



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

PAULA VERIATO ZENAIDE

ORIENTADOR: DIMITRI GUSMÃO FLÔRES

**BIOMARCADORES NA ENCEFALOPATIA SÉPTICA: REVISÃO SISTEMÁTICA
DOS ESTUDOS CLÍNICOS**

SALVADOR

2012

PAULA VERIATO ZENAIDE

**BIOMARCADORES NA ENCEFALOPATIA SÉPTICA: REVISÃO SISTEMÁTICA
DOS ESTUDOS CLÍNICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito para aprovação no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador: Dr. Dimitri Gusmão Flôres

SALVADOR

2012

PAULA VERIATO ZENAIDE

**BIOMARCADORES NA ENCEFALOPATIA SÉPTICA: REVISÃO SISTEMÁTICA
DOS ESTUDOS CLÍNICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Data da defesa: ____ de _____ de 2012

Orientador: Dimitri Gusmão Flôres

Banca Examinadora:

Dr(a).

Titulação:

Dr(a).

Titulação:

Dr(a).

Titulação:

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela saúde e pela vida cheia de luz e bênçãos.

À meus pais, João e Jurema Zenaide, pelo amor incondicional, pelo apoio em todos os momentos para que eu prosseguisse nessa caminhada, pelos cafés da manhã reforçados, pelo carinho nos momentos mais difíceis, por abaixarem o volume da televisão para que eu pudesse me concentrar, por estarem sempre presentes e dispostos a ouvir minhas preocupações e medos e terem sempre uma palavra de força que me dava ânimo para seguir em frente. Obrigada meus amores, devo tudo a vocês!

Ao amor da minha vida, Felipe Mata, por estar sempre ao meu lado, me acompanhando nessa jornada. Obrigada pelo apoio, por toda a ajuda, pela paciência, pelas sugestões e palavras de incentivo, juntos pensamos melhor, somos mais fortes. Te amo demais.

Ao melhor amigo do mundo, Felipe Almeida Ramos, devo muito desse trabalho a você. Obrigada por ter me indicado um excelente orientador, por dividir comigo todo o processo da monografia, pelo qual você também estava passando. Foi muito bom para mim passarmos por mais essa etapa juntos, sempre trocando ideias e experiências. Nossas conversas me ajudaram muito.

Agradeço também ao meu orientador, Dr. Dimitri Gusmão Flôres. Obrigada por acreditar no nosso projeto e estar sempre presente.

À professora Alcina Andrade, por colaborar para o aperfeiçoamento do meu trabalho sempre com sugestões relevantes. E também pelas palavras de tranquilidade.

Ao Dr. Luiz Cláudio Correia, obrigada por ter compartilhado comigo tanto conhecimento em apenas uma conversa. Foram palavras que contribuíram e muito para a qualificação do meu estudo.

Aos meus amigos queridos, Paula Alves, Renata El Fahl, Renata Sampaio, Rodrigo Cavalcanti, Rebeca Costa, Raphael Rebouças, Mirella Lins, Mariana Argôlo, Patrícia Prado, Marconi Cedro, Sâmara Martins, meu muito obrigada. O um ano e meio que passei na elaboração desse trabalho foi muito melhor na presença de vocês. Nos apoiamos, nos ajudamos, demos “puxões de orelha” quando necessário, mas também nos divertimos, nos tranquilizamos, jogamos tudo para o alto, mesmo que momentaneamente. O apoio de vocês foi muito importante. Rafinha, mesmo você estando na França agora, a todo o momento pude sentir a sua presença e o seu apoio. Obrigada minha amiga.

RESUMO

A encefalopatia séptica é uma complicação frequente da sepse e está associada à alta mortalidade. Diversas ferramentas são utilizadas para a identificação dessa enfermidade, mas ainda não existem critérios diagnósticos bem definidos. A S-100 beta e a Enolase Específica Neuronal (ENS) são substâncias produzidas nos astrócitos e nos neurônios, respectivamente, que estão sendo estudadas como possíveis biomarcadores dessa disfunção cerebral. A presente revisão sistemática, realizada através de uma busca ativa de estudos publicados no banco de dados PUBMED entre Janeiro de 2000 e Abril de 2012, objetivou descrever a importância desses marcadores para diagnóstico e monitorização da encefalopatia séptica. Foram selecionados nove estudos, dos quais sete associaram concentrações elevadas de S-100 beta e ENS ao desenvolvimento de encefalopatia séptica e quatro também associaram ao aumento de mortalidade. Entretanto, dois trabalhos não encontraram esta associação quando avaliaram S-100 beta e um outro também determinou resultados negativos para o uso de NSE na encefalopatia séptica. O número restrito de trabalhos publicados e as pequenas amostras utilizadas podem ser atribuídos a essa incompatibilidade de resultados. Portanto, esta revisão sistemática conclui que S-100 beta e ENS são biomarcadores promissores para diagnóstico e monitorização de pacientes com encefalopatia séptica, mas é necessária uma maior investigação.

Palavras-chave: Encefalopatia séptica. S-100 beta. Enolase específica neuronal. NSE. Sepse. Diagnóstico. Monitorização.

