

Flávia Ribeiro Machado¹, Luciana Coelho Sanches¹, Luciano César Pontes Azevedo², Milena Brunialti³, Dayse Lourenço⁴, Maria Aparecida Noguti⁴, Reinaldo Salomão³

Associação entre a evolução da disfunção orgânica e as concentrações de citocinas na fase inicial do choque séptico

Association between organ dysfunction and cytokine concentrations during the early phases of septic shock

1. Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil.

2. Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Emergências Clínicas, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

3. Disciplina de Infectologia, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil.

4. Disciplina de Hematologia, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Analisar o comportamento das disfunções orgânicas e sua correlação com a resposta inflamatória, avaliada pelas concentrações basais de citocinas e pela evolução dessas concentrações, na fase precoce do choque séptico.

Métodos: Foram avaliados pacientes com idade acima de 18 anos e diagnóstico de choque séptico com menos de 48 horas de início das disfunções orgânicas. Foram mensuradas interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), interleucina 10 (IL-10) e proteína C reativa na inclusão e após 24 horas, sendo calculado o delta desses valores. A evolução das disfunções orgânicas foi avaliada através do escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) na admissão e após 24 horas para determinação do delta SOFA, posteriormente categorizado como piora ou melhora. Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão ou mediana (percentil 25%-75%). Consideraram-se significativos resultados com valor descritivo de p

menor que 0,05.

Resultados: Foram incluídos 41 pacientes com mediana do SOFA de 8,0(6,5-10,0) e 8,0(6,0-10,0) na admissão (T0) e após 24 horas (T1). Piora, melhora ou ausência de alteração do SOFA foram encontradas respectivamente em 11 (Grupo 1), 17 (Grupo 2) e 13 pacientes (Grupo 3). No grupo 1 os valores basais de IL-6, IL-8 e IL-10 foram mais elevados. No Grupo 1 houve aumento significativo de IL-8 após 24 horas. A variação do SOFA após 24 horas mostrou correlação significativa, embora fraca, com as concentrações basais de IL-6 e IL-8.

Conclusão: As concentrações basais mais elevadas de IL-6, IL-8 e IL-10 associam-se a evolução desfavorável da disfunção orgânica. A elevação das concentrações de IL-8 nas primeiras 24 horas mostrou-se correlacionada a piora dessa disfunção.

Descritores: Choque séptico; Insuficiência de múltiplos órgãos/etiologia; Síndrome de resposta inflamatória sistêmica; Citocinas

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 2 de Novembro de 2011
Aceito em 6 de Dezembro de 2011

Autor correspondente:

Flavia Ribeiro Machado
Rua Napoleão de Barros, 715 - 5º andar
CEP: 04024-900 - São Paulo (SP), Brasil.
Fone: (11) 5576-4069
Fax: (11) 5576-4069
E-mail: fmachado.dcir@epm.br

INTRODUÇÃO

Sepsis se caracteriza pela ativação de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias.⁽¹⁾ Uma vez iniciada a resposta inflamatória, as citocinas ativam diversos mecanismos como recrutamento de células inflamatórias, ativação das células endoteliais, vasodilatação, aumento de permeabilidade capilar, trombose da microcirculação, aumento da produção de radicais livres, exacerbação de apoptose e comprometimento da função mitocondrial, com consequente hipoxia citopática.^(2,3) Todos esses fatores podem contribuir para redução na oferta ou no consumo de oxigênio, com consequente gênese ou agravamento das disfunções orgânicas. A resposta anti-inflamatória concomitante, por seu turno, é necessária para o retorno da homeostase. Assim, citocinas com ações anti-inflamatórias também tem seu papel na história natural da doença.

Diversos trabalhos procuraram determinar as concentrações plasmáticas de citocinas, tanto anti como pro-inflamatórias na sepse.⁽⁴⁻⁸⁾ Além disso, outros pesquisadores procuraram correlacionar essas concentrações com o prognóstico dos pacientes, notadamente mortalidade. Assim, na fase inicial da sepse, as concentrações de IL-6, IL-8, IL-10 ou TNF- α mostraram-se mais elevados em não sobreviventes quando comparados a sobreviventes.^(8,9) Bozza et al. mostraram que as concentrações de citocinas tinham boa acurácia em prever mortalidade nas primeiras 48 horas (IL-6 e IL-8) ou mortalidade aos 28 dias (IL-8).⁽¹⁰⁾

