 1. Flowchart of patients inclusion.

Table 1. Univariate analysis comparing febrile and afebrile patients with sepsis admitted to an Intensive Care Unit

	Afebrile (n = 176)	Febrile (n = 32)	p
Sex, male, n (%)	103 (58.5)	19 (59.4)	0.93
Age, years	66.0 (55.3 - 76.0)	59.0 (47.3 - 72.8)	0.10
SAPS 3	75.5 ± 13.0	72.9 ± 12.8	0.30
SOFA	7.0 (4.3 - 10.0)	5.0 (3.0 - 8.0)	0.008
Charlson index	2.5 (2.0 - 5.0)	2.0 (1.3 - 4.8)	0.96
Focus of infection, n (%)			0.72
Skin/soft tissue	11 (6.2)	2 (6.2)	
Bloodstream infection	8 (4.5)	2 (6.2)	
Urinary	9 (5.1)	3 (9.4)	
Pulmonary	75 (42.6)	12 (37.5)	
Abdominal	37 (21.0)	7 (21.9)	
Unknown origin	29 (16.5)	4 (12.5)	
Other	7 (4.0)	2 (6.2)	
Septic shock, n (%)	106 (60.2)	17 (53.1)	0.45
Length of hospital stay before ICU admission, days	13.0 (6.0 - 23.3)	14.0 (7.3 - 24.0)	0.66
Systolic arterial pressure, mmHg	93.0 (83.3 - 109.0)	89.5 (78.0 - 102.0)	0.14
Heart rate, beats/min	110.0 (99.3 - 123.8)	124 (115.5 - 135.8)	<0.001
Respiratory rate, breath/min	23.0 (20.0 - 25.0)	24.0 (22.0 - 29.8)	0.004
Oxygen saturation, %	91.0 (87.0 - 94.0)	90.5 (84.5 - 92.8)	0.29
Time between admission to the ICU and antibiotic administration, hours	-3.0 (-14.0 - 0.0)	-9.0 (-24.5 - -2.75)	0.04
Length of ICU stay, days	4.0 (2.0 - 10.0)	4.0 (2.0 - 9.8)	0.77
Length of hospital stay, days	30.0 (15.0 - 47.0)	39.0 (24.0 - 55.0)	0.09
ICU mortality, n (%)	88 (50.0)	7 (21.9)	0.004
Hospital mortality, n (%)	116 (65.9)	15 (46.9)	0.04

Table 2. Multivariate analysis of the factors associated with ICU mortality*

Variable	OR	95% CI	p
SAPS 3	1.040	1.011-1.069	0.006
Afebril	3.462	1.293-9.272	0.013
Time of antibiotic administration	1.022	1.001-1.044	0.044

Hosmer-Lemeshow chi-squared = 7.119, p = 0.524

* The independent variables included were age, SAPS 3, septic shock, afebril and time of antibiotic administration

7. ARTIGO 2

Varição da proteína C-reativa na avaliação da resposta ao tratamento de sepse em pacientes submetidos à terapia renal substitutiva contínua

Leonardo da Silva Marques

Márcio Manozzo Boniatti

Resumo

Objetivo: verificar se a variação da concentração plasmática de PCR poderia ser útil na avaliação da resposta da infecção a antimicrobianos em sepse submetidos à TRS contínua.

Métodos: Estudo de coorte entre dezembro de 2018 e março de 2022 que incluiu pacientes com sepse ou choque séptico em terapia renal substitutiva contínua (hemodiálise veno-venosa contínua) internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital geral terciário (Hospital Nossa Senhora da Conceição - HNSC) em Porto Alegre, Brasil. A variação relativa do nível de PCR foi obtida calculando a sua razão no quarto dia de tratamento em relação ao dia 0 (razão PCR). Para análise da depuração de PCR, coletaram-se amostras do circuito antes da entrada no filtro de hemodiálise (aferente), na saída do capilar (eferente) e do efluente (ultrafiltrado). Desfecho primário foi definido como a ocorrência de óbito até o sétimo dia e/ou ausência de redução do escore SOFA ≥ 2 pontos no D7 em relação ao D0. Os desfechos secundários foram a mortalidade em 7 dias, na UTI e hospitalar.

