



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UnICEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

ELISA BARROSO FRATTINI RAMOS
LETÍCIA SANTOS ROCHA MACIEL

DOSAGEM SERIADA DE PROTEINA C-REATIVA , LACTATO E PROCALCITONINA
COMO INDICADORES PRECOSES DE SEPSE EM PACIENTES GRANDES
QUEIMADOS.

BRASÍLIA

2018



ELISA BARROSO FRATTINI RAMOS

LETÍCIA SANTOS ROCHA MACIEL

**DOSAGEM SERIADA DE PROTEINA C-REATIVA , LACTATO E PROCALCITONINA
COMO INDICADORES PRECOSES DE SEPSE EM PACIENTES GRANDES
QUEIMADOS.**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica
apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e
Pesquisa.

Orientação: Antoinette Oliveira Blackman

BRASÍLIA

2018

DOSAGEM SERIADA DE PROTEINA C-REATIVA , LACTATO E PROCALCITONINA COMO INDICADORES PRECOSES DE SEPSE EM PACIENTES GRANDES QUEIMADOS.

Elisa Barroso Frattini Ramos – UniCEUB, PIC Institucional, aluno bolsista
elisa.br@sempreceub.com

Leticia Rocha Santos Maciel – UniCEUB, PIC institucional, aluno voluntário
lele.maciels@sempreceub.com

Antoinette Oliveira Blackman – UniCEUB, professor orientador
Antoinette.blackman@ceub.edu.br

A queimadura é um trauma decorrente de agentes térmicos, químicos, elétricos ou radioativos, que leva à perda da barreira mecânica da pele, responsável pelo alto índice de infecção e óbitos após 48 horas do agravo e por alteração das respostas orgânicas, com elevação de marcadores inflamatórios e de infecção. A lesão tecidual gera uma resposta imunológica com vasodilatação local, recrutamento e ativação de macrófagos, linfócitos, mastócitos e neutrófilos, responsáveis por liberar citocinas inflamatórias, principalmente TNF-alfa, IL-1 e IL-6, que ativam a produção de Proteína C Reativa (PCR). A inflamação leva a hipoperfusão tecidual com formação de lactato. Lipopolissacarídeos secretados por bactérias e citocinas relacionadas a sepse estimulam células do sistema mononuclear do sangue periférico e do fígado a secretarem procalcitonina. Após o trauma por queimadura, os níveis plasmáticos de proteína C reativa, lactato e procalcitonina, marcadores de processos inflamatórios, aumentam, podendo ser usados na identificação precoce de sepse e suas complicações, visando o início rápido e adequado de tratamento e com isso, diminuição da morbimortalidade, tempo de internação e custos hospitalares. O objetivo do trabalho foi avaliar o comportamento da proteína C reativa, lactato e procalcitonina, em uma curva de avaliação diária para diagnóstico precoce de sepse em pacientes grandes queimados na Unidade de Queimados do Hospital Regional da Asa Norte. O delineamento da pesquisa foi uma coorte prospectiva durante o período de março a junho de 2018, e consistiu na coleta de sangue com dosagem seriada de PCR e lactato, durante os primeiros 7 dias de internação e o 15°; e de procalcitonina no 1°, 4°, 7° e 15° dias. Foram avaliados dois pacientes, que se queimaram no mesmo evento e foram atendidos e admitidos na Unidade de Queimados no dia do agravo, submetidos aos procedimentos: desbridamento, banhos/curativos e hemotransfusão. Na análise dos estudos, observou-se que a dosagem de PCR alterou-se com todos os procedimentos realizados corroborando com o diagnóstico precoce de sepse, no entanto as dosagens de lactato e procalcitonina não auxiliaram na identificação. A dosagem da PCR é importante marcador de inflamação. A pesquisa deve continuar para se ter uma melhor expressão estatística dos dados. Limitações do estudo: Foi evidenciado desvio do padrão no número de internações na Unidade de Queimados durante o período de março a junho de 2018 em comparação ao mesmo período do ano anterior, de 10 para 2 pacientes

Palavras-Chave: Queimadura. Sepse. PCR. Lactato. Procalcitonina.

Sumário

1. Introdução.....	1
2. Fundamentação teórica	5
3. Metodologia	10
4. Resultado	12
5. Discussão	18
6. Considerações finais	19
7. Limitação do estudo	20
Referências	21

1. INTRODUÇÃO

A queimadura é um trauma decorrente DA AÇÃO agentes térmicos, químicos, elétricos ou radioativos SOBRE O CORPO HUMANO LEVANDO À destruição parcial ou total da pele e seus anexos. A perda DESSA barreira mecânica é responsável pelo alto índice de infecção CONSTITUINDO -SE NUM DOS MAIORES DESAFIOS NO TRATAMENTO DE PACIENTES QUEIMADOS. 75% dos casos de óbito após 48 horas do agravo (MACIEL, 2004). Essa constitui um dos maiores desafios no tratamento de pacientes queimados. Nos Estados Unidos, em 2007, foi estimado a ocorrência de 3774 mortes por queimaduras em todo país - representando 2.1% dos casos (2230 homens e 1544 mulheres) (DESANTI, 2005; PRUITT, 2012). São poucos os estudos epidemiológicos no Brasil; no entanto, estima-se que aconteçam 1.000.000 casos de queimaduras, por ano resultando em 2.500 mortes direta e/ou indiretamente ligadas ao agravo (CRUZ, 2012). Nos estudos realizados no Hospital Regional da Asa Norte – Brasília - DF a etiologia prevalente é chama por líquidos inflamáveis, seguido por chama de incêndios e líquidos quentes (RAMOS, 2016).

Grandes queimaduras (pacientes cujas queimaduras excedem 25-30% da SCQ ou 20% em < 10 anos ou > 50 anos), induzem respostas que afetam quase todos os sistemas orgânicos. As lesões decorrentes do trauma térmico são complexas e provocam interações fisiológicas e metabólicas envolvendo todos os principais sistemas de órgãos, além de gerar expansão em área e profundidade(VORSTENBOSCH, 2017; NIELSON, 2017).

A fisiopatologia da queimadura se desenvolve a partir da lesão tecidual, que induz uma resposta aguda ao trauma com liberação de hormônios do estresse e mediadores inflamatórios ativando sua cascata. Há assim o aumento da permeabilidade capilar, inclusive para proteínas intravasculares, como a albumina, que aliada a vasoconstrição periférica (a partir da liberação de catecolaminas, vasopressina e angiotensina) e desequilíbrio das leis de Starling gera perda de líquido do meio intravascular para o extravascular, com formação de edema e hipovolemia. O desenvolvimento do choque e de grandes edemas dificulta a oxigenação tecidual levando a necrose (KRAMER, 2012; SHERWOOD, 2012; VORSTENBOSCH, 2017; NIELSON, 2017).

Durante o primeiro dia após a lesão por queimadura, três zonas concêntricas de lesão tecidual caracterizam uma queimadura: zonas de coagulação, estase e hiperemia. A zona central de coagulação tem contato mais íntimo com a fonte de calor (tecido que foi destruído com o trauma térmico), sendo caracterizada por células mortas, como resultado

de necrose de coagulação e fluxo sanguíneo ausente (aspecto branco carbonizado); a zona de estase- inflamação e baixos níveis de perfusão, vermelha (pode empalidecer sob pressão) possui uma circulação intacta inicialmente, mas, após 24 horas, cessa essa circulação através de seus vasos superficiais (hemorragias petequiais podem estar presentes). No terceiro dia, se torna branca, já que sua derme superficial é avascular e necrótica (se torna necrótica). A zona de hiperemia é vermelha, empalidecendo com a pressão, demonstrando também uma circulação intacta (perfusão microvascular não é comprometida). No quarto dia, essa zona possui coloração vermelha mais profunda; estando a cura presente no sétimo dia (VORSTENBOSCH, 2017; NIELSON, 2017).

Ocorre, posteriormente, a transformação da zona de estase para coagulação, estando relacionada a vários fatores, como a isquemia dérmica progressiva, resultante de oclusão vascular progressiva, com participação de prostaglandinas, histaminas e bradicinina. Produzem edema e alteram a função das células endoteliais e da membrana basal, a fim de aumentar a permeabilidade. Caso a isquemia persista, tal zona se torna uma lesão por queimadura de espessura total. Essa perda progressiva de tecido na zona de estase é decorrente de desequilíbrio entre prostanóides vasoconstritores e vasodilatadores. Também está envolvido na formação de edema de queimadura o aumento no nível de radicais livres de oxigênio (xantina oxidase) (VORSTENBOSCH, 2017; NIELSON, 2017).

