

Imunoglobulina Intravenosa no Tratamento de Sepsis, Sepsis Grave e Choque Séptico

Intravenous Immunoglobulin for Treating Sepsis, Severe Sepsis and Septic Shock



Sofia Almeida¹, Ricardo M. Fernandes^{1,2,3}, Marisa Vieira¹

1. Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

2. Unidade de Farmacologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

3. Centro Colaborador Português da Rede Cochrane Iberoamericana, Cochrane Portugal, Lisboa, Portugal

Acta Pediatr Port 2016;47:293-6

Introdução

A sépsis constitui uma resposta inflamatória sistémica do organismo a uma infeção grave causada por uma variedade de microrganismos, incluindo bactérias, vírus e fungos. Apesar dos progressos registados na prevenção pela vacinação e no diagnóstico e terapêutica precoces, a sépsis grave mantém-se como uma das principais causas de mortalidade e morbidade a nível mundial.^{1,2}

A abordagem terapêutica centra-se no uso de antibióticos, de fluidos e de suporte vasoativo, mas vários estudos têm avaliado a eficácia e segurança de tratamentos adjuvantes. Entre estes, as preparações de imunoglobulina intravenosa (IgIV) são constituídas por anticorpos que podem neutralizar as toxinas bacterianas ou mediadores inflamatórios, existindo dois tipos de preparações: monoclonais, contendo imunoglobulinas que têm como alvo um antígeno específico (por exemplo, citocinas, endotoxina), e policlonais, com diferentes imunoglobulinas, maioritariamente IgG e IgM. No entanto, os resultados destes estudos têm sido contraditórios e o papel das diferentes IgIV na sépsis, consoante a etiologia, a gravidade e a idade, não está estabelecido.

Objetivos

Neste “Cochrane Corner” apresentam-se e comentam-se os resultados da revisão Cochrane cujo objetivo foi atualizar a evidência existente sobre os efeitos da utilização de IgIV como terapêutica adjuvante em doentes com sépsis ou choque séptico de etiologia bacteriana.³

Métodos

Foi realizada uma atualização da revisão original publicada em 1999, através de uma pesquisa bibliográfica padronizada (até janeiro de 2012) na Cochrane Central Register of Controlled Trials, na MEDLINE e na EMBASE. Foram incluídos ensaios clínicos aleatorizados e controlados que comparassem a utilização de IgIV *versus*

placebo / nenhum tratamento de controlo (além da restante terapêutica base), em doentes com sépsis ou choque séptico de etiologia bacteriana, independentemente da idade e causa. Definiu-se como *outcome* primário, a mortalidade por qualquer causa até ao fim do período de seguimento (a curto prazo: menos de 30 dias, a longo prazo: mais de 30 dias). Os *outcomes* secundários incluíram falência na erradicação bacteriana, falência de órgão, duração de internamento hospitalar entre os sobreviventes, mortalidade por choque séptico e efeitos adversos da terapêutica. Os resultados relativos aos participantes em idade pediátrica só foram reportados separadamente numa pequena parte dos ensaios, pelo que se optou neste resumo por apresentar os dados de todas as faixas etárias.

Dois investigadores avaliaram de forma independente a elegibilidade dos estudos e a sua qualidade metodológica, esta última através do instrumento Cochrane *Risk of Bias Tool*. Avaliou-se a heterogeneidade estatística dos resultados pela medida I^2 e a qualidade de evidência pelo GRADE. De acordo com o tipo de variáveis, foram utilizadas como medidas de efeito a diferença média (DM) para variáveis contínuas, o risco relativo (RR) e diferença de risco (DR) para variáveis dicotómicas, tendo-se efetuado meta-análise por modelo de efeitos fixos. Os resultados foram apresentados com intervalos de confiança a 95% (IC95%).

Planearam-se análises de subgrupo de acordo com o tipo de IgIV (policlonal ou monoclonal), o tipo de preparação policlonal (*standard* ou enriquecida em IgM), o subtipo de anticorpos monoclonais (anti-endotoxinas ou anti-citocinas), o grupo etário (recém-nascidos / crianças ou adultos), a gravidade e a duração da sépsis.

Resultados

Foram incluídos 43 ensaios, com a distribuição resumida na Tabela 1.

Tabela 1. Número de ensaios clínicos incluídos por tipo de imunoglobulina intravenosa e grupo etário, e número de participantes

IgIV policlonal versus placebo ou sem tratamento de controlo (25 ensaios)	
Adultos (maioritariamente)*	Ensaios - 17 (n = 1958)*
IgIV <i>standard</i>	10
IgIV IgM-enriquecida	7
Recém-nascidos	Ensaios - 8 (n = 3831)
IgIV <i>standard</i>	5
IgIV IgM-enriquecida	3
IgIV monoclonal versus placebo (18 ensaios)	
Adultos	Ensaios - 17 (n = 13144)
Anti-endotoxinas	7
Anti-citocinas	9
Dirigida a <i>Enterobacteriaceae</i>	1
Crianças	Ensaios - 1 (n = 269)
Anti-endotoxinas	1 (participantes com choque séptico meningocócico)

IgIV - imunoglobulina intravenosa; n - número de participantes.