Além dessa clara implicação em termos de mortalidade, outros estudos procuraram correlacionar as concentrações basais desses mediadores com o estágio da sepse⁽⁹⁾ ou a intensidade da disfunção orgânica, avaliada tanto pelo escore *Multiple Organ Dysfunction Score* (MODS)⁽¹¹⁾ como *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA).^(10,12) Entretanto, a evolução dinâmica dessas concentrações basais e sua correlação com evolução da disfunção continuam ainda não claramente estabelecidas.^(9,10,13) Diversos estudos têm mostrado que a evolução das disfunções orgânicas após o primeiro dia de tratamento é um dos determinantes de desfecho.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ A análise da associação entre essa evolução e as concentrações de citocinas pode contribuir para o melhor entendimento da doença. Assim, esse estudo procurou analisar o comportamento das disfunções orgânicas e sua correlação com a resposta inflamatória, avaliada pelas concentrações basais de citocinas bem como a evolução desses marcadores, na fase precoce do choque séptico.

MÉTODOS

Foram avaliados pacientes com choque séptico internados na Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da Universidade Federal de São Paulo no período de fevereiro de 2007 até agosto de 2009. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e todos os pacientes ou seus representantes legais assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Essa casuística foi originariamente incluída em estudo visando avaliar a associação entre alteração da coagulação e hiperglicemia na sepse. Assim, os critérios de inclusão e exclusão adequavam-se a aquele estudo, a saber: pacientes maiores de 18 anos, diagnóstico de choque séptico com menos de 48 horas de início das disfunções orgânicas e assinatura de TCLE. Choque séptico foi definido de acordo com os critérios da conferência de consenso de 1992.⁽¹⁷⁾ Foram excluídos pacientes sabidamente diabéticos, em uso de heparina em dose plena, anticoagulantes orais, trombolíticos ou proteína C ativada, transfusão de plaquetas ou de plasma há menos de sete dias, administração de insulina no momento da inclusão,

sepse prévia há menos de 30 dias, coagulopatia não relacionada à sepse e níveis intermediários de glicemia (entre 150 mg/dL e 200 mg/dL).

No momento da inclusão, todos os pacientes foram submetidos à coleta de sangue através do cateter arterial para mensuração de marcadores inflamatórios, a saber: interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), interleucina 10 (IL-10) e proteína C reativa (PCR). Após 24 horas, novas amostras foram colhidas para mensuração dos mesmos marcadores. As amostras de sangue eram conservadas em caixa de isopor com gelo durante o transporte imediato até o laboratório de imunologia, onde eram processadas e armazenadas em freezer a -80°C para posterior dosagem. Todas as interleucinas foram dosadas através do método de ELISA (BD Bioscience), utilizando-se anticorpos específicos. A proteína C reativa ultrasensível foi feita por turbidimetria (Roche).

Foram coletados dados demográficos dos pacientes avaliados no estudo, bem como dados do processo infeccioso e da gravidade através dos escores *Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation* (APACHE)⁽¹⁸⁾ e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA).⁽¹⁹⁾ A evolução das disfunções orgânicas foi avaliada através do escore SOFA, repetido após 24 horas para determinação do delta SOFA (SOFAD1 - SOFAD0). A variável delta SOFA foi posteriormente categorizada. Foi considerado como piora ou melhora as variações maiores ou menores do que um ponto, respectivamente, com base em estudos anteriores que mostraram associação entre esse grau de oscilação e desfechos clínicos.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

Os valores encontrados para as diferentes citocinas e PCR foram transformados em deltas, expressos pela razão dos valores de T1 pelos valores de T0, multiplicados por 100, a fim de expressar as variações em percentuais ($\text{Delta\%} = (D1/D0) \times 100$). Como todas essas variáveis tinham desvio padrão de suas médias maior que 40%, os deltas foram calculados também pela subtração dos valores de T1 e T0 ($\text{Deltasub} = D1 - D0$). Além disso, os valores encontrados para as diferentes citocinas foram expressos em escala logarítmica, sendo também calculado o delta desses valores através de subtração simples.

Análise estatística

Os resultados das variáveis contínuas foram expressos em média \pm desvio padrão ou mediana (percentil 25%-75%), de acordo com sua distribuição. A normalidade da distribuição foi avaliada através do teste de Kolmogorov-Smirnov e a homogeneidade da variância pelo teste de Bartlett. Os valores das citocinas e PCR nos diferentes perfis categorizados de DeltaSOFA foram comparados utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis, tanto em seu número real como através de transformação logarítmica, seguido pelo teste de Dunn.

As possíveis associações entre deltaSOFA e os valores ba-

sais e deltas das diferentes citocinas e PCR foram avaliadas através do teste de correlação de Spearman e os resultados expressos pelo valor de *r*. Foram também analisadas possíveis associações com algumas variáveis relacionadas à gravidade, como escore APACHE II, lactato de admissão e número de disfunções orgânicas.