A primeira fase da queimadura é caracterizada por fenômeno pró-inflamatório predominante conhecido como síndrome da resposta inflamatória sistêmica. A lesão térmica resulta em hipermetabolismo, aumento da produção de mediadores inflamatórios por macrófagos (TNF- α , interleucina-6 (IL-6), prostaglandina E2 e intermediários reativos de nitrogênio) e na formação de espécies reativas de oxigênio (ROS). O TNF- α é responsável por induzir a apoptose de vários elementos celulares e por ativar neutrófilos e monócitos (defesas antimicrobianas). Também, a lesão epidérmica, resultante do trauma térmico, desencadeia apoptose significativa das células do órgão, causada por uma reação inflamatória sistêmica grave. Durante esse estágio inicial da lesão por queimadura, a resposta inflamatória pode levar à falência orgânica precoce (VORSTENBOSCH, 2017; NIELSON, 2017).

A segunda fase da queimadura é predominantemente anti-inflamatória. Essa fase depende dos linfócitos T do helper Th-2 e de mediadores inflamatórios, como as citocinas IL-4 / IL-10 e TGF que, juntamente com o aumento da pressão hidrostática vascular causada

pela dilatação dos vasos, promovem o extravasamento microvascular sistêmico. Como resposta à inflamação, as junções das células endoteliais se ampliam e as lacunas se formam, resultando em funções de barreira comprometidas (rearranjo de actina dependente de actomiosina). A lesão térmica induz hiperpermeabilidade venular generalizada. A exposição à queimadura sérica resulta em um aumento significativo na permeabilidade endotelial de maneira dependente do tempo, que é acompanhado por uma ativação rápida e persistente da proteína quinase ativada por mitógeno p38. Além disso, as cininas, especificamente a bradicinina, são produzidas no local da lesão por queimadura. A bradicinina é um poderoso mediador vasoativo que causa dilatação venular, aumento da permeabilidade microvascular, contração da musculatura lisa e dor (VORSTENBOSCH, 2017; NIELSON, 2017).

Após a lesão térmica, os níveis de trifosfato de adenosina tecidual caem gradualmente e o aumento do monofosfato de adenosina é convertido em hipoxantina, fornecendo substrato para a xantina oxidase que produz radicais livres deletérios, como o superóxido e o peróxido de hidrogênio. Os neutrófilos produzem radicais livres adicionais. A enorme produção de ROS é implicada na inflamação, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, imunossupressão, infecção e sepse, dano tecidual e falência múltipla de órgãos, já que a resposta clínica à queimadura depende do equilíbrio entre a produção de radicais livres e sua desintoxicação. A produção aumentada de radicais livres é acompanhada por mecanismos antioxidantes prejudicados (VORSTENBOSCH, 2017; NIELSON, 2017).

A partir da lesão térmica, ocorre o recrutamento de neutrófilos e de macrófagos. Essas células liberam citocinas inflamatórias, principalmente IL-1, IL-6; que ativam a produção de Proteína C Reativa (PCR). A inflamação leva a hipoperfusão tecidual com formação de lactato (HETTIARATCHY, 2004; SHERWOOD, 2012; KRAMER, 2012).

O trauma térmico induz a imunossupressão com diminuição da capacidade fagocitária e bactericida dos neutrófilos, depressão das funções dos linfócitos T e B, desequilíbrio da relação TCD8 maior que TCD4-diminuindo a produção de imunoglobulina-inibição do sistema complemento (C3), reduzindo a opsonização de bactérias e disfunção de células Natural Killer (NK). No tecido necrótico da queimadura, forma-se um complexo lipoprotéico-LPC, que tem intensa ação imunossupressora com redução de síntese de imunoglobulinas, da quimiotaxia, da interleucina-2 e da proliferação de linfócitos T e B e células NK. As alterações hemodinâmicas, o edema e a imunossupressão são fatores que predisõem o paciente grande queimado a ter infecções severas e sepSES (CHUNG, 2012).

A (PCR) é considerada marcador inespecífico de inflamação sistêmica e tem como papel a elevação da resposta imune, gerando maior lesão tecidual e ativação do sistema complemento. A PCR é depositada em feridas de queimaduras, onde são encontradas células necróticas e apoptóticas (BRAIG, 2014). Eleva-se entre 24 a 72 horas e diminui a resolução do processo inflamatório (LIMA, 2007). Seus níveis plasmáticos podem aumentar após trauma por queimadura (VOLANAKIS, 2001; SANTOS, 2008).

O lactato, forma ionizada do ácido láctico e resultado da glicólise anaeróbia, é um marcador produzido, em condições fisiológicas, em várias partes do corpo (FIGUEIREDO, 2008). A hipóxia tecidual e a sepse são condições geradoras do aumento dos seus níveis. A hiperlactatemia relaciona-se com a elevação de sua produção e/ou redução da depuração; resultante de disfunção hepática, macro/microcirculatória e mitocondrial. Seus valores devem ser levados em consideração, quando se trata de pacientes queimados (VALENZA, 2005; FIGUEIREDO, 2008; ANDERSEN, 2013).

A procalcitonina é um peptídeo produzido fisiologicamente nas células C da glândula tireóide. Nas infecções graves são sintetizados por células mononucleares do sistema imunológico, induzidas por endotoxinas bacterianas (ESPER, 2013). É um marcador precoce específico de infecção bacteriana e seus valores estão relacionados com a gravidade da sepse e da disfunção orgânica (LICHTENSTERN, 2012; LAVRENTIEVA, 2007).

A unidade de queimados do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) é a única unidade pública da região Centro-Oeste especializada no tratamento de pacientes queimados, credenciada pelo Ministério da Saúde como Centro de Referência de alta complexidade em assistência a queimados. Possui 16 leitos para pacientes adultos e pediátricos. Em 2016 foram internados 273 pacientes com queimaduras agudas, 29,3% são pequenos queimados, 42,9% médios queimados e 27,8% grandes queimados. O agente causal predominante são chamas nos líquidos inflamáveis, 32% dos casos, seguido por chamas/incêndio, 25% dos casos. A atuação da Unidade abrange a área assistencial dos pacientes queimados agudos, crônicos e com sequelas, além da prevenção de queimaduras. A Unidade é normatizada pela portaria do Ministério da Saúde 1274, de 22 de novembro de 2000 (RAMOS, 2016).

O lactato, a PCR e a procalcitonina são marcadores de processos inflamatórios, podendo ser usados na identificação precoce de sepse e suas complicações em pacientes grandes queimados, internados na Unidade de Queimados do Hospital Regional da Asa Norte. Haja vista a elevada morbimortalidade a que estão suscetíveis. O presente projeto é relevante

por ser o pioneiro na região Centro Oeste, devido a dificuldade de diagnóstico de sepse em queimados e a escassez de artigos - a maioria dos encontrados são banners - acerca dessa correlação.

Objetivos: O objetivo geral da pesquisa foi avaliar o comportamento da PCR, do lactato e da procalcitonina, em uma curva de avaliação diária para diagnóstico precoce de sepse em grandes queimados. Os objetivos específicos foram avaliar a concentração de PCR, lactato e procalcitonina nos pacientes, nas diferentes etiologias de queimaduras e correlacioná-la aos rotineiros realizados na UQ e o prognóstico do paciente.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O trauma por queimaduras e seu tratamento é de grande importância para a humanidade desde os tempos pré- históricos, sendo encontrado em pinturas rupestres. Durante os tempos egípcios, existem documentações do uso de salva de resina e mel para seu tratamento, os chineses utilizavam tinturas e extratos de folhas de chá, na Grécia Antiga Hipócrates descreveu o uso de gordura de porco rendida e resina impregnada em curativos volumosos, alternados com submersão em vinagre morno, acrescidos de soluções acastanhadas de casca de carvalho. Outras técnicas foram descritas durante a história, incluindo o uso de cebolas nas feridas. No início do século 19, foi desenvolvida a classificação da profundidade das queimaduras, utilizada até hoje (BRANSKI, 2012).

A fisiopatologia da queimadura se desenvolve a partir da lesão tecidual, que induz uma resposta aguda ao trauma com liberação de hormônios do estresse e mediadores inflamatórios ativando sua cascata. Há assim o aumento da permeabilidade capilar, inclusive para proteínas intravasculares, como a albumina, que aliada a vasoconstrição periférica e desequilíbrio das leis de Starling gera perda de líquido do meio intravascular para o extravascular, com formação de edema e hipovolemia. O desenvolvimento do choque e de grandes edemas dificulta a oxigenação tecidual levando a necrose (KRAMER, 2012; SHERWOOD, 2012).

A sepse é definida como uma disfunção orgânica com risco de vida, causada pela resposta desregulada do organismo a uma infecção, sendo a principal causa de

morte; principalmente se não for diagnosticada e tratada rapidamente. Esse agravo é manifesto da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), que se apresenta por: hipotensão, hipertermia ou hipotermia, taquicardia, taquipnéia e leucopenia ou leucocitose com desvio para esquerda (SINGER, 2016). No entanto, a SIRS tem diversas etiologias não apenas a sepse, incluindo a resposta inflamatória a queimaduras (ESPINOZA, 2013). Com a baixa perfusão na sepse, pela hipotensão, as células não recebem o aporte de oxigênio necessário. Sem essa molécula o metabolismo celular passa a ser anaeróbico, com formação de lactato (BACKER, 2012; ANDERSEN, 2013).