Resultados: foram incluídos 60 pacientes na análise final. A razão PCR no D4 foi de 0,38 (0,21 - 0,57) para os pacientes que não apresentaram o desfecho primário e de 0,41 (0,31 - 0,90) para os pacientes com o desfecho primário ($p = 0,249$). A área sob a curva ROC da razão PCR para discriminar a ocorrência de desfecho primário foi 0,58 (0,44 - 0,73). Em análise multivariada com ajuste para SAPS 3, sítio de infecção e SOFA, a redução de PCR no D4 permaneceu sem diferença significativa entre os pacientes com e sem o desfecho primário. Na análise de depuração de PCR, não houve diferença na concentração plasmática aferente e eferente de PCR. PCR foi detectada no ultrafiltrado de todos os pacientes.

Conclusão: Nós verificamos uma redução dos níveis plasmáticos de PCR em pacientes sépticos submetidos à TRS contínua independente da evolução clínica, além de verificar a presença de PCR no ultrafiltrado de todos estes pacientes. Estes achados devem ser levados em consideração se a PCR for utilizada como marcador prognóstico nos pacientes sépticos submetidos a esta terapia.

Palavras Chaves: Proteína C Reativa, Sepse, Infecção, Terapia renal substitutiva contínua, hemodiálise

Abstract

Objective: to verify if the variation of the plasma concentration of CRP could be useful in the evaluation of the response of the infection to antimicrobials in septic patients submitted to continuous RRT.

Methods: Cohort study between December 2018 and March 2022 (except for the period between February 2020 and February 2021) that included patients with sepsis or septic shock on continuous renal replacement therapy (continuous veno-venous hemodialysis) admitted to the Intensive Care (ICU) of a tertiary general hospital (Hospital Nossa Senhora da Conceição - HNSC) in Porto Alegre, Brazil. The relative variation of the CRP level was obtained by calculating its ratio on the fourth day of treatment in relation to day 0 (CRP ratio). For analysis of PCR clearance, samples were collected from the circuit before entering the hemodialysis filter (afferent), at the exit of the capillary (efferent) and from the effluent (ultrafiltrate). Primary outcome was defined as the occurrence of death by the seventh day and/or absence of reduction in the SOFA score ≥ 2 points on D7 in relation to D0. Secondary outcomes were 7-day, ICU and hospital mortality.

Results: Sixty patients were included in the final analysis. The CRP ratio on D4 was 0.38 (0.21 - 0.57) for patients who did not have the primary endpoint and 0.41 (0.31 - 0.90) for patients with the primary endpoint ($p = 0.249$). The area under the ROC curve of the CRP ratio to discriminate the occurrence of the primary outcome was 0.58 (0.44 - 0.73). In multivariate analysis with adjustment for SAPS 3, site of infection, and SOFA, the reduction in CRP on D4 remained with no significant difference between patients with and without the primary endpoint. In the CRP clearance analysis, there was no difference in plasma afferent and efferent CRP concentration. CRP was detected in the ultrafiltrate of all patients.

Conclusion: We verified a reduction in plasma levels of CRP in septic patients undergoing continuous RRT regardless of clinical evolution, in addition to verifying the presence of CRP in the ultrafiltrate of all these patients. These findings must be taken into account if CRP is used as a prognostic marker in septic patients undergoing this therapy.

Key Words: C-reactive protein, sepsis, infection, continuous renal replacement therapy, hemodialysis

Introdução

Variáveis clínicas tradicionais como febre, leucocitose e taquicardia apresentam pobre acurácia na avaliação de resposta da infecção a antibióticos (1, 2). Neste cenário, o uso de biomarcadores, como proteína C-reativa (PCR) e procalcitonina (PCT), para auxiliar no diagnóstico e prognóstico, além de guiar a duração do tratamento com antibiótico, tem sido investigado (3–9). Especificamente em relação ao valor prognóstico, alguns estudos sugeriram que o nível de PCR no quarto dia maior que 0,6 vezes o nível inicial estaria associado a piores desfechos (7, 8). Baseado nestes resultados sugeriu-se que a PCR pode ser utilizada como marcador precoce de resolução do processo infeccioso, contribuindo para a tomada de decisão no manejo destes pacientes. Recentemente, a redução maior ou igual a 50% no nível de PCR no quinto dia de tratamento de pacientes com infecção mostrou-se útil para guiar a interrupção de antibiótico (6).