ABSTRACT

Septic encephalopathy is a frequent sepsis complication and is associated with high mortality. Several tools are used to identify this disorder, but no further diagnostic criteria well defined. S-100 beta and Neuron-specific Enolase (NSE) are substances produced in astrocytes and neurons, respectively, which are being actively studied as possible biomarkers that brain dysfunction. The present systematic review, accomplished through an active search of studies published in database PUBMED between January 2000 and April 2012, aimed to describe the importance of these markers for diagnosis and monitoring of septic encephalopathy. We selected nine studies, seven of which have associated elevated concentrations of S-100 beta and ENS development of septic encephalopathy and four also associated with increased mortality. However, two studies didn't detect this association when evaluated S-100 beta and another determined negatives results too for the use of NSE in Septic encephalopathy. The limited number of published studies and the small samples used can be attributed to this mismatch results. Therefore, this research concludes that S-100 beta e NSE are potential biomarkers for diagnosis and monitoring of patients with septic encephalopathy, but further research is needed.

Keywords: Septic encephalopathy. S-100 beta. Neuron-specific Enolase. NSE. Sepsis. Diagnosis. Monitoring.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACCP	American College of Chest Physicians
CAM-ICU	Confusion Assessment Method in a Intensive Care Unit
DGF	Dimitri Gusmão Flôres
ECG	Escala de Coma de Glasgow
EEG	Eletroencefalograma
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ES	Encefalopatia Séptica
LPS	Lipopolissacarídeos
MODS	Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos
NSE	Enolase Específica Neuronal
PIC	Pressão Intracraniana
PPC	Pressão de Perfusão cerebral
PVZ	Paula Veriato Zenaide
RNM	Ressonância Nuclear magnética
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
TC	Tomografia Computadorizada
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	08
2. OBJETIVO.....	10
3. METODOLOGIA.....	11
4. RESULTADOS.....	13
5. DISCUSSÃO.....	17
REFERÊNCIAS.....	22

1 INTRODUÇÃO

O surgimento da medicina intensiva permitiu uma melhor assistência para os pacientes graves com otimização dos desfechos em diversos cenários. Em contrapartida, surgiram novas entidades de doenças que constituem verdadeiros desafios para a comunidade científica. Em 1992, a American College of Chest Physicians (ACCP) e a Society of Critical Care Medicine (SCCM), com o objetivo de homogeneizar os conceitos, definiram síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), sepse, sepse grave, choque séptico e síndrome da disfunção múltipla de órgãos (MODS).¹

Segundo a ACCP e a SCCM, a sepse é definida como uma associação entre infecção, constatada ou suspeita, e inflamação sistêmica evidenciada pela presença de dois ou mais critérios de SIRS: temperatura corporal maior que 38°C ou menor que 36°C, frequência cardíaca superior a 90bpm, frequência respiratória acima de 20ipm e contagem de leucócitos maior que 12000 ou menor que 4000. Trata-se de uma doença prevalente, relacionada a alta morbidade e mortalidade, responsável por até 50% das mortes nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI).² A sepse grave constitui um estágio mais avançado, no qual já se observa sinais de disfunção orgânica. Quando essa disfunção ocorre no cérebro, dá-se o nome de encefalopatia séptica (ES).

A encefalopatia séptica é uma complicação comum, porém pouco compreendida da sepse, que atinge entre 9% e 71% dos pacientes sépticos,^{1,3,4,5} variando de acordo com os critérios utilizados para o diagnóstico. Pode ser definida como uma disfunção cerebral resultante de alterações metabólicas e de sinalização celulares mediadas por componentes inflamatórios.³ Costuma ser um evento precoce no decorrer da história natural da doença, frequentemente surgindo antes da falência dos demais órgãos.^{3,6}

Como a ES está associada com uma alta mortalidade hospitalar (16-63%),³ o diagnóstico precoce de injúria cerebral pode contribuir na identificação dos pacientes mais graves e que necessitam de maior vigilância. No entanto, o quadro clínico é variado, de acordo com o grau de sedação do paciente, e também inespecífico, pois achados como redução do nível de consciência ou agitação, desorientação e déficit de concentração, delírio e coma,^{1,4,6,7} são comuns à diversas patologias, o que torna a ES um diagnóstico de exclusão.^{1,3,8} Desta forma, critérios clínicos, associados com testes eletrofisiológicos e bioquímicos devem ser utilizados no diagnóstico da ES.⁴ Nesse contexto, o uso de biomarcadores de ES,³ seria útil para monitorar a disfunção cerebral e prever mortalidade,⁹ mesmo que a exata função desses marcadores no manejo dos pacientes sépticos permaneça

incerta.¹⁰ Dentre os diversos biomarcadores utilizados, a Enolase Específica Neuronal (NSE) e o S-100 beta são os mais promissores.

A NSE é o isômero $\gamma\gamma$ da enzima glicolítica citoplasmática encontrada nos neurônios e nas células neuroendócrinas.¹¹ É liberada no sangue e no líquido cérebro espinhal durante o dano cerebral.¹² Já a S-100 beta é uma proteína ligadora de cálcio pertencente à família S100, formada por proteínas multigênicas de baixo peso molecular.¹³ É produzida pelos astrócitos no Sistema Nervoso Central, mas tem origem tanto neuroectodermal quanto mesodermal¹⁴ e por isso também pode ser expressa por outras células, como condrócitos, adipócitos e melanócitos. Ainda não se sabe o mecanismo pelo qual é excretada, mas parece haver alguma relação com o estresse oxidativo¹⁵ presente na agressão ao tecido neural.

2 OBJETIVO

Descrever a importância dos biomarcadores (S-100 beta e Enolase específica neuronal) para diagnóstico e monitorização da encefalopatia séptica.

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma busca sistemática no MEDLINE, utilizando a interface PUBMED, de trabalhos científicos relacionados aos biomarcadores da ES, empregando-se a seguinte estratégia:

“((((((S-100beta) OR S-100 beta) OR S100beta) OR s100b) OR Neuron-specific enolase) OR NSE) AND Sepsis”

Além da estratégia de busca descrita acima, utilizando a palavra chave “septic encephalopathy”, os resumos de todos os estudos encontrados foram avaliados procurando identificar possíveis trabalhos relevantes.

