

Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

**Fundação Oswaldo Cruz**



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS  
DOUTORADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

BRUNO GONÇALVES SILVA

**A PROTEÍNA C-REATIVA EM HEMORRAGIA SUBARACNOIDE COMO  
MARCADOR PROGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DE SEPSE NO CONTEXTO DE  
PAÍSES DE BAIXA E MÉDIA RENDA**

Rio de Janeiro

2023

BRUNO GONÇALVES SILVA

**A PROTEÍNA C-REATIVA EM HEMORRAGIA SUBARACNOIDE COMO  
MARCADOR PROGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DE SEPSE NO CONTEXTO DE  
PAÍSES DE BAIXA E MÉDIA RENDA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Augusto Bozza

Coorientador: Dr. Cássia Righy Shinotsuka

Rio de Janeiro

2023

Gonçalves Silva, Bruno.

A proteína C-reativa em hemorragia subaracnoide como marcador prognóstico e diagnóstico de sepse no contexto de países de baixa e média renda / Bruno Gonçalves Silva. - Rio de Janeiro, 2023.

142 f.

Tese (Doutorado) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2023.

Orientador: Fernando Augusto Bozza.

Co-orientadora: Cássia Righy Shinotsuka.

Bibliografia: f. 133-142

1. Hemorragia subaracnoide. 2. Sepse. 3. Infecção. 4. Resultados de cuidados críticos. 5. Países de baixa e média renda. I. Título.

BRUNO GONÇALVES SILVA

**A PROTEÍNA C-REATIVA EM HEMORRAGIA SUBARACNOIDE COMO  
MARCADOR PROGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DE SEPSE NO CONTEXTO DE  
PAÍSES DE BAIXA E MÉDIA RENDA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Aprovada em 27 de fevereiro de 2023.

---

**Prof. Dr. Fernando Augusto Bozza**

Orientador

Doutor em Biologia Celular e Molecular

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – Fiocruz

---

**Dr. Cássia Righy Shinotsuka**

Coorientador

Doutor em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – Fiocruz

BANCA EXAMINADORA

---

**Prof. Dr. André Miguel Japiassú** (Presidente)

Doutor em Biologia Celular e Molecular  
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fiocruz

---

**Prof. Dr. Tarek Sharshar**

Doutor em Ciências  
Universidade Paris Cité

---

**Dr. Pedro Martins Pereira Kurtz**

Doutor em Ciências  
Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino

---

**Dr. Carla Bittencourt Rynkowski**

Doutor em Ciências Médicas  
Hospital Ernesto Dornelles

---

**Prof. Dr. Juliana Caldas Ribeiro Bittencourt**

Doutor em Ciências  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

---

**Dr. Hugo Boechat Andrade**

Doutor em Ciências  
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fiocruz

Ao futuro, Helena e Pedro

## AGRADECIMENTOS

“Foi o tempo que dedicaste à tua rosa que a fez tão importante”. Essa frase, do célebre autor francês Antoine de Saint-Exupéry, resume bem a jornada longa e por muitas vezes árdua, em um esforço conjunto de muitas pessoas, para chegarmos até esse ponto. Gostaria de agradecer imensamente, e primeiramente, à minha família – minha esposa e companheira Luciana, que me acompanhou e me apoiou em cada percalço do caminho, e os pequenos Helena e Pedro, cujos sorrisos são fonte de ânimo e inspiração.

Nada disso seria possível sem a brilhante orientação dos professores Fernando Augusto Bozza e Cássia Righy, que seguraram minha mão por muitas vezes ao longo desses seis anos de Fundação Oswaldo Cruz – inicialmente pelo Mestrado, e agora pelo Doutorado. Diversas pesquisas, diversos trabalhos, diversas publicações, e sempre muito, muito aprendizado. Agradeço também ao Dr Pedro Kurtz, sempre muito presente, uma ajuda ímpar, praticamente um terceiro orientador.

Graças a todos vocês, foi possível ainda a realização do doutorado-sanduíche – período de aprendizado sem igual, em todas as esferas possíveis. Ainda que atravessado pela pandemia, com seu início durante minha estadia na França, lembro-me sempre das palavras do professor Tarek Sharshar: “Não é um bom período para passeios e viagens, mas é uma chance única para pesquisas”. E não foi diferente – não podia esperar uma estadia mais frutífera em Paris. Estendo meus agradecimentos aos que me acolheram e me deram a oportunidade de realizar tanto: Professores Tarek Sharshar, Aurélien Mazeraud e Guillaume Turc.

Aos outros companheiros da jornada, que também foram fundamentais nesse processo, como os amigos Ricardo Turon e Carla Rynkowski, registro meu sincero agradecimento, como também a todos os membros da banca, que disponibilizaram seu precioso tempo para avaliar esse trabalho e nos ajudar a torná-lo ainda melhor.

Chegamos aqui, enfim, ao final dessa nossa jornada, desse nosso esforço conjunto – a nossa rosa.

*“C’est le temps que tu as perdu pour ta rose qui fait ta rose si importante.”* – Antoine de Saint-Exupéry

## RESUMO

A hemorragia subaracnoide aneurismática está associada a alta mortalidade e deficiência funcional a longo prazo, especialmente em países de renda média e baixa. Resposta inflamatória e disfunções orgânicas podem ocorrer não devido a infecção, com dificuldade em diagnosticar a sepse. O objetivo foi determinar se a proteína C-reativa (PCR) poderia ser um biomarcador potencial para o diagnóstico da sepse, e definir o perfil dos pacientes e as práticas clínicas em um país de renda média. Foi realizada uma coorte, com acompanhamento a longo prazo (12 meses). O manejo foi significativamente diferente de coortes de países de alta renda, com oclusão aneurismática tardia e maior uso de clipagem cirúrgica. As concentrações de PCR nos dias 1-3 após a admissão foram associadas à sepse (OR 1,01 - 95% IC 1,00-1,02,  $p < 0,001$ ). Pode ser um marcador potencial para o diagnóstico de sepse, o que é mais difícil neste contexto devido à intensa resposta inflamatória e à gravidade da doença.

Palavras-chave: Hemorragia Subaracnoide. Sepse. Infecção. Resultados de Cuidados Críticos. Países de baixa e média renda.

## ABSTRACT

Aneurysmal subarachnoid hemorrhage is associated with high mortality and long-term functional impairment, especially in low and middle income countries. Inflammatory response and organ dysfunctions may occur not due to infection, with difficulty in diagnosing sepsis. The objective was to determine if C-reactive protein (CRP) could be a potential biomarker for the diagnosis sepsis, and define patient profiles and clinical practices in a middle-income country. A cohort was conducted, with long-term follow-up (12 months). Management differed significantly from high-income cohorts, with late aneurysm occlusion and more use of surgical clipping. CRP concentrations on days 1-3 after admission were associated with sepsis (OR 1.01 – 95% IC 1.00-1.02,  $p < 0.001$ ). It could be a potential marker for diagnosis of sepsis, which is harder in this context due to the intense inflammatory response and severity of the disease.

Keywords: Subarachnoid Hemorrhage. Sepsis. Infection. Critical Care Outcomes. Low and middle-income countries.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1.1.</b> Localizações mais comuns de aneurismas cerebrais, com sua incidência aproximada	17
<b>Figura 1.2.</b> Fisiopatologia da lesão tardia na hemorragia subaracnoide	19
<b>Figura 1.3.</b> Mecanismos de injúria cerebral precoce e tardia na hemorragia subaracnoide	21
<b>Figura 1.4.</b> Modelo conceitual de biomarcadores e terapias guiadas por órgãos e sistemas na sepse	32
<b>Figura 1.5.</b> Principais vias responsáveis por aumento de produção de PCR	35
<b>Figura 1.6.</b> Mecanismos de produção e secreção de procalcitonina	40
<b>Figura 3.1.</b> Study flow diagram	79
<b>Figura 3.2.</b> Time in days from reference hospital admission to aneurysm treatment (top) and ictus to reference hospital admission (bottom) in patients that underwent aneurysm occlusion (N=431)	80
<b>Figura 3.3.</b> Alluvial plots demonstrating the pathways from admission to functional outcome assessment at 6 months	81
<b>Figura 4.1.</b> Study flow diagram	114
<b>Figura 4.2.</b> C-reactive protein trajectory after admission in septic and non-septic patients	115
<b>Figura 4.3.</b> C-reactive protein trajectory after admission in patients with good and poor functional outcome at 12 months	116
<b>Figura 5.1.</b> Trajetória, em média, dos níveis séricos de S100B em pacientes com desfecho bom e ruim, avaliados na alta hospitalar	128
<b>Figura 5.2.</b> Diferentes aplicações de biomarcadores na prática clínica	129

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 3.1.</b> Patients' characteristics.	74
<b>Tabela 3.2.</b> Follow up and outcomes.	76
<b>Tabela 3.3.</b> Characteristics and hospital complications associated with unfavorable outcome (modified Rankin Scale score 4 to 6) at more than 6 months.	77
<b>Tabela 4.1.</b> Patients' characteristics.	108
<b>Tabela 4.2.</b> Follow up and outcomes.	110
<b>Tabela 4.3.</b> C-reactive protein in septic and non-septic patients.	112
<b>Tabela 4.4.</b> Multivariable analysis – diagnosis of sepsis.	113

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HSA	Hemorragia subaracnoide
Ig	Imunoglobulina
EBI	Early brain injury
PIC	Pressão intracraniana
BHE	Barreira hematoencefálica
DCI	Delayed cerebral ischemia
LCR	Líquido cefalorraquidiano
IL	Interleucina
TNF	Fator de necrose tumoral
SIRS	Síndrome de resposta inflamatória sistêmica
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
NK	Natural killer
UTI	Unidade de terapia intensiva
OMS	Organização Mundial da Saúde
PICS	Post intensive care syndrome
OR	Odds ratio
IC	Intervalo de confiança
PCR	Proteína C-reativa
DNA	Ácido desoxirribonucleico
AUC	Area sob a curva
mRs	Modified Rankin Scale / Escala de Rankin Modificada
PCT	Procalcitonina
LPS	Lipopolissacarídeo
IQR	Interquartile range / Intervalo interquartil
S100B	Proteína S100 beta
RNB	Renda nacional bruta
LMIC	Low and middle income countries
SAH	Aneurysmal subarachnoid haemorrhage
ICU	Intensive care unit
REDCap	Research Eletronic Data Capture
WFNS	World Federation of Neurological Surgeons
CT	Computed tomography

ICP	Intracranial pressure
WLST	Withdrawal of withholding of life-sustaining therapy
CI	Confidence interval
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CRP	C-reactive protein
GCS	Glasgow Coma Scale

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	15
1.1 EPIDEMIOLOGIA DA HEMORRAGIA SUBARACNOIDE ANEURISMÁTICA	15
1.2 FISIOPATOLOGIA DA HEMORRAGIA SUBARACNOIDE ANEURISMÁTICA	16
1.3 INFLAMAÇÃO SISTÊMICA E NEUROINFLAMAÇÃO NA HEMORRAGIA SUBARACNOIDE	21
1.4 INFECÇÃO E SEPSE	25
1.5 BIOMARCADORES	31
<b>1.5.1 O papel dos biomarcadores</b>	31
<b>1.5.2 Proteína C-reativa</b>	34
<b>1.5.3 Outros biomarcadores</b>	39
1.6 O CENÁRIO DE PAÍSES DE BAIXA E MÉDIA RENDA	43
<b>2 OBJETIVOS</b>	47
2.1 OBJETIVO GERAL	47
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	47
<b>3 CLINICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOMES OF PATIENTS WITH ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE: A PROSPECTIVE MULTICENTER STUDY IN A MIDDLE-INCOME COUNTRY</b>	48
3.1 APRESENTAÇÃO	48
3.2 CLINICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOMES OF PATIENTS WITH ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE: A PROSPECTIVE MULTICENTER STUDY IN A MIDDLE-INCOME COUNTRY	50
3.3 INTRODUCTION	54
3.4 METHODS	55
<b>3.4.1 Patients and setting</b>	55
<b>3.4.2 Clinical assessment at inclusion</b>	56
<b>3.4.3 Follow-up assessment</b>	57
<b>3.4.4 Long-term outcome assessment</b>	58
<b>3.4.5 Statistical analysis</b>	59
3.5 RESULTS	60
3.6 DISCUSSION	61
3.7 CONCLUSIONS	65
3.8 REFERENCES	68

3.9 TABLES AND FIGURES	73
<b>4 C-REACTIVE PROTEIN IN SUBARACHNOID HEMORRHAGE: DIAGNOSTIC ROLE IN SEPSIS AND AS A PROGNOSTIC BIOMARKER</b>	<b>82</b>
4.1 APRESENTAÇÃO	82
4.2 C-REACTIVE PROTEIN IN SUBARACHNOID HEMORRHAGE: DIAGNOSTIC ROLE IN SEPSIS AND AS A PROGNOSTIC BIOMARKER	84
4.3 INTRODUCTION	88
4.4 METHODS	89
<b>4.4.1 Design and setting</b>	<b>89</b>
<b>4.4.2 Clinical and outcome assessment</b>	<b>90</b>
<b>4.4.3 Statistical analysis</b>	<b>92</b>
4.5 RESULTS	93
<b>4.5.1 Baseline characteristics</b>	<b>93</b>
<b>4.5.2 Incidence of SIRS, infection and sepsis</b>	<b>93</b>
<b>4.5.3 C-reactive protein and sepsis</b>	<b>94</b>
<b>4.5.4 C-reactive protein and long-term functional outcomes</b>	<b>95</b>
4.6 DISCUSSION	96
4.7 CONCLUSIONS	99
4.8 REFERENCES	102
4.9 TABLES AND FIGURES	107
<b>5 CONCLUSÕES</b>	<b>117</b>
5.1 A HEMORRAGIA SUBARACNOIDE ANEURISMÁTICA NO CENÁRIO DE PAÍSES DE MÉDIA E BAIXA RENDA	117
5.2 O PAPEL DA PROTEÍNA C-REATIVA E OUTROS BIOMARCADORES NA HEMORRAGIA SUBARACNOIDE ANEURISMÁTICA	122
<b>6 ANEXO A – SUBMISSÃO DO ARTIGO “C-REACTIVA PROTEIN IN SUBAACHNOID HEMORRHAGE: DIAGNOSTIC ROLE IN SEPSIS AND AS A PROGNOSTIC BIOMARKER”</b>	<b>132</b>
<b>7 REFERÊNCIAS</b>	<b>133</b>

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 EPIDEMIOLOGIA DA HEMORRAGIA SUBARACNOIDE ANEURISMÁTICA

A hemorragia subaracnoide aneurismática (HSA) é um evento cerebrovascular agudo, resultante da ruptura espontânea de um aneurisma intracraniano, que consiste numa deformidade de uma parede arterial enfraquecida com uma dilatação anormal (tipicamente sacular ou fusiforme). Tal dilatação pode então romper espontaneamente, levando a uma hemorragia no espaço subaracnoide cerebral. A HSA é uma doença de elevada mortalidade, além de ser uma causa importante de sequela neurológica entre os sobreviventes, trazendo também um custo elevado para o sistema de saúde. É uma doença que ameaça a vida, exigindo cuidados neurocríticos intensivos (OKAZAKI; KURODA, 2018).

A HSA é responsável por cerca de 3 a 5% de todos os acidentes vasculares cerebrais (FLYNN; ANDREWS, 2015). A incidência de HSA aneurismática varia entre 2 a 16 por 100.000 pessoas, com números quase duas vezes maiores em países subdesenvolvidos em relação a países desenvolvidos (FEIGIN et al., 2009). Entretanto, existe também uma conhecida variação regional, a exemplo de dois casos a cada 100.000 pessoas na China a 22,5 casos a cada 100.000 habitantes na Finlândia (INGALL et al., 2000).

No Brasil, óbitos pela doença cerebrovascular superaram em números absolutos os causados pela doença coronariana, com mortalidade por evento cerebrovascular hemorrágico variando entre 11-15/100.000 habitantes entre homens, e 7-11/100.000 habitantes entre mulheres (LOTUFO; BENSENOR, 2013).

Em coortes internacionais, a letalidade decorrente da HSA pode atingir 40%, chegando a 15% antes mesmo da admissão hospitalar, com cerca de 50% dos sobreviventes apresentando sequelas neurológicas incapacitantes. Até 70% de todos os pacientes acometidos pela HSA vão morrer ou apresentar dependência para atividades da vida diária em até seis meses após o sangramento (BURNS et al., 2018; FLYNN; ANDREWS, 2015; VAN GIJN; KERR; RINKEL, 2007). A letalidade também varia entre os países, sendo cerca de 27% no Japão, 32% nos Estados Unidos e 43% na Europa (NIEUWKAMP et al., 2009), apesar de considerável parte de óbitos que ocorrem na fase pré-hospitalar não entrarem na estatística geral.

Ainda são escassos dados epidemiológicos sobre hemorragia subaracnoide em coorte brasileira, com novas evidências mostrando, em desfechos hospitalares, letalidade de 24%, e desfecho funcional ruim (classificado pela escala de Rankin modificada entre 4 a 6, isso é, pacientes que não conseguem deambular sem apoio, acamados ou óbito) em 55% dos pacientes (GONÇALVES et al., 2022).

Enquanto em países desenvolvidos a taxa de letalidade vem mostrando queda nos últimos vinte e cinco anos (nos EUA, queda de cerca de 1% ao ano) (JOHNSTON; SELVIN; GRESS, 1998; TRUELSEN et al., 1998), publicação recente evidencia aumento da mortalidade na faixa de 1,6% ao ano na Colômbia (ALCALÁ-CERRA et al., 2013).

## 1.2 FISIOPATOLOGIA DA HEMORRAGIA SUBARACNOIDE ANEURISMÁTICA

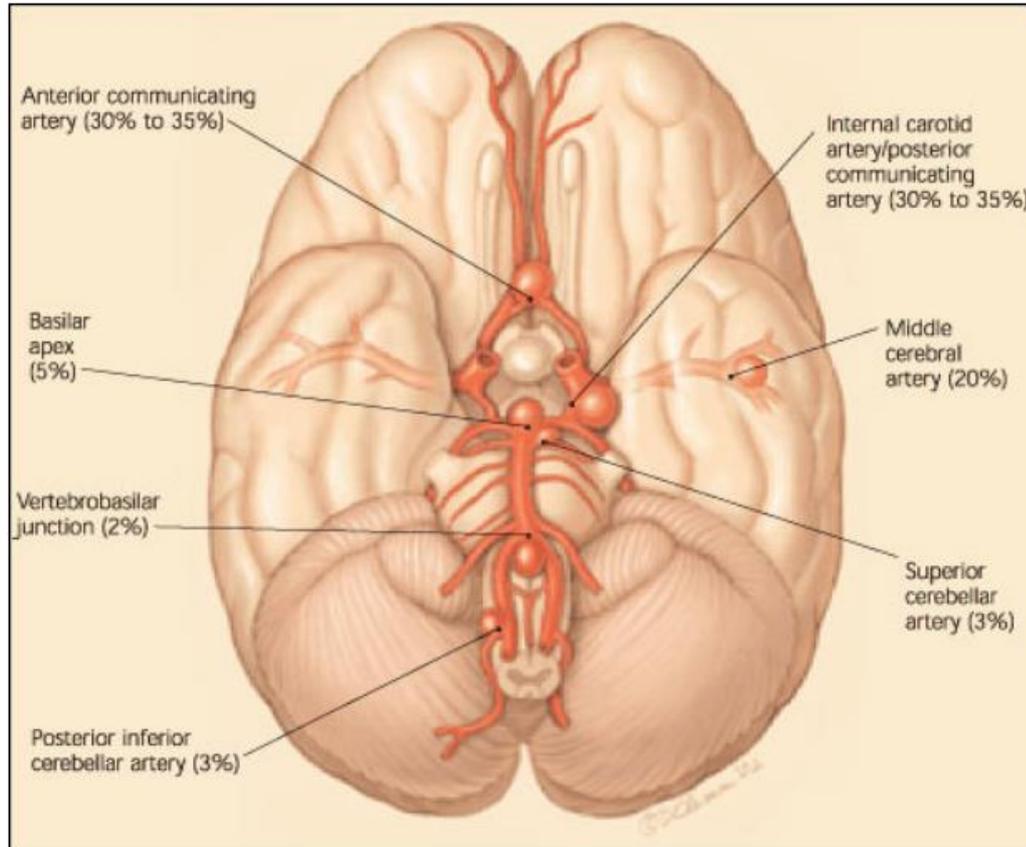
As artérias cerebrais normalmente possuem três camadas: uma túnica externa (adventícia) composta basicamente de tecido conjuntivo, uma túnica média (primariamente muscular) e uma túnica íntima (interna) constituída por células endoteliais. No entanto, a túnica adventícia é caracteristicamente fina em vasos cerebrais (WANG et al., 2015).

Uma das principais características fisiopatológicas dos aneurismas é o adelgaçamento da túnica média, sendo muitas vezes completamente ausente no local do aneurisma. Outro dado importante dos aneurismas intracranianos é a destruição da lâmina elástica interna (camada de elastina entre a íntima e a média), que se encontra completamente ausente ou persistindo apenas como pequenos fragmentos (“lágrimas de Reuterwall”). Apenas a túnica adventícia permanece inalterada (WANG et al., 2015).