No entanto, em pacientes submetidos à terapia renal substitutiva (TRS), a concentração plasmática destes biomarcadores pode ser alterada pelo processo de depuração da hemodiálise, limitando a sua utilidade clínica. A PCT é um polipeptídeo com peso molecular de 13 kDa. Já a proteína C reativa circulante é um monômero (mPCR) e possui peso molecular de 22 a 25 kDa. Considerando que os filtros de alta eficiência na TRS contínua removem proteínas de até 35-40 kDa (10–12), há plausibilidade para a hipótese de depuração destes marcadores. Diversos estudos já demonstraram redução da concentração plasmática de PCT com a terapia dialítica (13–16). O impacto da TRS no clearance plasmático de PCR é menos claro. Dahaba et al não verificaram efeito significativo de TRS intermitente na concentração plasmática de PCR (13). O objetivo deste estudo foi verificar se a variação da concentração plasmática de PCR poderia ser útil na avaliação da resposta da infecção a antimicrobianos em pacientes sépticos submetidos à TRS contínua.

Métodos

Estudo de coorte entre dezembro de 2018 e março de 2022 (excetuando-se o período entre fevereiro de 2020 e fevereiro de 2021 devido a pandemia por COVID-19, onde não foi possível a coleta de dados pela restrição de internações e carga excessiva de trabalho) que incluiu pacientes com sepse ou choque séptico em terapia renal substitutiva

contínua (hemodiálise veno-venosa contínua) internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital geral terciário (Hospital Nossa Senhora da Conceição - HNSC) em Porto Alegre, Brasil. A UTI do HNSC possui 67 leitos, distribuídos entre clínicos e cirúrgicos com uma média de 2800 internações anuais.

Os critérios de inclusão foram pacientes internados na UTI com idade acima de 18 anos, presença de sepse, que iniciaram TRS contínua nas primeiras 48 horas a partir desse diagnóstico e que possuíam dosagem sérica de PCR pelo menos no primeiro e no quarto dia de tratamento da infecção. Foram excluídos pacientes que não estavam em TRS contínua na coleta de PCR no quarto dia e que não permaneceram por no mínimo 80% do tempo em TRS contínua nas primeiras 96 horas. Para pacientes com mais de um episódio de sepse, apenas o primeiro episódio foi considerado.

O tratamento da infecção ocorreu de acordo com o protocolo institucional de manejo da sepse e choque séptico: coleta de 2 amostras de sangue periférico para cultura, coleta de material, se possível, do foco presumido e início de antibiótico empírico de amplo espectro na primeira hora do diagnóstico, além das terapias específicas.

Definições.

Sepse foi definida pela presença de infecção, associada à disfunção orgânica, demonstrada pela elevação aguda de 2 ou mais critérios do escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) (17). Choque séptico foi definido pela presença de sepse associada a necessidade de vasopressor para manter uma pressão arterial média (PAM) acima de 65 mmHg e lactato sérico acima de 2 mmol/L (18mg/dL) após adequada ressuscitação volêmica.

Os dados coletados foram idade, sexo, procedência, presença de choque séptico, SAPS 3, SOFA no D0 e no D7, necessidade de ventilação mecânica, dose de vasopressor no momento da inclusão, sítio de infecção e lactato arterial no momento da inclusão. O dia do diagnóstico da infecção foi definido como D0 e a partir disso até D7. O valor inicial da PCR foi definido como o valor máximo entre D0 e D2. Nós analisamos a variação relativa do nível de PCR calculando a sua razão no quarto dia de tratamento em relação ao dia 0 (daqui para frente, razão PCR).

O diagnóstico de insuficiência renal aguda foi de acordo com os critérios do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) e a terapia renal substitutiva contínua (TRSc) indicada pela equipe assistente em conjunto com a nefrologia.

A máquina *Diapact BBraun*[®] foi utilizada em todos os pacientes, com método difusivo de hemodiálise venovenosa contínua (HDVVC) através de hemofiltros de polisulfona *Diacap Acute M*[®] (coeficiente máximo de sieving da albumina de 66kda). Anticoagulação regional com citrato foi utilizado em todos os casos avaliados. A dosagem de PCR era realizada até 1 hora antes do início da hemodiálise e medida após 96h do início do tratamento da sepse, devendo estar no mínimo 77 horas em TRSc. Para análise da depuração de PCR, coletou-se adicionalmente de 8 pacientes, amostras do circuito de hemodiálise através de pequenos *cuffs* localizados em pontos das linhas de terapia. O valor aferente, refere-se a coleta antes da entrada no filtro de hemodiálise, a concentração de PCR eferente remete ao valor na saída do capilar e a concentração do dialisato foi obtida a partir do efluente (amostra não-sanguinea). A primeira medida foi feita no início da TRSc e a segunda entre 12 e 24 horas de terapia.