O trauma térmico induz a imunossupressão com diminuição da capacidade fagocitária e bactericida dos neutrófilos, depressão das funções dos linfócitos T e B, desequilíbrio da relação TCD8 maior que TCD4-diminuindo a produção de imunoglobulina-inibição do sistema complemento (C3), reduzindo a opsonização de bactérias e disfunção de células Natural Killer(NK). No tecido necrótico da queimadura, forma-se um complexo lipoprotéico-LPC, que tem intensa ação imunossupressora com redução de síntese de imunoglobulinas, da quimiotaxia, da interleucina-2 e da proliferação de linfócitos T e B e células NK. As alterações hemodinâmicas, o edema e a imunossupressão são fatores que predis põem o paciente grande queimado a ter infecções severas e sepSES (CHUNG, 2012).

A classificação em profundidade da queimadura é caracterizada por primeiro, segundo e terceiro grau. O primeiro grau é uma lesão superficial do tecido que atinge apenas a epiderme e tem como características, manchas eritematosas, dolorosas, que desaparecem à pressão. A queimadura de segundo grau é mais profunda e é dividida em superficial e profunda. A superficial acomete a epiderme, derme superficialmente e não acometem os anexos. Tem como característica física mancha eritematosa, bolhosa, com ferida úmida e dolorosa, desaparece à pressão. A de segundo grau profundo acometem a epiderme, quase toda a derme, e seus anexos, têm coloração esbranquiçada com áreas eritematosas, ferida seca, cerosa, dolorosa, menos elástica e pode desaparecer com pressão. A lesão de terceiro grau destrói toda a epiderme, derme e seus anexos, tem cor branca, acastanhada, cinza ou vermelha, pode aparecer vasos trombosados, tem a textura de couro e é pouco elástica, não desaparece com pressão e não é dolorosa (SINGER,2000).

A classificação da extensão é dividida em pequenos, médios e grandes queimados. Esses tipos são subgrupados pela superfície corpórea queimada (SCQ). Pequenas: primeiro

ou segundo grau com a SCQ menor que 15% ou terceiro grau com a SCQ menor que 2 %; médias: primeiro e segundo grau SQC entre 15% e 25 % ou terceiro grau com SCQ entre 2% e 10 %; grandes: maiores de 25% da SCQ de primeiro e segundo grau ou maiores de 10 % da SCQ em terceiro grau (SINGER, 2000).

São poucos os estudos epidemiológicos sobre queimaduras no Brasil; no entanto, estima-se que aconteçam 1.000.000 de queimaduras por ano resultando em 2.500 mortes direta e/ou indiretamente ligadas ao agravo (CRUZ, 2012). Nos Estados Unidos, onde existem mais estudos, em 2007 foi estimado a ocorrência de 3774 mortes por queimaduras em todo país - representando 2.1% das mortes por traumas. Foi evidenciado que essas mortes ocorrem mais em homens com 2230 mortes do que em mulheres com 1544 mortes (PRUITT, 2012). No Hospital Regional da Asa Norte a etiologia prevalente é chama por líquidos inflamáveis, seguido por chama de incêndios e líquidos quentes (RAMOS, 2016).

Um paciente queimado, independentemente da etiologia de sua lesão (chamas, eletricidade, substâncias químicas, etc), sofre uma série de fenômenos fisiopatológicos iniciados pela destruição tecidual. Esses têm sua intensidade dependente da extensão e da profundidade do ferimento. Com menos de 10% da SCQ geralmente ocorrem apenas alterações locais os grandes queimados tem alterações tanto locais quanto sistêmicas, havendo urgência no tratamento (ESPINOZA, 2013; VALLE, 2005).

A abordagem inicial das grandes queimaduras é ressuscitação volumétrica, que embora a queimadura tenha sua fisiopatologia bem definida, ainda existem muitas questões relacionadas a reposição, como a quantidade a ser usada e a maneira de monitorização (CHRAN, 2007). Para diminuir esses agravantes durante a reposição, é feito a estimativa da superfície corporal queimada que auxilia no volume a ser infundido (PHAM, 2008). A técnica de urgência utilizada para esse cálculo é a regra dos nove de Wallace, considera-se que o corpo da pessoa é dividido partes de 9% (braços , parte ventral ou dorsal da perna, tórax, abdômen e cabeça), 1% o períneo e a palma das mãos (anexo 1) (MINISTÉRIO DA SAÚDE , 2012).

Em condições fisiológicas, há dois processos responsáveis pela produção de energia, a partir do metabolismo da glicose. O primeiro deles ocorre no citoplasma da célula: uma molécula de glicose é transformada em duas de piruvato, anaerobicamente, produzindo dois ATPs. Esse piruvato pode seguir por dois caminhos: conversão em lactato e produção de mais uma molécula de ATP; ou entrar no ciclo de Krebs, que ocorre na mitocôndria da célula

(processo dependente da presença de oxigênio). Porém, se não houver oxigênio disponível, o piruvato não consegue entrar no ciclo de Krebs sendo, também, convertido em lactato; a fim de manter a produção de ATP necessária. Células não compostas por mitocôndrias, como é o caso das hemácias, apenas produzem lactato, não adentrando no ciclo de Krebs. Sua produção ocorre em vários tecidos do corpo humano, sendo o maior nível no músculo. O lactato produzido é metabolizado pelo fígado, músculo esquelético e, algumas vezes, pelos rins, havendo concentrações pouco significativas no sangue (valor de referência: 0,5 - 1 mEq/L), devido ao equilíbrio entre consumo e produção desse produto (BACKER, 2012; ANDERSEN, 2013).

O lactato é produzido em excesso pela glicólise anaeróbica, como na hipóxia tecidual e na sepse. A hiperlactatemia resulta de uma disfunção em sua produção e depuração pelo fígado, músculo esquelético e rins; mitocondrial, devido a privação de cofatores enzimáticos; macro e micro circulatória, gerando hipoperfusão; e de estado hipermetabólico. Em queimaduras graves, os valores de lactato podem estar elevados, estando relacionado com o risco aumentado para sepse e insuficiência orgânica multissistêmica, responsável por aumento da morbimortalidade nas queimaduras. A utilização de lactato como marcador de prognóstico clínico e de gravidade da doença foi proposto pela primeira vez em 1964 por Broder e Weil, a partir da observação de resultados não favoráveis em pacientes com choque e com a presença de hiperlactatemia (lactato > 4 mmol/L). Desde então, as concentrações elevadas de lactato no sangue em pessoas hemodinamicamente instáveis são usadas para avaliar a presença de choque circulatório, hipoxemia arterial ou ambos, inclusive em pacientes vítimas de queimaduras. A maior parte dos estudos define como valores de referência níveis de lactato entre 2,0 e 2,5 mmol/L; e como altos níveis iguais ou acima de 4 mmol/L (ANDERSEN, 2013; BACKER, 2012; BRODER, 1964; VALENZA, 2005; FIGUEIREDO, 2008).

A proteína C reativa (PCR), que pertence à família das pentraxinas curtas e que possui as conformações isoméricas pentamérica e monomérica, recebeu esse nome devido a habilidade de interação com resíduos de fosforilcolina do polissacarídeo C, dentro da parede celular de *Streptococcus pneumoniae*, e de precipitação com íons cálcio. Tendo sido descrita pela primeira vez em 1930 por Tillet e Francis, por esse motivo. Embora seja produzida em diversas partes do corpo, sua síntese e liberação ocorrem principalmente no fígado; sendo estimulada pela presença de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 (principal regulador),

IL-1 beta e TNF, responsáveis por elevar a taxa de transcrição de PCR. Essas citocinas podem, também, ser liberadas pelo tecido adiposo. É um regulador essencial da resposta imune inata, mediando a resposta de fase aguda; além de ter papel importante em processos inflamatórios crônicos. Sua concentração no sangue está relacionada a sua taxa de síntese (SALAZAR, 2014; SANTOS, 2008; VOLANAKIS, 2001).

As lesões térmicas são consideradas ameaças para o corpo, por ocorrer o processo de apoptose e necrose em um grande número de células, provocando a liberação de componentes citosólicos e desnaturação de muitas proteínas. A proteína C reativa, composta por cinco subunidades idênticas, é uma molécula marcadora de fase aguda, encontrada em pacientes queimados, em locais de danos teciduais, onde ocorre a sua modificação estrutural da forma pPCR (molécula inerte) para a forma monomérica (mPCR) - devido a sua ligação à membranas celulares de células necróticas/apoptóticas, plaquetas ativadas e placas beta-amilóides -, passando a possuir função distinta da habitual. A mPCR gera uma elevação na produção de espécies reativas de oxigênio, levando a rapidez na migração de queratinócitos para o local; além de estimular a captação de células necróticas. Ocorre a sua deposição em tecido necrótico e inflamado, através da modulação da cicatrização de feridas e imunológica, a partir de melhor fixação do complemento (BRAIG, 2014).