Dado que os aneurismas se desenvolvem em locais específicos onde o estresse de cisalhamento da parede vascular tende a ser alto (a maioria dos aneurismas ocorre nas bifurcações arteriais do polígono de Willis e seus principais ramos), sugere-se que o perfil hemodinâmico desempenhe um papel fundamental no processo fisiopatológico, implicando remodelação da parede e degeneração potencial via lesão endotelial (BOULOUIS et al., 2017; WANG et al., 2015). Por isso, os locais mais comuns de formação de aneurismas intracranianos incluem a artéria carótida interna, a artéria comunicante anterior, a artéria cerebral média, a artéria comunicante

posterior, a artéria cerebral posterior, a artéria basilar e a artéria vertebral (figura 1.1) (BOULLOUIS et al., 2017; VEGA; KWOON; LAVINE, 2002).

Figura 1.1 – Localizações mais comuns de aneurismas cerebrais, com sua incidência aproximada.



Fonte: (VEGA; KWOON; LAVINE, 2002)

Os aneurismas mostram evidências de infiltração por macrófagos, células T, células B e mastócitos. Além disso, há uma “upregulation” de uma série de moléculas associadas à inflamação. Por exemplo, sistema complemento (C3c, C9), imunoglobulinas (IgG, IgM) e VCAM-1 (*Vascular Adhesion Molecule-1*, molécula de adesão vascular) foram identificados aumentados em aneurismas intracranianos, evidenciando um possível papel inflamatório no seu processo de formação (VEGA; KWOON; LAVINE, 2002; WANG et al., 2015).

Entre os fatores de risco para a ruptura do aneurisma estão o tabagismo, o abuso de álcool e a hipertensão. O tabagismo é o mais importante fator de risco independente e modificável tanto para a formação, quanto para crescimento e ruptura

de aneurismas cerebrais, dado que já foi comprovado em vários estudos (STEINER et al., 2013).

Em um aneurisma não roto, seu tamanho, sua localização, a idade do paciente e o tabagismo são preditores independentes para sua ruptura posterior (STEINER et al., 2013).

A história familiar de aneurismas tem sido sugerida como evidência de fatores genéticos envolvidos na fisiopatologia do aneurisma. Há um aumento da incidência de aneurismas intracranianos em pacientes com história familiar de doença renal policística, displasia fibromuscular, neurofibromatose tipo I, esclerose tuberosa e síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV (STEINER et al., 2013; WANG et al., 2015).

Após o sangramento intracraniano, a HSA pode levar tanto a lesão cerebral inicial, causada pelo sangramento em si, quanto a lesões secundárias, onde diversos mecanismos são implicados na alta morbimortalidade observada na doença (NIEUWKAMP et al., 2009). Estas formas de injúria secundária podem ser divididas em lesões cerebrais precoces, que ocorrem em até setenta e duas horas após a hemorragia (evento chamado também de "ictus"), e lesões cerebrais tardias, que ocorrem após as primeiras setenta e duas horas. Esta divisão tem em conta diferentes mecanismos de acometimento neuronal que ocorrem em cada fase da doença (OKAZAKI; KURODA, 2018).

Dentre os mecanismos de lesão na fase inicial, podemos destacar o ressangramento do aneurisma, a hidrocefalia, e a lesão cerebral precoce propriamente dita (do inglês "*early brain injury*" - EBI), sendo essa última descrita recentemente (KUSAKA et al., 2004), ocorrendo nas primeiras 72 horas após o sangramento aneurismático, com mecanismo fisiopatológico de lesão neuronal possivelmente composto por diminuição da perfusão cerebral, causando isquemia, e injúria de reperfusão, levando ao edema cerebral. É decorrente dos efeitos agudos da rotura aneurismática, na qual o sangue no espaço subaracnoide eleva abruptamente a pressão intracraniana (PIC) e, conseqüentemente, leva à redução do fluxo sanguíneo cerebral, o que pode ocorrer de forma crítica levando à isquemia e infarto cerebrais. (FLYNN; ANDREWS, 2015; KUSAKA et al., 2004).

Em modelos animais, estudos mostraram que as alterações hemodinâmicas precoces e a hipertensão intracraniana grave, associadas à redução da pressão de perfusão cerebral, podem levar à lesão cerebral logo após o sangramento. Sugere-se

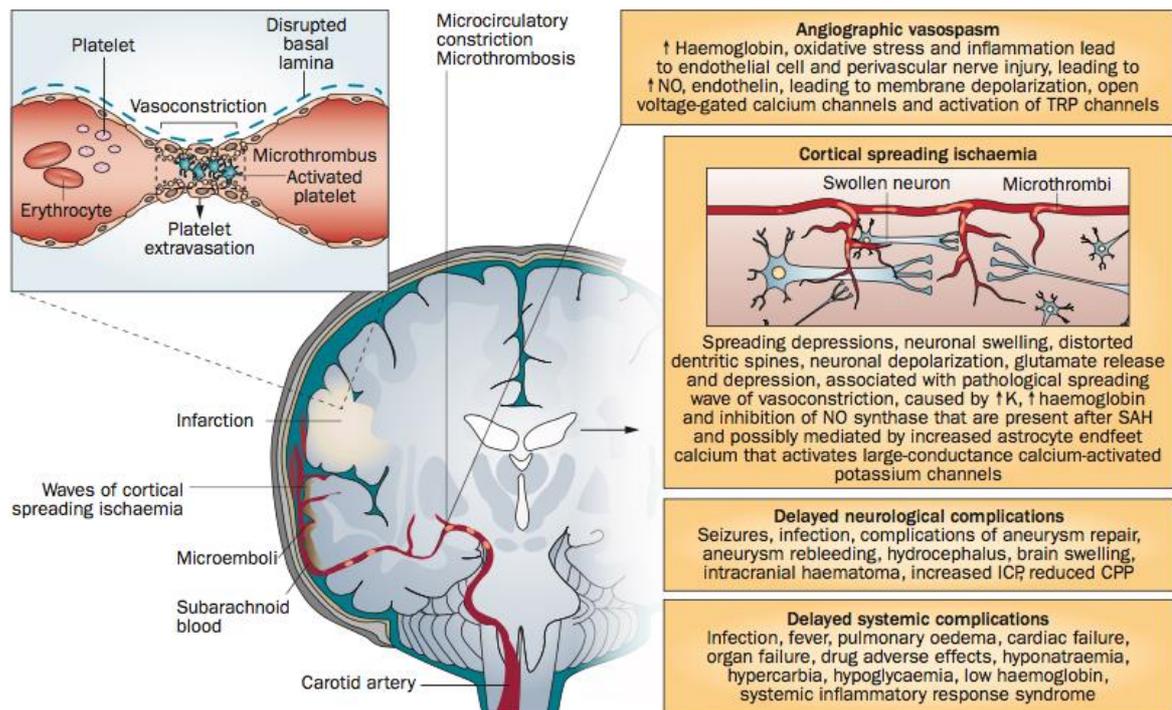
então mecanismos de isquemia começando a se desenvolver logo após a HSA (SEHBA et al., 2012).

Apesar da injúria neuronal da lesão cerebral precoce ocorrer no início da história natural da hemorragia subaracnoide, ela possui importante impacto no desfecho da doença, estando relacionada a maior mortalidade e desfecho funcional ruim, com alta dependência devido a sequelas neurológicas graves (GONÇALVES et al., 2018).

A lesão cerebral precoce e seu papel ainda são pouco compreendidos (KUSAKA et al., 2004). Seus mecanismos estão apenas começando a ser entendidos, possivelmente ocorrendo como uma combinação de insultos fisiológicos ao cérebro, que resultam em isquemia global, rotura da barreira hematoencefálica (BHE), edema e sinalização de morte celular (CAHILL et al., 2006).

Após a fase inicial (primeiras 72 horas), outros mecanismos fisiopatológicos, como microembolia, microtrombose, alteração da autorregulação vascular cerebral, neuroinflamação, despolarização cortical alastrante e vasoespasmo (redução localizada do calibre vascular arterial) (figura 1.2) levam a uma via final comum de injúria cerebral – a isquemia cerebral tardia (“*delayed cerebral ischemia* – DCI”), tida como fator mais importante associado a pior desfecho funcional por muitos autores (FLYNN; ANDREWS, 2015; FRANCOEUR; MAYER, 2016; MACDONALD; PLUTA; ZHANG, 2007). Apesar do vasoespasmo ser o mecanismo mais conhecido e estudado de isquemia tardia, tem sido sugerido que a microtrombose também desempenha um papel importante na sua patogênese. Consiste em agregados de plaquetas e fibrina, muitas vezes com leucócitos associados. A formação destes microtrombos resulta da ativação de cascatas de hemostasia primária e secundária e da inibição da fibrinólise (BOLUIJT et al., 2015).

Figura 1.2 – Fisiopatologia da lesão tardia na hemorragia subaracnoide.



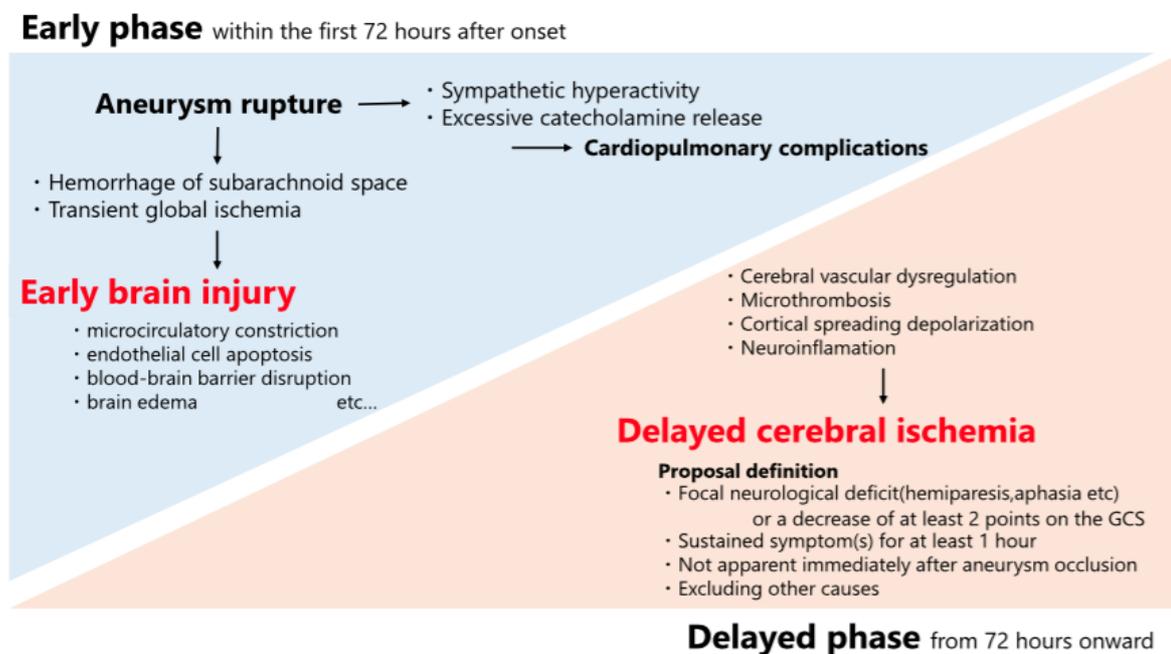
Fonte: (MACDONALD, 2014)

A isquemia cerebral tardia é uma das complicações mais temidas da hemorragia subaracnoide. Ocorre em até 30% dos doentes, com áreas focais ou difusas de isquemia, geralmente não confinadas a um território arterial específico. A sua maior incidência situa-se entre quatro e catorze dias após ictus (BOLUIJT et al., 2015).

A quantidade de sangue no espaço subaracnoide está diretamente relacionada ao desenvolvimento de isquemia tardia (FLYNN; ANDREWS, 2015; FRANCOEUR; MAYER, 2016; MACDONALD; PLUTA; ZHANG, 2007). Ao contrário de acidentes vasculares isquêmicos tradicionalmente tromboembólicos, nos quais os sintomas ocorrem de imediato, na DCI os sintomas aparecem de forma gradual e envolvendo comprometimento da consciência (BOLUIJT et al., 2015).

Todas essas lesões cerebrais fazem parte do curso natural da hemorragia subaracnoide e são responsáveis pela alta morbimortalidade relacionada à patologia, com mecanismos fisiopatológicos distintos ocorrendo nas fases precoce e tardia (figura 1.3).

Figura 1.3 – Mecanismos de injúria cerebral precoce e tardia na hemorragia subaracnoide.



Fonte: (OKAZAKI; KURODA, 2018)

Além disso, fatores sistêmicos, entre eles, infecção e sepse, ainda podem contribuir para uma piora do desfecho, atribuindo maiores letalidade e morbidade à doença. (FRONTERA et al., 2008; GONÇALVES et al., 2019; TAUFIQUE et al., 2016).

### 1.3 INFLAMAÇÃO SISTÊMICA E NEUROINFLAMAÇÃO NA HEMORRAGIA SUBARACNOIDE

Uma das características da hemorragia subaracnoide é a intensa resposta inflamatória sistêmica, que ocorre em até 83% dos pacientes, sendo associada às diversas lesões secundárias inerentes a hemorragia, e também a piores desfechos, como maior letalidade (FESTIC et al., 2014; OCONNOR et al., 2004). Essa inflamação exacerbada, que inclui o sistema nervoso central, seria assim ainda mais um mecanismo de lesão neuronal, contribuindo às outras causas associadas à história natural da doença.

O sangue e, como resultado, os produtos de degradação da hemoglobina concentrados no espaço subaracnoide precipitam a atividade inflamatória, que também ocorre no cérebro secundário à isquemia e outras às formas de lesão

cerebral. Assim, há um interesse crescente no estudo da fisiopatologia da neuroinflamação após a hemorragia subaracnoide. A presença de biomarcadores inflamatórios está associada à isquemia cerebral tardia e a resultados desfavoráveis (DE OLIVEIRA MANOEL; MACDONALD, 2018). Existem evidências recentes de que a neuroinflamação possui um papel importante na lesão neuronal relacionada à HSA, tanto na fase aguda como na fase tardia (LUCKE-WOLD et al., 2016).

Existe uma aparente relação entre a inflamação e a presença de vasoespasmos. A injeção de substâncias pró-inflamatórias no espaço liquórico é conhecida por produzir vasoespasmos, mesmo sem a presença de produtos de degradação da hemoglobina. As evidências também mostram que, clinicamente, existe uma relação temporal e proporcional entre o início da atividade inflamatória e o vasoespasmos, reforçando a hipótese de causalidade. (LUCKE-WOLD et al., 2016).

A patogênese da resposta inflamatória nestes casos ainda não está bem elucidada, mas é teorizado que ela começa com a intensa liberação de catecolaminas (como a adrenalina) e interleucinas, que levam ao aumento da temperatura, frequências cardíaca e respiratória, e leucocitose (FESTIC et al., 2014; OCONNOR et al., 2004). A elevação abrupta da pressão intracraniana e a hipoperfusão cerebral resultante iniciam uma cascata de eventos inflamatórios com ativação plaquetária e aumento da expressão de moléculas de adesão endotelial, culminando em trombose, isquemia e edema, uma tríade bem conhecida na lesão cerebral precoce. (FRONTERA et al., 2017). Os produtos da degradação dos eritrócitos se acumulam com o tempo, através da deposição da hemoglobina, que será então metabolizada. Os resultados desta metabolização, como a metemoglobina, heme e hemina, quando localizados no espaço subaracnoide, ativam receptores de *toll-like 4* e, assim, a cascata inflamatória, o que causará danos ao cérebro. A hemina está ainda associada a um desequilíbrio entre os radicais oxidantes e os antioxidantes. (DE OLIVEIRA MANOEL; MACDONALD, 2018; LUCKE-WOLD et al., 2016).

As células imunomoduladoras do sistema nervoso central, como a micróglia, são ativadas e, por sua vez, aumentam a expressão de várias moléculas de adesão no endotélio, levando ao acúmulo de células inflamatórias no espaço subaracnoide. Macrófagos e neutrófilos começam então a fagocitose da hemoglobina degradada. Embora essenciais para a recuperação neuronal, estas células podem ficar presas no espaço subaracnoide devido a mudanças no fluxo do líquido cefalorraquidiano (LCR) e a recuperação da barreira *tight junctions* endotelial. Uma vez confinadas a este

espaço, elas sofrem degranulação, liberando várias substâncias pró-inflamatórias e vasoativas (incluindo endotelinas e radicais oxidativos), que não estão restritas a este local, podendo então se difundir por todo o sistema nervoso central, o que leva também à cerebrite e vasoconstrição, com ainda mais liberação de citocinas inflamatórias, moléculas de adesão endotelial e ativação do sistema complemento em todo o cérebro. (DE OLIVEIRA MANOEL; MACDONALD, 2018; LUCKE-WOLD et al., 2016).

Há também uma ativação da resposta inflamatória de forma sistêmica após a HSA, o que pode ser observado por meio do aumento das citocinas circulantes, tanto no sistema nervoso central quanto séricas, entre elas interleucina (IL) 1, IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF) alfa (DE OLIVEIRA MANOEL; MACDONALD, 2018; LUCKE-WOLD et al., 2016). Clinicamente esse processo envolve febre, taquipneia, taquicardia e leucocitose ou leucopenia. Esses são os componentes da resposta inflamatória sistêmica (síndrome de resposta inflamatória sistêmica, do inglês, *systemic response inflammatory syndrome* – SIRS), que é definida pela presença de dois ou mais dos seguintes: temperatura menor que 36 graus Celsius ou maior que 38, frequência cardíaca maior que 90 batimentos por minuto, frequência respiratória maior que 20 incursões por minuto e contagem de leucócitos no sangue menor que 4000 ou maior que 12000 por milímetro cúbico (A CABRITA; PINHEIRO; MENEZES FALCÃO, 2018).

Esses sinais clínicos estão possivelmente associados à tempestade de citocinas liberadas (LUCKE-WOLD et al., 2016). A síndrome é bastante inespecífica e reflete interações complexas entre inflamação, coagulação, ativação simpática e disfunção endotelial. Este processo gera e perpetua a hipoperfusão tecidual, que compromete o fornecimento de oxigênio aos tecidos, e leva à disfunção dos órgãos. (AIRD, 2003). Além disso, a liberação intensa de catecolaminas pode induzir alteração nas funções cardíaca e pulmonar (DE OLIVEIRA MANOEL; MACDONALD, 2018; FESTIC et al., 2014; OCONNOR et al., 2004).

A inflamação também está intimamente relacionada à adesão de plaquetas, ativação da cascata de coagulação e consequente formação de microtrombos e isquemia, um mecanismo de lesão secundária já descrito na HSA (DE OLIVEIRA MANOEL; MACDONALD, 2018; FRONTERA et al., 2017). A cascata inflamatória é amplificada pela atividade plaquetária, com liberação de citocinas e quimiocinas que promovem a adesão de leucócitos. Estas células inflamatórias, juntamente com as

plaquetas ativadas, contribuem para a progressão da disfunção endotelial, perpetuando o ciclo de microtrombose e inflamação, mesmo que anatomicamente distantes do local de ruptura do aneurisma (DE OLIVEIRA MANOEL; MACDONALD, 2018; FRONTERA et al., 2017).

É possível que a superfície adventícia das arteríolas cerebrais libere fator tecidual devido à resposta inflamatória causada pelo sangue no espaço subaracnoide, e que esse fator tecidual quando aumentado leva a um evento de coagulação intravascular localizado (BOLUIJT et al., 2015).

Em um estudo prospectivo com 127 pacientes, tanto a ativação plaquetária, medida por meio de tromboelastografia, quanto a atividade inflamatória, mensurada por meio de níveis séricos de proteína C reativa, biomarcador inflamatório, foram maiores nos grupos com maior incidência de lesão cerebral precoce, isquemia cerebral tardia, bem como morte ou seqüela neurológica grave. Houve ainda um efeito dose-resposta, com as variáveis de interesse cada vez maiores conforme a maior gravidade da hemorragia subaracnoide (FRONTERA et al., 2017).

Na HSA, então, a febre e a resposta inflamatória podem aparecer sem relação com infecção ou sepse. Da mesma forma, as disfunções orgânicas também podem aparecer devido à própria doença subjacente, e não relacionadas a uma possível infecção - como o exemplo mais recorrente, a disfunção neurológica devido a danos cerebrais da própria doença, ou a disfunção pulmonar (edema pulmonar neurogênico, relacionado à descarga simpática exacerbada na HSA, com aumento da pressão arterial, bradicardia e aumento do retorno venoso, resultando em congestão pulmonar com edema intersticial e transudato intra-alveolar) (ŠEDÝ; KUNEŠ; ZICHA, 2015) ou ainda disfunção cardíaca grave (miocárdio atordoado) por mecanismos também relacionados à tempestade adrenérgica (KERRO; WOODS; CHANG, 2017). Tudo isso dificulta o diagnóstico de infecções e, especialmente, de sepse nesse grupo particular de pacientes, seja com o uso de critérios antigos, que consideravam a resposta inflamatória sistêmica, ou com os novos critérios de 2016, usando a disfunção orgânica com o escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) (SINGER et al., 2016).

Como discutido acima, a HSA frequentemente causa uma resposta pró-inflamatória. Entretanto, diversos estudos descrevem também a imunodepressão transitória após uma lesão cerebral aguda (MAZZEO et al., 2006; WOICIECHOWSKY et al., 2002). O desequilíbrio entre as respostas pró e anti-inflamatórias está associado

não somente à desregulação imunológica da sepse (CECCONI et al., 2018), mas também, à injúria cerebral aguda (DZIEDZIC; SLOWIK; SZCZUDLIK, 2004). O sistema imunológico celular parece ser mais afetado do que a resposta humoral. Esta depressão imunológica é tanto quanti e qualitativa. Estudos iniciais, mais tarde confirmados, mostraram uma diminuição na contagem de linfócitos com um aumento nas células supressoras, associado à anergia de células T logo após a lesão inicial (QUATTROCCHI et al., 1990; SARRAFZADEH et al., 2011; WOLACH et al., 2001). Além disso, a resposta linfocitária parece diminuir devido à diminuição da expressão de moléculas co-estimuladoras causada por um comprometimento da função monocitária. As células *natural killer* (NK) também são reduzidas tanto em número quanto em função (WOLACH et al., 2001).

Citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e IL-1 beta são elevadas e podem ativar vias anti-inflamatórias. A IL-1 beta pode reduzir várias respostas imunológicas celulares, como a atividade das células NK, a proliferação de células T induzida por mitógenos e a produção de citocinas, bem como as funções monócitária/macrofágica (BOURAS; ASEHNOUNE; ROQUILLY, 2022). A IL-10 também aumenta após a lesão cerebral, independentemente da SIRS inicial e tem propriedades anti-inflamatórias (DZIEDZIC; SLOWIK; SZCZUDLIK, 2004). Esta resposta pode começar logo após o dano cerebral e persistir por várias semanas. O nível de imunodepressão está correlacionado com o grau de lesão e é um preditor independente de desfechos ruins, predispondo estes pacientes a infecções, especialmente bacterianas (DZIEDZIC; SLOWIK; SZCZUDLIK, 2004; PRASS et al., 2003; SARRAFZADEH et al., 2011).

No entanto, não apenas as vias imuno-mediadas estão associadas à imunossupressão após a HSA, mas também o insulto direto ao cérebro pode levar a um sinal anti-inflamatório neurogênico causando a desregulação imunológica (BOURAS; ASEHNOUNE; ROQUILLY, 2022; ENDRES et al., 2022). Nova pesquisas precisam explorar este mecanismo.

#### 1.4 INFECÇÃO E SEPSE

Em uma unidade de terapia intensiva (UTI) neurocirúrgica, os pacientes que mais comumente desenvolvem infecções são aqueles com HSA (DASCHNER, 1982). Um estudo recente descreveu ainda que 35% das infecções adquiridas no hospital aconteceram em pacientes com HSA, dentro do contexto de terapia intensiva

(ABULHASAN et al., 2018). Essa população representa um problema diagnóstico porque os pacientes com lesão cerebral aguda frequentemente apresentam febre - até 87% dos pacientes - e a diferenciação entre origem infecciosa e não infecciosa pode ser um desafio (STOCCHETTI et al., 2002). De fato, 25% dos pacientes podem ter febre de origem não infecciosa (COMMICHAU; SCARMEAS; MAYER, 2003).

As infecções nosocomiais, em geral, são um problema grave especialmente em pacientes internados em UTI, pois aumentam o tempo de internação hospitalar, contribuem para um pior desfecho funcional e aumentam as taxas de mortalidade. Estas infecções também levam a custos de saúde mais altos e readmissões frequentes (EMERSON et al., 2012; WARTENBERG et al., 2006).

Cerca de 30% dos pacientes internados com HSA irão desenvolver algum tipo de infecção nosocomial. As infecções mais comumente relatadas são pneumonia, infecção do trato urinário e infecção de corrente sanguínea. Cada infecção nosocomial prolonga a internação em cerca de 5-7 dias (CONNOLLY et al., 2012).

Tanto a pneumonia quanto as infecções da corrente sanguínea estão associadas a desfechos piores, incluindo o desenvolvimento da DCI (DASENBROCK et al., 2016; FOREMAN et al., 2016; LABAN; RINKEL; VERGOUWEN, 2015). Isto pode ser parcialmente devido à exacerbação da resposta inflamatória que leva à trombose e isquemia, como já descrito previamente (MCMAHON et al., 2013).

A pneumonia, entre elas, é a causa mais frequente de sepse e é a causa mais comum de morte em pacientes com acidente vascular cerebral. Em pacientes com HSA, a pneumonia ocorre em cerca de 20% e está independentemente associada à mortalidade (KATZAN et al., 2003). Fatores de risco de pneumonia estabelecidos, como ventilação mecânica e broncoaspiração, são prevalentes neste grupo de pacientes (CLAASSEN et al., 2002; FRIEDMAN et al., 2003). Além disso, a imunodepressão transitória, especialmente na função imunológica celular, que acontece após a HSA pode predispor estes pacientes à infecção (DIRNAGL et al., 2007; SARRAFZADEH et al., 2011). Tanto a desregulação imunológica quanto a pneumonia são fatores de risco para o desenvolvimento da DCI (DOUDS et al., 2012; RASS et al., 2018). Outros fatores de risco descritos incluem: idade superior a 65 anos, sexo masculino, gravidade da HSA, hipertensão pulmonar e edema pulmonar cardiogênico (DASENBROCK et al., 2016).

A infecção do trato urinário na HSA é frequente e está geralmente associada à idade avançada e ao sexo feminino (DASENBROCK et al., 2016; HAGERTY et al., 2015)

Esses pacientes também são suscetíveis a infecções do sistema nervoso central, ou seja, a ventriculite, geralmente associada a dispositivos intraventriculares (HOEFNAGEL et al., 2008), embora sua incidência em HSA seja relativamente baixa, entre 1-5% em trabalhos anteriores (FRONTERA et al., 2008; SINGH et al., 2017). Entretanto, não há um parâmetro único para definir infecção relacionada à drenagem ventricular externa (DVE) e é necessário um alto nível de suspeita clínica (CONEN et al., 2008).

A sepse, por sua vez, é uma entidade complexa, onde o hospedeiro desenvolve disfunção orgânica ameaçadora à vida, devido a uma resposta inflamatória desregulada frente a uma infecção, sendo o choque séptico um subgrupo no qual anormalidades celulares, metabólicas e circulatórias aumentam ainda mais sua mortalidade (SINGER et al., 2016). Em 2016, foi publicado o Terceiro Consenso de Definição de Sepse e Choque Séptico (SINGER et al., 2016), atualizando seus critérios diagnósticos. Para a definição de caso, ficou definido o uso do escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), quantificando o grau de disfunção orgânica.

Sua incidência é alta e ainda persiste como uma das principais causas de mortalidade mundialmente, sendo assim uma importante questão de saúde pública (CECCONI et al., 2018).

No Brasil, em um importante estudo multicêntrico (MACHADO et al., 2017), avaliou-se a prevalência nacional de sepse em unidades de terapia intensiva (com desfecho mortalidade). Foi identificada no dia do estudo uma incidência de 16,7%, com prevalência de 25%, totalizando 30% dos 2632 pacientes recrutados com sepse. Além disso, 60% dos pacientes com sepse apresentavam decorrente de infecção relacionada a cuidados de saúde - nosocomiais. Dos pacientes sépticos, 56% morreram no hospital.

Mesmo em unidades com maiores recursos (no trabalho em questão, divididos por localização geográfica e financiamento, se público ou privado), ainda existiu uma alta letalidade, com 53% em unidades com alta disponibilidade de recursos, e ainda maior em unidades com baixa disponibilidade de recursos – 66%, entretanto não

houve diferença de letalidade significativa entre unidades de terapia intensiva públicas ou privadas (MACHADO et al., 2017).

Dessa forma, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tornou a sepse uma prioridade de saúde mundial em 2017, com ações focadas em aprimorar prevenção, diagnóstico e tratamento da patologia (CECCONI et al., 2018).

A sepse pode surgir de diferentes insultos infecciosos diferentes, sendo por muitos anos seu diagnóstico baseado em critérios de inflamação (ou síndrome de resposta inflamatória sistêmica – SIRS). Os novos critérios, de 2016, focam mais na disfunção orgânica do que na inflamação, aumentando sua especificidade (SINGER et al., 2016).

Os modelos fisiopatológicos propostos envolvem diferentes respostas imunológicas em cada indivíduo, de forma heterogênea e complexa, desde propostas sobre uma resposta pró-inflamatória exacerbada e incontrollável, até mudanças no recrutamento e sequestro de leucócitos fora do local de infecção com ativação inflamatória sistêmica, ou mesmo mecanismos de resposta anti-inflamatória sustentada após a hiper inflamação inicial, que pode ocorrer de forma exagerada e imunossupressora. Padrões de apoptose relacionados ao evento anti-inflamatório e disfunção orgânica relacionada ao "atordoamento" ou "hibernação" celular também são sugeridos. Devido à alteração vascular relacionada à sepse e ao resultante estado de baixa oferta de oxigênio, a disfunção mitocondrial ocorreria pela sua incapacidade da utilização oxigênio, com redução da produção de trifosfato de adenosina. Para manter sua viabilidade, a célula reduziria o consumo de oxigênio, diminuindo funções não essenciais, ou seja, chegando a um estado "hibernante". (YUKI; MURAKAMI, 2015).

Assim, justifica-se sua definição mais recente como síndrome, com disfunção orgânica ameaçadora à vida, devido a uma resposta inflamatória desregulada frente à infecção (SINGER et al., 2016).

Apesar do alto impacto apresentado pela sepse durante sua fase aguda, com alta letalidade (e principal causa de morte após o insulto infeccioso), com a melhoria dos sistemas, tecnologias e recursos em saúde, vivemos agora um desvio da carga da doença da fase aguda para o cuidado crônico, com mais pacientes sobrevivendo após a sepse voltando às suas vidas habituais. Com isso, uma nova entidade foi descrita, a "Síndrome Pós-Terapia Intensiva" (em inglês – *Post Intensive Care Syndrome*, ou PICS), destacando que além da mortalidade, a qualidade de vida

também deve ser um objetivo importante a ser alcançado pela assistência à saúde. PICS refere-se à alteração cognitiva e/ou incapacidade física após um período de hospitalização e tratamento em uma unidade de terapia intensiva. Embora pouco reconhecido, tem o potencial de grande impacto na qualidade de vida desta população (HUANG et al., 2018). Dois estudos (GALLOP et al., 2015; HUANG et al., 2018), com diferentes metodologias e realizados em vários países, focando na PICS relativa à sepse, encontraram diversos desafios vividos pelos sobreviventes, desde físicos a psicológicos (entre eles, dificuldades em atividades diárias como ler ou realizar tarefas de casa, dores, problemas respiratórios, musculoesqueléticos e digestivos). Referem ainda uma importante insatisfação com a informação e suporte de reabilitação após a desospitalização, ou seja, uma área de importante potencial para melhorias.

Tudo isso mostra a importância da sepse, como afecção de saúde pública, corroborando a visão da OMS em torná-la prioridade mundialmente em 2017 (CECCONI et al., 2018).

Em pacientes com hemorragia subaracnoide, sua incidência varia entre diferentes estudos, com 10 a 20% descritos. Possui também associação com um pior desfecho nos pacientes acometidos por ela, em estudos observacionais (FESTIC et al., 2014; OCONNOR et al., 2004).

Além da lesão cerebral primária causada pela própria hemorragia, a sepse vem sendo cada vez mais apontada como fator de risco independente para mortalidade e mau prognóstico funcional (SINGER et al., 2016).

A síndrome neuroinflamatória é bastante inespecífica e reflete interações complexas entre inflamação, coagulação, ativação simpática e disfunção endotelial. Esse processo gera e perpetua a hipoperfusão tecidual, que compromete o suprimento de oxigênio para os tecidos, levando à disfunção orgânica (AIRD, 2003). A sepse teria, então, um papel adicional na gravidade da HSA. Não se sabe, no entanto, como a sepse desempenharia esse papel – se os pacientes com HSA desenvolvem sepse por já estarem acometidos por uma doença grave, e portanto, correm risco de infecções e complicações, ou se a sepse pode desempenhar um papel completamente diferente e exacerbar as disfunções orgânicas prévias causadas pela HSA, levando então a piores desfechos.

Em todo caso, o diagnóstico de sepse é dificultado nos pacientes com hemorragia subaracnoide, devido à elevada incidência de SIRS (ocorrendo em até 83% dos pacientes e associada a maior mortalidade) e a pouca compreensão, até o

momento, do papel dos biomarcadores para o diagnóstico e acompanhamento da sepse nos pacientes neurológicos criticamente enfermos (FESTIC et al., 2014; OCONNOR et al., 2004). De certa forma, a síndrome da sepse compara-se à HSA em sua fisiopatologia – são marcadas por intensa ativação imunológica, levando a distúrbios na microcirculação e na liberação de oxigênio, com disfunção orgânica como evento final (CECCONI et al., 2018).

Em estudo recente, com uma coorte brasileira, a sepse foi considerada uma variável independente para o desfecho funcional ruim na alta hospitalar (definido pela escala de Rankin modificada de 4 a 6), com odds ratio (OR) de 3,4 (IC 95% 1,6-9,96;  $p=0.026$ ) de forma significativa. O desfecho a longo prazo (3, 6 e 12 meses) também foi significativamente diferente em pacientes sépticos e não sépticos. A letalidade em pacientes sépticos foi de 52,5% e em não sépticos, 16% ( $p<0,0001$ ). Ainda nesse estudo, a sepse foi um fator significativo no prognóstico dos pacientes com hemorragia subaracnoide, comparável com outros fatores inerentes à própria doença como a DCI e a própria gravidade da lesão inicial, caracterizada pela escala WFNS (GONÇALVES et al., 2019). Porém, de forma diferente desses mecanismos de injúria, que possuem limitadas opções terapêuticas, a sepse possui uma importante resposta a tratamento precoce, através do diagnóstico imediato, com antibioticoterapia e ressuscitação agressiva (KAUKONEN et al., 2014). Dessa forma poder-se-ia impactar positivamente no desfecho desses pacientes através de terapia otimizada.

No contexto da HSA, a resposta inflamatória e disfunções orgânicas podem acontecer pela própria doença, e não secundárias a um quadro infeccioso. Essa situação leva a um dilema clínico, com dificuldade no diagnóstico de infecções e possível excesso no uso de antibioticoterapia empírica, devido à grande dificuldade de diferenciação entre síndrome de resposta inflamatória sistêmica e sepse nesse grupo de pacientes. Para auxiliar nesse desafio diagnóstico alguns biomarcadores, como a proteína C-reativa e procalcitonina (que em estudos prévios vem apresentando boa sensibilidade e valor preditivo para esse diagnóstico), vêm sendo estudados como potenciais marcadores de diferenciação entre SIRS e sepse, entretanto seus dados ainda são limitados na população neurocrítica (FESTIC et al., 2014; OCONNOR et al., 2004). Entretanto, esses dados são derivados de estudos retrospectivos, e, de forma geral, ou com definições imprecisas de infecção e sepse. Assim, tornam-se vitais seu diagnóstico e tratamento correto, vista a já alta morbimortalidade da condição inicial.

A letalidade da sepse diminuiu nos últimos anos, principalmente devido a um tratamento inicial efetivo e reconhecimento imediato, todavia ainda é associada à alta letalidade a longo prazo e ao desfecho funcional ruim (CECCONI et al., 2018; KAUKONEN et al., 2014). Nos pacientes com HSA, não é diferente – o manejo precoce e ideal da infecção e da sepse, além de medidas preventivas, poderiam levar a melhores desfechos nesse cenário específico. Logo, é primordial um diagnóstico rápido e acurado – e nesse cenário, pode ser de grande valia a utilização de biomarcadores.

## 1.5 BIOMARCADORES

### 1.5.1 O papel dos biomarcadores

O termo biomarcador, derivado de "marcador biológico", refere-se a uma ampla subcategoria de sinais médicos - ou seja, observações objetivas do estado médico observado - que pode ser medido com precisão e ser reproduzido. A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu um biomarcador como "qualquer substância, estrutura ou processo que possa ser medido no corpo ou em seus produtos e influenciar ou prever a incidência de resultados ou doenças". O termo biomarcador é usado de várias maneiras, como, por exemplo, para se referir a macromoléculas presentes na circulação sanguínea, no LCR, ou mesmo dados exames de imagens ou monitorização fisiológica invasiva, como pressão intracraniana (DIAZ-ARRASTIA; SHAHIM; SANDSMARK, 2020; STRIMBU; TAVEL, 2010).

Biomarcadores celulares e moleculares, por sua vez, são moléculas que podem ser medidas em fluidos biológicos acessíveis que refletem a fisiologia e suas alterações, ou processos de doenças e podem ajudar a esclarecer seus níveis de atividade e progressão. Em algumas circunstâncias, os biomarcadores podem sinalizar a gravidade da doença, fornecendo estratificação de risco e prognosticação. De maneira igualmente importante, os biomarcadores podem servir para orientar as decisões de tratamento (CHOU; ROBERTSON, 2014; DIAZ-ARRASTIA; SHAHIM; SANDSMARK, 2020; KIMBERLY, 2012).

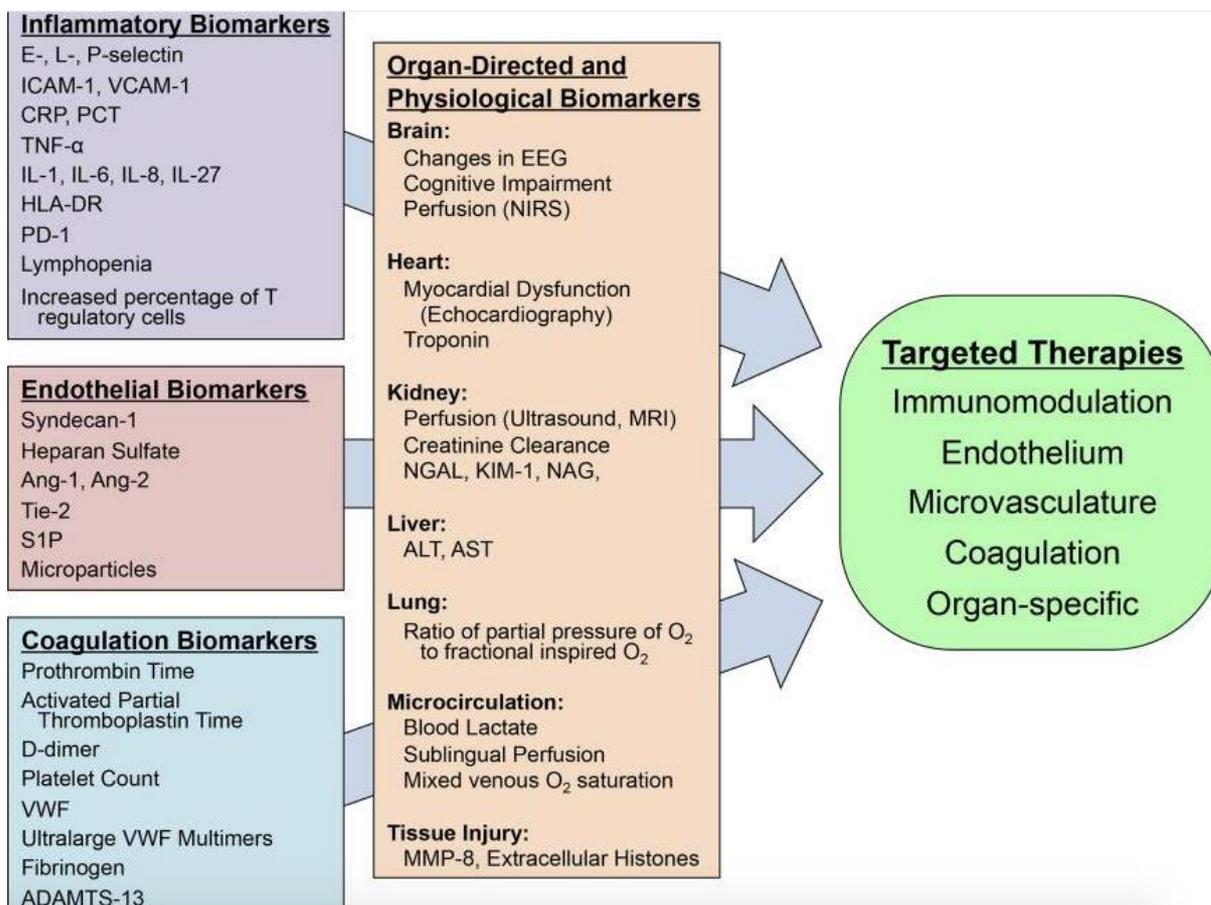
Os biomarcadores moleculares revolucionaram o diagnóstico e tratamento de muitas doenças, como o uso de troponina no infarto agudo do miocárdio. Desempenham então papéis importantes nos cuidados críticos. Naturalmente, na

prática, os biomarcadores individuais não substituem outros elementos de avaliação clínica, mas são vistos como coadjuvantes na tomada de decisões (CHOU; ROBERTSON, 2014; KIMBERLY, 2012).

Biomarcadores para o diagnóstico e prognóstico da sepse estão sendo amplamente estudados, e poderiam permitir uma intervenção precoce e adequadamente orientada. Entre aqueles atualmente utilizados, o lactato é sem dúvida o mais difundido como marcador de gravidade, assim como alvo terapêutico. Muitos marcadores como a proteína C-reativa (PCR) e a procalcitonina, sintetizados em resposta à infecção e inflamação, com as citocinas, além e outros relacionados à fase imunossupressora da sepse, têm sido estudados nos últimos anos. No entanto, até agora poucos foram validados em estudos clínicos prospectivos para responder à questão de qual poderia ajudar no manejo clínico desses pacientes, e como isso poderia ser feito (FAIX, 2013; REINHART et al., 2012).

Uma possibilidade seria usar biomarcadores em painéis, incluindo proteínas de fase inflamatória e anti-inflamatória, levando a um tratamento mais individualizado para cada paciente, uma vez que os biomarcadores poderiam ser usados não apenas para diagnóstico, mas também para direcionar a terapia (figura 1.4) e monitorar sua resposta, como alvos. Este seria o advento da medicina de alta precisão no contexto da sepse (FAIX, 2013; SIMS; NGUYEN; MAYEUX, 2016).