Os programas estatísticos utilizados foram Epi info versão 3.5.1 e SPSS versão 17.0. Consideraram-se significativos resultados com valor descritivo de *p* menor que 0,05.

RESULTADOS

Foram incluídos 41 pacientes. Entre os pacientes incluídos, 65,9% eram do sexo masculino com média de idade de 61,5 ±18,0 anos. As principais categorias de internação foram condições clínicas relacionadas à infecção (51,2%), seguidas de cirurgia de urgência (29,3%) e de cirurgia eletiva (19,5%). A maioria dos pacientes apresentava alguma comorbidade (63,4%). Os focos de infecção mais frequentes foram pulmonar (68,3%) e abdominal (22,0%), seguidos por infecção do trato urinário (7,3%) e de corrente sanguínea (2,4%). A infecção hospitalar foi mais frequente (63,4%) do que infecção comunitária (36,6%). A mediana do escore APACHE II foi de 14,0 (10,0-23,5). Com relação ao número de disfunções orgânicas, a maioria dos pacientes apresentava três ou mais disfunções orgânicas (85,3%). A mortalidade global foi de 61%.

As características demográficas estão disponíveis na tabela 1.

No momento da admissão, a mediana do escore SOFA foi de 8,0(6,5 -10,0), com valores semelhantes no T1 - 8,0(6,0-10,0). Onze pacientes (26,8%, Grupo 1) apresentavam piora das disfunções orgânicas [deltaSOFA: 1,0(1,0-2,0)]. Já em 17 pacientes (41,5%, Grupo 2) houve melhora das disfunções [deltaSOFA: -1,0 (-2,0 - -1,0)] enquanto 13 pacientes (31,7%, Grupo 3) não mostraram alterações. Com isso, a mediana do deltaSOFA foi de 0,0(-1,0 - 1,0).

Quando a variação do SOFA foi categorizada, observou-se diferença significativa entre os grupos em relação aos valores basais de IL-6, IL-8 e IL-10. Os pacientes com piora do SOFA mostravam concentrações iniciais mais elevadas no momento da inclusão em relação aos pacientes que melhoraram e também em relação àqueles que não alteraram seu grau de disfunção. Os pacientes que apresentaram piora do SOFA tiveram aumento significativo de suas concentrações de IL-8 após 24 horas. Não houve nenhuma outra diferença significativa entre os grupos no tocante a evolução das concentrações de citocinas nas primeiras 24 horas, nem quando analisadas de acordo com escala logarítmica (Tabela 2).

Quando o SOFA inicial bem como sua variação após 24 horas foi avaliada enquanto variável contínua (Tabela 3), pode-se observar correlação significativa, embora fraca, entre a variação do SOFA e os concentrações basais de IL-6 (Figura 1) e IL-8 (Figura 2).

Tabela 1 - Dados demográficos e características do processo infeccioso de acordo com a variação do SOFA entre a admissão e o primeiro dia de evolução

Variável	Grupo 1 (N=11)	Grupo 2 (N=17)	Grupo 3 (N=13)	Valor de <i>p</i>
Idade	58,0 (51,0-69,0)	66,0 (53,5-76,5)	57,0 (33,0-85,0)	0,725
Gênero				
Masculino	6 (54,5)	14 (82,4)	7 (53,8)	0,157
Feminino	5 (45,5)	3 (17,6)	6 (46,2)	
APACHE II	12,0 (9,0-18,0)	14,0 (11,8-26,0)	14,0 (10,0-22,5)	0,545
SOFA				
T0	7,0 (6,0-8,0)	8,0 (6,5-11,0)	8,0 (8,0-10,0)	0,122
T1	8,0 (7,0-10,0)	6,0 (5,0-9,0)	8,0 (8,0-10,0)	0,131
Lactato T0 (mg/dL)	19,0 (12,0-30,0)	15,8 (12,4-24,0)	13,6 (8,6-23,8)	0,415
Delta SOFA	1,0 (1,0-2,0)	-1,0 (-2,0 - -1,0)	0,0	0,000
Origem				
Enfermarias	5 (45,5)	3 (17,6)	4 (30,8)	0,627
Pronto socorro	3 (27,3)	7 (41,2)	5 (38,5)	
Centro cirúrgico	3 (27,3)	7 (41,2)	4 (30,8)	
Categoria de admissão				
Clínico infectado	4 (36,4)	8 (47,1)	9 (69,2)	0,098
Cirúrgico urgência	3 (27,3)	5 (29,4)	4 (30,8)	
Cirúrgico eletivo	4 (36,4)	4 (23,5)	0 (0,0)	

Continua...