O dano causado no tecido gera uma rápida elevação na quantidade de leucócitos, através de aumento da sobrevivência de neutrófilos e maior ativação de monócito, e de outras substâncias pró inflamatórias de fase aguda, responsáveis por remover restos celulares, células necróticas e apoptóticas. A PCR se mostra um bom preditor de infecção e sepse em pacientes grandes queimados, uma vez que a infecção está ligada diretamente à elevação da cicatrização de feridas, de maneira tardia e à sepse; demonstrando um aumento de sua concentração nesses casos. Esses altos níveis possuem papel importante na gravidade e na lesão isquêmica do tecido (BRAIG, 2014; SANTOS, 2008; VOLANAKIS, 2001).

A procalcitonina (PCT) é um peptídeo composto por 116 aminoácidos, produzido de forma fisiológica pelas células C da tireóide. Existe em condições fisiológicas em mínimas de sua concentração sérica. Seus níveis são significantes a partir da estimulação das células do sistema mononuclear do sangue periférico e do fígado por lipossacarídeos secretados por bactérias e citocinas relacionadas a sepse (SIMON, 2004). As concentrações plasmáticas de

PCT e PCR são maiores entre pacientes com sepse comparados com Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) (LICHTENSTERN, 2012; LAVRENTIEVA, 2007).

O lactato, a PCR e a procalcitonina são marcadores de processos inflamatórios, podendo ser usados na identificação precoce de sepse e suas complicações em pacientes grandes queimados, internados na Unidade de Queimados do Hospital Regional da Asa Norte. Haja vista a elevada morbimortalidade a que estão suscetíveis. O presente projeto é relevante por ser o pioneiro na região Centro Oeste , a dificuldade de diagnóstico de sepse em queimados e devido a escassez de artigos -a maioria dos encontrados são banners - acerca dessa correlação.

3. METODOLOGIA

O delineamento da pesquisa é uma coorte prospectiva realizada na Unidade de Queimados (UQ) do Hospital Regional da Asa Norte, referência do Centro Oeste do Brasil, no tratamento de grandes queimados. Realizado no período de março a junho de 2018. O estudo consistiu na coleta de sangue com dosagem seriada da proteína C reativa ultrasensível, e do lactato, durante os primeiros 7 dias da internação e o 15º dia; já a procalcitonina foi dosada no 1º, 4º, 7º e 15º dias. Períodos de coleta estabelecidos pelo fato de o paciente grande queimado apresentar a sepse nos primeiros 7 dias e a morte em até 15 dias. As amostras de sangue foram obtidas antes dos procedimentos rotineiros (banho, desbridamento e transfusão) da UQ entre 7:00 e 8:30 da manhã. As intercorrências (infecção, sepse, sangramentos e transfusões) e procedimentos (balneoterapia com anestesia, cirurgias e outros) realizados nos pacientes nos intervalos das coletas foram identificados nas anotações no prontuário médico e compilados em planilha de Excel.

Os critérios de inclusão foram: pacientes de ambos os sexos entre 18 e 60 anos, grandes queimados (definidos como mais de 25% da superfície corporal queimada ou mais de 10% da SCQ de terceiro grau) admitidos no hospital em até 72 horas depois do trauma térmico. Os critérios de exclusão foram: pacientes politraumatizados- com múltiplas fraturas- ou que tenham sido submetidos a cirurgias não relacionadas a queimadura durante a internação. A estimativa da superfície corporal queimada é calculada com base na regra dos nove de Wallace, em que considera-se que o corpo da pessoa é dividido em partes de

9% (braços e mãos , parte ventral ou dorsal da perna e coxa, tórax, abdômen e cabeça) e 1% (períneo).

O desfecho primário é sepse, o secundário, morte, o terciário, tempo de permanência na UQ e a quaternária, disfunções orgânicas, insuficiência renal e a síndrome desconforto respiratório agudo. A sepse é definida como uma disfunção orgânica com risco de vida, causada pela resposta desregulada do organismo a uma infecção, sendo a principal causa de morte; principalmente se não for diagnosticada e tratada rapidamente. Os critérios utilizados para definição de sepse foram: febre, disfunção orgânica- hipoxemia, hipotensão, alteração do sensorio-, alteração de hemograma - leucocitose, desvio à esquerda, plaquetopenia-, retenção nitrogenada, diagnóstico clínico de infecção de ferida, ou de outros sítios como pulmão, vias urinárias, sistema cardiovascular e outros, associados ou não a modificação do quadro clínico geral, como anorexia ou hiporexia, sonolência, torpor, agitação entre outros. Dados registrados nos prontuários pelos médicos da rotina, em sua avaliação linear, que não tiveram conhecimento das medidas dos marcadores utilizados. A coleta dessas informações ocorreu em um período de 3 meses. Foram coletadas, diariamente, amostras de sangue arterial ou venosa dos pacientes, durante os primeiros 15 dias de internação, e processadas no Analisador de pH, gases e eletrólitos/gasômetro (modelo ABL 800 Flex da Radiometer) obtendo-se os valores de lactato sérico. A proteína C- reativa foi analisada no soro pelo método de imunoturbidimetria e a procalcitonina analisada no soro pelo método imunoenzimático fluorescente no laboratório Exame.

Os resultados das dosagens obtidas, sua relação com os procedimentos realizados, intercorrências, ocorrência de sepse (diagnóstico clínico feito pela UQ), q-SOFA e APACHE II (critérios abaixo), ureia, creatinina, contagem de leucócitos, desvio para a esquerda, pH sanguíneo, pO₂, pCO₂, FiO₂, Base Excess, glicose, sódio, potássio, proteína total, albumina, globulina, contagem de plaquetas, hematócrito, hemoglobina, escala de coma de Glasgow e realização de transfusão foram registrados em planilha Excel. O comportamento dos marcadores durante o período estudado foi avaliado. O q-SOFA inclui: pressão arterial sistólica menor ou igual a 100 mmHg, frequência respiratória maior ou igual a 22 irpm e alteração do estado mental (escala de coma de glasgow menor que 15); o APACHE II (história de cirurgia, falência renal aguda, idade, temperatura, pressão arterial média, pH, frequências cardíaca e respiratória, sódio, potássio, creatinina, hematócrito,

contagem de leucócitos, escala de coma de Glasgow e FiO₂). Ambos são escores de avaliação de risco de mortalidade. Para a interpretação, foi avaliada a curva dos marcadores de prognóstico na avaliação para o diagnóstico precoce da sepse. O risco elevado e risco reduzido, em relação a procalcitonina, são os valores de referência passados pelo laboratório quanto a probabilidade do paciente desenvolver sepse.

As variáveis analisadas foram: ligadas ao indivíduo (idade e sexo) e ligadas ao desfecho sepse (comorbidades- insuficiência renal e SDRA, profundidade da queimadura, área da superfície corporal queimada e etiologia da queimadura).

O presente estudo foi realizado após a assinatura, pelo paciente ou por seu representante legal, do Termo de Consentimento Livre e Informado.

4. Resultados

No período analisado, dois pacientes foram incluídos (n=2). O paciente 1 do sexo masculino, 42 anos e paciente 2 do sexo feminino de 42 anos. Pacientes, se queimaram no mesmo evento queimadura por chamas e gasolina e foram admitidos na unidade de Queimados no mesmo dia com o atendimento ocorrendo 2 horas após a injúria. Foram submetidos a procedimentos cirúrgicos de desbridamento, banhos/curativos e hemotransfusão, cujos resultados estão descritos nas tabelas e gráficos abaixo(figuras 1 a 9). Os valores de referência estão descritos nos gráficos como valores normais. Na procalcitonina, risco elevado e risco reduzido são os valores de referência passados pelo laboratório em relação a probabilidade do paciente ter sepse.