No momento da busca, além dos descritores, foram utilizados os seguintes filtros adicionais:

Data de Publicação: De 01/01/2000 até 31/04/2012;

Espécie: Humana;

Idioma: Inglês.

Para a seleção dos estudos foram utilizados os seguintes critérios de inclusão; estudos de coorte prospectivos, ensaios clínicos que utilizaram os biomarcadores como parâmetros de avaliação e estudos de corte transversal publicados entre Janeiro de 2000 e Abril de 2012 no idioma inglês. Além disso, os estudos deveriam utilizar pelo menos mais um método de avaliação neurológica dentre Escala de Coma de Glasgow (ECG), Confusion Assessment Method in a Intensive Care Unit (CAM-ICU), Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Nuclear Magnética (RNM), Eletroencefalograma (EEG) e Pressão Intracraniana(PIC) ou medir as concentrações dos marcadores diretamente no líquido. Foram excluídos dessa pesquisa trabalhos cuja metodologia não se enquadrava aos critérios de inclusão, que não avaliaram encefalopatia séptica, que não mensuraram S-100 beta ou NSE, e que utilizaram grávidas na amostra ou modelo experimental não humano.

As referências bibliográficas dos artigos selecionados também foram utilizadas para a seleção de estudos.

A busca dos artigos foi realizada de forma independente e cega por dois autores (PZ e DGF), obedecendo rigorosamente os critérios de inclusão e exclusão definidos, com posterior comparação de resultados. Quando surgiu alguma controversa na seleção, os artigos foram

reavaliados e, em conjunto, os autores deliberaram a relevância dos estudos, incluindo-os ou não no trabalho.

4 RESULTADOS

Utilizando as estratégias de busca determinadas, foram encontrados 130 estudos; dos quais 121 foram excluídos conforme o fluxograma abaixo (Figura 01). Alguns dos estudos excluídos preenchiam mais de um dos critérios de exclusão, mas foram enquadrados em apenas um. Nenhum estudo relevante foi encontrado nas referências dos artigos selecionados.

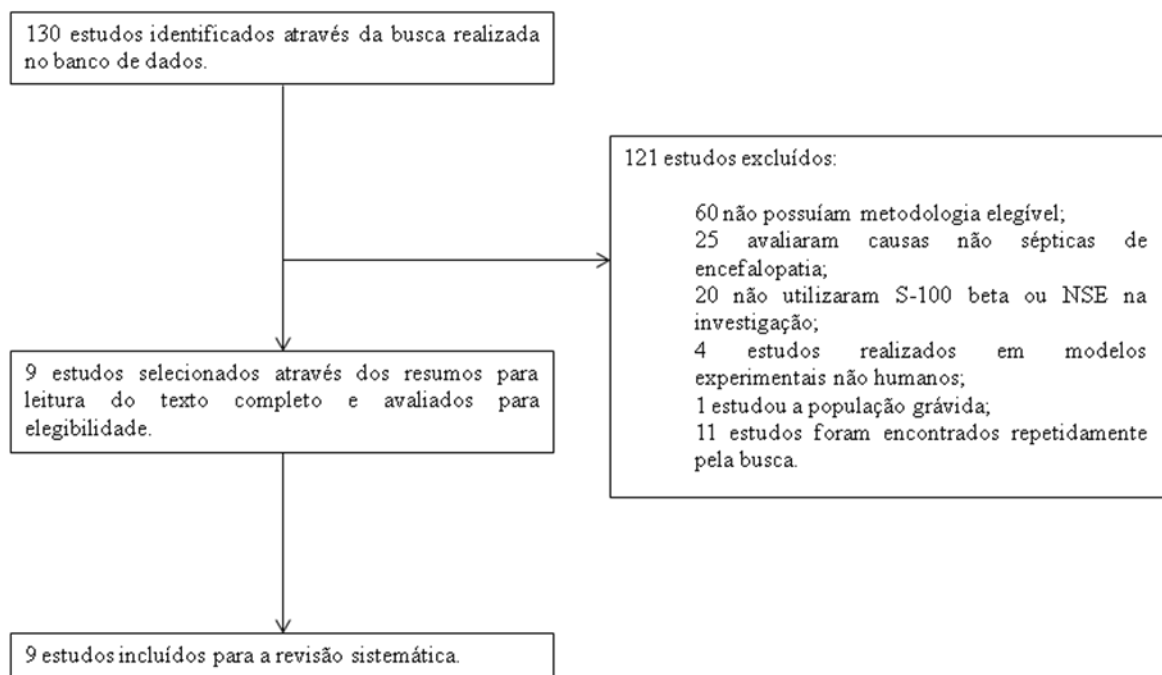


Figura 01: Fluxograma de estudos selecionados para revisão sistemática.