Figura 1.4 – Modelo conceitual de biomarcadores e terapias guiadas por órgãos e sistemas na sepse.



Fonte: (SIMS; NGUYEN; MAYEUX, 2016).

Embora avanços flagrantes sejam feitos todo o tempo em pesquisas relativas à sepse, em pacientes neurocríticos esta realidade não é traduzida. Os estudos são limitados, e as informações sobre o papel dos biomarcadores no diagnóstico e tratamento da sepse neste grupo específico de pacientes ainda são escassas. A proteína C-reativa e a procalcitonina surgem como potenciais adjuvantes, porém com resultados conflitantes, seja como um marcador de gravidade e associação com desfechos (OCONNOR et al., 2004), ou como um elemento específico em pacientes sépticos (FESTIC et al., 2014). As informações ainda vêm de pequenos estudos, e utilizando critérios mais amplos de sepse (estudos realizados antes de 2016).

Aparece então uma oportunidade fértil e nova direção para futuras pesquisas – ao combinar novos critérios de sepse (SINGER et al., 2016), mais específicos, com o uso de biomarcadores para conferir uma maior acurácia ao diagnóstico, poder-se-ia criar o ambiente ideal de medicina de precisão, levando tanto ao tratamento mais adequado, precoce, quanto à diminuição da antibioticoterapia empírica, melhorando inclusive perfis de sensibilidade microbiana ao reduzir o uso excessivo de antibióticos.

### 1.5.2 Proteína C-reativa

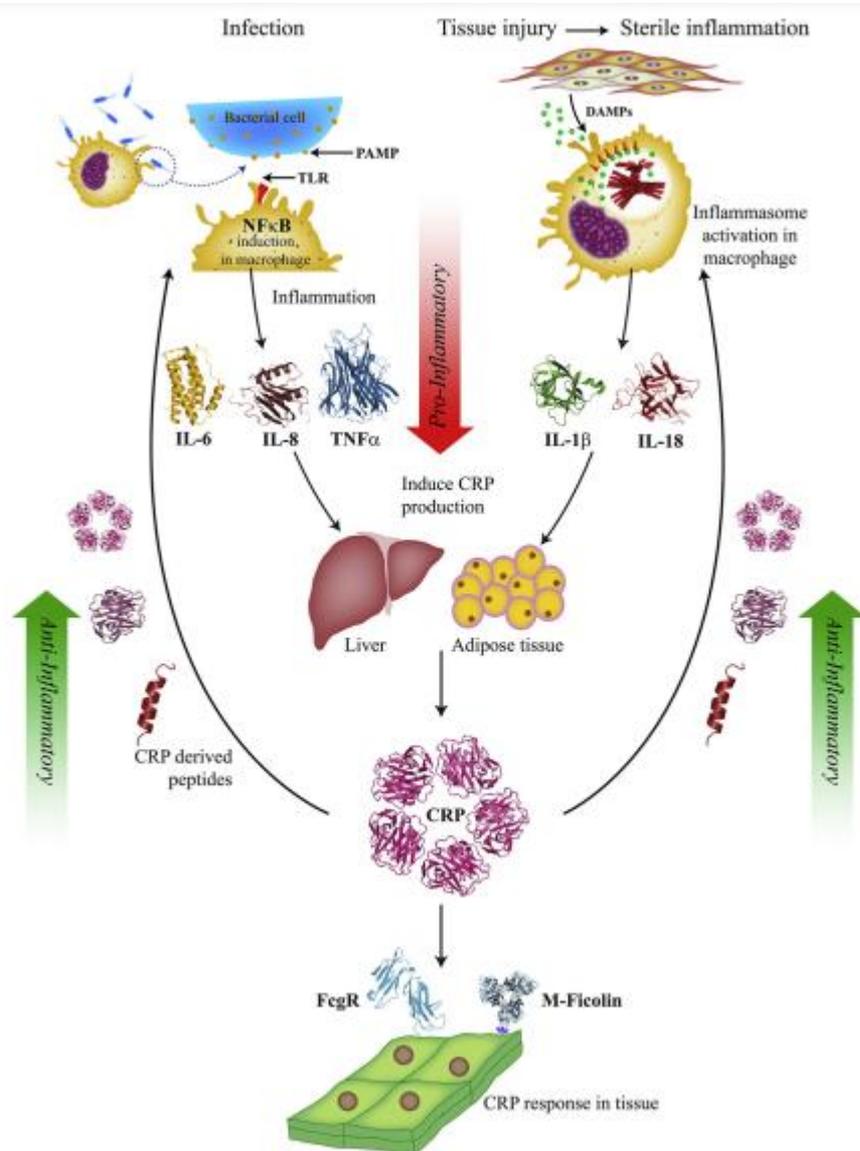
A proteína C-reativa, ou PCR, foi identificada a partir de pacientes com pneumonia pneumocócica, um nome que reflete sua reação com o polissacarídeo C de *Streptococcus pneumoniae*. É uma proteína plasmática que, na presença de cálcio, precipitou polissacarídeo C isolado da parede celular dessa bactéria, foi devida à ligação da PCR com a fosfocolina nesse polissacarídeo. Possui peso molecular de 118 kDa tem cinco subunidades de 206 aminoácidos cada uma, formando um pentágono em forma de disco – forma pentamérica (PATHAK; AGRAWAL, 2019; VASHIST et al., 2016).

A PCR tem sido considerada um marcador precoce de condições infecciosas ou inflamatórias, bem como um biomarcador universal para numerosas doenças. Ela faz parte de uma classe de proteínas denominada de fase aguda, e possui papel na coordenação a resposta imunológica do hospedeiro contra patógenos e tecidos danificados. A resposta em fase aguda compreende as respostas fisiológicas e bioquímicas não específicas dos animais endotérmicos à maioria das formas de dano tecidual, infecção, inflamação e neoplasia maligna. Em particular, a síntese de várias proteínas é rapidamente aumentada, principalmente em hepatócitos, sob o controle de citocinas originadas no local da patologia. A PCR plasmática é produzida apenas por hepatócitos, predominantemente sob controle transcricional pela citocina IL-6, embora outros locais de síntese local e possivelmente secreção tenham sido sugeridos. (PEPYS; HIRSCHFIELD, 2003; VASHIST et al., 2016).

A PCR possui função como um receptor para guiar a ativação da imunidade humoral e celular. Ela desempenha um importante papel fisiológico na defesa do hospedeiro por ligação à fosfocolina, iniciando então a resposta imune com reconhecimento e fagocitose de patógenos. Liga-se também a moléculas expressas na superfície de células mortas e de microrganismos. Na inflamação não infecciosa, a PCR liga-se ao ácido desoxirribonucleico (DNA) e histonas, e localiza substâncias nucleares liberados de células danificadas para ativar células da imunidade inata. Os hepatócitos liberam PCR em resposta a citocinas inflamatórias, incluindo interleucina (IL)-6, IL-1 e fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), liberados por macrófagos durante a infecção ou inflamação dos tecidos, com outros fatores liberados por adipócitos

(figura 1.5) (PATHAK; AGRAWAL, 2019; PEPYS; HIRSCHFIELD, 2003; VASHIST et al., 2016).

Figura 1.5 – Principais vias responsáveis por aumento de produção de PCR.



Fonte: (VASHIST et al., 2016)

A inflamação se estende além da infecção microbiana, englobando também todos os tipos de situações de estresse, como relacionada à cirurgia, trauma, estresse psíquico, infarto do miocárdio e doenças neoplásicas. Uma alta concentração de PCR, então, não é específica para situações de infecção. As condições inflamatórias descritas como associadas ao seu aumento podem incluir infecções bacterianas, infecções fúngicas e infecções virais graves, além de doenças inflamatórias

sistêmicas como artrite reumatoide, necrose de tecidos como infarto do miocárdio e pancreatite necrotizante, trauma, neoplasia, vasculite ou serosite durante as crises de lúpus eritematoso sistêmico e possivelmente ainda em overdoses de drogas (CASTELLI et al., 2006; HO; LIPMAN, 2009; VASHIST et al., 2016).

É uma das proteínas hepáticas de fase aguda mais importantes, pois sua concentração pode aumentar em até 1000 a 10000 vezes após o evento inflamatório. Em voluntários jovens saudáveis, a concentração média de PCR é de 0,8 mg/l, mas, após indução de fase aguda, os valores podem aumentar de 50 µg/l para mais de 500 mg/l, ou seja, mais de 10000 vezes. Dito isso, uma concentração extremamente alta de PCR (>200 mg/l) parece ser muito incomum em outras condições a que não infecções graves. Embora o trauma múltiplo esteja frequentemente associado a uma elevação sustentada das concentrações de PCR durante um período de quatro a sete dias, um aumento progressivo acima de 200 mg/l é muito incomum na ausência de complicações infecciosas, especialmente se ocorrer mais de três dias após o trauma. Assim, um aumento súbito nas concentrações diárias de PCR pode ser útil como sinal de alerta precoce de infecções nosocomiais em pacientes críticos e, como tal, levando ao início de investigações diagnósticas como culturas microbiológicas, imagens radiológicas ou mesmo tratamento, com terapia antimicrobiana empírica (CASTELLI et al., 2006; HO; LIPMAN, 2009; PEPYS; HIRSCHFIELD, 2003).

A infecção é muitas vezes de difícil diagnóstico em pacientes criticamente enfermos devido ao marcado processo inflamatório coexistente. A falta de reconhecimento célere impede a ressuscitação precoce e a terapia antimicrobiana eficaz, resultando em aumento de morbidade e mortalidade. O uso de um biomarcador, como a PCR, somando-se à história e exame físico, poderia facilitar o diagnóstico. Devido à ampla disponibilidade, boa reprodutibilidade e baixo custo, a dosagem de PCR poderia ser um biomarcador atraente. Restam dúvidas quanto ao valor preditivo, sensibilidade e especificidade da PCR para diagnosticar infecção em pacientes de UTI, especialmente em pacientes que recebem tratamentos específicos, como corticoides (LELUBRE et al., 2013).

Diversos estudos avaliaram o papel da PCR no diagnóstico de infecções e sepse. Reny et al. (RENY et al., 2002) observaram que os valores de PCR eram mais elevados em pacientes com infecção comprovada ( $n = 28$ ) em comparação com aqueles sem infecção ( $191 \pm 123$  contra  $83 \pm 91$  mg/L,  $p < 0,0001$ ). Póvoa et al. (PÓVOA et al., 2005) também estudaram as concentrações de PCR na admissão à

UTI como um marcador de infecção. Em 112 pacientes, observaram uma concentração significativamente maior de PCR em pacientes infectados ( $n = 76$ ) em relação a pacientes não infectados ( $n = 36$ ).

Em uma revisão sistemática e meta-análise de 2016, incluindo 45 estudos e um total de 5654 pacientes, a acurácia da PCR para distinguir pacientes com sepse daqueles com SIRS não-infecciosa revelou uma sensibilidade de 0,75 (IC 95%, 0,69-0,79), especificidade de 0,67 (IC 95%, 0,58-0,74), com uma área sob a curva (AUC) de 0,77 (IC 95%, 0,73-0,81) (LIU et al., 2016b), entretanto, com estudos que usavam uma definição de sepse ainda baseada em critérios de resposta inflamatória sistêmica, ou seja, menos específicos, ou ainda baseados em resultados microbiológicos.

Existem também evidências sugerindo que a PCR estaria elevada entre os pacientes com maior risco de óbito – ou seja, também servindo como marcador prognóstico em pacientes infectados e sépticos (HUNG et al., 2020; PIERI; AGARWAL; BURROUGHS, 2014). Esse papel da PCR tem sido avaliado em diferentes infecções, como pneumonia e infecções do trato urinário, e também pacientes sépticos. Em estudos prospectivos, o risco de óbito na pneumonia comunitária foi relacionado com níveis elevados de PCR (para PCR entre 10-99 mg/L, OR: 3,756 (2,320 - 6,080), para PCR >200 mg/L, OR: 23,348 (13,304 - 40,975),  $p < 0,001$ ) (HUANG et al., 2021; OZGER; SENOL, 2022; RACHINA et al., 2021).

As diretrizes da *Surviving Sepsis Campaign* para o tratamento da sepse mencionam que os biomarcadores podem complementar a avaliação clínica, mas no consenso da definição Sepsis-3, o papel dos biomarcadores no diagnóstico da sepse permanece indefinido (EVANS et al., 2021; PIERRAKOS et al., 2020; SINGER et al., 2016).

No contexto da hemorragia subaracnoide, muitos trabalhos já observaram a correlação entre níveis mais elevados de PCR e piores desfechos. Em um estudo prospectivo com 178 pacientes (JUVELA; KUHMONEN; SIIRONEN, 2012), os níveis de PCR na admissão ( $18,0 \pm 35,7$  contra  $8,5 \pm 8,4$  mg/l) e pós-operatórios ( $41,0 \pm 40,2$  contra  $21,1 \pm 24,1$  mg/l) foram mais altos ( $p < 0,001$ ) naqueles com um desfecho ruim em 3 meses, do que naqueles com um resultado favorável, mas não se associaram com DCI ou infarto cerebral. Os níveis de PCR não foram preditores independentes do desfecho, uma vez que sua elevação foi associada à gravidade da apresentação clínica e com a ocorrência de hemorragia intraventricular. O aumento da PCR entre a

admissão o pós-operatório, entretanto, foi associado de forma independente a piores desfechos funcionais ( $p = 0,004$ ).

Um dos principais ensaios clínicos randomizados em hemorragia subaracnoide, o estudo STASH (KIRKPATRICK et al., 2014) – que avaliou o potencial benefício da sinvastatina na fase aguda da HSA, não mostrou melhores desfechos com seu uso, entretanto diversas análises secundárias foram realizadas no grande grupo de pacientes incluídos, inclusive com biomarcadores como preditores de desfecho (TURNER et al., 2015). Com a PCR avaliada em 753 pacientes, no grupo com desfecho favorável (classificado como mRs 0-2 na alta hospitalar), os valores foram de 12,25 mg/L e 20,95 mg/L nos dias 1 e 3 após o sangramento, respectivamente. Os valores correspondentes para os pacientes desfecho ruim (mRs 3-6 na alta hospitalar) foram 32,55 mg/L e 42,84 mg/L. A diferença nestes valores foi altamente significativa nos dias 1, 2 e 3, mas não no dia 4 após o ictus ( $P = .003, 0,01, 0,002, e 0,30$ , respectivamente). Em modelo de regressão logística, quando analisados somente os pacientes com boa apresentação clínica (definidos no estudo através da escala WFNS 1 ou 2 na admissão), a PCR foi uma variável independente do desfecho (OR 1.014, 95% IC 1.007 – 1.022,  $p < 0.001$ ). Para desfecho funcional em 6 meses, a PCR foi um preditor independente do desfecho, considerando todos os pacientes do estudo.

Outro grande trabalho publicado recentemente (GAASTRA et al., 2021), avaliando dados individuais de pacientes de dois bancos de dados – do estudo STASH (KIRKPATRICK et al., 2014) e de uma base de dados do Reino Unido, avaliou o papel da PCR na prognosticação dos pacientes com HSA e sua incorporação em modelos preditivos através de *machine learning*. Com 1017 pacientes incluídos, foi avaliada a PCR no dia do sangramento e nos dois dias subsequentes (D 0, 1 e 2). Regressão logística univariada mostrou que a PCR em todos os 3 dias foi significativamente associada ao desfecho funcional em 3 a 6 meses, dicotomizado em favorável (mRs 0-3) e desfavorável (mRs 4-6) ( $P < 0,002$ ). As áreas sob a curva agrupadas para os dias 0, 1 e 2 foram 0,557 (0,472-0,638), 0,685 (0,630-0,734) e 0,709 (0,673-0,757), respectivamente. A PCR no primeiro dia, usada para o restante das análises, se mostrou como variável independente preditora de desfecho, e sua adição a modelos existentes de prognosticação aumentou sua performance (área sob a curva de 0.846,  $p=0.01$ ).

Apesar de diversas evidências apontando em um valor prognóstico da PCR em pacientes com hemorragia subaracnoide, para diagnóstico de infecção ou sepse nessa população, já com potencial inflamatório pela própria doença de base, não existem tantas evidências. Um estudo com 329 pacientes, entre hemorragia subaracnoide e hemorragia intraparenquimatosa (BÖGLI et al., 2022), avaliou a relação entre biomarcadores plasmáticos e liquóricos, e ventriculite, infecções sistêmicas, e pacientes sem infecção. Os pacientes com infecção sistêmica mais comumente foram acometidos por pneumonia (n = 76, 78%), seguida por infecções do trato urinário (n = 12, 12%), com outros 4 (4%), 3 (3%) e 2 (2%) sofrendo de infecções gastrointestinais, relacionadas a cateteres intravenosos e outras infecções, respectivamente. Em geral, os pacientes com infecção sistêmica tinham marcadores inflamatórios no plasma significativamente mais altos em comparação com os pacientes sem nenhuma infecção. Da mesma forma, os pacientes com infecção não-cerebral tinham PCR mais alta no plasma do que os pacientes com ventriculite.

A PCR mediana (em mg/L) foi de  $116 \pm 92.1$  no grupo sem infecção,  $176 \pm 106.1$  no grupo com infecção sistêmica, e  $134 \pm 96.5$  no grupo com ventriculite, sendo o único resultado significativo ( $p < 0.001$ ) a diferença entre o primeiro e o segundo grupo. Não foi observada diferença nos marcadores inflamatórios no plasma entre pacientes com ventriculite e pacientes sem nenhuma infecção. Esses resultados sugerem um potencial da PCR em auxiliar no diagnóstico de infecções, mesmo no contexto de uma doença altamente inflamatória, como é o caso da hemorragia subaracnoide aneurismática.

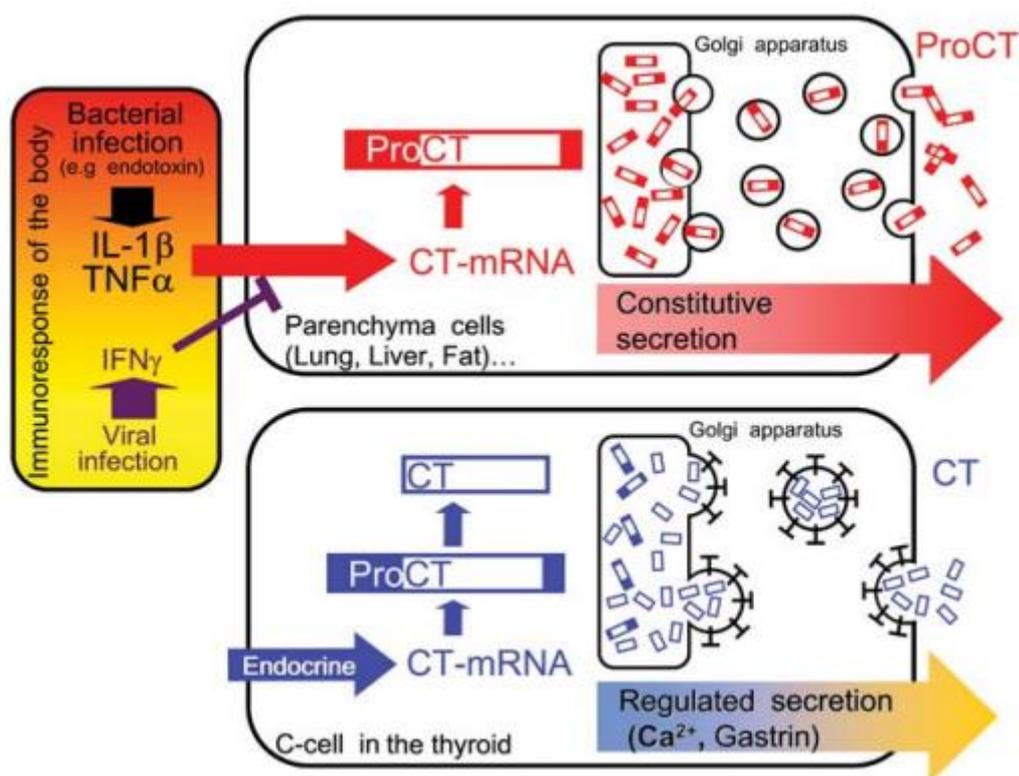
### 1.5.3 Outros biomarcadores

Diversos são os biomarcadores moleculares estudados com função diagnóstica e prognóstica, no contexto de doenças infecciosas e da hemorragia subaracnoide. Entre marcadores de interesse, podemos citar ainda a procalcitonina e a proteína s100 beta.

Descoberta nos anos 70, a procalcitonina (PCT), é um precursor da calcitonina produzida, em indivíduos saudáveis pelas células C da glândula tireoide e convertida em hormônio ativo por enzimas proteolíticas intracelulares, sendo assim, níveis ínfimos de procalcitonina são liberados na circulação, uma vez que toda ela é convertida no ambiente intracelular. Entretanto, também é uma proteína de fase

aguda, e está associada a infecção bacteriana grave. Nesse contexto, durante a infecção sistêmica, a PCT é produzida principalmente por dois mecanismos alternativos: o caminho direto induzido por lipopolissacarídeo (LPS) ou outros metabólitos tóxicos de microrganismos, e o caminho indireto induzido por vários mediadores inflamatórios, tais como IL-6 e TNF- $\alpha$  (figura 1.6) (MIERZCHAŁA-PASIERB; LIPÍŃSKA-GEDIGA, 2019; OZGER; SENOL, 2022).