Paciente 1:

Dia 1: Reposição volêmica

Dia 2: Banho

Dia 3: Desbridamento e hemotransfusão

Dia 4: Sepse e hemotransfusão

Dia 5: Hemotransfusão

Dia 6: Banho

Dia 7: Sepse

Dia 8: Óbito

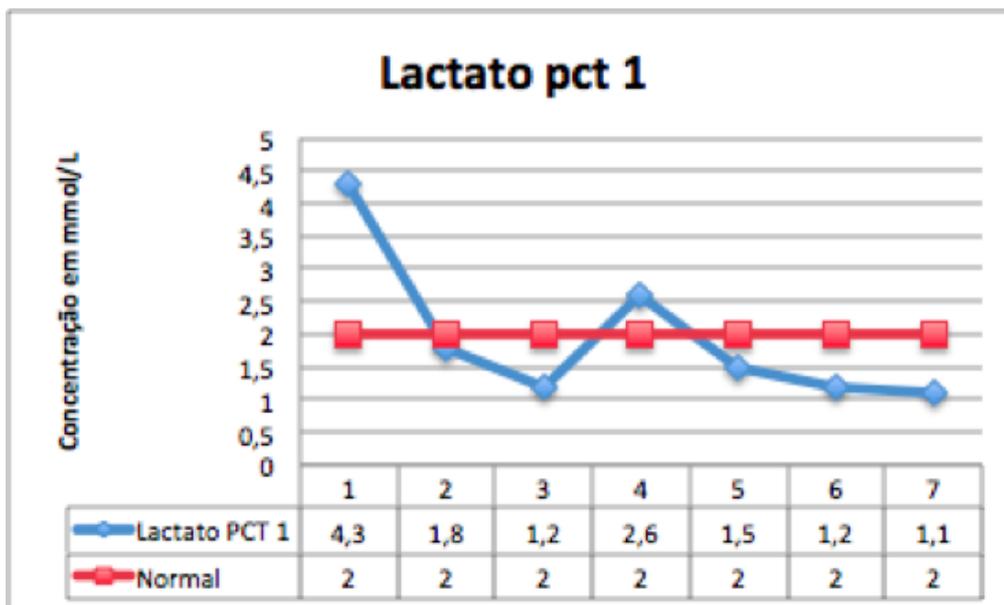


Figura 1- Evolução da curva de Lactato do paciente 1 e tabela com valores das dosagens.

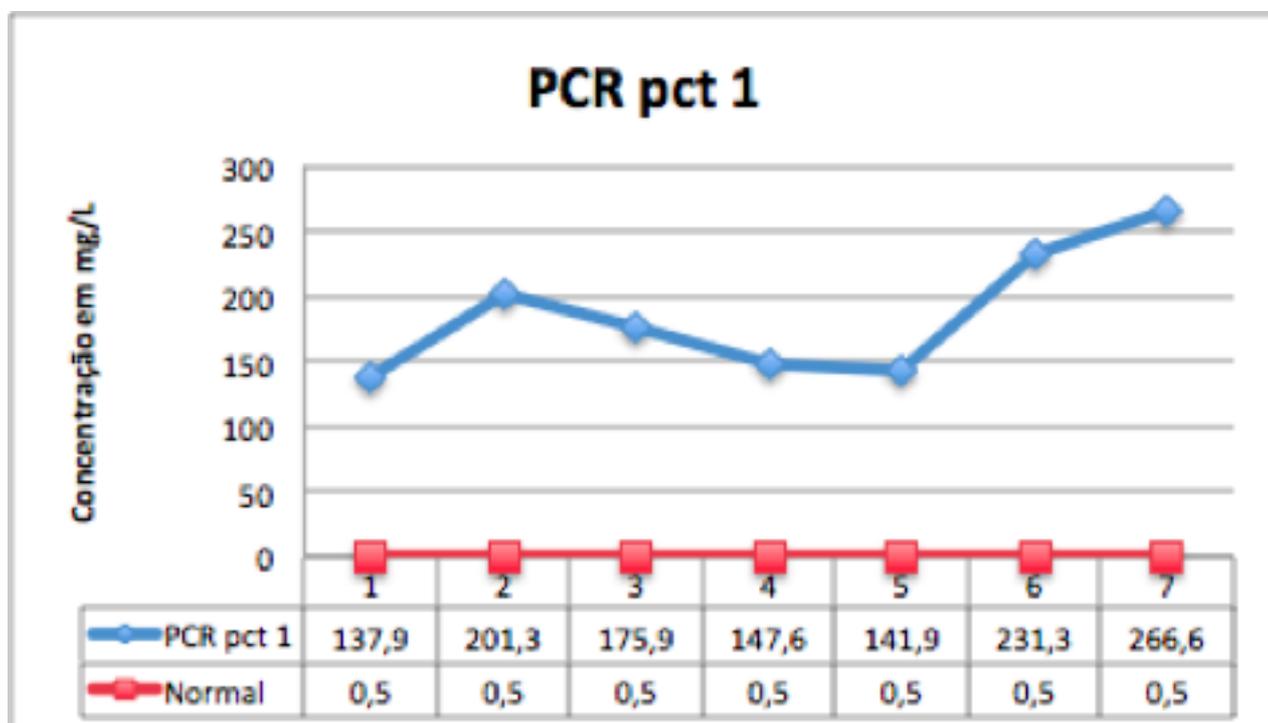


Figura 2- Evolução da curva de PCR do paciente 1 e tabela com valores das dosagens.

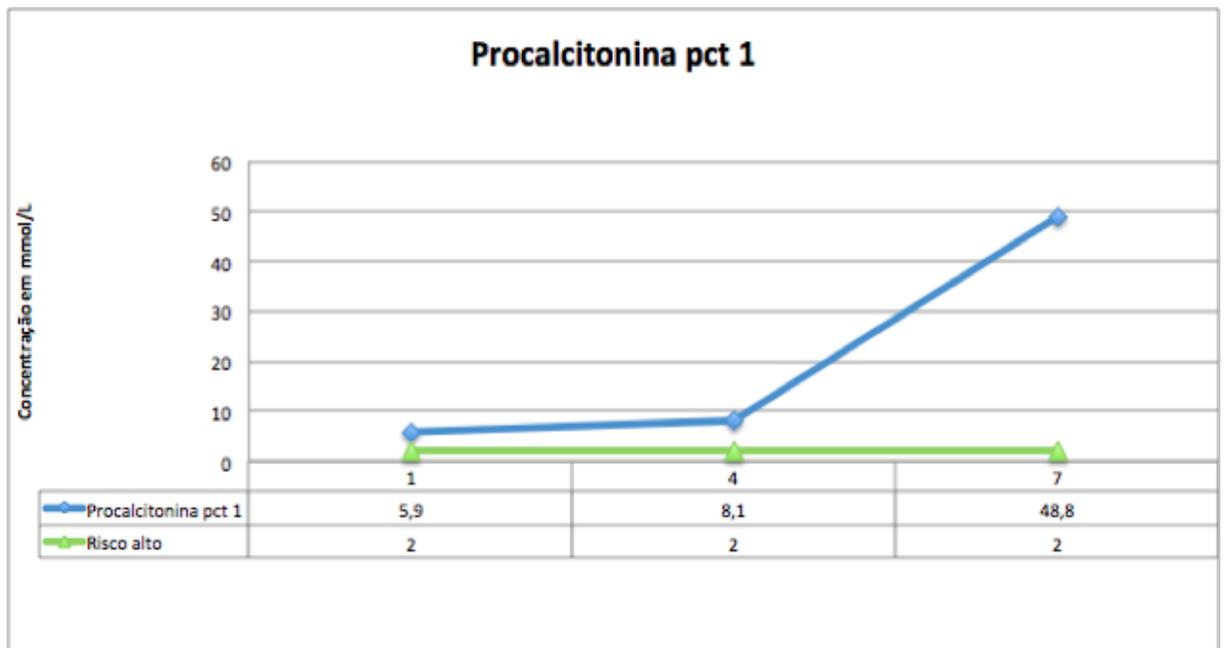


Figura 3- Evolução da curva procalcitonina no paciente 1 e tabela de valores das dosagens.

Paciente 2

Dia 1: Reposição volêmica

Dia 2: Banho

Dia 3: Desbridamento

Dia 4: Seps e hemotransusão

Dia 5: Desbridamento

Dia 6: Hemotransusão e Banho

Dia 7: Hemotransusão

Dia 15: Banho

Dia 38: Óbito

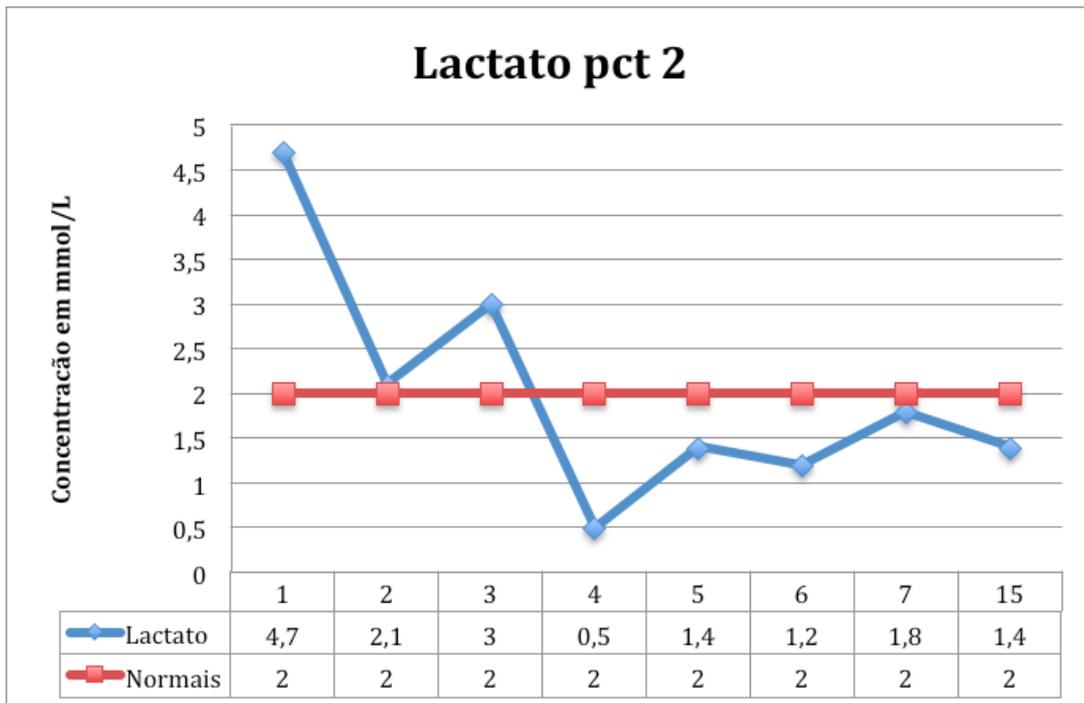


Figura 4- Evolução da curva de lactato do paciente 2 e tabela com valores das dosagens.