Tabela 1 - Continuação

Variável	Grupo 1 (N=11)	Grupo 2 (N=17)	Grupo 3 (N=13)	Valor de p
Comorbidades				
Presentes	6 (54,5)	13 (76,5)	7 (53,8)	0,333
Ausentes	5 (45,5)	4 (23,5)	6 (46,2)	
Tipo infecção				
Comunitária	4 (36,4)	7 (41,2)	4 (30,8)	0,841
Hospitalar	7 (63,6)	10 (58,8)	9 (69,2)	
Foco				
Pulmonar	5 (45,5)	12 (70,6)	11 (84,6)	0,260
Intra-abdominal	4 (36,4)	3 (17,6)	2 (15,4)	
Urinário	1 (9,1)	2 (11,8)	0 (0,0)	
Corrente sanguínea	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Disfunções orgânicas	4,0 (3,0-4,0)	4,0 (3,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	0,155
>3 disfunções	10 (90,9)	16 (94,1)	8 (61,5)	0,054
Mortalidade	7 (63,6)	10 (58,8)	8 (61,5)	0,967

APACHE - *Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; UTI - unidade de terapia intensiva; T0 - valor correspondente ao momento da inclusão; T1 - valor após 24 horas. Grupo 1 - piora do SOFA; Grupo 2 - melhora do SOFA; Grupo 3 - SOFA inalterado. Delta SOFA refere-se ao valor do SOFA do T1 menos o valor do SOFA do T0. Resultados expressos em mediana (percentil 25-75%), média \pm desvio padrão ou número (%).

Tabela 2 - Parâmetros inflamatórios segundo o perfil de evolução das disfunções orgânicas

Variável	Grupo 1 (N=11)	Grupo 2 (N=17)	Grupo 3 (N=13)	Valor de p
IL-6				
D0	4120,0 (243,7-9321,0)	340,0 (127,7-1178,0)	927,0 (42,7-2047,5)	0,049
D0 log	3,61 (2,38-3,96)	2,53 (2,13-3,12)	3,10 (1,87-3,33)	0,075
Delta%	4,5 (3,0-39,2)	43,3 (14,9-92,0)	38,8 (6,6-106,1)	0,203
Deltalog%	66,09 (57,8-88,6)	84,8 (71,3-98,8)	87,37 (60,6-101,4)	0,372
Deltasub	-3935,0 (-9068,1- -144,2)	-63,7 (-455,95—4,35)	-268,9 (-1270,0-3,6)	0,097
IL-8				
D0	362,1 (280,7-904,1)	109,8 (66,6-333,3)	102,9 (51,0-265,3)	0,001**,††
D0 log	2,55 (2,44-2,95)	2,04 (1,81-2,51)	2,01 (1,63-2,41)	0,001**,††
Delta%	46,5 (38,0-76,5)	65,6 (49,8-195,9)	90,5 (42,7-101,9)	0,094
Deltalog%	86,2 (83,8-95,1)	90,8 (84,2-98,0)	97,7 (84,2-100,4)	0,279
Deltasub	-192,7 (-321,9 - -126,0)	-31,0 (-169,5- 3,95)	-5,9 (-99,0 - 2,5)	0,015*
IL-10				
D0	160,1 (61,7-295,0)	63,4 (33,6-123,4)	33,0 (18,0-74,35)	0,010**
D0 log	2,20 (1,79-2,47)	1,80 (1,52-2,09)	1,54 (1,29-1,91)	0,019**
Delta%	54,7 (26,8-78,9)	60,0 (39,3-89,3)	80,4(17,8-143,7)	0,586
Deltalog%	88,9 (74,6-94,3)	85,5 (79,5-96,9)	94,1 (60,3-110,3)	0,786
Deltasub	-48,6 (-107,7—13,0)	-18,0 (-73,7- -1,7)	-2,3 (-60,8- 12,6)	0,132
PCR				
D0	175,8 (129,4-247,1)	136,5 (19,8-183,4)	157,0 (55,3-211,4)	0,171
Delta%	96,4 (71,7(140,6)	99,7 (66,6-129,3)	82,1 (63,6-91,0)	0,103
Deltasub	-4,6 (-40,1 - 72,4)	-0,05 (-9,51- 27,0)	-18,4 (-61,5 - -4,6)	0,077

IL-6 – interleucina 6; IL-8 – interleucina 8; IL-10 – interleucina 10; PCR – proteína C reativa. Grupo 1 - piora do SOFA; Grupo 2 - melhora do SOFA; Grupo 3 - SOFA inalterado. Delta% refere-se ao valor da variável do T1 dividido pelo valor da mesma variável em T0 (x 100). Deltalog% refere-se ao valor do logaritmo da variável do T1 dividido pelo valor do logaritmo da mesma variável em T0 (x 100). Deltasub refere-se ao valor da variável do T1 menos o valor da mesma variável em T0. Resultados expressos em mediana (percentil 25-75%). Dunn post-test - * p< 0.05 Grupo 1 vs Grupo 2; ** p< 0.01 Grupo 1 vs Grupo 2; † p< 0.05 Grupo 2 vs Grupo 3; †† p< 0.05 Grupo 2 vs Grupo 3.