Dentre os estudos incluídos nesta revisão (Tabela 01), observou-se que a maioria apresentou um delineamento amostral não-probabilístico, incluindo em seus estudos pacientes que foram assistidos em seus respectivos serviços de saúde com sepse,^{16,17,18,19} sepse grave^{9,16,18,19,20} e choque séptico,^{9,16,19,21,22} cujo diagnósticos foram estabelecidos conforme os critérios da ACCP e da SCCM. Apenas um estudo foi realizado com indivíduos inicialmente saudáveis.²² Três estudos fizeram suas investigações em crianças^{17,18,21} com até 15 anos de idade,²¹ enquanto os demais compuseram suas amostras com adultos de idade igual ou superior a 18 anos. No que tange os critérios de exclusão, os mais frequentemente encontrados foram doenças primárias em sistema nervoso central (meningite, encefalite, derrame, epilepsia, tumor),^{9,16,17,18,19,21,22} desordem neurológica metabólica secundária a causa não séptica,^{9,16,19,21} cirurgia recente de revascularização cardíaca^{9,21,22} e neurocirurgia.^{9,18,22}

Cinco estudos utilizaram grupos controles para a comparação dos resultados,^{9,17,18,21,23} enquanto que três compararam seus resultados entre subgrupos de pacientes sépticos formados a partir de outros critérios de avaliação, como a Escala de Coma de Glasgow (ECG)^{20,22} e o Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU).¹⁶ Um estudo realizou Doppler Transcraniano em seus pacientes e utilizou as medidas indiretas de Pressão Intracraniana e Pressão de Perfusão Cerebral para comparar resultados.¹⁹

Tabela 01: Características dos estudos sobre biomarcadores de encefalopatia séptica.

Autor	Ano	Desenho do Estudo	População Estudada	Amostra	Biomarcador Utilizado	Material	Crterios de avaliação	Significado Clinico
Rodriguez Nuñez A <i>et al</i>	2001	Corte Transversal	Crianças com idade entre 1 e 15 anos com sepse	182	NSE	Liquor	Não houve	O resultado não significativo sugere que o tempo ou a intensidade da hipóxia não foi suficiente para causar dano neuronal.
Nguyen DN <i>et al</i>	2006	Coorte Prospectivo	Pacientes com idade entre 18 e 89 anos com sepse grave e choque séptico	220	S-100 beta NSE	Sangue	ECG, RNM e TC	Os níveis de S-100 beta são preditores de mortalidade na UTI e melhor refletem o desenvolvimento de encefalopatia e dano cerebral.
Piazza O. <i>et al</i>	2007	Coorte Prospectivo	Pacientes com idade entre 49 e 84 anos com sepse grave	21	S-100 beta	Sangue	ECG, EEG, TC	O aumento dos níveis de S-100 beta não teve relação com a gravidade da disfunção neurológica
Angela A. Hsu <i>et al</i>	2008	Coorte Prospectivo	Crianças com idade entre 3 meses e 21 anos com choque séptico	56	S-100 beta NSE	Sangue	EEG	O aumento dos níveis de S-100 beta e NSE sugere fortemente lesão neurológica
David Pfister <i>et al</i>	2008	Coorte Prospectivo	Pacientes com idade entre 18 e 90 anos com sepse, sepse grave ou choque séptico	16	S-100 beta	Sangue	CAM-ICU	No estudo, os níveis de S-100 beta estão correlacionados à sepse associada a delirium, mas são necessários mais investigações para definir o seu papel diagnóstico.
Hammed AS <i>et al</i>	2009	Coorte Prospectivo	Crianças sépticas com idade entre 1 e 180 meses	75	S-100 beta	Sangue Liquor	ECG, EEG, RNM e TC	Os níveis elevados de S-100 beta sugerem envolvimento direto do biomarcador na disfunção neurológica induzida pela sepse.
Spapen H <i>et al</i>	2010	Ensaio Clinico	Pacientes com idade entre 56 e 82 anos com choque séptico	54	S-100 beta	Sangue	ECG	S-100 beta é um potencial biomarcador para diagnóstico e monitoramento de encefalopatia séptica
Vanden Boogaard M <i>et al</i>	2010	Ensaio Clinico	Homens previamente hígidos voluntários a administração de LPS com idade entre 1 e 25 anos	25	S-100 beta NSE	Sangue	EEG	Não foram encontrados indícios de que inflamação sistêmica aguda aumente os níveis de proteínas específicas do cérebro e alterem a função coesultiva.
David Pfister <i>et al</i>	2008	Coorte Prospectivo	Adultos com idade média de 67 anos com sepse, sepse grave ou choque séptico.	15	S-100 beta	Sangue	PPC e PIC	O aumento da concentração de S-100 beta está relacionada a baixas pressões de perfusão cerebral, sugerindo que o dano cerebral pode ser causado, em parte por uma perfusão inadequada.

NSE: Enolase Específica Neuronal; ECG: Escala de Coma de Glasgow; RNM: Ressonância Nuclear magnética; TC: Tomografia Computadorizada; CAM-ICU: Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit; PPC: Pressão de perfusão Cerebral; PIC: Pressão Intracraniana.

A análise dos biomarcadores foi feita por diferentes tipos de ensaios, alguns estudos utilizaram Imunoensaio Enzimático (ELISA),^{17,18,21} um utilizou kit comercial LIAISON Sangect 100,²⁰ dois utilizaram radioimunoensaios,^{9,22} um utilizou ensaio luminométrico²² e em dois estudo^{16,19} o tipo de ensaio não foi determinado. Também foram observados diferentes valores máximos de normalidade para concentrações sanguíneas de S-100 beta (0,105µg/L , 0,12µg/L, <0,15µg/L, 0,5µg/L,^{9,16,19,20,22,23} em adultos. Níveis sanguíneos de NSE iguais ou inferiores a 12,5µg/L também foram considerados normais em três estudos.^{9,22,23}

a) Enolase Específica Neuronal (NSE)

Dentre os estudos selecionados, quatro^{9,17,21,23} avaliaram a NSE. No que tange a população pediátrica, um dos estudos encontrou concentrações sanguíneas de NSE mais elevadas em pacientes com choque séptico quando comparados ao grupo controle ($96,6\mu\text{g}\pm 8,9$ vs. $4,0\mu\text{g}/\text{L}\pm 1,3$, $p<0,001$)²¹ e EEG realizados em 6 crianças com choque imprimiram 100% de alterações neurológicas sugestivas de encefalopatia. Já o estudo de Nuñez e col.¹⁷ utilizou líquido cerebrospinal de crianças com sepse para análise e também demonstrou concentrações mais elevadas do biomarcador que o grupo controle ($1,58\text{ng}/\text{ml}\pm 0,81$ vs. $1,52\text{ng}/\text{ml}\pm 1,01$), porém sem significância estatística.