A forma de mensuração da PCR foi utilizando os kits comerciais disponíveis pelo método de imunoturbidimetria (*Tina-quant CRP; Roche Diagnostics, Mannheim, Germany*). A precisão do teste foi medida por meio do coeficiente de variação inter e intra ensaio, sendo seu valor menor que 7%, sua sensibilidade de 0,1mg/dL e o limite de detecção 0,3 mg/dL. Para cálculos, as seguintes fórmulas foram utilizadas ⁽¹⁸⁾.

Concentração plasmática aferente (C_A)

Concentração plasmática eferente (C_E)

Concentração do dialisato (C_{DI})

Fluxo de sangue (FS)

Fluxo do Dialisato (F_{DI})

Fluxo do Ultrafiltrado (F_{UF})

Depuração plasmática = $2 \times C_{DI} \times F_{DI} / (C_A + C_E)$

Coefficiente Sieving = $2 \times C_{DI} \times F_{UF} / (C_A + C_E)$

Desfecho primário foi definido como a ocorrência de óbito até o sétimo dia e/ou ausência de redução do escore SOFA ≥ 2 pontos no D7 em relação ao D0. Os desfechos secundários foram a mortalidade em 7 dias, na UTI e hospitalar.

Análise estatística

A análise estatística dos dados coletados foi realizada através de estatística descritiva com cálculo da média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, frequência e percentual. Os testes estatísticos utilizados foram o teste *Qui-quadrado* e exato de Fisher, juntamente com os resíduos ajustados padronizados, e teste t de *student* ou teste de Mann-Whitney para associação entre as variáveis quantitativas e os desfechos. Para avaliar se a razão PCR apresenta associação com o desfecho primário, nós construímos um modelo de regressão logística multivariada. Para controlar potenciais fatores confundidores, nós incluímos SAPS 3, sítio de infecção e SOFA, variáveis definidas a priori por plausibilidade biológica. Curva ROC foi construída para avaliar o poder discriminatório da razão PCR para ocorrência do desfecho primário. A acurácia dessa variável foi avaliada pelo cálculo da área sob a curva ROC, além da descrição de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para o ponto de corte de 0,6 (7). Foi considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada com SPSS versão 20.0.

Resultados

Durante o período do estudo, houve 8566 internações na UTI, onde 468 pacientes com sepse foram submetidos à HDVVC na UTI. Destes, 460 foram excluídos. As características sociodemográficas e clínicas dos 60 pacientes incluídos na análise final estão descritas na tabela 1. A maioria dos pacientes era proveniente da emergência, com foco pulmonar sendo o principal sítio de infecção. As taxas de mortalidade no sétimo dia, na UTI e no hospital foram 23,3%, 66,7% e 71,7%, respectivamente. O desfecho primário ocorreu em 33 (55,0%) pacientes.

As variáveis laboratoriais no momento da inclusão do paciente, antes do início da TSR, estão descritas na tabela 2. Não houve diferença nestas variáveis com relação à ocorrência do desfecho primário.

A razão PCR no D4 foi de 0,38 (0,21 - 0,57) para os pacientes que não apresentaram o desfecho primário e de 0,41 (0,31 - 0,90) para os pacientes com o desfecho primário ($p = 0,249$) (Figura 1). A área sob a curva ROC da razão PCR para discriminar a ocorrência de desfecho primário foi 0,58 (0,44 - 0,73). A razão PCR $> 0,6$ apresentou sensibilidade de 0,27, especificidade de 0,81, valor preditivo positivo de 0,64 e valor preditivo negativo de 0,48. A razão PCR também não foi diferente quando analisamos os desfechos secundários (Tabela 3). Entre os pacientes que apresentaram resposta rápida (razão PCR $< 0,4$), a ocorrência de desfecho primário foi 50,0%. Entre os pacientes sem esta resposta, o desfecho primário ocorreu em 60,0% ($p = 0,604$).

Em análise multivariada com ajuste para SAPS 3, sítio de infecção e SOFA, a redução de PCR no D4 permaneceu sem diferença significativa entre os pacientes com e sem o desfecho primário (tabela 4). A única variável associada ao desfecho primário no modelo multivariado foi sítio de infecção pulmonar.

Em 8 pacientes nós verificamos o valor de PCR aferente, eferente e no ultrafiltrado, além de calcularmos o coeficiente de sieving e o clearance plasmático (tabela 5). Não houve diferença na concentração plasmática aferente e eferente de PCR. PCR foi detectada no ultrafiltrado de todos os pacientes.