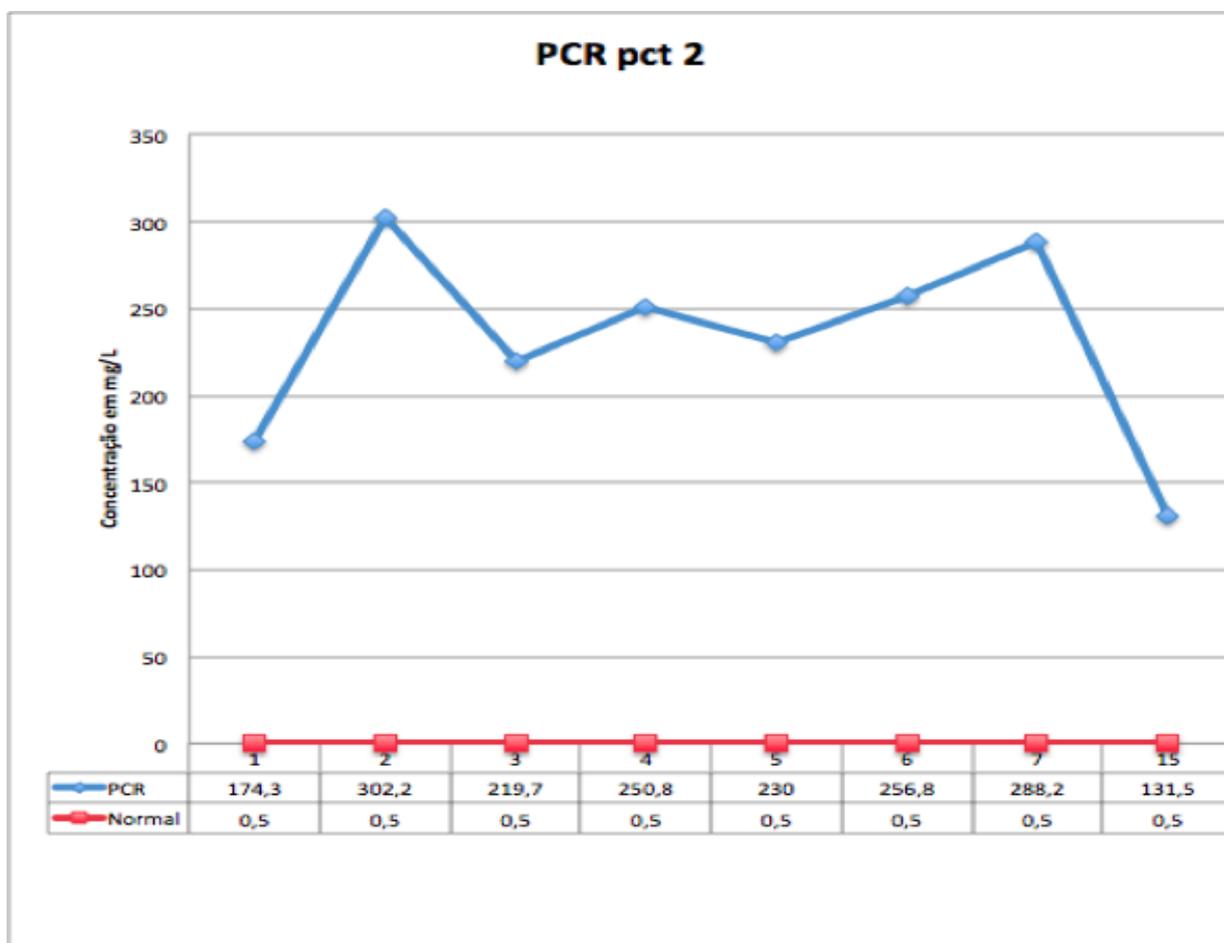


Figura 5- Evolução da curva de PCR do paciente 2 e tabela com valores das dosagens.

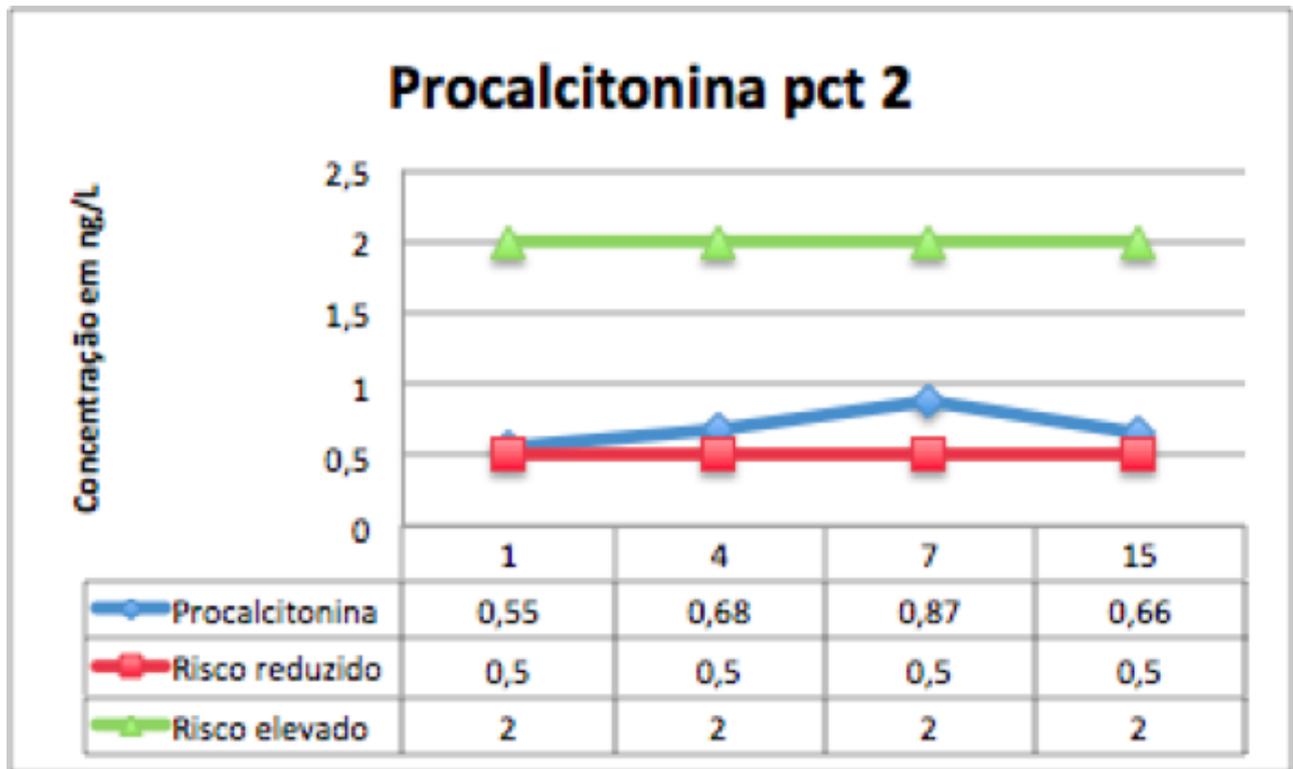


Figura 6- Evolução da curva procalcitonina no paciente 1 e tabela com valores das dosagens.