* Apenas cinco estudos incluíram crianças, mas os dados reportados não permitem caracterizar este subgrupo.

Mortalidade

IgIV policlonal em adultos (maioritariamente)

O uso de IgIV associou-se a uma redução significativa da mortalidade a curto prazo (RR 0,77; IC95% 0,68 a 0,87), com heterogeneidade ligeira a moderada ($I^2 = 36%$) e qualidade da evidência moderada. A análise por subtipo de IgIV revelou reduções significativas da mortalidade em ambos os grupos (IgIV *standard*, n = 1430: RR 0,81; IC95% 0,70 a 0,93; IgIV IgM-enriquecida, n = 528: RR 0,66; IC95% 0,51 a 0,85). No entanto, na análise restrita aos estudos com baixo risco de viés (três estudos com preparação *standard* e dois com IgM-enriquecida, n = 945) não se verificou diminuição na mortalidade (RR 0,97; IC95% 0,81 a 1,15). Nos dois ensaios que reportaram mortalidade a longo prazo também não se observaram diferenças significativas.

IgIV policlonal na sepsis neonatal

A IgIV policlonal não reduziu a mortalidade quando comparada com placebo (RR 0,98; IC95% 0,91 a 1,07; qualidade da evidência moderada) e não se registaram diferenças estatisticamente significativas na análise de subgrupo por tipo de IgIV.

Ig monoclonais: anti-endotoxinas em adultos e crianças

Dos oito ensaios incluídos (n = 4671), sete recrutaram exclusivamente adultos. Apenas um ensaio, restrito a doentes com bacteriemia confirmada a Gram-negativos, revelou redução na mortalidade.⁴ O resultado agregado não mostrou diferenças significativas de mortalidade

entre grupos (RR 0,92; IC95% 0,79 a 1,06), com moderada heterogeneidade nos resultados ($I^2 = 57%$). No único estudo pediátrico, que incluiu 269 crianças com choque séptico meningocócico e foi avaliado como tendo baixo risco de viés, não se registou redução significativa na mortalidade (RR 0,67; IC95% 0,42 a 1,05).

Ig monoclonais: anti-citocinas (adultos)

A análise de nove ensaios (n = 7893; seis com anti-TNF α , três com antagonistas anti-receptor IL1 recombinante humano) demonstrou uma redução ligeira na mortalidade (RR 0,92; IC95% 0,86 a 0,97), sem heterogeneidade significativa.

Outcomes secundários

A mortalidade por sepsis ou choque séptico foi reportada em seis ensaios. A análise dos quatro ensaios de IgIV policlonal, que recrutaram maioritariamente adultos, demonstrou uma redução neste *outcome* (RR 0,45; IC95% 0,29 a 0,69), com moderada heterogeneidade ($I^2 = 66%$).

A duração do internamento hospitalar foi reportada em 11 ensaios com IgIV policlonal e um com IgIV monoclonal. A análise dos seis ensaios que utilizaram IgIV policlonal em adultos não revelou redução significativa deste parâmetro, ao contrário da redução observada nos cinco estudos em recém-nascidos (DM 3 dias, IC95% -6,37 a 0,38; DM -5,84 dias, IC95% -9,72 a -1,95, respetivamente). Apenas um ensaio de IgIV policlonal em adultos avaliou a taxa de erradicação bacteriana, verificando-se ser sig-

nificativamente superior no grupo IgIV comparado com o grupo controlo (40% vs 8%, $p < 0,01$).

A gravidade e duração da sépsis não foram definidas de forma uniforme entre os ensaios, não sendo possível realizar análises de subgrupo.

Apenas sete ensaios de IgIV policlonal em adultos e quatro em sépsis neonatal reportaram efeitos adversos da terapêutica. No maior ensaio realizado em recém-nascidos ($n = 3493$), não foram encontradas diferenças significativas de efeitos adversos entre o grupo IgIV e o grupo controlo.⁵ Nos ensaios em adultos, os efeitos adversos atribuídos à terapêutica com IgIV reportados incluíram reações alérgicas, eritema e exantema, prurido, náuseas e vômitos, dispneia, congestão, choque e febre.

Conclusões

Os autores concluíram que apesar de a utilização de IgIV policlonal parecer reduzir a mortalidade a curto prazo em adultos com sépsis, este benefício não foi evidente na análise restrita a ensaios com baixo risco de viés, nem a longo prazo. Na sépsis neonatal, existe evidência suficiente de que preparações *standard* policlonais não reduzem a mortalidade. Um eventual benefício das preparações enriquecidas em IgM carece de confirmação em ensaios de maior dimensão e de melhor qualidade metodológica. Os resultados de ensaios com preparações monoclonais não revelaram benefício clínico significativo e consistente em doentes com sépsis.

Comentário

A sépsis grave e o choque séptico constituem relevantes problemas de saúde pública, com taxas de incidência crescentes,^{6,7} nomeadamente em idade pediátrica.⁸⁻¹⁰ Apesar da evolução favorável no reconhecimento precoce e tratamento antibiótico, as taxas de mortalidade hospitalar em crianças atingem os 14,4%,⁸ justificando a necessidade de terapêuticas adjuvantes.