Discussão

Nós verificamos que o uso de HDVVC em pacientes com sepse associou-se com redução dos níveis plasmáticos de PCR independente da evolução clínica dos pacientes. Além disso, verificamos a presença de PCR no ultrafiltrado de todos os pacientes, reforçando a hipótese que há difusão da PCR através da membrana utilizada na TRS contínua, limitando a interpretação clínica deste biomarcador neste grupo de pacientes.

Póvoa *et al* verificaram que a razão PCR no quarto dia de tratamento $> 0,6$ apresentava bom poder discriminatório na predição de desfecho ruim em pacientes com pneumonia associada à ventilação (7). Além disso, todos os pacientes com resposta rápida, definida como razão PCR no D4 $< 0,4$, sobreviveram. Resultados semelhantes foram encontrados em pacientes com infecção de corrente sanguínea (8) e sepse adquirida na comunidade (9). Sugeriu-se, a partir destes estudos, que a PCR poderia ser utilizada como marcador precoce de resposta da infecção ao tratamento antimicrobiano. No nosso estudo,

o ponto de corte de 0,6 da razão PCR no D4 não mostrou bom poder discriminatório e metade dos pacientes com resposta rápida apresentou desfecho ruim.

Em pacientes submetidos à terapia renal substitutiva, uma possível eliminação de biomarcadores, como PCT e PCR, poderia limitar a sua utilidade clínica. Em estudo que avaliou o clearance de PCT e de citocinas inflamatórias durante hemofiltração veno-venosa contínua verificou-se uma redução na concentração plasmática destes marcadores, reforçando a limitação da utilização de PCT em pacientes sépticos submetidos a esta terapia ⁽¹⁴⁾. Dahaba et al também demonstraram uma redução dos níveis de PCT com sessões sucessivas de hemodiálise convencional ⁽¹³⁾. No entanto, neste estudo, a hemodiálise não mostrou efeito significativo na concentração de PCR. Os autores concluíram que a PCR, ao contrário da PCT, poderia ser um marcador útil de sepse nestes pacientes. Nossos resultados mostram que a TRS contínua, ao contrário dos resultados com TRS intermitente no estudo de Dahaba et al ⁽¹³⁾, altera a concentração plasmática de PCR. É esperado que o coeficiente de sieving seja maior para PCT (peso molecular 13 kDa) do que para PCR (peso molecular 25 kDa). Nós verificamos um coeficiente de sieving para PCR de 0,008, cerca de 10 vezes menor do que o da PCT ⁽¹⁴⁾. No entanto, verificamos PCR no ultrafiltrado de todos os pacientes. Provavelmente a TRS contínua, mesmo com este clearance baixo, reduz significativamente a concentração plasmática de PCR ao longo dos dias (no nosso estudo, os pacientes deveriam ficar pelo menos 80% do tempo com TSR contínua nas primeiras 96 horas de tratamento).

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Trata-se de um estudo de centro único com um pequeno número de pacientes incluídos, o que limita a generalização dos resultados. Além disso, o número de pacientes nos quais foi feita a mensuração da PCR em plasma aferente, plasma eferente e ultrafiltrado também foi pequeno. Por fim, os resultados referem-se à hemodiálise veno-venosa contínua com capilares de polisulfona de alto fluxo, com diâmetro interno de 200 micrometros e espessura capilar de 40 micrometros com dose de diálise média de aproximadamente 30ml/kg. Não sabemos se a conclusão do estudo se aplica a doses diferentes, outros tipos de membrana e a outros métodos de terapia renal substitutiva contínua.

Conclusão:

Nós verificamos uma redução dos níveis plasmáticos de PCR em pacientes sépticos submetidos à TRS contínua independente da evolução clínica, além de verificar a presença de PCR no ultrafiltrado de todos estes pacientes. Estes achados devem ser levados em consideração se a PCR for utilizada como marcador prognóstico nos pacientes sépticos submetidos a esta terapia.