Comparação entre as curva dos pacientes:

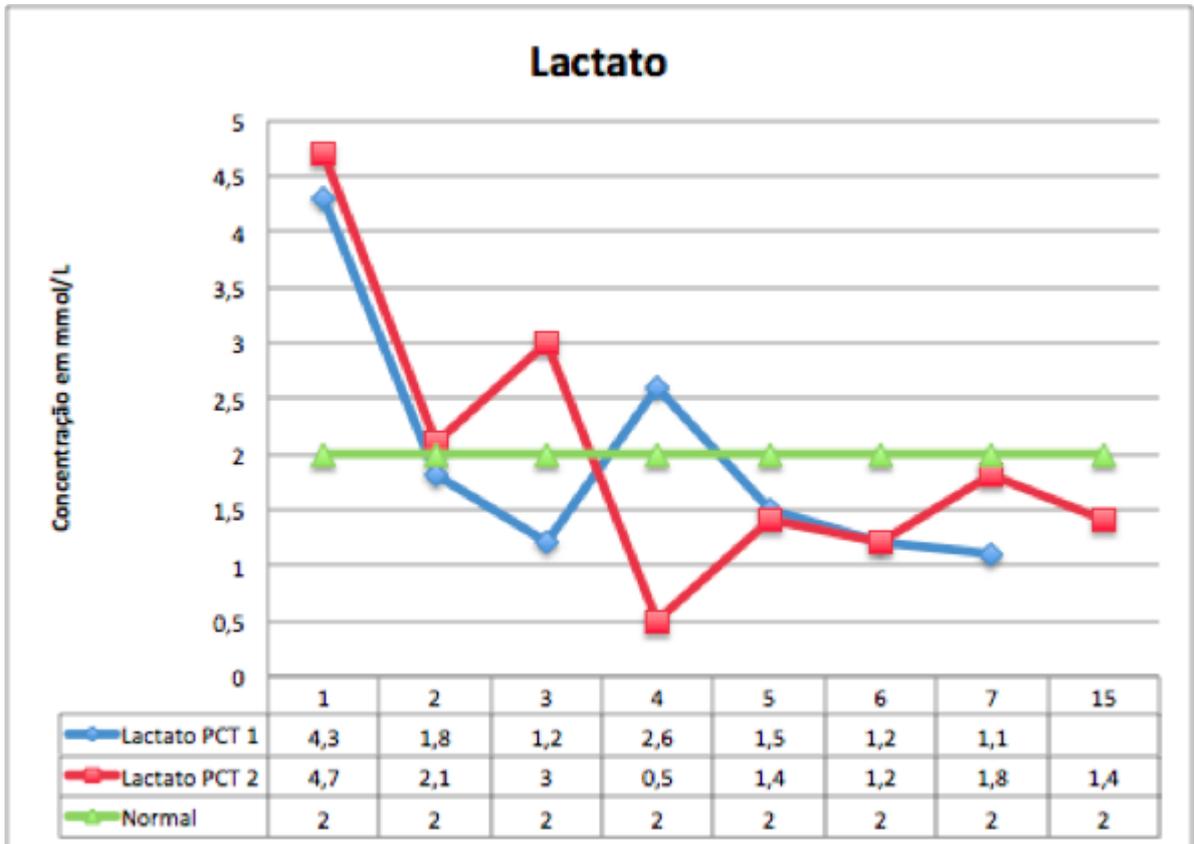


Figura 7- Gráfico comparativo entre os valores lactato dos pacientes e tabela com valores das dosagens.

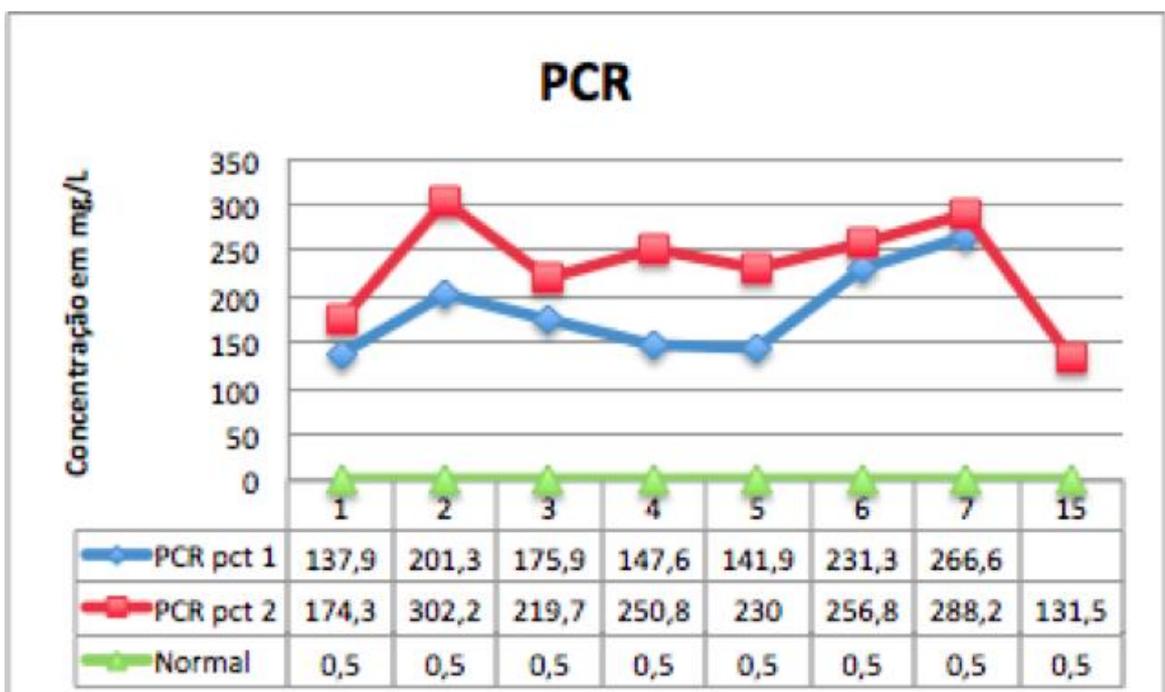


Figura 8- Gráfico comparativo entre os valores de PCR dos pacientes e tabela com valores das dosagens.

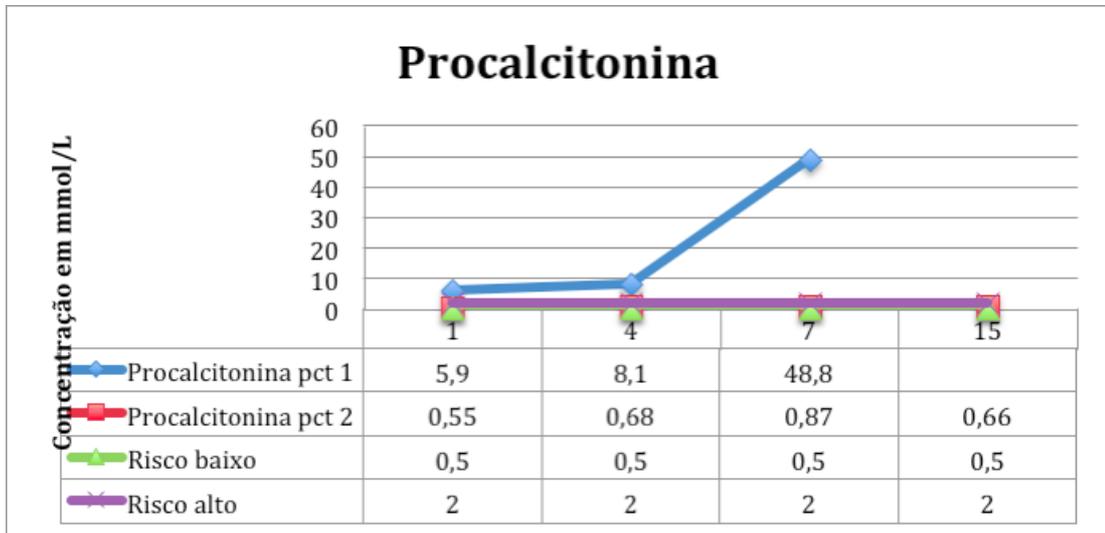


Figura 9 – Gráfico comparativo entre os valores de procalcitonina dos pacientes e tabela com valores das dosagens.

5. Discussão

As dosagens iniciais dos marcadores foram realizadas com 25 horas após as queimaduras, estando dentro do planejado no trabalho e que demonstrou:

-Dosagem do PCR-US

-Na dosagem inicial nos dois casos já estavam elevadas mais de 200 vezes do valor normal (valor de referência < 0,5 mg/dl) e houve elevações após os procedimentos de banhos/curativos, cirurgias e transfusões e diagnóstico clínico de sepse, sinalizando, de acordo com a fisiologia e metabolização desse marcador, processo inflamatório e reativações do mesmo.

- Dosagem do lactato

- Nos dois casos as primeiras dosagens, desde a admissão já estavam elevadas no nível máximo da curva, isso ocorre provavelmente pela baixa perfusão tecidual decorrente do choque hipovolêmico em que ocorre nos grandes queimados , que ocorreu em ambos

pacientes, e o processo de ressuscitação hídrica e os outros picos coincidindo com os pós-procedimentos cirúrgicos, sem correlação com o diagnóstico de sepse.