Tabela 3 - Correlações entre variáveis inflamatórias e disfunção orgânica

Variável	SOFA D0		Delta SOFAsub		Delta SOFA %	
	r	Valor de p	r	Valor de p	r	Valor de p
IL-6						
D0	0,017	0,915	0,297	0,059	0,329	0,036
D0 log	-0,102	0,536	0,302	0,062	0,328	0,041
Delta%	0,144	0,387	-0,258	0,119	-0,263	0,110
Deltalog%	0,062	0,712	-0,193	0,245	-0,202	0,223
Deltasub	0,037	0,817	-0,292	0,064	-0,322	0,040
IL-8						
D0	-0,078	0,627	0,373	0,016	0,394	0,011
D0 log	-0,078	0,627	0,373	0,016	0,394	0,011
Delta%	-0,065	0,685	-0,227	0,153	-0,258	0,103
Deltalog%	-0,048	0,766	-0,086	0,595	-0,101	0,529
Deltasub	-0,041	0,797	-0,264	0,095	-0,288	0,068
IL-10						
D0	0,027	0,865	0,113	0,481	0,143	0,374
D0 log	0,065	0,689	0,126	0,438	0,158	0,332
Delta%	-0,180	0,265	-0,011	0,949	-0,056	0,732
Deltalog%	-0,120	0,461	-0,007	0,967	-0,043	0,791
Deltasub	-0,170	0,287	-0,052	0,747	-0,081	0,614
PCR						
D0	0,177	0,269	0,218	0,172	0,234	0,141
Delta%	0,245	0,123	-0,053	0,742	-0,014	0,932
Deltasub	0,268	0,090	-0,120	0,454	-0,077	0,634

IL-6 – interleucina 6; IL-8 – interleucina 8; IL-10 – interleucina 10; PCR – proteína C reativa; SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment*. Delta% refere-se ao valor da variável do T1 dividido pelo valor da mesma variável em T0 (x 100). Deltalog% refere-se ao valor do logaritmo da variável do T1 dividido pelo valor do logaritmo da mesma variável em T0 (x 100). Deltasub refere-se ao valor da variável do T1 menos o valor da mesma variável em T0. Resultados expressos em mediana (percentil 25-75%).

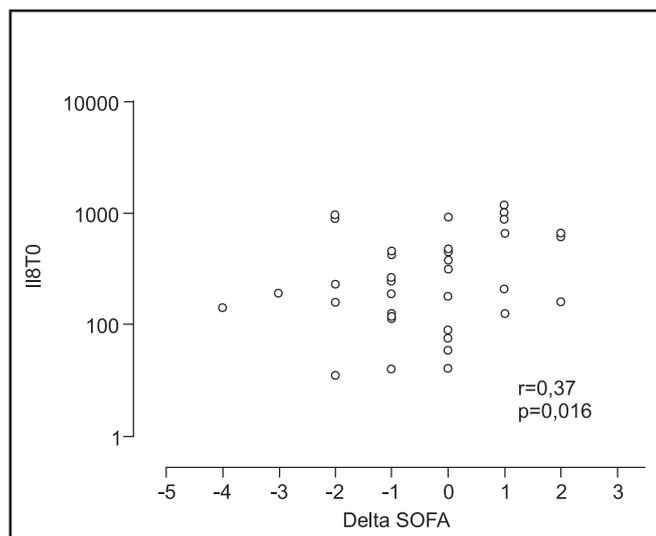


Figura 1 - Valores de interleucina 6 (IL-6) no momento basal e sua correlação com o delta SOFA nas primeiras 24 horas. Teste de Spearman.