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas

	Sem desfecho primário (n = 27)	Com desfecho primário (n = 33)	p
Sexo, masculino, n (%)	17 (63,0)	21 (63,6)	1,000
Idade, anos, média ± DP	60,4 ± 15,2	58,3 ± 15,3	0,586
SAPS 3, média ± DP	79,6 ± 11,5	80,5 ± 18,1	0,823
SOFA na inclusão, média ± DP	12,9 ± 2,2	11,7 ± 3,1	0,085
Procedência, n (%)			0,322
Emergência	19 (70,4)	16 (48,5)	
Enfermaria	6 (22,2)	12 (36,4)	
Bloco cirúrgico	1 (3,7)	4 (12,1)	
Outro hospital	1 (3,7)	1 (3,7)	
Origem da infecção, n (%)			0,457
Comunitária	14 (51,9)	19 (57,6)	
Nosocomial	10 (37,0)	13 (39,4)	
Healthcare	3 (11,1)	1 (3,0)	
Sítio, n (%)			0,005
Pulmonar	10 (37,0)	22 (66,7)	
Abdominal	6 (22,2)	6 (18,2)	
Pele	3 (11,1)	3 (9,1)	
Cateter	5 (18,5)	2 (6,1)	
Outros	3 (11,1)	0	
Ventilação mecânica na inclusão, n (%)	25 (92,6)	33 (100,0)	0,198
Dose de noradrenalina, mcg/kg/min, mediana (IIQ)	0,30 (0,15 - 0,40)	0,21 (0,10 - 0,43)	0,257
Dose de diálise, ml/kg, média ± DP	30,7 ± 6,7	32,3 ± 7,7	0,420
Óbito no sétimo dia, n (%)	0	14 (42,4)	< 0,001
Óbito na UTI, n (%)	12 (44,4)	28 (84,8)	0,002
Óbito no hospital, n (%)	14 (51,9)	29 (87,9)	0,003

Tabela 2. Variáveis laboratoriais

	Sem desfecho primário (n = 27)	Com desfecho primário (n = 33)	p
Creatinina, mg/dL, mediana (IIQ)	4,0 (2,9 - 8,0)	3,8 (3,2 - 6,1)	0,683
Ureia, mg/dL, mediana (IIQ)	136,0 (95,0 - 174,0)	139,0 (97,0 - 201,5)	0,988
Potássio, mmol/L, média ± DP	5,0 ± 1,3	5,2 ± 1,0	0,430
Sódio, mmol/L, média ± DP	138,9 ± 4,9	137,9 ± 7,3	0,545
SBE, mmol/L, média ± DP	-11,6 ± 5,4	-8,8 ± 6,2	0,073
pH	7,22 ± 0,12	7,21 ± 0,15	0,673
Lactato, mmol/L, mediana (IIQ)	2,4 (1,0 - 4,1)	2,3 (1,4 - 5,3)	0,812
PCR na inclusão, mg/dL, mediana (IIQ)	239,9 (192,5 - 340,7)	258,6 (163,4 - 365,7)	0,818
Leucócitos, cels/mm ³ , x10 ³ , mediana (IIQ)	14,8 (10,2 - 22,9)	16,5 (9,3 - 24,1)	0,970

Tabela 3. Porcentagem de redução de PCR no D4 em relação aos desfechos secundários

	Razão PCR	p
Óbito no D7		0,235
Sim	0,41 (0,35 – 0,65)	
Não	0,37 (0,22 – 0,60)	
Óbito na UTI		0,471
Sim	0,40 (0,30 – 0,64)	
Não	0,35 (0,23 – 0,57)	
Óbito no hospital		0,455
Sim	0,41 (0,30 – 0,57)	
Não	0,34 (0,22 – 0,62)	