Figura 1.6 – Mecanismos de produção e secreção de procalcitonina.



Fonte: (CHRIST-CRAIN et al., 2008)

Nas últimas duas décadas, a procalcitonina tornou-se o biomarcador mais estudado no que diz respeito à sepse. Entretanto, além das infecções bacterianas, elevações inespecíficas em PCT também foram detectadas em condições não infecciosas, tais como trauma, cirurgia, choque cardiogênico e neoplasias malignas (câncer de tireoide de origem neuroendócrina, câncer de pulmão de pequenas células e tumores carcinoides) (HUNG et al., 2020; OZGER; SENOL, 2022).

Em uma revisão sistemática e meta-análise com 30 estudos observacionais e um total de 3244 pacientes, Wacker et al. (WACKER et al., 2013) encontraram uma

sensibilidade de 0,77 e especificidade de 0,79 (IC 95%, 0,72-0,81 e 0,74-0,81) para a procalcitonina como marcador diagnóstico de sepse em pacientes críticos. A principal limitação desse estudo é a alta heterogeneidade entre os estudos incluídos. Com o advento da nova definição de sepse em 2016 (SINGER et al., 2016), muitos estudos reavaliaram o desempenho da procalcitonina. Um estudo de coorte retrospectivo, utilizando essa definição, mostrou uma sensibilidade de 74,8% e uma especificidade de 63,8% para a procalcitonina com relação ao diagnóstico da sepse em pacientes atendidos no setor de emergência, concluindo que a procalcitonina é um biomarcador confiável para a detecção da sepse (KIM et al., 2019).

A PCT também é usada no diagnóstico de infecções bacterianas, além da sepse. Em um ensaio randomizado controlado (VAN DER DOES et al., 2018), as sensibilidades da PCT  $\geq 0,5$  mg/L para infecções bacterianas confirmadas e confirmadas/suspeitas foram de 0,52 (95% CI: 0,45-0,60) e 0,43 (95% CI: 0,38-0,48), respectivamente.

Entretanto, ainda existem resultados conflitantes na literatura, de forma que estudos mais robustos ainda são necessários para confirmar seu papel com esse objetivo (HUNG et al., 2020).

O papel prognóstico da PCT em grupos específicos de diagnóstico também foi avaliado por meta-análises. Níveis elevados de PCT foram associados a um risco maior de óbito (RR: 4,38, IC 95%: 2,98-6,43) em pacientes com pneumonia comunitária. Devido à baixa sensibilidade do *cutoff* de 0,5 ng/mL, foi recomendado o uso de um valor de corte de 0,1 ng/mL, nessa revisão (LIU et al., 2016a). Outra revisão já encontrou uma diferença significativa nos valores de PCT entre sobreviventes e não sobreviventes entre pacientes sépticos, entretanto esse sinal não se manteve em análises de subgrupos, e apresentou ainda uma grande heterogeneidade (ARORA et al., 2015)

Na hemorragia subaracnoide, alguns estudos avaliaram a procalcitonina como marcador prognóstico, encontrando uma associação positiva entre maiores níveis iniciais de PCT e piores desfechos funcionais, especialmente em pacientes com uma boa apresentação clínica (isso é, o chamado *good grade*, classificado aqui como WFNS I ou II). Isso poderia ser, segundo os autores, um reflexo da resposta inflamatória intensa que ocorre na patologia, e estaria assim relacionada a piores desfechos (GÜRESIR et al., 2020).

Um estudo em pacientes neurocríticos de maneira geral (hemorragias intracranianas e trauma cranioencefálico), avaliou a procalcitonina como marcador de infecção em pacientes com febre, como forma de diferenciá-la de febre de origem não infecciosa. Setenta e três pacientes preenchem os critérios de inclusão: 36 com infecções identificadas e 37, sem infecção. Para aqueles com infecção identificada, a mediana da PCT foi de 0,15 ng/mL (IQR 0,06-0,5 ng/mL). Para aqueles sem infecção identificada, a mediana da PCT foi de 0,09 ng/mL (IQR 0,05-0,45 ng/mL),  $p = 0,30$ . Ou seja, nessa coorte a PCT não diferenciou esses grupos de pacientes (HALVORSON et al., 2017). Outra coorte, prospectiva, com 40 pacientes incluídos, somente com hemorragia subaracnoide, já encontrou resultados diferentes: a elevação da PCT, aqui considerada  $>$  ou igual a 0,2 ng/mL, foi considerada altamente específico para todas as infecções (97%) com valores preditivos negativos elevados. A OR para PCT elevada em pacientes infectados foi de 25,2 (95% CI 2,7-233) (FESTIC et al., 2014).

Entretanto, estudos com esse biomarcador na HSA ainda são escassos, e de maneira geral, com poucos pacientes analisados.

Outro biomarcador de interesse em pacientes neurocríticos é a proteína S100, fração beta.

A S100 beta (S100B), é uma proteína de ligante de cálcio, de 9-14 kDa. Tem sido identificada como um marcador de lesão do tecido cerebral. Expressa predominantemente em astrócitos e outras células gliais dentro do sistema nervoso central, também é encontrada, por exemplo, em tecido adiposo e melanócitos. A S100B armazenada é liberada extracelularmente de astrócitos afetados por trauma ou alterações metabólicas graves. A maioria da S100B em fluidos corporais parece vir de tecido cerebral morto ou em processo de morte. Também surgiu como um potencial marcador candidato da ruptura da barreira hematoencefálica (AINESKOG et al., 2022; LAI; DU, 2016).

Dada a relação entre a lesão isquêmica global e a deterioração clínica, foi proposto que a mesma relação pode existir com o nível sérico de S100B e o desfecho em HSA. Tem sido estudada então em várias condições, tais como trauma cranioencefálico, acidente vascular cerebral isquêmico e HSA, mostrando uma boa correlação de sua concentração plasmática com o desfecho e a extensão da lesão ao parênquima cerebral. Há dados que suportam o uso da S100B como marcador prognóstico de resultado funcional em HSA.

Um estudo associou níveis de S100B a escores de qualidade de vida em 1 ano. A S100B se correlacionou significativamente com EQ-5Dindex e mRS, com um corte de 0,4 µg/l, que obteve 95,3% de especificidade e 68% de sensibilidade para prever resultados desfavoráveis. A S100B dicotomizada ( $> 0,4 \mu\text{g/l}$  vs  $\leq 0,4 \mu\text{g/l}$ ) foi a única variável independentemente correlacionada com resultado desfavorável (através da mRs) em uma análise de regressão logística multivariada (AINESKOG et al., 2022).

Uma revisão de 2016 identificou um total de 13 estudos com 575 pacientes para analisar a associação entre S100B e DCI e infarto cerebral. Houve uma alta associação entre o nível sérico elevado de S100B e o infarto cerebral, mas não foi estudada a relação temporal, então esse resultado poderia ser somente o reflexo da injúria tecidual. A análise agrupada de desfecho funcional incluiu estudos desde a alta hospitalar até um acompanhamento de 1 ano, resultando em um total de 7 estudos incluídos. Apesar do pequeno tamanho das amostras em cada estudo, todos descreveram uma relação semelhante e uma correlação positiva. Assim, a análise conjunta produziu uma forte associação entre níveis elevados de S100B e piores desfechos funcionais (LAI; DU, 2016). Apesar de diversos estudos mostrarem sua utilidade como marcador prognóstico, ainda possui uso clínico limitado, ainda em estudo, tanto para diagnóstico de lesão neurológica (SEIDENFADEN et al., 2021), como para neuroprognosticação pós-parada cardiorrespiratória (PANCHAL et al., 2020).

## 1.6 O CENÁRIO DE PAÍSES DE BAIXA E MÉDIA RENDA

O Banco Mundial define, para o ano de 2023, países de baixa renda como aqueles com uma Renda Nacional Bruta (RNB), per capita, de US\$1.085 ou menos, em 2021. Entre esses países, encontram-se majoritariamente países africanos e do oriente médio, como Serra Leoa, Afeganistão e Etiópia. Os países de média renda são divididos em renda média-baixa e renda média-alta. Os de média-baixa renda são aqueles com um RNB per capita entre US\$1.086 e US\$4.255. Aqui, além de países africanos e do oriente médio, entram também países latino-americanos, como Bolívia e Haiti.

Economias de média-alta renda são aquelas com um RNB per capita entre US\$4.256 e US\$13.205; e nesse grupo encontra-se o Brasil, México, além de países do leste europeu e demais territórios acima citados. Finalmente, economias de alta

renda são aquelas com um RNB per capita de US\$13.205 ou mais (“World Bank Group - International Development, Poverty, & Sustainability”, [s.d.]).

Ainda de acordo com dados do Banco Mundial, mais de 80% da população mundial reside em países de baixa e média renda (do inglês *low and middle income countries* – LMIC), sendo o Brasil um exemplo desse tipo de país, onde o sistema de saúde tem problemas que podem ter um impacto sobre os resultados de pacientes críticos, como é o caso da HSA. Embora muitas evidências tenham sido publicadas ao longo dos anos (CONNOLLY et al., 2012; LEIFER et al., 2021; LUTHER et al., 2020) em HSA, as melhores práticas por elas sugeridas podem não ser aplicáveis a esta grande parcela da população mundial. O manejo e tratamento podem então diferir, devido às limitações do sistema de saúde. Um exemplo prático se dá em relação ao tratamento precoce do aneurisma, ou mesmo em relação ao tratamento endovascular, que pode não ser viável ou amplamente acessível em países de baixa e média renda (RUIZ-SANDOVAL et al., 2009).

As evidências publicadas disponíveis sobre as práticas clínicas e os desfechos em HSA são majoritariamente derivadas de países de alta renda. Os dados clínicos sobre HSA em coortes de países de baixa e média renda são escassos, especialmente em relação aos resultados em longo prazo (KURTZ et al., 2020; LUCCI et al., 2013; YÁÑEZ LERMANDA; RUIZ-ABURTO AGUILAR, 2014). Estudos maiores, envolvendo mais países de baixa e média renda, são necessários para explorar melhor as particularidades destas regiões.

Em países de baixa e média renda, a demanda por cuidados cirúrgicos, particularmente cuidados especializados, supera em muito a oferta, devido à escassez de mão de obra especializada em saúde fora dos principais centros urbanos, deixando as populações rurais muitas vezes desamparadas. As redes de referência e encaminhamento são essenciais para atender às necessidades de cuidados cirúrgicos dos pacientes e para reduzir a incidência de morbidade e mortalidade por condições cirúrgicas tratáveis. Entretanto, as redes de encaminhamento em LMIC são frequentemente prejudicadas por ineficiências sistêmicas, tais como falta de transporte, infraestrutura e recursos humanos nos hospitais do distrito rural, e má coordenação entre hospitais de diferentes níveis, entre outros fatores. Sendo a HSA uma doença que requer intervenção cirúrgica especializada – tratamento do aneurisma roto via clipagem cirúrgica ou embolização endovascular, é possível entender que esses pacientes muitas vezes sofrem atrasos na abordagem e ficam

expostos a riscos de piores desfechos, através de ressangramento, por exemplo (CONNOLLY et al., 2012; MEARA et al., 2015; PITTALIS; BRUGHA; GAJEWSKI, 2019).

Outro exemplo limitação se dá em pacientes críticos, em choque, onde é necessária muitas vezes uma monitorização hemodinâmica acurada para guiar intervenções. Nesse cenário, comumente encontra-se o paciente séptico. Na prática clínica, confiamos principalmente no monitoramento de parâmetros macrocirculatórios, incluindo função cardíaca, estado de enchimento intravascular, pressão arterial e, derivado destes, resistência vascular. Estes orientarão o manejo, incluindo terapia de fluidos, vasopressores e drogas inotrópicas, e outras intervenções visando otimizar o débito cardíaco. O monitoramento hemodinâmico da macrocirculação inclui avaliações clínicas simples, ferramentas de monitoramento não invasivas e invasivas. A melhor abordagem e escolha de dispositivos e abordagens são diferentes em ambientes com recursos limitados, e serão guiados pelos custos, complexidade de manutenção, infra-estrutura humana e material, segurança, e outros fatores. A monitorização hemodinâmica invasiva, com dispositivos complicados ou caros, muitas vezes não estará disponível, acessível ou viável em LMIC (SIVAKORN; SCHULTZ; DONDORP, 2021).

Inúmeros exemplos podem ser dados em relação às limitações encontradas no sistema de saúde dos LMIC. Uma vez que elas existem, é primordial o uso racional e bem indicado dos recursos existentes. Para isso, ferramentas acuradas de diagnóstico e prognóstico podem ser úteis nessa iniciativa, levando a sua alocação de maneira mais adequada.

Assume-se, então, extrema relevância no estudo das particularidades do atendimento e manejo, além de curso clínico e desfecho em longo prazo, algo inédito em publicações brasileiras, desses pacientes neurocríticos com hemorragia subaracnoide aneurismática. Dada ainda a intensa resposta inflamatória associada ao quadro, também é importante entender maneiras de apurar o diagnóstico de infecção e sepse, tanto para alcançar melhores desfechos, como para evitar tratamentos desnecessários que podem levar ao surgimento de bactérias multirresistentes, além de possibilitar uma melhor alocação de recursos.

O Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer é uma unidade de referência para HSA e recebe pacientes de toda a rede pública de saúde, majoritariamente estadual, mas também de todo o território nacional. Localizado na cidade do Rio de

Janeiro, possui um alto volume de pacientes com a doença. Além de unidade de terapia intensiva especializada, possui também ambulatório para reavaliação e acompanhamento de pacientes após a alta hospitalar, possibilitando a captação de dados para a investigação.

Dessa forma, foi proposta a condução de um estudo de coorte, com acompanhamento de desfecho a longo prazo, para compreender as especificidades do manejo e evolução desse grupo de pacientes em um contexto de país de média renda, além do estudo de biomarcadores para auxiliar no diagnóstico de infecção e sepse em pacientes com hemorragia subaracnoide aneurismática, já inflamados, muitas vezes com disfunção orgânica associada, o que dificulta essa avaliação diagnóstica nessa população. Espera-se assim, possibilitar o estabelecimento das bases para futuras intervenções voltadas para prevenção e tratamento desta afecção grave e frequente.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o papel de biomarcadores no diagnóstico de sepse em pacientes com hemorragia subaracnoide aneurismática e seu papel na prognosticação desse grupo de pacientes no cenário de país de baixa e média renda.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever a trajetória dos pacientes com hemorragia subaracnoide, com desfecho em longo prazo, em uma coorte em país de baixa e média renda.

2. Avaliar a acurácia de biomarcadores inflamatórios para o diagnóstico de sepse em pacientes com HSA.

3. Avaliar o valor prognóstico de biomarcadores inflamatórios em pacientes com HSA.

### **3 CLINICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOMES OF PATIENTS WITH ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE: A PROSPECTIVE MULTICENTER STUDY IN A MIDDLE-INCOME COUNTRY**

#### **3.1 APRESENTAÇÃO**

O seguinte artigo, intitulado “*Clinical characteristics and outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective multicenter study in a middle-income country*”, apresenta uma coorte extensa de pacientes com hemorragia subaracnoide aneurismática, multicêntrica, com desfecho em longo prazo.

Dados como esses – observacionais, em uma coorte grande com a doença, especialmente com acompanhamento entre 6 meses e 1 ano, são escassos ou mesmo inexistentes não somente no Brasil, como em outros países de renda baixa e média. A evidência e, conseqüentemente, as diretrizes que versam sobre o manejo da hemorragia subaracnoide aneurismática são majoritariamente compostas por trabalhos americanos, europeus, ou japoneses e neozelandeses (CONNOLLY et al., 2012; MOLYNEUX et al., 2005).

Faz-se necessário então entender as particularidades encontradas no tratamento desses pacientes no cenário de baixa e média renda – como é o caso do Brasil. Assim, supõe-se que nem todas as práticas serão seguidas exatamente conforme as diretrizes internacionais, por diversos fatores, entre eles a disponibilidade de eventuais formas específicas de tratamento, especialmente no que tange a rede pública de saúde.

Para entender esse contexto, foi realizado um trabalho multicêntrico entre dois centros de referência estaduais, o Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, localizado na cidade do Rio de Janeiro, e o Hospital Cristo Redentor, em Porto Alegre, no Rio Grande do Sul. Ambos são hospitais pertencentes à rede pública de saúde, com o mesmo perfil de referência em pacientes neurocríticos e hemorragia subaracnoide aneurismática, recebendo assim pacientes referenciados de toda a rede pública de saúde, majoritariamente estadual. Ambos possuem ainda capacidade para tratamento de aneurismas cerebrais, tanto cirúrgico quanto endovascular.

Dessa forma, possibilita-se compreender melhor a trajetória do paciente com hemorragia subaracnoide aneurismática, dentro do sistema de saúde, desde sua admissão após o sangramento, até a alta e reabilitação, com todas as particularidades

inerentes à realidade brasileira. Esse artigo almejou cumprir assim, o primeiro objetivo do presente trabalho – descrever uma coorte extensa, com desfecho em longo prazo, de pacientes com hemorragia subaracnoide aneurismática dentro do contexto de país de média renda.

Esse projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – Fundação Oswaldo Cruz, com o Certificado de Apresentação e Apreciação Ética 52532815.4.0000.5262.

Foi publicado em 02 de novembro de 2022, na revista Neurocritical Care – doi: 10.1007/s12028-022-01629-6.

### 3.2 CLINICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOMES OF PATIENTS WITH ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE: A PROSPECTIVE MULTICENTER STUDY IN A MIDDLE-INCOME COUNTRY

Bruno Gonçalves MD<sup>1</sup>, Carla Rynkowski MD PhD<sup>2</sup>, Ricardo Turon MD<sup>1</sup>, Nestor Charris MD<sup>1</sup>, Fabio Miranda MD<sup>1,3</sup>, Vanessa de Caro RN<sup>1</sup>, Marco Prazeres RN<sup>1</sup>, Thayana Santos RN<sup>1,3</sup>, David M. Greer MD<sup>4</sup>, Tarek Sharshar MD<sup>5</sup>, Turc Guillaume MD<sup>6,7,8,9</sup>, Fernando A. Bozza MD PhD<sup>10,11</sup>, Cassia Righy MD PhD<sup>1,3,11</sup>, Pedro Kurtz MD PhD<sup>1,3,10</sup>

#### **Affiliations:**

<sup>1</sup> Department of Neurointensive Care, Paulo Niemeyer State Brain Institute, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>2</sup> Department of Intensive Care Medicine, Hospital Cristo Redentor, Porto Alegre, Brazil

<sup>3</sup> Department of Neurointensive Care, Hospital Copa Star, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>4</sup> Department of Neurology, Boston University School of Medicine, Boston Medical Center, Boston, USA

<sup>5</sup> Department of Neuro-Intensive Care Medicine, Sainte-Anne Hospital, Paris-Descartes University, 75015, Paris, France.

<sup>6</sup> GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences, Paris, France

<sup>7</sup> Université Paris Cité, Paris, France

<sup>8</sup> INSERM U1266, Paris France

<sup>9</sup> FHU NeuroVasc, Paris, France

<sup>10</sup> D'Or Institute for Research and Education, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>11</sup> National Institute of Infectious Diseases, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil

**Corresponding Author:**

Pedro Kurtz, MD, PhD

D'Or Institute for Research and Education

Rua Diniz Cordeiro, 30 – 3º andar; Rio de Janeiro – RJ; Brazil; CEP 22281-100

Phone : +55 21 98330 8338

E-mail : kurtzpedro@mac.com

**Word Count** (main text only): 3,213

**Abstract:** 326

**Tables:** 3

**Figures:** 3

**Keywords:** subarachnoid hemorrhage, functional outcomes, mortality, middle-income country.

## ABSTRACT

**Background:** Aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) is associated with high mortality and long-term functional impairment. Data on clinical management and functional outcomes from developing countries is scarce. We aimed to define patient profiles, clinical practices, and evaluate long-term outcomes after SAH in a middle-income country.

**Methods:** Prospective study including consecutive adult patients admitted with SAH to two reference centers in Brazil from January 2016 to February 2020. The primary outcome was functional status at 6 months using the modified Rankin scale. Mixed multivariable analysis was performed to determine the relationship between clinical variables and functional outcomes.

**Results:** From 471 patients analyzed, the median time from symptom onset to arrival at a study center was 4 days (IQR 0-9). Median age was 55 years (IQR 46-62) and 353 (75%) were women. 426 patients (90%) were transferred from nonspecialized general hospitals, initial computed tomography revealed thick hemorrhage in 73% of patients (modified Fisher 3 or 4), and 136 (29%) had poor clinical grade (World Federation of Neurological Surgeons 4 or 5). 312 (66%) patients underwent surgical clipping, and 119 (25%) endovascular coiling. Only 34 patients (7%) underwent withdrawal or withholding of life-sustaining therapy during their hospital stay, and in-hospital mortality was 24%. 187 (40%) patients had an unfavorable long-term functional outcome (modified Rankin of 4 to 6). Factors associated with unfavorable outcome were age (adjusted OR 1.05, 95%CI 1.03-1.08), hypertension (adjusted OR 1.81, 95%CI 1.04-3.16), poor clinical grade (adjusted OR 4.92, 95%CI 2.85-8.48), external ventricular drain (adjusted OR 3.8, 95%CI 2.31-6.24), postoperative deterioration (adjusted OR 2.33, 95%CI 1.32-4.13), cerebral infarction (adjusted OR

3.16, 95%CI 1.81-5.52), rebleeding (adjusted OR 2.95, 95%CI 1.13-7.69) and sepsis (adjusted OR 2.68, 95%CI 1.42-5.05).