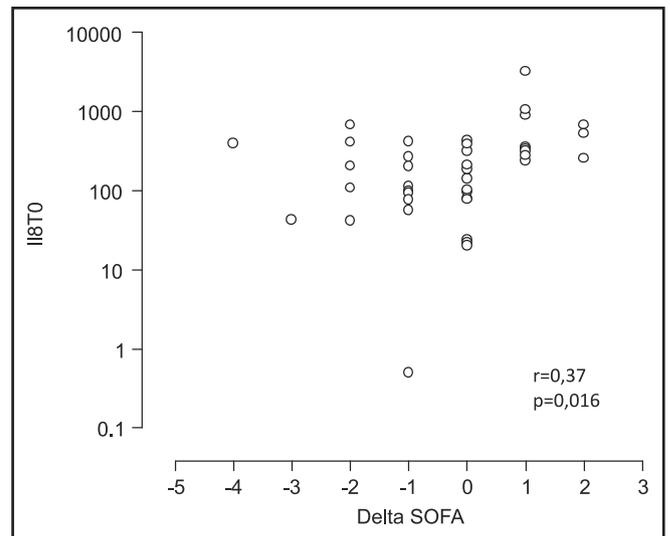


Figura 2 - Valores de interleucina 8 (IL-8) no momento basal e sua correlação com o delta SOFA nas primeiras 24 horas. Teste de Spearman.

DISCUSSÃO

Nesse estudo foi possível demonstrar que as concentrações basais mais elevadas de IL-6, IL-8 e IL-10 associam-se à evolução desfavorável das disfunções orgânicas, quando avaliadas pelo escore SOFA. Além disso, a elevação das concentrações de IL-8 nas 24 horas que se seguiram a inclusão associou-se a piora desse escore nesse intervalo de tempo. No tocante à elevação das concentrações basais de IL-6 observou-se correlação significativa, embora fraca, entre os mesmos e a piora do SOFA.

Pode-se observar que a casuística analisada era composta de pacientes graves, com mediana de idade, escore SOFA e número de disfunções orgânicas elevados no início do quadro. A maioria dos pacientes apresentava mais de 3 disfunções orgânicas e a mortalidade foi elevada. Nessa população, nenhuma das variáveis demográficas ou características do evento séptico se mostrou associada a intensidade ou evolução das disfunções quando analisadas pelo escore SOFA. Ao contrário, as concentrações basais de citocinas (IL-6, IL-8 e IL-10) mostraram-se associadas com a evolução e intensidade da disfunção, sugerindo a relevância dessas variáveis como marcadores de gravidade.

Essa associação entre concentrações basais de citocinas e a gravidade da disfunção orgânica já havia sido anteriormente demonstrada. Kellum mostrou que pacientes com pneumonia comunitária que não desenvolviam sepse tinham concentrações de IL-6, IL-10 e TNF- α mais baixos do que aqueles que evoluíam com resposta inflamatória e disfunção.⁽⁹⁾ Obberholzer et al. mostraram correlação significativa, embora fraca, entre concentrações basais de IL-6, IL-10 e TNF- α e a intensidade de disfunção orgânica, avaliada pelo escore MODS.⁽¹¹⁾ Bozza et al. identificaram que as concentrações de IL-8 apresentavam a melhor correlação com a gravidade da disfunção orgânica medida através do SOFA do primeiro dia do diagnóstico de sepse grave ou choque.⁽¹⁰⁾ Livaditi mostrou que as concentrações de IL-6, IL-8, IL-10 nas primeiras 24 horas do diagnóstico de sepse diferiam significativamente de acordo com a intensidade da disfunção orgânica avaliada pelo escore SOFA,⁽¹²⁾ resultado semelhante ao relatado por outros autores.⁽²⁰⁾

Entretanto, em nosso estudo observamos também associação entre as concentrações basais e a piora do escore SOFA num curto intervalo de tempo (24 horas). Os estudos analisando a evolução da disfunção através da variação do SOFA ou outro escore de gravidade no decorrer do tempo são escassos e com resultados inconsistentes.^(21,22) Uma das limitações é a mensuração inadequada, pela meia vida curta dessas moléculas bem como a existência de seus inibidores no plasma.

Kellum et al. mostram redução de IL-6, IL-10 e TNF- α já a partir do segundo dia, embora permanecessem ainda elevadas durante a primeira semana de doença.⁽⁹⁾ Entretanto, a possível correlação entre essa redução em 24 horas e a evolução a curto prazo das disfunções orgânicas não foi avaliada nesse estudo. Nguyen et al. demonstraram que a redução das concentrações de IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- α estava associada diretamente à capacidade de clareamento do lactato, embora não tenha sido feita correlação entre essas citocinas e a evolução das demais disfunções.⁽¹³⁾ Bozza et al. identificaram que as concentrações basais de IL-6 e IL-8 eram preditores da piora da disfunção no terceiro dia, ou seja, do delta entre o SOFA desse dia e da admissão.⁽¹⁰⁾ Entretanto, em nosso estudo pudemos observar que essa associação se dá de forma ainda mais precoce, com o delta do SOFA já entre o segundo e o primeiro dia.