Tabela 4. Análise multivariada para desfecho primário

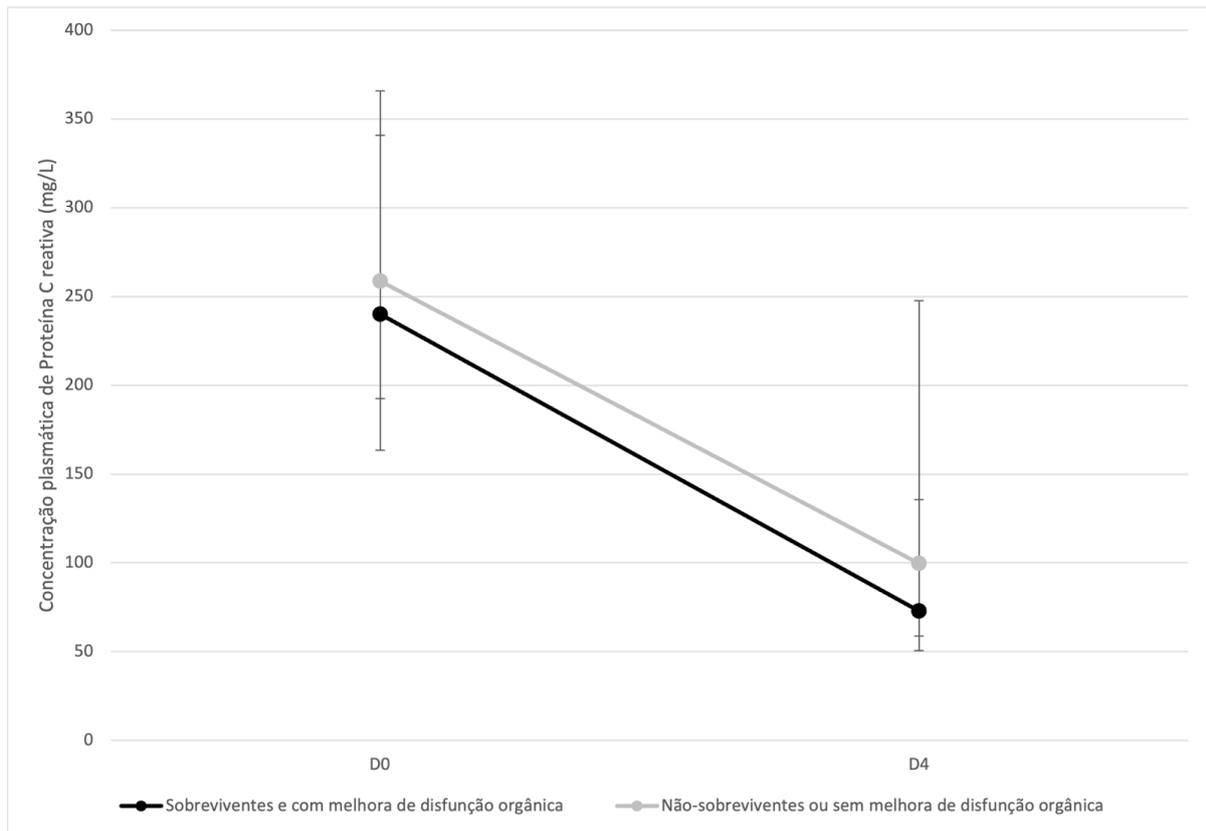
Variáveis	OR	IC 95%	p
SAPS 3	1,001	0,962 - 1,041	0,976
Sítio pulmonar	4,098	1,274 - 13,185	0,018
SOFA	0,877	0,704 - 1,094	0,245
Razão PCR	4,481	0,745 - 26,943	0,101

Tabela 5. Concentrações de PCR, coeficiente de sieving e clearance plasmático

Variáveis	
Tempo 0h	
PCR aferente ^a	259,4 ± 175,1
PCR eferente	260,9 ± 175,7
PCR ultrafiltrado	0,05 (0,01 - 0,10)
Tempo 12h	
PCR aferente ^a	248,2 ± 175,9
PCR eferente	270,8 ± 212,2
PCR ultrafiltrado	0,04 (0,02 - 0,08)
Coeficiente de sieving	0,008 (0,0003 - 0,003)
Clearance plasmático	0,020 ± 0,028

^a p > 0,05 PCR aferente em comparação com PCR eferente

Figura 1. Concentração plasmática de PCR no D0 e D4 entre pacientes com e sem o desfecho primário



Referências

1. Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, et al.: Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1371–1375
2. Vidaur L, Gualis B, Rodriguez A, et al.: Clinical resolution in patients with suspicion of ventilator-associated pneumonia: a cohort study comparing patients with and without acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005; 33:1248–1253
3. Nobre V, Harbarth S, Graf J-D, et al.: Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:498–505
4. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, et al.: Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:463–474
5. Nora D, Salluh J, Martin-Loeches I, et al.: Biomarker-guided antibiotic therapy-strengths and limitations. *Ann Transl Med* 2017; 5:208
6. Borges I, Carneiro R, Bergo R, et al.: Duration of antibiotic therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial of a clinical and C-reactive protein-based protocol versus an evidence-based best practice strategy without biomarkers. *Crit Care* 2020; 24:281
7. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, et al.: C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J* 2005; 25:804–812
8. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, et al.: Pilot study evaluating C-reactive protein levels in the assessment of response to treatment of severe bloodstream infection. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1855–1857
9. Póvoa P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH, et al.: C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective

observational study. *Crit Care* 2011; 15:R169

10. Honoré PM, Jacobs R, De Waele E, et al.: Biomarkers of inflammation during continuous renal replacement therapy: sensors, players, or targets? A reply to the letter by Villa et al. *Blood Purif* 2014; 38:102–103
11. Honore PM, Jacobs R, Hendrickx I, et al.: “Biomarking” infection during continuous renal replacement therapy: still relevant? *Crit Care* 2015; 19:232
12. Villa G, Di Maggio P, De Gaudio AR: Is procalcitonin reduction indicative of immunomodulation in septic patients treated with hemodialysis with high cutoff membrane? *Blood Purif* 2014; 38:100–101
13. Dahaba AA, Rehak PH, List WF: Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intensive Care Med* 2003; 29:579–583
14. Dahaba AA, Elawady GA, Rehak PH, et al.: Procalcitonin and proinflammatory cytokine clearance during continuous venovenous haemofiltration in septic patients. *Anaesth Intensive Care* 2002; 30:269–274
15. Meisner M, Hüttemann E, Lohs T, et al.: Plasma concentrations and clearance of procalcitonin during continuous veno-venous hemofiltration in septic patients. *Shock* 2001; 15:171–175
16. Meisner M, Hüttemann E, Lohs T, et al.: Elimination of procalcitonin and plasma concentrations during continuous veno-venous haemodiafiltration in septic patients. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17:665–671
17. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al.: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801–810
18. John A. Kellum, Rinaldo Bellomo, Claudio Ronco. Continuous Renal Replacement Therapy. 2^a Ed. Oxford University Press 2016. ISBN 978–0–19–022553–7.

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de heterogênea em seu desenvolvimento e comportamento, a sepse é uma síndrome de abrangência mundial e de evolução e prognóstico distintos conforme o país. No Brasil, a mortalidade por sepse é expressivamente maior que em outros países, inclusive de características e desenvolvimento semelhantes, excedendo 50%. Agrava-se ainda, a diferença entre setor público e privado com um pior prognóstico naqueles pacientes vinculados ao SUS. Assim, mesmo com informação e protocolos de diagnósticos e tratamentos estamos longe de mudar esse cenário.

O diagnóstico segue um desafio, com critérios pautados em disfunções orgânicas associado a infecção, onde a ausência de sinais inflamatórios não afasta a presença de sepse. Talvez reavaliar a presença de sinais de SIRS seja importante, pois pacientes sem febre, mesmo com disfunção orgânica, tem um excesso de mortalidade associado, associado ao atraso diagnóstico e terapêutico. O SSC pauta o tratamento precoce, com antibiótico na primeira hora e pacote de medidas em 3 horas, com coleta de culturas e internação em UTI. Mesmo assim, as disfunções orgânicas podem persistir ou até se desenvolver, necessitando de suportes avançados, como ventilação mecânica, droga vasoativa e hemodiálise.

Acompanhar e monitorar a resposta terapêutica é essencial, sendo a PCR o marcador inflamatório mais utilizado, independente do foco infeccioso, das comorbidades, do grau de imunossupressão e disfunções ou suportes agregados ao tratamento. Variações em seu valor se associam com resposta ou não a terapêutica, pautando atitudes clínicas conforme o direcionamento de suas sucessivas dosagens. Uma queda a partir de 25% em seu valor inicial se associa com melhor evolução clínica e mortalidade, assim como a queda lenta ou a elevação tem prognósticos piores.

A insuficiência renal não muda a avaliação da curva de PCR nem a presença de hemodiálise convencional. Porém, as TRSc, com filtros de alta permeabilidade estão mudando esse cenário. Remove ativamente proteínas de baixo e médio peso moleculares como PCR e interleucinas. Da mesma forma, pelo peso molecular baixo, também pode

remover PCR. Mas, normalmente, isso não é considerado na avaliação clínica da curva da PCR para prever resposta ou não ao tratamento da infecção.

Por isso, medimos a PCR no início da infecção e no quarto dia de tratamento da sepse em pacientes com HDVVC e relacionamos o deltaPCR com o status da infecção no sétimo dia de acompanhamento. A variação da PCR em todos os cenários foi de mais de 40% no D4, o que segundo estudos prévios estaria associado com melhores desfechos e resposta favorável ao tratamento da infecção. Assim, mesmo quando paciente tem ou não evolução favorável (queda de mais de 2 pontos de SOFA em pacientes vivos no D7), a PCR apresentou queda compatível com resposta ao tratamento, não conseguindo, dessa forma, prever resposta ao tratamento da infecção nos pacientes com sepse submetidos a TRS contínua. Adicionalmente, calculamos a depuração de PCR no dialisato, que foi elevado em todos os cenários, com presença de PCR no líquido de dialisato.

Portanto, é necessária uma maior cautela na interpretação clínica do deltaPCR nesse cenário, reavaliando além da curva deste marcador, os escores de disfunção orgânica associados a sepse. Mais estudos clínicos e experimentais são necessários para confirmar esses achados.