Um estudo realizado em adultos com sepse grave e choque séptico encontrou níveis elevados de NSE em 70% dos pacientes diagnosticados com encefalopatia.⁹ Já no estudo de van den Boogaard, numa população previamente hígida, amostras sanguíneas coletadas durante a indução de inflamação sistêmica após a administração de LPS de E. Coli revelaram comportamento decrescente nas concentrações de NSE em curto prazo ($11,1\mu\text{g}/\text{L}\pm 0,47$ para $7,7\mu\text{g}/\text{L}\pm 0,39$; $p<0,0001$).²³

Um estudo correlacionou aumento de mortalidade em pacientes com maiores concentrações de NSE,²¹ enquanto que outro não encontrou correlação entre as variáveis, apesar de ter demonstrado que paciente com níveis superiores a $30\mu\text{g}/\text{L}$ vieram a óbito.⁹

b) S-100 beta

A associação entre S-100 beta e encefalopatia séptica foi investigada em sete trabalhos^{9,16,18,19,20,21,22,23} dentre os quais, cinco correlacionaram a elevação do biomarcador ao desenvolvimento de ES^{9,16,18,21,22} e um identificou altas concentrações sanguíneas de S-100 beta em pacientes com baixa pressão de perfusão cerebral.¹⁹ Os quatro estudos que utilizaram a Escala de Coma de Glasgow para diagnóstico clínico de ES encontraram níveis mais elevados de S-100 beta nos pacientes que atingiram piores escores.^{9,16,18,22} Dos estudos que utilizaram o EEG como critério de avaliação, dois associaram alterações eletroencefalográficas ao aumento das concentrações séricas de S-100 beta.^{18,21} Além disso, quatro estudos correlacionam níveis elevados do marcador ao aumento da mortalidade^{9,16,19,21} e dois trabalhos reforçaram o uso do S-100 beta como meio de monitorar dano cerebral durante a sepse.^{9,22}

Entretanto, dois estudos não encontraram correlação entre o aumento das concentrações séricas de S-100 beta e o desenvolvimento da ES.^{20,23} Ambos utilizaram EEG

como critério de avaliação e também não houve correlação entre os padrões do exame e os níveis do marcador. Além disso, o estudo que utilizou a ECG não encontrou congruência entre os escores encontrados e as concentrações sanguíneas de S-100 beta sugerindo que a gravidade do dano cerebral não pode ser definida com base nos níveis dessa proteína.²⁰

5 DISCUSSÃO

O presente estudo encontrou uma associação positiva entre os níveis elevados de NSE e S-100 beta e o desenvolvimento da encefalopatia secundária a sepse. Tais achados sugerem que esses biomarcadores podem contribuir para o diagnóstico dessa complicação que é frequente, porém muitas vezes não diagnosticada.⁶

A fisiopatologia da ES parece ser multifatorial. Resulta da interação e sobreposição de diferentes mecanismos relacionados à resposta inflamatória sistêmica,²⁴ como estresse oxidativo, mediadores pró e anti-inflamatórios, cascata de complemento, disfunção endotelial, disfunção da barreira hematoencefálica, falência microvascular, entre outros.^{1,25} Todo esse processo leva a disfunção, apoptose e morte celular. Portanto, o desenvolvimento da doença está mais intimamente relacionado à resposta inflamatória do que com o agente infeccioso somente.

Diferentes ferramentas clínicas têm sido utilizadas para o diagnóstico de ES. O CAM-ICU é uma escala validada para a identificação de delirium capaz de acessar diferentes domínios do estado mental, incluindo atenção, organização do pensamento e nível de consciência. Outra escala utilizada é a Escala de Coma de Glasgow, inicialmente criada para avaliar nível de consciência em pacientes vítimas de trauma, hoje é utilizada em diferentes tipos de pacientes, sendo bastante útil para determinar a profundidade do coma.^{4,26} Entretanto, mesmo identificando a alteração do nível de consciência os achados clínicos frequentemente são inespecíficos e não permitem definição sobre a causa da síndrome neurológica.

O uso de sedação, prática ainda comum nas unidades de terapia intensiva, também pode contribuir para uma avaliação comprometida do estado de consciência dos pacientes. Métodos de imagem poderiam ser uma alternativa, no entanto a TC não é capaz de identificar alterações definitivas em caso de ES enquanto que a RNM costuma ser útil no diagnóstico de anormalidades cerebrais e eventualmente contribui na determinação do prognóstico.²⁷ Em contrapartida, possui custo elevado e o transporte dos pacientes para a realização do exame tem sido uma grande limitação para o seu uso.²⁷ Young e colaboradores investigaram e concluíram que EEG é um método sensível para avaliar função cerebral na ES,²⁸ porém novamente a sedação é um fator limitante ao uso deste método.^{4,21} Dessa maneira, na ausência de critérios bem definidos para o diagnóstico da ES,¹ outros métodos com maior acurácia precisam ser investigados.