**Discussion:** Our study demonstrated that SAH management in a middle-income country diverges significantly from published cohorts and current guidelines, despite comparable clinical profiles on presentation and admission to high-volume referral centers. Earlier aneurysm occlusion and increased use of endovascular therapy could potentially reduce modifiable in-hospital complications and improve functional outcomes in Brazil.

### 3.3 INTRODUCTION

Aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) is an acute, often catastrophic cerebrovascular event. It is responsible not only for high mortality but also for long-term neurological disability among survivors, which represents a great burden to healthcare systems, especially in countries with limited resources <sup>1</sup>.

Although SAH represents about 5% of all strokes <sup>2</sup>, its overall mortality is 40%, with up to 15% of patients dying before hospital admission <sup>34</sup>. About 70% of patients will die or be dependent for activities of daily living six months after SAH <sup>2-4</sup>.

While in high-income countries the case-fatality rate for SAH has been declining in the last 25 years (e.g. in the United States, about 1% per year) <sup>5,6</sup>, the situation in developing countries may be different. Indeed, an average annual increase in mortality of 1.6% has been demonstrated in both Mexico and Colombia<sup>7,8</sup>. In Brazil, recent data show an incidence of stroke of 138 per 100,000 inhabitants, with 38% being hemorrhagic <sup>9</sup>, and 1.9% of all admissions to public hospitals related to stroke diagnosis <sup>10</sup>. Though the rate of cardiovascular deaths is declining overall in Brazil (429.5 in 1990 to 256.0 in 2015 per 100,000 inhabitants - 40.4% reduction), this is not the case for SAH, especially in women, for which the annual percent change in mortality rates varied between +0.4 and +12.6 from 1979 to 2001 <sup>11,12</sup>.

Published evidence available on SAH clinical practices and outcomes are overwhelmingly derived from high-income countries. Clinical data on SAH in cohorts from low- and middle-income countries are scarce, especially regarding long-term outcomes <sup>13-16</sup>. Moreover, in Brazil, there are no national guidelines for aneurysmal SAH management, and current practice relies on guidelines by international societies <sup>17,18</sup>, which often do not reflect resource-limited healthcare systems. Thus, evidence-based clinical management of SAH may not be offered due to organizational

limitations, such as early aneurysm treatment, and elevated cost of procedures, such as endovascular embolization <sup>19</sup>.

We hypothesized that, despite treatment in high-volume specialized centers, limitations in organization and resources limit optimal management and may impact patients' outcomes. Thus, we conducted a large observational study aimed at defining patient profiles, understanding practice challenges, and evaluating long-term functional outcomes in patients admitted with SAH in a developing Latin American country.

## 3.4 METHODS

### 3.4.1 Patients and setting

We prospectively included all consecutive adult patients admitted with aneurysmal SAH to the neurointensive care unit (ICU) of two neurosurgical centers - Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer (Rio de Janeiro, Brazil) and Hospital Cristo Redentor (Porto Alegre, Brazil)-from January 2016 to February 2020, in a convenience sample. Follow-up was performed up to September 2020. Both are SAH referral centers of the public healthcare system in the country, with a high volume of patients (more than 70 patients with SAH per year admitted to each ICU). The institutions are also capable of both surgical and endovascular aneurysm treatment. Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer is a neurosurgical reference center with 44 intensive care unit beds, located in the city of Rio de Janeiro, with a population of 7 million people, but receiving patients from the entire state of Rio de Janeiro, with a population of 18 million. Hospital Cristo Redentor is a tertiary general hospital, with full

neurosurgical capabilities and a reference center for an area of 10,000 squared kilometers with a population of 4,320,000.

Patients with non-aneurysmal SAH or traumatic SAH were not included. Patients admitted 30 days or more after SAH onset were excluded. We also excluded patients who were pregnant or had a life expectancy of less than 24 hours, based on the clinician's judgment.

The present study was approved by the Ethics Review Board of the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases—Oswaldo Cruz Foundation (Rio de Janeiro), responsible for Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, identification number: 52532815.4.0000.5262. The data were de-identified for analysis.

#### **3.4.2 Clinical assessment at inclusion**

Data were collected by three investigators (VC, MP, and CR) using an electronic case report form (through Research Electronic Data Capture—REDCap). Clinical and radiological variables were adjudicated by the research study team (BG, CR, RT, PK, and CR) in weekly meetings.

Demographic data, social and medical history, and clinical features at onset were obtained shortly after admission. Neurological status was assessed with the World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) Scale, which evaluates consciousness through the Glasgow coma scale and the presence or absence of focal neurological deficits <sup>20</sup>. Admission computed tomography (CT) scans were evaluated by using the modified Fisher scale within 1 to 2 days of symptom onset <sup>21</sup>, as well as the presence of global cerebral edema and infarction, which were assessed by the clinical staff and adjudicated by the research team. Data were collected prospectively from the electronic hospital records, available in both centers.

### 3.4.3 Follow-up assessment

Hospital complications after SAH were diagnosed by the clinical team and adjudicated by the research study team, composed of intensive care specialists. Delayed cerebral ischemia (DCI) was defined as an otherwise unexplained clinical deterioration (such as a new focal deficit, decrease in the level of consciousness, or both) or a new infarct shown on CT that was not visible on the admission or immediate postoperative CT scan<sup>22</sup>. Global cerebral edema was defined as the obliteration of cisterns and sulcal spaces and loss of gray/white matter differentiation. Postoperative deterioration due to operative complications was defined as any neurological worsening or a new infarct within 48 hours after the aneurysm occlusion procedure. Cerebral infarct was defined as any acute infarct present on neuroimaging during admission, irrespective of the etiology. Other cerebral complications, such as hydrocephalus (defined in this study as the need for cerebrospinal fluid drainage by external ventricular drainage, based on clinical judgment), and cerebral vasospasm (defined as arterial narrowing on cerebral angiography or mean velocity higher than 120 cm/s and Lindegaard index > 3 on transcranial Doppler ultrasonography) were also recorded<sup>17,18,22,23</sup>. DCI and vasospasm were monitored by means of neurological examination and transcranial Doppler, performed every 24 to 48 hours during the first 14 days after ictus. Treatment was performed by stepwise hemodynamic augmentation, starting with induced hypertension, followed by cardiac output augmentation and, if unresponsive to such measures, endovascular therapy. All patients received oral nimodipine. Intracranial pressure (ICP) monitoring was performed in comatose patients and in those with suspected intracranial hypertension. Sustained ICP values above 20 mmHg were treated in a stepwise fashion, with

sedation and analgesia in the first treatment tier, and hyperosmolar bolus therapy (either mannitol or 20% hypertonic saline) in the second tier. In refractory intracranial hypertension, hypothermia, barbiturates, or decompressive craniectomy were considered.

Other systemic complications were registered such as the use of mechanical ventilation, the development of pneumonia, sepsis, or septic shock. Pneumonia was defined as a new parenchymal lung infiltrate of infectious origin. Sepsis was defined as an infection-associated new organ dysfunction (by an increase of 2 or more in the SOFA score), and septic shock as sepsis with the need for vasopressors to achieve a mean arterial pressure of 65 mmHg and lactate > 2 mmol/L despite adequate resuscitation<sup>24</sup>. Aneurysm rebleeding was defined as an acute neurological deterioration with a new hemorrhage apparent on CT. Aneurysm treatment could be performed either by surgical clipping or endovascular coiling at the discretion of the neurosurgical team at each institution, and the modality of treatment was also recorded for every included patient.

#### **3.4.4 Long-term outcome assessment**

Our main outcome was functional status at 6 months or more, using the Modified Rankin scale (mRS), which is commonly used for measuring the degree of disability or dependence in the daily activities for stroke patients<sup>25</sup>. Long-term outcomes were determined via a validated telephone interview to assess the mRS<sup>26</sup>, performed by a trained research team. Functional outcome was dichotomized into unfavorable (defined as mRS 4 to 6, from moderately severe disability to death) and favorable outcomes (mRS 0 to 3, from no symptoms to moderate disability, including patients

that were able to walk without assistance). Secondary outcomes analyzed included in-hospital mortality, mRS at discharge, and length of hospital stay.

### **3.4.5 Statistical analysis**

Data are presented as medians and interquartile ranges for continuous variables and as absolute numbers and percentages for categorical variables. Univariate associations were tested by using the Chi-square or Fisher's exact test for categorical variables and the Mann–Whitney U test for continuous variables.

Logistic regression was used to test the association between explanatory variables and functional outcomes. A mixed multivariable analysis was performed to determine the relationship between premorbid demographic, admission clinical, and radiographic variables, as well as complications and surgical treatment implemented, with functional outcome after 6 months. We initially considered all clinically relevant variables for the multivariable model. Starting from a full multivariable model, we used a backward elimination process using p values in combination with goodness-of-fit measures (Akaike information criteria [AIC] and Bayesian information criteria [BIC]) to estimate the final model. The final model included age, sex, and variables that remained significantly associated with the main outcome variable. Potential multicollinearity between the parameters of the final regression model was assessed by calculating tolerance and variance inflation factor coefficients. Relevant interactions were also tested. An alluvial plot was used to demonstrate the transitions of clinical status from admission to hospital discharge, and after 6 months from disease onset. The significance was set to 0.05 for all analyses. All analyses were performed with R software (R Core Team, 2015. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL [www.R-project.org](http://www.R-project.org)).

project.org) and GraphPad Prism (GraphPad Prism version 8.0.0 for Windows, GraphPad Software, San Diego, California USA, URL [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)).

### 3.5 RESULTS

From January 2016 to September 2020, a total of 666 consecutive adult patients with SAH were admitted in the neurointensive care unit of two referral centers in Rio de Janeiro and Porto Alegre. Of these, 471 (71%) patients fulfilled inclusion criteria (Figure 1). The median age was 55 years (46-62) and 353 (75%) were women. The vast majority (90%) were transferred from nonspecialized general hospitals, and 136 (29%) were considered to have a poor clinical grade (WFNS 4 or 5). Computed tomography revealed thick hemorrhage in 73% of patients (modified Fisher 3 or 4). 312 (67%) patients underwent aneurysm occlusion through surgical clipping and 119 (25%) through endovascular coiling, while 37 (8%) did not undergo aneurysm treatment (Table 1). Only 34 patients (7%) underwent withdrawal or withholding of life-sustaining therapy (WLST) during their hospital stay, and in-hospital mortality was 24% (Table 2).

The intervals of time from SAH onset to admission and from admission to aneurysm treatment, stratified by the occlusion modality used, showed a median time from ictus to admission in the study hospitals of 5 days (2-10) and 4 days (0-10) for patients that underwent coiling and clipping, respectively (Figure 2). From admission to aneurysm occlusion, the median time was 1 day for both methods. Of those that did not undergo aneurysm occlusion (N=37, 8%), the time from the bleed to hospital admission was less than 1 day in all. During hospital stay, the most common neurological complications were hydrocephalus in 40% of the patients, followed by

vasospasm (35%) and DCI (28%). One hundred and eight patients (23%) had postoperative neurological deterioration and 124 (26%) presented with acute cerebral infarcts of any cause. Two hundred and five patients (44%) underwent mechanical ventilation in the ICU, excluding those intubated solely for the aneurysm occlusion procedure (Table 2).

Poor outcome at hospital discharge occurred in 261 patients (55%), from which 74 improved during the follow up period, leaving 40% with an unfavorable outcome after at least 6 months. The median time from admission to the last follow-up was 363 days (Table 2). Factors associated with long-term unfavorable outcome were age (adjusted OR 1.05 per year increase, 95% CI 1.03-1.08,  $p < 0.001$ ), history of arterial hypertension (adjusted OR 1.81, 95% CI 1.04-3.16,  $p = 0.037$ ), WFNS grade of 4 or 5 on admission (adjusted OR 4.92, 95% CI 2.85-8.48,  $p < 0.001$ ), need for external ventricular drain (adjusted OR 3.8, 95% CI 2.31-6.24,  $p < 0.001$ ), postoperative neurological deterioration (adjusted OR 2.33, 95% CI 1.32-4.13,  $p = 0.004$ ), cerebral infarction (adjusted OR 3.16, 95% CI 1.81-5.52,  $p < 0.001$ ), rebleeding (adjusted OR 2.95, 95% CI 1.13-7.69,  $p = 0.027$ ) and sepsis (adjusted OR 2.68, 95% CI 1.42-5.05,  $p = 0.002$ ). The data regarding the multivariable analysis are presented in Table 3.

An alluvial plot (Figure 3) illustrates the pathways from admission to long-term functional outcome, according to each group of WFNS on admission. It shows graphically that, out of 333 patients presenting with good WFNS grade (1, 2 or 3) at admission, 89 (27%) progressed to long-term unfavorable outcomes. Conversely, out of 136 that presented with WFNS 4 or 5, only 40 (29%) patients progressed to favorable outcomes after 6 months.

### 3.6 DISCUSSION

We performed a prospective multicenter study with descriptive data on SAH management in a middle-income country, which differs significantly from high-income cohorts. We showed that, within a cohort with 30% of patients with poor grade-SAH, up to 60% progress to achieve a favorable functional outcome at 6 months from the aneurysm bleed. We also demonstrated that despite clinical profiles on presentation similar to other published cohorts, and admission to high-volume referral centers, the clinical management in a middle-income country diverges significantly from current guideline recommendations <sup>18</sup>. In our cohort, a large majority of patients underwent late aneurysm occlusion (median 7 to 8 days from SAH onset), with almost every 3 out of 4 subjected to surgical clipping. The main cerebral and systemic complications during hospital stay were hydrocephalus and infection, especially pneumonia and sepsis. The modifiable factors associated with poor functional outcomes at long-term follow-up identified in our study were postoperative neurological deterioration, cerebral infarction, rebleeding, and sepsis. Future studies targeting these complications through improved patient care and evidence-based management can potentially demonstrate better functional outcomes.

Even with management particularities of a middle-income country, our cohort showed clinical profiles and outcomes comparable to contemporary large high-income cohorts <sup>27-29</sup>, with in-hospital mortality of 24% and long-term poor-outcome (mRS 4-6) of 40%. A large single-center German cohort with 603 patients had remarkably similar outcomes – in-hospital mortality of 19.4% and long-term poor outcome of 43.8%. Our study, though, showed a higher incidence of cerebral infarction and DCI compared to another German cohort <sup>28</sup>, and a higher rate of hydrocephalus, but the same rates of vasospasm and rebleeding compared to a Spanish cohort <sup>29</sup>. The development of

complications associated with poor outcomes may have been affected by the delayed aneurysm treatment and the preferred option of surgical clipping, especially concerning rebleeding and postoperative deterioration<sup>30,31</sup>. However, the elevated case volume of SAH patients observed in the dedicated neurointensive care units of the study hospitals – around 80 per year – may explain the comparable functional outcomes despite management limitations.

In contrast to current practice in reference centers from high-income countries and guideline recommendations, that establish that aneurysm occlusion should be achieved in less than 72 hours after SAH onset, our study showed that health system limitations led to delayed arrival of patients in neurosurgery-capable centers – median of 4 (0-9) days from onset to arrival. These delays impacted the timing of aneurysm occlusion in our cohort, even with short admission-to-intervention times within the specialized hospital. While early aneurysm treatment has been shown to reduce rebleeding and improve outcomes<sup>18,32–34</sup>, the median time from rupture to occlusion was between 7 and 8 days in our study. The causes of this delay probably included limited access to stroke-ready emergency departments and an uncoordinated network of hospitals in the public healthcare system. Ultimately, even when the diagnosis of SAH is readily done in general emergency hospitals, the transfer to referral centers that provide neurosurgical and neurovascular services is often delayed for days. After admission to these facilities, aneurysm treatment occurred within a median of 1 day in our study, suggesting that optimizing early transfer could benefit patients and further improve outcomes. This also raises the question of what the best timing of aneurysm occlusion is in patients with delayed arrival.

Also in contrast to current recommendations, but similar to other large (though older), published cohorts<sup>35–38</sup>, the majority of our patients underwent surgical clipping

instead of endovascular coiling. This is mainly due to limited access to endovascular treatment in the public healthcare system in Brazil, even in referral centers for SAH treatment, such as the ones participating in this study. Limitations include elevated costs of the procedure and restricted number of trained neurovascular interventionists. Another matter is the organizational structure of the centers involved in the study that have traditional neurosurgical teams with large experience in surgical clipping.

The main strength of our study is the large and contemporary cohort, from two referral centers in large urban areas, both of which support a large network of hospitals in their regions. It is also worth mentioning that the findings reflect practice in Brazil, a large middle-income country in South America, from which there are few studies to date with long-term follow-up, adding strength to the outcome analysis. This study also has limitations: First, since both centers involved in the study are referral centers, the delay in the arrival may have introduced a selection bias, as patients with worse clinical status on arrival to primary hospitals may die before being transferred. We also excluded moribund patients on arrival, which may have further contributed to selection bias. However, this decision was based on the assumption that patients that did not receive ICU resuscitation/care or aneurysm treatment would not contribute to our understanding of the factors associated with long-term outcomes. Second, although we presented the results of a large middle-income country cohort, this cohort may not reflect the reality of SAH management in other South American countries, as well as nonurban areas and poorer regions of Brazil, where high-volume neurosurgical reference centers are scarce or nonexistent<sup>39,40</sup> Additionally, we do not have data on the rehabilitation services provided to the patients of our cohort, though such services are rather scarce in Brazil, even in larger cities, which certainly impacted functional outcomes. Finally, we had a high rate of missing follow-up – one hundred and eight

patients which were excluded from the study. Though that happened for a variety of reasons, the main being the outdated contact information (due to the population of the study often changing phone numbers or not being able to have access to one anymore), it can be a cause of bias.

The findings of our study allow us to hypothesize that early identification of SAH and a comprehensive healthcare system that prioritizes transfer to referral centers specialized in the treatment of SAH might impact the outcome of such patients by offering expedited and specialized management at high volume centers who perform early aneurysm repair and provide high quality neurocritical care. To achieve such an end, both healthcare personnel education to better recognize the disease, and public health policies that enable faster transfer times and better integration of the healthcare network, are necessary.

### 3.7 CONCLUSIONS

SAH remains a disease with high mortality and long-term morbidity. Though in high-income countries mortality is decreasing over time, there is evidence that in low- and middle-income countries it may be increasing. Our study shows the results of a large multicenter cohort from Brazil, highlighting characteristics of the healthcare system, such as the delay of arrival to a referral center and treatment often limited to surgical clipping. These may impact the occurrence of otherwise avoidable in-hospital complications, leading to worse outcomes.

**Details page:**

The authors confirm that this manuscript complies with all instructions to authors.

All authorship requirements have been met and the final manuscript was approved by all authors.

This manuscript has not been published elsewhere and is not under consideration by another journal.

This manuscript adheres to ethical guidelines and was approved by the Ethics Review Board of the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases—Oswaldo Cruz Foundation (Rio de Janeiro). The data were de-identified for analysis.

The authors confirm that the STROBE checklist for observational studies was used as appropriate and is attached to the current submission.

**Authors' contributions:** Fernando A. Bozza, Pedro Kurtz, Cassia Righy, Ricardo Turon, Bruno Gonçalves, Fabio Miranda and Carla Rynkowski contributed to the study conception and design, and data interpretation. Vanessa de Caro, Marco Prazeres, Thayana Santos, Nestor Charris, Carla Rynkowski, performed data collection and adjudication. Pedro Kurtz and Bruno Gonçalves performed data processing and statistical analysis. Pedro Kurtz, Cassia Righy, and Bruno Gonçalves, Tarek Sharshar, David Greer, Turc Guillaume drafted the first version or critically reviewed the manuscript. Fernando A. Bozza, Pedro Kurtz, Fabio Miranda, and Cassia Righy supervised the study. All authors had full access to data, participated in data interpretation, revised the manuscript, and approved the final version of the manuscript.

**Disclosures:** The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. All authors declare that they have no conflict of interest.

**Funding and all other required statements**

“This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001”. No additional funding was available to this study.

**Availability of data and material:** The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, upon reasonable request.

## References

1. Okazaki T, Kuroda Y. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: intensive care for improving neurological outcome. *J Intensive Care* 2018;6:28.
2. Flynn L, Andrews P. Advances in the understanding of delayed cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *F1000Research* [Internet] 2015 [cited 2018 Jun 30];4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4752028/>
3. Burns SK, Brewer KJ, Jenkins C, Miller S. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Vasospasm. *AACN Adv Crit Care* 2018;29(2):163–74.
4. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet Lond Engl* 2007;369(9558):306–18.
5. Johnston SC, Selvin S, Gress DR. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1998;50(5):1413–8.
6. Truelsen T, Bonita R, Duncan J, Anderson NE, Mee E. Changes in Subarachnoid Hemorrhage Mortality, Incidence, and Case Fatality in New Zealand Between 1981–1983 and 1991–1993. *Stroke* 1998;29(11):2298–303.
7. Alcalá-Cerra G, Young AMH, Paternina-Caicedo Á, Ribas ESC, Health Sciences and Neurosciences Research Group (CISNEURO). Trends in the mortality of non-traumatic subarachnoid hemorrhage in Colombia: a 10-year analysis of a nationwide registry. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71(11):841–5.
8. Cruz C, Campuzano-Rincón JC, Calleja-Castillo JM, et al. Temporal Trends in Mortality from Ischemic and Hemorrhagic Stroke in Mexico, 1980-2012. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26(4):725–32.
9. de Santana NM, Dos Santos Figueiredo FW, de Melo Lucena DM, et al. The

burden of stroke in Brazil in 2016: an analysis of the Global Burden of Disease study findings. *BMC Res Notes* 2018;11(1):735.