A desregulação imunológica da resposta inflamatória normal do organismo a uma infeção é reconhecida atualmente como o principal fator desencadeante da cascata de eventos catastróficos na sépsis,¹¹ fundamentando o interesse em estratégias imunomoduladoras no seu tratamento. A IgIV surge como uma hipótese com racional biológico promissor, mas com resultados clínicos inconsistentes.

As evidências atuais apresentadas nesta revisão não suportam o uso generalizado desta terapêutica na idade adulta ou pediátrica. As normas internacionais

de orientação do tratamento na sépsis publicadas em 2013, posteriores a esta revisão, reiteraram a ausência de recomendação para o uso de IgIV na sépsis em qualquer idade, mas contemplam uma possível exceção na idade pediátrica no contexto de síndrome de choque tóxico refratário, tendo em conta o défice de anticorpos circulantes contra toxinas nesta faixa etária.¹²

No caso específico da sépsis neonatal, salientam-se as conclusões de uma outra revisão Cochrane publicada em 2015, que corroboram a ausência de indicação para esta terapêutica nesta faixa etária.¹³ Através da análise de nove ensaios, incluindo 3973 recém-nascidos com infeção suspeita ou comprovada por bactérias ou fungos, os autores concluem que o recurso a IgIV não reduz significativamente a mortalidade hospitalar ou a mortalidade / incapacidade *major* aos dois anos de seguimento. Apesar de incidir numa amostra pequena ($n = 266$), a subanálise que realizaram ao nível de preparações enriquecidas em IgM não revelou igualmente redução significativa da mortalidade em internamento.¹³

Alguns aspetos da revisão Cochrane analisada neste Cochrane Corner limitam a pertinência das conclusões na prática clínica, especificamente na pediatria. Foram incluídos poucos estudos em crianças, a maioria dos quais restrita ao período neonatal. Aspetos relativos a doses ou duração da terapêutica não foram contemplados na análise de subgrupos, bem como fatores relacionados com a etiologia da sépsis (por exemplo, causa médica ou cirúrgica, adquirida na comunidade ou associada aos cuidados de saúde). Finalmente, os efeitos adversos potencialmente associados a estas terapêuticas biológicas foram pouco estudados e reportados nos estudos. Embora não pareçam ter sido relevantes num grande grupo de recém-nascidos submetidos à terapêutica, considera-se pertinente relembrar a possibilidade de reações anafiláticas, cutâneas, gastrointestinais e respiratórias.

Em conclusão, as orientações atuais não favorecem o uso de IgIV na sépsis ou choque séptico. No entanto, persistem áreas com potencial para investigação, nomeadamente quanto ao eventual mecanismo de atuação da IgIV na sépsis grave. Ao nível da investigação clínica, escasseiam estudos dirigidos a subgrupos potencialmente respondedores (fascíte necrosante / síndrome de choque tóxico estreptocócico). Por outro lado, a qualidade dos ensaios pode ser melhorada se forem contemplados aspetos como a standardização das definições de sépsis, a valorização de *outcomes* como a resolução da falência de órgão e os efeitos adversos e a implementação padronizada das medidas terapêuticas precoces na sépsis como tratamento *standard* no grupo controlo.

Palavras-chave: Choque Séptico/terapêutica; Criança; Imunoglobulinas Intravenosas/uso terapêutico; Revisão Sistemática; Sepsis/terapêutica

Keywords: Child; Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use; Randomized Controlled Trials as Topic Sepsis/drug therapy; Shock, Septic/drug therapy

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Correspondência

Sofia Almeida
sofia.av.almeida@gmail.com

Recebido: 30/05/2016

Aceite: 14/06/2016

Referências

1. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: The intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med* 2014;2:380-6.
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:259-72.
3. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD001090.
4. Ziegler EJ, Fisher CJ Jr, Sprung CL, Straube RC, Sadoff JC, Foulke GE, et al. Treatment of Gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A sepsis study group. *N Engl J Med* 1991;324:429-36.
5. Brocklehurst P, Farrell B, King A, Juszczak E, Darlow B, Haque K, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2011;365:1201-11.
6. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 2013;41:1167-74.
7. Iwashyna TJ, Cooke CR, Wunsch H, Kahn JM. Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in older americans. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1070-7.
8. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, Hall M, Simon HK, Hebbbar KB. Pediatric severe sepsis: Current trends and outcomes from the pediatric health information systems database. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:828-38.
9. Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, Scott H, Brady PW, Paul R, et al. Pediatric severe sepsis in U.S. children's hospitals. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:798-805.
10. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:686-93.
11. Bermejo-Martin J, Andaluz-Ojeda D, Almansa R, Gandía F, Gómez-Herreras J, Gomez-Sanchez E, et al. Defining immunological dysfunction in sepsis: A requisite tool for precision medicine. *J Infect* 2016;72:525-36.
12. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165-228.
13. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD001239.