Nesse contexto, a busca por marcadores bioquímicos parece ser um processo natural visto que, uma vez demonstrada sua sensibilidade e especificidade, em geral são de fácil aplicação, podem ser realizados sempre que amostras forem coletadas dos pacientes, independente do quadro clínico, e não requerem transporte do paciente ou de profissional especializado para a realização do procedimento. Diferentes estudos já demonstraram o uso de S-100 beta e NSE como biomarcadores correlacionados a desfecho de pacientes com grave lesão cerebral traumática.²⁹ Stein e colaboradores encontraram concentrações mais elevadas de S-100 beta em pacientes admitidos com dano cerebral pós-trauma que tiveram pior prognóstico.³⁰ Também existem diversos trabalhos que correlacionaram os biomarcadores a lesões cerebrais isquêmicas não traumáticas, como na parada cardiorrespiratória (PCR)^{30,31,32} e nos casos de cirurgias de revascularização cardíaca.^{33,34} García e col. encontraram concentrações séricas significativamente mais elevadas de NSE e de S-100 beta em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) quando comparados ao grupo controle (NSE: 11,2umol/L vs. 9,5umol/L, $p=0,0135$; S-100 beta: 127nmol/L vs. 84,6nmol/L, $p=0,0000$).³⁵

São poucos os estudos que buscam associar S-100 beta e NSE à encefalopatia séptica. Seis estudos incluídos nessa revisão correlacionaram os biomarcadores ao desenvolvimento de ES^{9,16,18,19,21,22} e, para isso, analisaram populações distintas. Os estudos de Hsu et al.²¹ e de Hamed et al.¹⁸ foram direcionados à população pediátrica, enquanto que os demais^{9,16,19,22} incluíram adultos e idosos. Essa amostra variada, associada a achados clínicos semelhantes, sugere que S-100 beta e NSE podem ser utilizados como marcadores de ES na população em geral. A maioria desses trabalhos só incluíram pacientes com sepse grave e choque séptico, ou seja, em estágios avançados da infecção em que já existe disfunção orgânica. Como a ES costuma ser um evento precoce na história natural da sepse,^{3,6} pacientes nessas fases da doença provavelmente já desenvolveram encefalopatia e o uso dos biomarcadores seria uma forma de confirmar essa suspeita.

Hamed et al.¹⁸ também incluíram em seu estudo pacientes sépticos que não apresentavam evidências clínicas e eletroencefalográficas de lesão neurológica. Foi observado que este grupo também possuía concentrações séricas de S-100 beta mais elevadas que pacientes não sépticos, podendo sugerir a precocidade do dano cerebral na sepse além de reforçar a pequena sensibilidade de outros testes diante dessa patologia. Outro achado relevante no estudo de Hamed foi de que as concentrações do marcador no

líquor eram maiores que as sanguíneas, o que reforça a teoria de que há um aumento da produção intratecal de S-100 beta durante a sepse. Em contrapartida, existem autores que argumentam que S-100 beta pode não ser um marcador específico cerebral²¹ e focos extracranianos de elevação dos níveis desta proteína, como coração, musculatura esquelética e rins, tem sido descritos.^{16,19} Apesar disso, Nguyen et al.⁹ utilizaram como grupo controle em seu estudo pacientes que estavam em pós-operatório de cirurgia de revascularização cardíaca e não identificaram elevação das concentrações de S-100 beta e de NSE neste grupo.

Os estudos desenvolvidos por Spapen²² e Pfister¹⁹ não tinha como objetivo principal avaliar o uso de S-100 beta como biomarcador de ES, mas no decorrer do estudo Spapen e col. encontram concentrações elevadas da proteína em pacientes com pontuações na ECG inferiores a 13, achado que corrobora os resultados encontrados nos outros estudos que avaliaram S-100 beta como critério diagnóstico de ES. Além disso, este ensaio clínico constitui um bom exemplo do uso da proteína para monitorização dos pacientes. Já Pfister correlacionou baixas pressões de perfusão cerebral a elevadas concentrações séricas de S-100 beta em pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico. Embora perfusão cerebral não seja uma evidência comprovada de ES, baixa pressão de perfusão é um dos mecanismos fisiopatológicos da ES já citados anteriormente e pode ser um sinal indireto de lesão no SNC. Portanto, esse achado reforça a associação entre S-100 beta e ES.

Outros três estudos incluídos neste trabalho não associaram ES a elevação das concentrações dos biomarcadores^{17,20,23} e um deles foi o de Nuñez e colaboradores,¹⁷ os quais analisaram pontualmente as concentrações líquóricas de NSE em crianças com sepse. Esse modelo de estudo transversal pode ser considerado um fator limitante, pois o tempo de doença pode não ter sido suficiente para o desenvolvimento de isquemia e lesão neuronal.

Baseados na íntima relação entre resposta inflamatória e fisiopatogenia da ES, van den Boogaard e col estudaram o comportamento de NSE e S-100 beta em indivíduos previamente hígidos nos quais foi induzida uma resposta inflamatória sistêmica transitória através da administração de LPS de E. Coli. Concentrações séricas de cortisol, citocinas inflamatórias, NSE, S-100 beta e alterações eletroencefalográficas foram utilizadas como parâmetros para avaliar resultados, mas não foram encontrados indícios de que a inflamação aguda resulta no aumento da concentração sanguínea das proteínas específicas do cérebro. Contudo, tais achados não podem ser considerados definitivos. O tempo do

experimento pode ser um fator limitante ao estudo, pois após oito horas de monitorização, as citocinas inflamatórias, que tiveram aumento significativo, retornaram ao nível basal de maneira que a resposta inflamatória, elemento fundamental para o desenvolvimento da encefalopatia, não foi perpetuada. Mas é possível que a quantidade de LPS administrada tenha sido o fator responsável pelos achados. A carga viral é um dos principais determinantes da resposta inflamatória durante uma infecção de modo que a quantidade de LPS administrada pode não ter sido suficiente para causar uma resposta inflamatória capaz de lesar tecido cerebral e, conseqüentemente, aumentar as concentrações sanguíneas dos biomarcadores.