10. Dantas LF, Marchesi JF, Peres IT, Hamacher S, Bozza FA, Quintano Neira RA. Public hospitalizations for stroke in Brazil from 2009 to 2016. *PLoS One* 2019;14(3):e0213837.

11. Brant LCC, Nascimento BR, Passos VMA, et al. Variações e diferenciais da mortalidade por doença cardiovascular no Brasil e em seus estados, em 1990 e 2015: estimativas do Estudo Carga Global de Doença. *Rev Bras Epidemiol* 2017;20:116–28.

12. Lotufo PA, Goulart AC, Fernandes TG, Benseñor IM. A Reappraisal of Stroke Mortality Trends in Brazil (1979–2009). *Int J Stroke* 2013;8(3):155–63.

13. Kurtz P, Taccone FS, Bozza FA, et al. Systemic Severity and Organ Dysfunction in Subarachnoid Hemorrhage: A Large Retrospective Multicenter Cohort Study. *Neurocrit Care* [Internet] 2020 [cited 2021 Apr 21]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12028-020-01139-3>

14. Gonçalves B, Turon R, Mendes A, et al. Effect of Early Brain Infarction After Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* 2018;115:e292–8.

15. Lucci FR, Lereis VP, Ameriso S, et al. MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA POR ACCIDENTE CEREBROVASCULAR. 2013;4.

16. Yáñez Lermada A, Ruiz-Aburto Aguilar A. Tratamiento de la hemorragia subaracnoidea aneurismática en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. *Rev Médica Chile* 2014;142(8):982–8.

17. Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J 3rd, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit*

Care 2011;15(2):211–40.

18. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43(6):1711–37.

19. Ruiz-Sandoval JL, Cantú C, Chiquete E, et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in a Mexican Multicenter Registry of Cerebrovascular Disease: The RENAMEVASC Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009;18(1):48–55.

20. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg* 1988;68(6):985–6.

21. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke* 2001;32(9):2012–20.

22. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke* 2010;41(10):2391–5.

23. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements. *Acta Neurochir (Wien)* 1989;100(1–2):12–24.

24. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801–10.

25. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*

1988;19(5):604–7.

26. Baggio JAO, Santos-Pontelli TEG, Cougo-Pinto PT, et al. Validation of a structured interview for telephone assessment of the modified Rankin Scale in Brazilian stroke patients. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2014;38(4):297–301.

27. Leifer D, Fonarow GC, Hellkamp A, et al. Association Between Hospital Volumes and Clinical Outcomes for Patients With Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage. *J Am Heart Assoc* 2021;10(15):e018373.

28. Hammer A, Steiner A, Ranaie G, et al. Impact of Comorbidities and Smoking on the Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Sci Rep* 2018;8:12335.

29. Mourelo-Fariña M, Pértega S, Galeiras R. A Model for Prediction of In-Hospital Mortality in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2021;34(2):508–18.

30. van Donkelaar CE, Bakker NA, Birks J, et al. Impact of Treatment Delay on Outcome in the International Subarachnoid Aneurysm Trial. *Stroke* 2020;51(5):1600–3.

31. Molyneux AJ, Kerr RSC, Yu L-M, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet Lond Engl* 2005;366(9488):809–17.

32. Suarez JI. Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *Contin Minneap Minn* 2015;21(5 Neurocritical Care):1263–87.

33. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* 1990;73(1):18–36.

34. D'Andrea G, Picotti V, Familiari P, Barbaranelli C, Frati A, Raco A. Impact of early surgery of ruptured cerebral aneurysms on vasospasm and hydrocephalus after SAH: Our preliminary results. *Clin Neurol Neurosurg* 2020;192:105714.
35. Lanzino G, Kassell NF. Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part II. A cooperative study in North America. *J Neurosurg* 1999;90(6):1018–24.
36. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2006;34(3):617–23; quiz 624.
37. Etminan N, Beseoglu K, Eicker SO, Turowski B, Steiger H-J, Hänggi D. Prospective, randomized, open-label phase II trial on concomitant intraventricular fibrinolysis and low-frequency rotation after severe subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2013;44(8):2162–8.
38. Arakawa Y, Kikuta K, Hojo M, et al. Milrinone reduces cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage of WFNS grade IV or V. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004;44(8):393–400; discussion 401.
39. Kurogi R, Kada A, Ogasawara K, et al. Effects of case volume and comprehensive stroke center capabilities on patient outcomes of clipping and coiling for subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2020;134(3):929–39.
40. Lee JY, Heo NH, Lee MR, et al. Short and Long-term Outcomes of Subarachnoid Hemorrhage Treatment according to Hospital Volume in Korea: a Nationwide Multicenter Registry. *J Korean Med Sci* 2021;36(22):e146.

### 3.9 TABLES AND FIGURES

#### Tables and Figure legends:

**Table 3.1 – Patients' characteristics.** Values are median (interquartile range) or N (%).

**Table 3.2 – Follow up and outcomes.** Values are median (interquartile range) or N (%).

**Table 3.3 – Characteristics and hospital complications associated with unfavorable outcome (modified Rankin Scale score 4 to 6) at more than 6 months.** Values are median (interquartile range) or N (%).

**Figure 3.1 – Study flow diagram**

**Figure 3.2 – Time in days from reference hospital admission to aneurysm treatment (top) and ictus to reference hospital admission (bottom) in patients that underwent aneurysm occlusion (N=431).** Colors represent aneurysm treatment modality: surgical clip (blue), endovascular coiling (orange). Solid lines and dotted lines within the violin plots represent the median value and 25th/75th quartiles, respectively.

**Figure 3.3 – Alluvial plots demonstrating the pathways from admission to functional outcome assessment at 6 months.** Colors are based on stratification of severity on presentation at the hospital in the first column: World Federation of Neurological Surgeons scale (WFNS) 1, blue; WFNS 2 or 3, green; WFNS 4 or 5, orange. Second and third columns stratified patients according to modified Rankin at discharge and after 6 months, respectively.

**Table 3.1 – Patients’ characteristics.** Values are median (interquartile range) or N (%).

<b>N = 471</b>	
<b>Demographic characteristics</b>	<b>N (%) or Median (IQR)</b>
Age (years)	55 (46 – 62)
Female gender	353 (75%)
Arterial hypertension	303 (64%)
Smoking	184 (39%)
Alcoholism	53 (11%)
Diabetes mellitus	38 (8%)
<b>Arrival from</b>	
Emergency department	45 (10%)
Transferred from another hospital	426 (90%)
<b>Clinical presentation</b>	
Headache	371 (79%)
Seizure	56 (12%)
Altered level of consciousness	139 (30%)
Loss of consciousness	156 (33%)
<b>WFNS scale</b>	
1	217 (46%)
2	93 (20%)
3	23 (5%)
4	77 (16%)
5	59 (13%)

<b>Modified Fisher scale</b>	
0	16 (3%)
1	57 (12%)
2	52 (11%)
3	168 (36%)
4	172 (37%)
<b>Time from SAH onset</b>	
To admission	4 (0 – 9)
To aneurysm occlusion	7 (4 – 14)
<b>Aneurysm treatment</b>	
Surgical clipping	312 (66%)
Endovascular coiling	119 (25%)
No treatment *	37 (8%)
Missing	3

WFNS, World Federation of Neurological Surgeons; SAH, subarachnoid hemorrhage

**Table 3.2 – Follow up and outcomes.** Values are median (interquartile range) or N (%).

<b>N = 471</b>	
<b>Variables</b>	<b>N (%) or Median (IQR)</b>
<b>Follow up</b>	
<b>Mechanical ventilation</b>	205 (44%)
<b>External ventricular drain (hydrocephalus)</b>	189 (40%)
<b>Rebleeding</b>	32 (7%)
<b>Vasospasm</b>	167 (35%)
<b>Postoperative neurological deterioration</b>	108 (23%)
<b>Cerebral infarction (any cause)</b>	124 (26%)
<b>Delayed cerebral ischemia</b>	131 (28%)
<b>Decision of palliative care or limitation of life-sustaining therapy</b>	34 (7%)
<b>Outcomes</b>	
<b>Hospital length of stay (days)</b>	14.5 (7-29)
<b>Time (days) to last follow-up</b>	363 (70 – 463)
<b>Hospital mortality</b>	113 (24%)
<b>Poor outcome at discharge (mRs 4 to 6)</b>	261 (55%)
<b>Long-term poor outcome (mRs 4 to 6 at more than 6 months)</b>	187 (40%)

mRS, modified Rankin scale

**Table 3.3 – Characteristics and hospital complications associated with unfavorable outcome (modified Rankin Scale score 4 to 6) at more than 6 months.** Values are median (interquartile range) or N (%).

	<b>Favorable N= 284</b>	<b>Unfavorable N = 187</b>	<b>Multivariable analysis OR (95% CI)</b>	<b>p value</b>
<b>Age (years)</b>	53 (44 – 59)	57 (49 – 66)	1.05 (1.03 – 1.08)	< 0.001
<b>Female gender</b>	209 (74%)	144 (78%)	0.93 (0.51 – 1.68)	0.8
<b>Arterial hypertension</b>	163 (57%)	140 (75%)	1.81 (1.04 – 3.16)	0.037
<b>Days from ictus to admission</b>	5 (1 -11)	2 (0 – 6)		
<b>Days from ictus to treatment</b>	8 (5 – 14)	6 (4 – 14)		
<b>WFNS 4-5 on admission (poor grade SAH)</b>	40 (14%)	96 (52%)	4.92 (2.85 – 8.48)	< 0.001
<b>Modified Fisher 3 or 4</b>	186 (66%)	154 (83%)		
<b>Mechanical ventilation</b>	53 (19%)	152 (81%)		
<b>Pneumonia</b>	34 (12%)	75 (40%)		
<b>Sepsis</b>	23 (8%)	64 (34%)	2.68 (1.42 – 5.05)	0.002
<b>Septic shock</b>	12 (4%)	34 (18%)		
<b>External ventricular drain (hydrocephalus)</b>	69 (24%)	120 (64%)	3.8 (2.31 – 6.24)	< 0.001
<b>Rebleeding</b>	11 (4%)	21 (11%)	2.95 (1.13 – 7.69)	0.027
<b>Vasospasm</b>	90 (32%)	77 (41%)		
<b>Postoperative neurological deterioration</b>	41 (14%)	67 (36%)	2.33 (1.32 – 4.13)	0.004

---

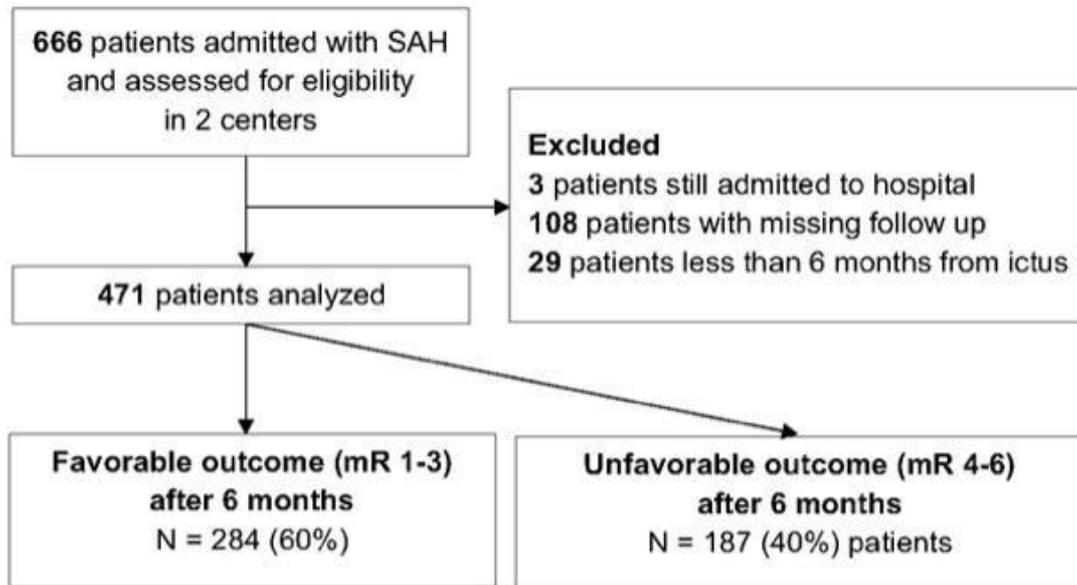
<b>Cerebral infarct (any cause)</b>	43 (15%)	81 (43%)	3.16 (1.81 – 5.52)	< 0.001
-------------------------------------	----------	----------	--------------------	---------

---

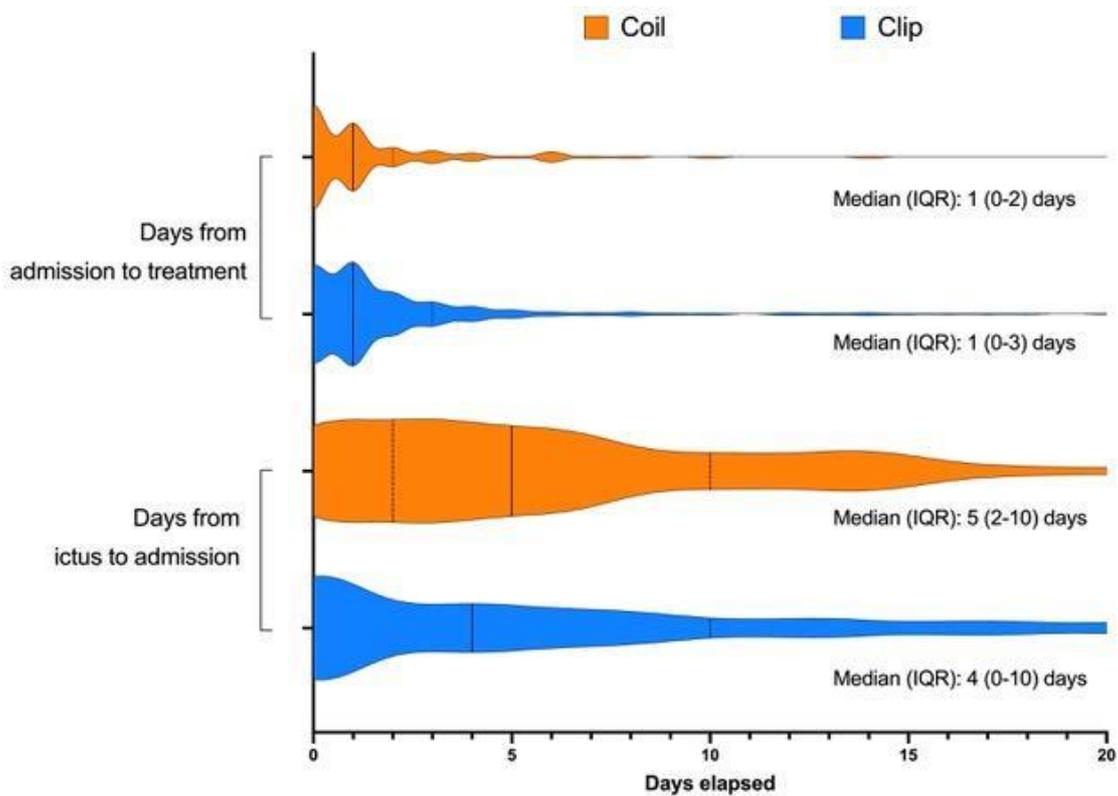
<b>Delayed cerebral ischemia</b>	43 (15%)	88 (48%)		
----------------------------------	----------	----------	--	--

---

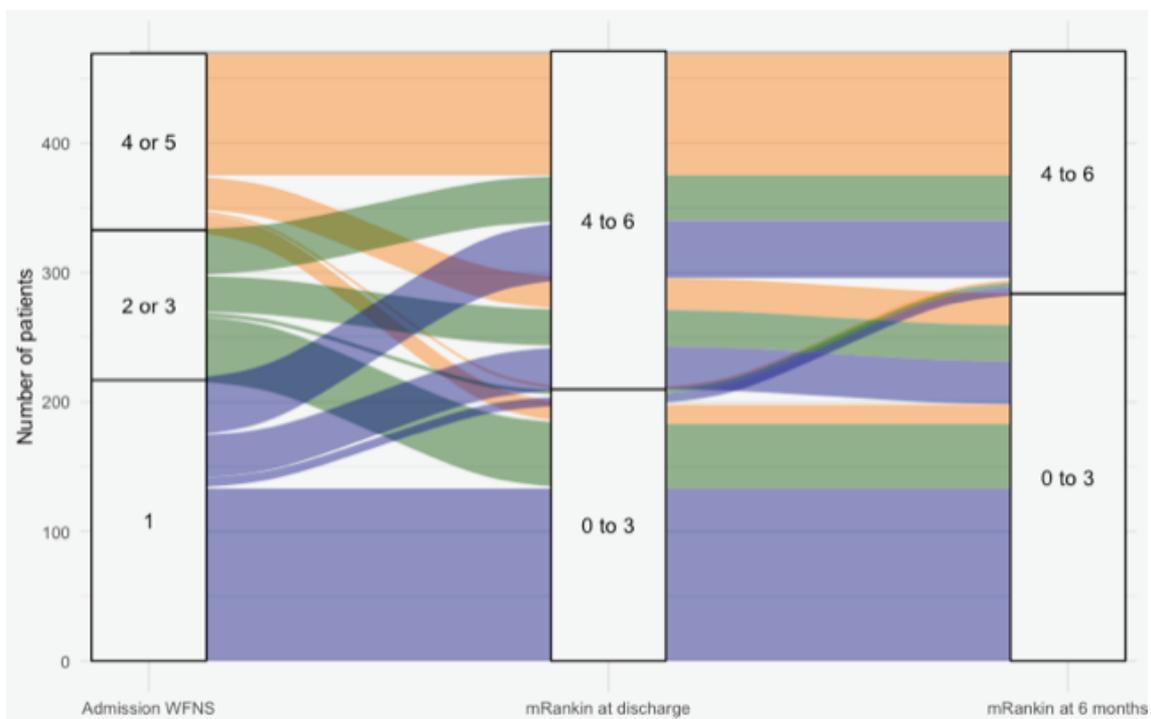
OR, odds ratio; WFNS, World Federation of Neurological Surgeons; SAH, subarachnoid hemorrhage

**Figure 3.1 – Study flow diagram**

**Figure 3.2** – Time in days from reference hospital admission to aneurysm treatment (top) and ictus to reference hospital admission (bottom) in patients that underwent aneurysm occlusion (N=431). Colors represent aneurysm treatment modality: surgical clip (blue), endovascular coiling (orange). Solid lines and dotted lines within the violin plots represent the median value and 25th/75th quartiles, respectively.



**Figure 3.3** – Alluvial plots demonstrating the pathways from admission to functional outcome assessment at 6 months. Colors are based on stratification of severity on presentation at the hospital in the first column: World Federation of Neurological Surgeons scale (WFNS) 1, blue; WFNS 2 or 3, green; WFNS 4 or 5, orange. Second and third columns stratified patients according to modified Rankin at discharge and after 6 months, respectively.



## 4 C-REACTIVE PROTEIN IN SUBARACHNOID HEMORRHAGE: DIAGNOSTIC ROLE IN SEPSIS AND AS A PROGNOSTIC BIOMARKER

### 4.1 APRESENTAÇÃO

O seguinte manuscrito, intitulado “*C-reactive protein in subarachnoid hemorrhage: Diagnostic role in sepsis and as a prognostic biomarker*”, encontra-se em processo de submissão para a revista *Neurocritical Care* (Anexo A).

A sepse é sabidamente um fator de risco independente para piores desfechos funcionais em pacientes com hemorragia subaracnoide aneurismática. Entretanto, o diagnóstico de infecção e sepse nem sempre é fácil nesses pacientes – muitas vezes apresentam uma resposta inflamatória sistêmica importante além de disfunções orgânicas, devido à própria doença, e não a um insulto infeccioso, o que torna esses diagnósticos desafiadores nessa população (GONÇALVES et al., 2022; SINGER et al., 2016).

Afinal, em um paciente criticamente enfermo, com sinais de resposta inflamatória sistêmica ou disfunção orgânica, dificilmente não será aventada a possibilidade de sepse – e uma vez que isso aconteça, será iniciado o tratamento antibiótico empírico, situação essa que pode trazer problemas caso o diagnóstico não esteja correto, desde pressão de seleção com eventual surgimento de bactérias mais resistentes, até custos e gastos de recursos, muitas vezes já escassos, de forma desnecessária.

Nesse cenário, o uso de biomarcadores pode ser útil, uma vez que podem auxiliar nessa diferenciação diagnóstica. Podem ainda auxiliar com informações de prognosticação, associando-se a piores desfechos quando elevados. Biomarcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa, já foram amplamente estudados com esse fim, entretanto não de forma extensa na população neurocrítica (GAASTRA et al., 2021; MIERZCHAŁA-PASIERB; LIPÍŃSKA-GEDIGA, 2019).

Esse artigo então espera responder aos segundo e terceiro objetivos desse trabalho, avaliar a acurácia de biomarcadores – no caso em questão, a proteína C-reativa – para o diagnóstico de sepse em pacientes com HSA, e ainda seu papel como marcador prognóstico.

Trata-se de coorte prospectiva, com dados coletados ao longo de três anos, em pacientes com hemorragia subaracnoide aneurismática admitidos na unidade de

terapia intensiva do Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, com acompanhamento da proteína C-reativa desde a admissão até o 14º dia de internação, e ainda acompanhamento de desfechos funcionais a longo prazo, até 12 meses.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – Fundação Oswaldo Cruz – com o Certificado de Apresentação e Apreciação Ética: 52532815.4.0000.5262.