-Dosagem de procalcitonina

-Na dosagem inicial do paciente 1 (Pct 1) se encontrava elevada (superior a 2ng/ml) com risco elevado de sepse severa e/ou choque séptico, apesar do paciente não ter o diagnóstico clínico e laboratorial de infecção. Após o diagnóstico de infecção, baseado nos dados clínicos como prostração, febre, confusão mental e aspecto das feridas houve elevação do nível e no quarto dia, prévio ao quadro de sepse grave e óbito houve elevação de mais de oito vezes a basal.

-Na dosagem inicial do paciente 2 (Pct2), estava entre os valores de risco elevado e risco baixo para sepse, valores referência do laboratório (superior a 0,5ng/ml) sendo classificada como risco intermediário de sepse severa e/ou choque séptico, apesar do paciente não ter o diagnóstico clínico e laboratorial de infecção, após o diagnóstico clínico houve elevação do nível, que persistiu até a terceira e quarta dosagens.

Ao comparar a curva dos pacientes e as correlacionar com diagnóstico de sepse feito clinicamente pelos médicos da unidade especializada e com os procedimentos realizados - banho/curativo, cirurgias e hemotransfusão - houve evidência de que as variações do PCR e do lactato ocorreram logo após a injúria mantiveram uma curva constante nos dois casos e com picos relacionados a procedimentos , já o lactato teve sua curva . A procalcitonina o caso do paciente 1 teve um aumento logo antes da sepse o que está relacionado com esse diagnóstico precoce porém isso não ocorreu no paciente 2.

6. CONCLUSÃO

A curva de avaliação diária para diagnóstico precoce de sepse identificou alteração significativa da proteína C-reativa e não identificou alteração em relação ao lactato e a procalcitonina. No trauma da queimadura há grande alteração das respostas orgânicas, com elevação dos marcadores inflamatórios e de infecção. Na análise dos dados estudados, com base nas curvas de avaliação diária dos biomarcadores correlacionadas aos procedimentos

rotineiros realizados na UQ e ao prognóstico do paciente, a dosagem de PCR alterou-se com todos os procedimentos e com o diagnóstico de sepse, demonstrando alguma relação com o diagnóstico precoce de sepse. O lactato demonstrou ter pouco valor na predição de sepse, pois sua curva sempre esteve alta e não se alterou de maneira significativa antes de uma sepse. A dosagem de procalcitonina elevou-se, sem haver o diagnóstico de sepse, apesar de uma elevação significativa no paciente 1 após o diagnóstico de sepse. No entanto, a curva do paciente dois se manteve baixa e sem grandes alterações, colocando assim esse marcador como um preditor a ser analisado. A pesquisa deve continuar para se ter uma melhor expressão estatística dos dados. Pelo fato de a etiologia da queimadura de ambos os pacientes analisados ter sido a mesma, não foi possível comparar os resultados das dosagens dos pacientes entre diferentes etiologias.

7. LIMITAÇÕES

Foi evidenciado desvio do padrão das internações na Unidade de Queimados durante o período de março a junho de 2018 onde, historicamente, havia internações de aproximadamente 10 pacientes que seriam, até então, incluídos na pesquisa nos mesmos meses dos anos anteriores. Porém, houve redução para dois pacientes que preencheram os critérios de inclusão, no período analisado.

8. Referências

- 1-MACIEL, Edmar. **Tratado de Queimaduras**. 1. ed. Atheneu, 2004.
- 2-DESANTI, Leslie. **Pathophysiology and Current Management of Burn Injury**. Advances in skin & wound care, Jul/Ago, 2005.
- 3-HETTIARATCHY, Shehan, et al. **Pathophysiology and types of burns**. British Medical Journal; London, Jun 10. 2004.
- 4-SHERWOOD, Edward R.; TRABER, Daniel L. The systemic inflammatory response syndrome. In: HERNDON, David N. **Total Burn Care** 4.ed: Elsevier. 2012.
- 5-KRAMER, George C. Pathophysiology of burn shock and burn edema. In: HERNDON, David N. **Total Burn Care** 4.ed: Elsevier, 2012.
- 6-CRUZ Bruno de F.; CORDOVIL Pedro B. L.; BATISTA, Keila de N. M. **Perfil epidemiológico de pacientes que sofreram queimaduras no Brasil: revisão de literatura**. Rev Bras Queimaduras, 2012;11(4):246-50.
- 7-VALENZA, Franco; ALETTI, Gabrielle; FOSSALI, Tommaso; CHEVALLARD, Giorgio; SACCONI, Francesca; IRACE Manuela; GATTIONI, Luciano. **Lactate as a marker of energy failure in critically ill patients: hypothesis**. Critical Care, 2005; 9:588-93.
- 8-FIGUEIREDO, Luiz Francisco P; SILVA, Eliézer; CORREA, Thiago D. **Avaliação hemodinâmica macro e micro-circulatória no choque séptico**. Rev Med, Abr/jun, 2008. São Paulo; 87(2):84-91.
- 9-VOLANAKIS, John E. **Human C-reactive protein: expression, structure, and function**. Mol Immunol, 2001; 38(2-3):189-97.
- 10-SANTOS, Maria G. S.; PEGORARO Marina; SANDRINI, Fabiano; MACUCO, Emílio C. **Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência**. Arq Bras Cardiol, 2008; 90(4):301-8.
- 11-BRAIG, David; KAISER, Benedict; et al. **A conformational change of C-reactive protein in burn wounds unmasks its pro-inflammatory properties**. International Immunology, May, 2014.
- 12-ANDERSEN, Lars W.; MACKENHAUER, Julie; ROBERTS, Jonathan C.; BERG Katherine M.; COCCHI, Michael N.; DONNINO, Michael W. **Etiology and therapeutic approach to elevated lactate**. National Institutes of Health, 2013; 88(10): 1127–1140.
- 13-RAMOS, Mário F.G.; Relatório da unidade de queimados do HRAN para o ministério da saúde; 2016.
- 14-BRODER G, WEIL MH. **Excess Lactate: An index of reversibility of shock in human patients**. Science, mar 27 1964; 143(3613) 1457-9.
- 15-BRANSKI, Ludwik K.; HERNDON, David N.; A brief history of acute burn care management. In: HERNDON, David N. **Total Burn Care** 4.ed: Elsevier, 2012.
- 16-SINGER, Adam J. **Thermal Burns: Rapid Assessment And Treatment**. Emergency Medicine Practice. Setembro. 2000 volume 2.
- 17-MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Cartilha para tratamento de emergências das queimaduras**. 1.ed: Editora MS, 2012, Brasília.
- 18-VALE, Everton C. S. **Primeiro atendimento em queimaduras: a abordagem do dermatologista**. An Bras Dermatol, 2005; 80(1):9-19.

- 19-ESPINOZA, Juliana M. Respuesta inflamatoria en el paciente quemado. In: BOLGIANI, Alberto **Quemaduras conductas clínicas y quirúrgicas**. edição única: Atheneu, 2013.
- 20-COCHRAN, Amalia; et al. **The Relationship of Serum Lactate and Base Deficit in Burn Patients to Mortality**. Journal of Burn Care & Research, March/April 2007.
- 21-CHUNG, Kein K.; WOLF, Steven E. Critical care in the severely burned: organ support and management of complications. In: HERNDON, David N. **Total Burn Care** 4.ed: Elsevier, 2012.
- 22-LIMA, Luciana M.; CARVALHO, Maria G.; VALE, Andréia A. S.; NETO, Cirilo P. F.; GARCIA, José C. F.; SAAD, Jamil A.; SOUSA, Marinez O. **Proteína C-reativa ultra sensível em pacientes com diagnóstico de doença arterial coronariana estabelecido por angiografia**. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, April, 2007.
- 23-LAVRENTIEVA, Athina; KONTAKIOTIS, Theodore; LAZARIDIS, Lambis; TSOTSOLIS, Nikolaos; KOUMIS, John; KYRIAZIS, George; BITZANI, Militsa.
Inflammatory markers in patients with severe burn injury. What is the best indicator of sepsis? Burns, 2007.
- 24-LINCHTENSTERN, Christoph; BRENNER, Thorsten; BARDENHEUER, Hubert J.; WEIGAND, Markus A. **Predictors of survival in sepsis: what is the best inflammatory marker to measure?** Current Opinion Infectious Diseases, 2012; 25:328-336.
- 25-SIMON, Liliana; GAUVIN, France; AMRE, Devendra K., SAINT-LOUIS, Patrick; LACROIX, Jacques. **Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis**. Clin Infect Dis, 2004; 39 (2): 206-217.
- 26- ESPER, Raúl; CALATAYUD, Ángel A. P. **Procalcitonina como marcador de procesos infecciosos en cirugía. Conceptos actuales**. Cirujano General, 2013.
- 27-VORSTENBOSCH, Joshua. **Thermal Burns**.
- 28-NIELSON, Colton B. et al. **Burns: Pathophysiology of systemic complications and current management**. Journal of Burn Care & Research, v. 38, n. 1, p. e469-e481, 2017.