Dentre os estudos incluídos nesta revisão sistemática, quatro utilizaram a Escala de Coma de Glasgow como um parâmetro a ser correlacionado com os níveis dos biomarcadores na avaliação da encefalopatia.^{9,18,20,22} Piazza e col. afirmam que S-100 beta não pode determinar lesão cerebral em pacientes sépticos na admissão, pois em seu estudo as concentrações da proteína não tiveram relação com os achados clínicos da escala de coma de glasgow. Entretanto, o estudo não apontou que todos os pacientes com pontuação igual ou inferior a 8 na ECG tinham elevadas concentrações séricas de S-100 beta, com exceção de 1 paciente que tinha glasgow 8. O desmame adequado da sedação também influencia no resultado, mas como o estudo não informou o tipo de sedação utilizada nem o intervalo entre a suspensão da sedação e a aplicação da ECG, não há como determinar o grau de interferência da sedação no glasgow dos pacientes.

Em relação ao uso de NSE e S-100 beta na monitorização desses pacientes, os estudos encontraram resultados divergentes, principalmente em relação ao S-100 beta. Sete trabalhos fizeram avaliação seriada dos níveis dos biomarcadores,^{9,16,19,20,21,22,23} no entanto apenas quatro deles correlacionaram as concentrações de NSE e S-100 beta com o tempo.^{20,21,22,23} Hsu et al.²¹ sugeriram uma curva de alteração dos biomarcadores na qual as maiores concentrações foram encontradas entre o quinto e o sétimo dia após admissão. O trabalho de Piazza et al.²⁰ também determinou níveis mais elevados de S-100 beta ao final do sétimo dia de internamento. Já Spapen et al.²² encontraram o pico de S-100 beta entre o segundo e o terceiro dia de monitorização. Mas um ponto em comum nestes trabalhos é que desde o início da monitorização os pacientes já apresentam níveis acima do normal dos marcadores. Isso sugere que estas substâncias devem ser avaliadas na admissão, mas após esse momento, ainda não é claro de quanto em quanto tempo suas dosagens devem ser solicitadas na monitorização dos pacientes. Independente da forma de monitorização propõe-se que a mesma seja realizada devido a associação entre níveis

elevados dos biomarcadores e aumento de mortalidade. Dessa maneira, seria possível estabelecer prognóstico e estratificar pacientes de acordo com a gravidade.

Uma característica comum observada nos estudos presentes nesta revisão sistemática foi o reduzido número de pacientes avaliados. O maior estudo incluiu 220 pacientes, mas 27 pacientes que foram diagnosticados com ES, diminuindo a validação externa dos resultados. Além disto, foi identificado que os diversos estudos utilizaram variados ensaios laboratoriais para quantificar as concentrações de S-100 beta e NSE. Isto impossibilitou que fosse feita uma análise quantitativa dos resultados encontrados. Outro dado relevante é que a maioria dos estudos avaliou S-100 beta, enquanto que apenas quarto incluíram NSE na sua pesquisa.^{9,17,20,21}

A presente revisão sistemática tem algumas limitações que merecem ser comentadas. Apenas o banco de dados MEDLINE foi utilizado para a pesquisa e a inclusão de publicações escritas somente no idioma inglês são fatores que podem ter limitado os achados desta pesquisa.

O presente estudo conclui, portanto, que NSE e, principalmente, S-100 beta são potenciais biomarcadores séricos no diagnóstico e monitorização da Encefalopatia Séptica. Entretanto, mais estudos precisam ser realizados com um número maior de indivíduos para se estabelecer desfechos definitivos.

REFERÊNCIAS

1. Ringer M T, Axer H, Romeike FM B, Zinke J, Brumkhorst F, Witte W O, et al. Neurological Sequelae of Sepsis: I) Septic Encephalopathy. *Open Crit Care Med J* 2011; 4: 2-7.
2. Zampieri FG, Park M, Machado FS, Azevedo LCP. Sepsis-associated encephalopathy: not just delirium. *CLINICS* 2011; 66(10): 1825-1831.
3. Pytel P, Alexander J J. Pathogenesis of septic encephalopathy. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 283–287.
4. Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D. Sepsis associated delirium. *Intensive Care Med* 2007; 33: 941–950.
5. Szatmári S, Végh T, Csomós A, Hallay J, Takács I, Molnár C, et al. Impaired cerebrovascular reactivity in sepsis-associated encephalopathy studied by acetazolamide test. *Crit Care* 2010; 14: R50.
6. Papadopoulo C M, Davies C D, Moss F R, Tighe D, Bennett D E. Pathophysiology of septic encephalopathy: A review. *Crit Care Med* 2000; 28(8): 3019- 3024.
7. Hurley A R, Hayman A L, Taber H K. Sepsis-Associated Encephalopathy: Review of the Neuropsychiatric Manifestations and Cognitive Outcome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011; 23: 236-241.
8. Davies WS N, Sharief K M, Howard S R. Infeccion associated encephalopathies. *J Neurol* 2006; 253: 833–845.
9. Nguyen N D, Spapen H, Fuhong S, Schiettecatte J, Lin S, Hachimi-Idrissi S, et al. Elevated serum levels of S-100 β protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34(7): 1967- 1974.
10. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010; 14: R15.
11. Koichiro S, Shigeto O, Tomohito S, Masataka N, Yo H, Ryuzo A, et al. S-100B and neuron-specific enolase as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation: a systematic review. *Crit Care* 2009; 13: R121.
12. Zhou J, Lei L, Shi Y, Wang J, Jiang H, Shen Lu, Tang B. Serum concentrations of NSE and S 100B in spinocerebrall ataxiaty tipe 3/ Machado Joseph disease. *J Cent S Univ Med Sci* 2011; 36(6): 504-510.
13. Peric B, Zagar I, Novakovic S, Zgajnar J, Hocevar M. Role os serum S100B and PET-CT in follow-up of patients with cutaneous melanoma. *BMC Cancer* 2011; 11: 328.