É interessante notar que tanto citocinas classicamente descritas como pro-inflamatórias (IL-6) como anti-inflamatórias (IL-10) associaram-se com a evolução da disfunção orgânica nas primeiras 24 horas. Estudos mais recentes, contudo, tem questionado essa dicotomia de efeitos unicamente pró e anti-inflamatórios dos mediadores. A IL-6, por exemplo, tem sido associada a ambos os mecanismos, o que demonstra claramente a dualidade de alguns desses mediadores no decorrer do processo séptico. É descrito que concentrações adequadas de IL-6 estão associadas a efeitos benéficos, como proteção contra infecções bacterianas, inativação de mediadores pro-inflamatórios, aumento da produção de cortisol e da sensibilidade a insulina. Contudo, das citocinas clássicas, a IL-6 é a que demonstra a melhor correlação entre sua concentração sérica e evolução desfavorável no choque séptico, o que tem estimulado estudos desse mediador como marcador de gravidade.^(23,24)

No nosso estudo, de forma interessante, a elevação das concentrações de IL-8 em 24 horas se associou claramente à piora da disfunção. Estudos prévios têm demonstrado um papel importante dessa citocina no surgimento das disfunções orgânicas da sepse, notadamente lesão pulmonar aguda e síndrome do desconforto respiratório.⁽²⁵⁾ Adicionalmente, na sepse, Livaditi et al. demonstraram que as concentrações basais de IL-8 diferenciavam de forma mais adequada os pacientes que evoluíram com choque, bem como discriminava sobreviventes de não sobreviventes.⁽¹²⁾ Nossos resultados, em consonância com a literatura pertinente, caracterizam este marcador como importante mediador da disfunção orgânica na sepse.

Esse estudo tem pontos fortes e limitações. Primeiramente, trata-se de um grupo seletivo e homogêneo de pacientes, todos com choque séptico nas primeiras horas de disfunção. Sabe-se que as concentrações de citocinas va-

riam no decorrer da doença. Assim, a coleta nas primeiras 48 horas de instalação da primeira disfunção orgânica e não propriamente do momento da instabilidade hemodinâmica torna os dados aqui encontrados representativos da fase precoce da sepse. Isso talvez explique os achados estatisticamente significativos aqui encontrados mesmo considerando o pequeno número de pacientes incluídos. Uma das limitações dos estudos anteriores é o fato de indivíduos em diferentes estágios evolutivos na sepse serem avaliados conjuntamente.

Mesmo em nosso estudo, o pequeno número de pacientes pode ser considerado uma das limitações. Além disso, embora o escore SOFA seja utilizado amplamente, existem algumas críticas a seus componentes específicos. Por exemplo, o componente respiratório não leva em consideração o nível de pressão expiratória final positiva (PEEP) na avaliação da relação pressão arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$). O componente renal não considera a atual classificação *Acute Kidney Injury* (AKIN)^(26,27) e o componente cardiovascular tem limiar para dose de noradrenalina considerado por muitos excessivamente baixo. Mesmo a utilização de deltas também tem sofrido críticas na literatura. Por fim, os pacientes aqui analisados pertencem a outra coorte, voltada para a avaliação da interação entre coagulação e hiperglicemia. Assim, os critérios de inclusão e exclusão utilizados comprometem a validação externa de nossos achados.

CONCLUSÃO

As concentrações basais mais elevadas de IL-6, IL-8 e IL-10 associam-se à evolução desfavorável da disfunção orgânica. A elevação de IL-8 nas primeiras 24 horas mostrou-se correlacionada à piora dessa disfunção. Esses achados podem contribuir para um melhor entendimento dos aspectos fisiopatológicos dessa doença.

Agradecimentos

Este estudo foi parcialmente apoiado por verbas da Fundação do Desenvolvimento Administrativo - FUNDAP (SMB).

ABSTRACT

Objective: To investigate the correlation of organ dysfunction and its progression with inflammatory response during the early phases of septic shock by assessing baseline cytokine concentrations.

Methods: This study included patients over 18 years old with septic shock within the first 48 hours after the onset of organ dysfunction. Interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), interleukin 10 (IL-10) and C-reactive protein levels were assessed at inclusion and after 24 hours, and the differences between these values were calculated. The progression of organ dysfunction was assessed using the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score upon admission and 24 hours later for a delta-SOFA determination and were categorized as either worsened or improved. The results were expressed as means + standard deviation or median (25–75% percentiles). Values with descriptive p values of 0.05 or less were considered significant.