14. Kruijff S, Bastiaannet E, Kobold MC A, van Ginkel J R, Suurmeijer JH A, Hoekstra J H. S-100B Concentrations Predict Disease-Free Survival in Stage III Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3455–3462.
15. Hamed A S, Hamed A E, Zakary M M. Oxidative stress and S-100B protein in children with bacterial meningitis. *BMC Neurology* 2009; 9: 51.
16. Pfister D, Siegemund M, Dell-Kuster S, Smielewski P, Rüegg S, Strebel S P, et al. Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. *Crit Care* 2008; 12(3): R63.
17. Rodríguez-Núñez A, Cid E. Concentrations of Nucleotides, Nucleosides, Purine Bases, Oxypurines, Uric Acid, and Neuron-Specific Enolase in the Cerebrospinal Fluid of Children With Sepsis. *J Child Neurol* 2001; 16: 704–706.
18. Hamed SA et al. Septic Encephalopathy: Relationship to Serum and Cerebrospinal Fluid Levels of Adhesion Molecules, Lipid Peroxides and S-100B Protein. *Neuropediatrics* 2009; 40: 66 – 72.
19. Pfister D, Schimidt P, Smielewski M, Siegemund S P, Strebel S, Rüegg S C U, et al. Intracranial Pressure in patients with sepsis. *Acta Neurochir Suppl* 2008; 102:71-75.
20. Piazza O, Russo E, Cotena S, Esposito G, Tufano R. Elevated S100B levels do not correlate with the severity of encephalopathy during sepsis. *Br J Anaesth* 2007; 99: 518–21.
21. Hsu A A, Fenton K, Weinstein S, Carpenter J, Dalton H, Bell M J. Neurological injury markers in children with septic shock*. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9(3): 245-251.
22. Spapen H, Nguyenl D N, Troubleyn J, Huyghens L, Schiettecatte J. Drotrecogin alfa (activated) may attenuate severe sepsis-associated encephalopathy in clinical septic shock. *Crit Care* 2010; 14: R54.
23. van den Boogaard M, Ramakers B P, Alfen N v, van der Werf S P, Fick W F, Hoedemaekers C W, et al. Endotoxemia-induced inflammation and the effect on the human brain. *Crit Care* 2010; 14: R81.
24. Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, Tighe D, Bennett ED. Pathphysiology of septic encephalopathy: A review. *Crit Care Med* 2000; 28(8): 3019-3024.
25. Sharshar T, Hopkinson N, Orlikowski D, Annane D. Science review: The brain in sepsis – culprit and victim. *Crit Care* 2005; 9: 37-44.
26. Siami S, Annane D, Sharshar T. The Encephalopathy in Sepsis. *Crit Care Clin* 2008; 24: 67-82.
27. Piazza O, Cotena S, Robertis E, Caranci F, Tufano R. Sepsis Associated Encephalopathy Studied by MRI and Cerebral Spinal Fluid S100B Measurement. *Neurochem Res* 2009; 34: 1289–1292.

28. Young GB, Bolton CF, Archibald YM, Austin TW, Wells GA. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *J Clin Neurophysiol* 1992 Jan; 9(1): 145-52.
29. Stein DM, Lindell AL, Murdock KR, Kufera JA, Menaker J, Bochiocchio GV, Aarabi B, Scalea TM. Use of Serum Biomarkers To Predict Cerebral Hypoxia after Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma* 2012 Abril 10; 29: 1140-1149.
30. Dauberschmidt R, Zinsmeyer J, Mrochen H, Meyer M. Changes in neuron-specific enolase concentration in plasma after cardiac arrest and resuscitation. *Mol Chem Neuropathol* 1991; 14: 237-245.
31. Matens P. Serum neuron-specific enolase as a prognostic marker for irreversible brain damage in comatose cardiac arrest survivors. *Acad Emerg Med* 1996; 3: 126-131.
32. Meynar IA, Straaten HMQ, Wetering J, Verloov P, Slaats EH, Bosman RJ, et al. Serum neuron-specific enolase predicts outcome in post-anoxic coma: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2003; 29: 189-195.
33. Basile AM, Fusi C, Conti AB, Paniccia R, Trefoloni G, Pracucci G, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase as markers of subclinical cerebral damage after cardiac surgery: preliminary observation of a 6-month follow-up study. *Eur Neurol* 2001; 45: 151-159.
34. Astudillo R, van der Linden J, Radegran K, Hanson LO, Aberg B. Elevated serum levels of S-100 after deep hypothermic arrest correlate with duration of circulatory arrest. *Eur. J Cardiothoracic Surg* 1996; 10: 1107-1112.
35. García SG, Quevedo AG, Concepción OF, Sánchez MP, Saínz CM, Diaz ZH, et al. Short-term prognostic value of serum neuron specific enolase and S100B in acute stroke patients. *Clin Biochem* 2012; doi:[10.1016/j.clinbiochem.2012.07.094](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.07.094).