Results: Overall, we included 41 patients with median SOFA scores of 8.0 (6.5–10.0) upon admission (T0) and 8.0 (6.0–10.0) 24 hours later (T1). Worsened, improved or unchanged SOFA scores were observed in 11 (Group 1), 17 (Group 2) and 13 (Group 3) patients, respectively. For Group 1, the baseline IL-6, IL-8 and IL-10 values were higher, and a significant increase of IL-8 levels was found after 24 hours. The change in the SOFA score after 24 hours was significantly, although weakly, correlated with baseline IL-6 and IL-8 concentrations.

Conclusions: Higher baseline IL-6, IL-8 and IL-10 levels are associated with unfavorable organ dysfunction outcomes. Increased IL-8 levels within the first 24 hours are correlated with a worsening dysfunction.

Keywords: Shock, septic; Multiple organ failure/etiology; Systemic inflammatory response syndrome; Cytokines

REFERÊNCIAS

1. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002;420(6917):885-91.
2. De Backer D, Donadello K, Taccone FS, Ospina-Tascon G, Salgado D, Vincent JL. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):27.
3. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med*. 2007;35(10):2408-16.
4. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest*. 1993;103(2):565-75.
5. Tanaka H, Ishikawa K, Nishino M, Shimazu T, Yoshioka T. Changes in granulocyte colony-stimulating factor concentration in patients with trauma and sepsis. *J Trauma*. 1996;40(5):718-25; discussion 725-6.
6. Marie C, Fitting C, Cheval C, Losser MR, Carlet J, Payen D, et al. Presence of high levels of leukocyte-associated interleukin-8 upon cell activation and in patients with sepsis syndrome. *Infect Immun*. 1997;65(3):865-71.
7. Ertel W, Kremer JP, Kenney J, Steckholzer U, Jarrar D, Trentz O, Schildberg FW. Downregulation of proinflammatory cytokine release in whole blood from septic patients. *Blood*. 1995;85(5):1341-7.

8. Hofer S, Brenner T, Bopp C, Steppan J, Lichtenstern C, Weitz J, et al. Cell death serum biomarkers are early predictors for survival in severe septic patients with hepatic dysfunction. *Crit Care*. 2009;13(3):R93.
9. Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, Fine J, Krichevsky A, Delude RL, Angus DC; GenIMS Investigators. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med*. 2007;167(15):1655-63.
10. Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM, Soares M, Assis EF, Gomes RN, et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit Care*. 2007;11(2):R49.
11. Oberholzer A, Souza SM, Tschoeke SK, Oberholzer C, Abouhamze A, Pribble JP, Moldawer LL. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock*. 2005;23(6):488-93.
12. Livaditi O, Kotanidou A, Psarra A, Dimopoulou I, Sotiropoulou C, Augustatou K, et al. Neutrophil CD64 expression and serum IL-8: sensitive early markers of severity and outcome in sepsis. *Cytokine*. 2006;36(5-6):283-90.
13. Nguyen HB, Loomba M, Yang JJ, Jacobsen G, Shah K, Otero RM, et al. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *J Inflamm (Lond)*. 2010;7:6.
14. Levy MM, Macias WL, Vincent JL, Russell JA, Silva E, Trzaskoma B, Williams MD. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med*. 2005;33(10):2194-201.
15. Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care*. 2008;12(6):R161.
16. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1649-54.
17. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55. Review.
18. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
19. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
20. Cabioglu N, Bilgic S, Deniz G, Aktas E, Seyhun Y, Turna A, et al. Decreased cytokine expression in peripheral blood leukocytes of patients with severe sepsis. *Arch Surg*. 2002;137(9):1037-43; discussion 1043.
21. van Deuren M. Kinetics of tumour necrosis factor-alpha, soluble tumour necrosis factor receptors, interleukin 1-beta and its receptor antagonist during serious infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994;13 Suppl 1:S12-6.
22. van der Poll T, de Waal Malefyt R, Coyle SM, Lowry SF. Antiinflammatory cytokine responses during clinical sepsis and experimental endotoxemia: sequential measurements of plasma soluble interleukin (IL)-1 receptor type II, IL-10, and IL-13. *J Infect Dis*. 1997;175(1):118-22.
23. Fisman EZ, Tenenbaum A. The ubiquitous interleukin-6: a time for reappraisal. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:62.
24. Dinarello CA. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest*. 1997;112(6 Suppl):321S-329S.
25. Mukaida N. Pathophysiological roles of interleukin-8/CXCL8 in pulmonary diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003;284(4):L566-77.
26. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med*. 2004;30(1):33-7. Review.
27. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.