## 4.2 C-REACTIVE PROTEIN IN SUBARACHNOID HEMORRHAGE: DIAGNOSTIC ROLE IN SEPSIS AND AS A PROGNOSTIC BIOMARKER

Bruno Gonçalves MD<sup>1</sup>, Ricardo Turon MD<sup>1</sup>, Carla Rynkowski MD PhD<sup>2</sup>, Marco Prazeres RN<sup>1</sup>, Thayana Santos RN<sup>1,3</sup>, Fernando A. Bozza MD PhD<sup>4,5</sup>, Cassia Righy MD PhD<sup>1,3,5</sup>, Pedro Kurtz MD PhD<sup>1,3,4</sup>

### **Affiliations:**

<sup>1</sup> Department of Neurointensive Care, Paulo Niemeyer State Brain Institute, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>2</sup> Department of Intensive Care Medicine, Hospital Cristo Redentor, Porto Alegre, Brazil

<sup>3</sup> Department of Neurointensive Care, Hospital Copa Star, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>4</sup> D'Or Institute for Research and Education, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>5</sup> National Institute of Infectious Diseases, Fundação Osvaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil

**Corresponding Author:**

Pedro Kurtz, MD, PhD

D'Or Institute for Research and Education

Rua Diniz Cordeiro, 30 – 3º andar; Rio de Janeiro – RJ; Brazil; CEP 22281-100

Phone: +55 21 98330 8338

E-mail: kurtzpedro@mac.com

**Word Count** (main text only): 3851

**Abstract:** 407

**Tables:** 4

**Figures:** 3

**Keywords:** subarachnoid hemorrhage, sepsis, biomarkers, functional outcomes, middle-income country.

## ABSTRACT

**Background:** In subarachnoid hemorrhage (SAH), inflammatory response and organ dysfunctions may occur due not secondary to an infectious condition, with difficulty in diagnosing sepsis and possible overuse of empiric antibiotic therapy. We conducted an observational research, hypothesizing that C-reactive protein (CRP) could be a potential biomarker for diagnosing infections and sepsis in this population and the prognosis of SAH patients.

**Methods:** Prospective study with adult patients admitted to the ICU of the Paulo Niemeyer State Brain Institute (Rio de Janeiro, Brazil) with aneurysmal SAH between April 2016 and April 2019. The main outcome was the diagnosis of sepsis, according to the Sepsis 3 criteria, and the secondary outcome was the functional outcome, using mRs. A mixed multivariable analysis was performed to determine the relationship between CRP, sepsis, and functional outcomes.

**Results:** With 146 patients included, the incidence of sepsis was 33% (48 patients), with 18 patients developing septic shock (12% of all patients, 38% of the septic patients). The median value of CRP in the first 1-3 days after admission was 57 mg/L (IQR 32-84) for non-septic patients and 96 mg/L (IQR 81-199) for septic patients,  $p < 0.001$ ; in the 4-7 days after admission, 97 mg/L (IQR 81-168) for non-septic patients and 194 mg/L (IQR 86-254) for septic patients,  $p < 0.001$ ; and in the 8-14 days after admission, 66 mg/L (IQR 43-89) for non-septic patients and 105 mg/L (IQR 78-229) for septic patients,  $p < 0.001$ . There was a significant difference in CRP concentrations between non-septic and septic groups in every time group. In the multivariable analysis, after adjusting for age and World Federation of Neurological Surgeons scale (WFNS), CRP concentrations on days 1-3 after admission were associated with sepsis

(OR 1.01 – 95% IC 1.00-1.02,  $p < 0.001$ ). For functional outcomes, there was a significant difference in CRP concentrations between favorable and unfavorable outcome patients only in the days 1-3 after admission, but in the multivariable analysis, after adjusting for age, WFNS, DCI, and sepsis, CRP concentrations were not associated with outcome (OR 1.00 – 95% CI 1.00 – 1.01,  $p = 0.248$ ).

**Discussion:** The C-reactive protein, a widely available biomarker, is helpful in many scenarios, with a prognostic role, but also as an adjuvant in diagnosing sepsis, as our results showed. It could be a potential marker for neurocritical patients, especially in SAH, where the diagnosis of sepsis is more complex due to the intense inflammatory response and severity of the disease. More studies are necessary to better understand the role of CRP in these patients.

### 4.3 INTRODUCTION

One of the characteristics of aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) is the intense systemic inflammatory response syndrome (SIRS), which occurs in up to 83% of patients and is associated with several secondary lesions and worse outcomes (1,2). Blood and, as a result, the hemoglobin degradation products concentrated in the subarachnoid space precipitate inflammatory activity, which also occurs in the brain secondary to ischemia and other forms of brain injury. Inflammatory biomarkers are associated with delayed cerebral ischemia (DCI) and unfavorable outcomes. Thus, there is growing interest in studying the pathophysiology of neuroinflammation after subarachnoid hemorrhage (3).

In SAH, inflammatory response and organ dysfunctions may occur due to the disease, not secondary to an infectious condition. This situation leads to a clinical dilemma, with difficulty in diagnosing infections and possible overuse of empiric antibiotic therapy, due to the difficulty in differentiating between systemic inflammatory response syndrome and sepsis in this group of patients. To assist in this diagnostic challenge, biomarkers such as C-reactive protein (CRP) have been studied as potential markers of differentiation between SIRS and sepsis, however, their data are still limited in the neurocritical population (1,2).

The CRP has been considered an early marker of infectious or inflammatory conditions and a universal biomarker for numerous diseases. It is part of a class of proteins called acute phase proteins and has a role in coordinating the host immune response against pathogens and damaged tissues (4,5). A sudden increase in CRP concentrations can be helpful as an early warning sign of nosocomial infections in critically ill patients and lead to the initiation of diagnostic investigations such as

microbiological cultures, radiological imaging, or even treatment with empirical antimicrobial therapy (4,6,7). There is also evidence suggesting that CRP would be elevated among patients at higher risk of death (8,9). In the context of subarachnoid hemorrhage, previous research has already observed the correlation between higher CRP levels and worse outcomes (10–12).

Despite several previous works pointing to a prognostic value of CRP in patients with subarachnoid hemorrhage, there is not so much evidence to diagnose sepsis in this population. Given the intense inflammatory response associated with SAH, it is also essential to understand ways to refine the diagnosis of sepsis, both to achieve better outcomes and to avoid unnecessary treatments that may lead to the emergence of multi-resistant bacteria, as well as to enable a better allocation of resources. Focusing on the reality of low and middle-income countries (LMIC) (13), where international guidelines recommendations may not always be followed due to limited resources, a biomarker could help clinical decisions.

Thus, we conducted observational research, hypothesizing that C-reactive protein measured in the bloodstream could be a potential biomarker for both the prognosis of SAH patients, as well as for the diagnosis of sepsis in this population, aiming to understand better the role of this biomarker, widely available in clinical practice.

## 4.4 METHODS

### 4.4.1 Design and setting

We prospectively included all adult patients ( $\geq 18$  years) admitted to the Neurological Intensive Care Unit (ICU) of the Paulo Niemeyer State Brain Institute (Rio de Janeiro, Brazil) with aneurysmal SAH between April 2016 and April 2019. The Institute is a reference center for neurovascular diseases receiving about 70-100 SAH patients per year, from a state-wide public health care network in Brazil.

The present study was approved by the Ethics Review Board of the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases - Oswaldo Cruz Foundation (Rio de Janeiro) with the identification number 52532815.4.0000.5262. The data were deidentified by assigning each patient a unique study number. SAH was diagnosed by findings from the initial computed tomography (CT) scan or by xanthochromia in the cerebrospinal fluid if findings from the CT scan were normal. Patients who were admitted after 14 days of hemorrhagic ictus were excluded.

#### **4.4.2 Clinical and outcome assessment**

Demographic data, social and medical history, and clinical features at onset were obtained shortly after admission. Neurological status was assessed with the Glasgow Coma Scale (GCS) (14) and the World Federation of Neurological Surgeons Scale (WFNS) (15). Admission and follow-up CT scans during hospitalization were evaluated using the Modified Fisher Scale (16), and for the presence of global cerebral edema and infarction. Daily clinical and laboratory follow-ups were analyzed during the first 14 days of hospitalization or until the ICU discharge.

The CRP was measured in the blood by immunoturbidimetry. The results were expressed in mg/L (17). For analysis, CRP concentrations were divided in values from days 1 to 3 after ICU admission, 4-7 and 8-14.

Two investigators (T.S. and M.P.) collected data daily during the hospital stay, using an electronic case report form (through Research Electronic Data Capture – REDCap). For all patients, the following daily evaluations were also performed: the presence of SIRS, Sepsis, or Septic Shock, according to the Sepsis 3 criteria - Sepsis was defined as infection-associated new organ dysfunction, by an increase of 2 or more in the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), and septic shock as sepsis with the need for vasopressors to achieve a mean arterial pressure of 65 mmHg and lactate > 2 mmol/L despite adequate resuscitation (18); evaluations were also made regarding the presence of organ dysfunction using the SOFA (19) and the presence of infection according to clinical and the Center for Disease Control and Prevention criteria. The clinical variables and the diagnosis of infection and sepsis were validated by the research study team (B.G., R.T., P.K., C.R.) and through adjudication of an independent infectious diseases specialist. Delayed cerebral ischemia was defined as an otherwise unexplained clinical deterioration (such as a new focal deficit, decrease in the level of consciousness, or both) or a new infarct shown on CT that was not visible on the admission or immediate postoperative CT scan (20). Postoperative deterioration due to operative complications was defined as any neurological worsening or a new infarct within 48 hours after the aneurysm occlusion procedure. A cerebral infarct was defined as any acute infarct present on neuroimaging during admission, irrespective of the etiology. Aneurysm rebleeding was defined as an acute neurological deterioration with a new hemorrhage apparent on CT. Other cerebral complications, such as hydrocephalus (defined in this study as the need for cerebrospinal fluid drainage by external ventricular drainage, based on clinical judgment), and cerebral vasospasm (defined as arterial narrowing on cerebral angiography or mean velocity

higher than 120 cm/s and Lindegaard index > 3 on transcranial Doppler ultrasonography) were also recorded (20–23).

The main outcome was the diagnosis of sepsis, according to the Sepsis 3 criteria (18); and the secondary outcome was the functional outcome, using the Modified Rankin Scale (mRs) (24). Scores were prospectively assessed at the hospital discharge and after 3, 6, and 12 months. Long-term outcomes (at 3, 6, and 12 months) were assessed by a telephone interview and validated for the mRs (25). Loss of follow-up was considered in any patient without data available after hospital discharge. Functional outcome was dichotomized into poor outcome (mRs 4 to 6) and good outcome (mRs 0 to 3).

#### **4.4.3 Statistical analysis**

Data are presented as mean (standard deviation) or median (interquartile range) for continuous variables and as absolute numbers and percentages for categorical variables. Univariate associations were tested using chi-square or Fisher's exact test for categorical variables, a two-tailed t-test for normally distributed continuous variables, and Mann–Whitney U test for non-normally distributed continuous variables. Multiple groups were tested by using ANOVA and Tukey's test. An initial multivariable analysis was performed to determine the relationship between premorbid demographic and admission clinical and radiographic variables, in-hospital mortality, and the functional outcome. After the construction of the baseline model for the prediction of mortality and unfavorable outcome, adjusted odds ratios for specific hospital complications, including sepsis, were calculated by adding each of these factors individually to the baseline model to evaluate their unique contribution. A

Hosmer-Lemeshow test was used to test the goodness-of-fit of each model. All the final models included age, gender, and variables that remained significantly associated with the outcome variable. Potential multicollinearity between the parameters of the final regression model was assessed by calculating tolerance and variance inflation factor coefficients. Significance was set at 0.05 for all analyses. All analyses were performed with R software (R Core Team, 2015. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL [www.R-project.org](http://www.R-project.org)) and GraphPad Prism (GraphPad Prism version 8.0.0 for Windows, GraphPad Software, San Diego, California USA, URL [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)).

## 4.5 RESULTS

### 4.5.1 Baseline characteristics

Two hundred twenty-six patients were screened for the study, 146 patients were included in the final analysis. The flowchart of participants and reasons for exclusion are depicted in figure 4.1.

Age ranged from 22 to 79 (median 53.5), and most patients were female (110 – 75%). Patient demographic and baseline characteristics are detailed in table 4.1. In-hospital mortality was 25% (36 patients) and 79 patients (54%) had poor outcome at hospital discharge (defined as mRs 4-6), with 53 patients with poor outcome at 12 months follow-up (41% of the 128 patients assessed), with 18 patients lost to follow-up (12%).

### 4.5.2 Incidence of SIRS, infection and sepsis

SIRS was present in 124 patients (85%). Overall, sixty-two patients (42%) developed 68 infectious events (six patients had two distinct episodes of infection).

The incidence of sepsis was 33% (48 patients); among those, 18 patients developed septic shock (12% of all patients, 38% of the septic patients). These data are detailed in table 4.2.

The identified infections were 17 episodes of ventilator-associated pneumonia, 11 cases of nosocomial pneumonia, 12 tracheobronchitis, 13 meningitis/ventriculitis, 6 urinary tract infections, 2 bloodstream infections, 1 dental abscess, 1 sinusitis and 5 infections of indeterminate site.

Median days from bleeding to admission were 6 days (range 0-14). After admission, median days to sepsis were 3 (range 1-15).

In univariate analysis (table 4.2), septic patients had more frequent mechanical ventilation (24% in non-septic x 81% in septic patients,  $p < 0.001$ ), hydrocephalus (13% x 58%,  $p < 0.001$ ), SIRS (78% x 100%,  $p < 0.001$ ), DCI (22% x 62%,  $p < 0.001$ ), vasospasm (33% x 52%,  $p = 0.024$ ), cerebral infarction due to any cause (16% x 54%,  $p < 0.001$ ), and post-operative neurological deterioration (22% x 54%,  $p < 0.001$ ).

Regarding outcomes, septic patients had higher mortality (13% in non-septic x 50% in septic patients,  $p < 0.001$ ), worse outcomes at discharge (mRs 4-6 – 36% x 92%,  $p < 0.001$ ), and worse outcomes at 12 months (25% x 71%,  $p < 0.001$ ).

#### **4.5.3 C-reactive protein and sepsis**

The C-reactive protein trajectory after ICU admission is shown in figure 4.2, divided into septic and non-septic patients. As shown in table 4.3, the median value in

the first 1-3 days after admission was 57 mg/L (IQR 32-84) for non-septic patients and 96 mg/L (IQR 81-199) for septic patients,  $p < 0.001$ ; in the 4-7 days after admission, 97 mg/L (IQR 81-168) for non-septic patients and 194 mg/L (IQR 86-254) for septic patients,  $p < 0.001$ ; and in the 8-14 days after admission, 66 mg/L (IQR 43-89) for non-septic patients and 105 mg/L (IQR 78-229) for septic patients,  $p < 0.001$ . There was a significant difference in CRP concentrations between non-septic and septic groups in every time group.

There was no difference in CRP concentrations between patients with or without SIRS in the groups of days 1-3 and 4-7 ( $p = 0.11$  and  $0.6$ , respectively).

In the multivariable analysis (table 4.4), after adjusting for age and WFNS, CRP concentrations on days 1-3 after admission were associated with sepsis (OR 1.01 – 95% CI 1.00 – 1.02,  $p < 0.001$ ).

#### **4.5.4 C-reactive protein and long-term functional outcomes**

The trajectory of C-reactive protein, divided into groups according to functional outcomes in 12 months, is depicted in figure 4.3.

The median value in the first 1-3 days after admission is 68.5 mg/L (IQR 29.3 – 92.5) for good outcome and 85.6 mg/L (IQR 58.9-157.2) for poor outcome patients,  $p = 0.006$ ; in the 4-7 days after admission, 101.3 mg/L (IQR 82.1-174) for good outcome and 139 mg/L (IQR 82.2-242.3) for poor outcome patients,  $p = 0.08$ ; and in the 8-14 days after admission, 65 mg/L (IQR 40.9-94.7) for good outcome and 91.8 mg/L (IQR 76-219.3) for poor outcome patients,  $p = 0.5$ . There was a significant difference in CRP concentrations between favorable and unfavorable outcome patients only on the days 1-3 after admission.

In the multivariable analysis, after adjusting for age, WFNS, DCI, and sepsis, CRP concentrations were not associated with the outcome (OR 1.00 – 95% CI 1.00 – 1.01,  $p = 0.248$ ).

#### 4.6 DISCUSSION

In our study, a prospective cohort of SAH patients was investigated regarding the relationship between C-reactive protein concentrations and the diagnosis of sepsis and long-term functional outcomes. The CRP concentration, in the first three days after ICU admission, was indeed associated with sepsis (OR 1.01 – 95% CI 1.00 – 1.02,  $p < 0.001$ ), though weakly, with a distinct trajectory of values between patients who developed sepsis and those who did not (figure 4.2). However, in this cohort, though CRP concentration on days 1-3 was different between patients with favorable and unfavorable outcomes (figure 4.3), it was not associated with outcomes in the multivariable analysis (OR 1.00 – 95% CI 1.00 – 1.01,  $p = 0.248$ ).

Aneurysmal SAH is a severe cerebrovascular event that may lead to life-sustained disabilities. Many different factors play a role in worse outcomes, and sepsis is identified as one of these factors, as well as DCI and the severity of the initial brain injury, evidenced by WFNS (26). However, unlike these mechanisms of injury, which have limited therapeutic options, sepsis has an important response to early treatment, through prompt diagnosis, with antibiotic therapy and aggressive resuscitation (27). This population represents a diagnostic problem because patients with acute brain injury often present with fever - up to 87% of patients - and differentiation between infectious and non-infectious fever can be challenging (28). Systemic inflammatory response and organ dysfunction are also not uncommon in this group, leading to a

clinical dilemma, with difficulty in diagnosing infections and possible overuse of empiric antibiotic therapy. To aid in this scenario, biomarkers, such as C-reactive protein, are being continually studied (1,2). In our cohort, there was no difference in CRP concentrations in patients with or without SIRS, in the groups of days 1-3 and 4-7 ( $p = 0.11$  and  $0.6$ , respectively), suggesting that, though most patients were indeed presenting inflammatory response (85%), CRP was not elevated differently in those patients.

Regarding sepsis, on the other hand, our results showed a clearly different trajectory of CRP concentrations in all time frames (D 1-3, 4-7, and 8-14 after admission) between patients who developed sepsis and those who did not (figure 4.2, table 4.3). In the multivariable model, CRP concentrations in the first 3 days were associated with the diagnosis of sepsis. Though our results are still small, it suggests a promising role in using CRP to aid in such diagnosis. In a 2016 systematic review and meta-analysis (29) including 45 studies and a total of 5654 patients, the accuracy of CRP to distinguish patients with sepsis from those with non-infectious SIRS revealed a sensitivity of 0.75 (95% CI, 0.69-0.79), specificity of 0.67 (95% CI, 0.58-0.74), with an area under the curve of 0.77 (95% CI, 0.73-0.81), however, with studies that used a definition of sepsis still based on systemic inflammatory response criteria, i.e., less specific, or based on microbiological findings. Still, this was not in the SAH patients' setting—which provide a challenge of their own in this diagnosis. Our results suggest that in SAH as well, CRP could be a potential biomarker to aid in the differentiation of septic and non-septic patients.

In the role of prognostication, although there was a significant difference in CRP concentrations between favorable and unfavorable outcome patients in the days 1-3 after admission (figure 4.3), though, in the multivariable analysis, after adjusting for

known factors associated with outcomes such as age, WFNS, DCI and sepsis (26), CRP concentrations were not associated with outcome. A recently published large paper (12), evaluating individual patient data from two databases - from the STASH study (30) and a UK database, evaluated the role of CRP in prognostication of patients with SAH, CRP on day 1 (after bleeding) was shown to be an independent outcome predictor variable. Its addition to existing prognostication models increased its performance (area under the curve of 0.846,  $p=0.01$ ). The difference in our results is likely due to an underpowered sample, as it was a convenience sample, to measure the outcome adequately.

Our study has limitations. First, our institution is a reference center, and most patients are admitted after 24h from ictus. The delay in transfer may introduce selection bias, as patients with a very severe disease presentation may die before reaching our ICU. This same delay in the transfer leads to another limitation: our data is based on CRP after admission, and not after bleeding, thus these patients, admitted with a median of 6 days after bleeding, may already have undergone enough inflammatory or infectious insults to raise CRP, which could be a confounder. However, as previously shown in a larger cohort, this may be the reality of LMIC, especially regarding public healthcare networks, when severe patients such as SAH may not always reach a reference center, or an ICU, early in the course of the disease (13).

Additionally, the follow-up data was acquired in 128 patients, with 18 patients lost to follow-up. Finally, sepsis diagnosis remains difficult in these patients, even with the new criteria. Confounders such as vasoactive drugs for induced hypertension, neurogenic pulmonary edema, and stress-induced myocardial depression may simulate sepsis-induced organ dysfunction.

Biomarkers are used in clinical practice for various purposes, from diagnosis to outcome prediction. CRP is a widely available biomarker, useful in many scenarios, with many studies regarding its use in both settings – with a prognostic role, in many different diseases, but also as an adjuvant in the diagnosis of sepsis, as our results showed. More extensive studies are necessary to understand its role in these patients clearly.

#### 4.7 CONCLUSIONS

CRP could be a potential marker for neurocritical patients, both diagnostic and prognostic, especially in SAH, where the diagnosis of sepsis is more challenging due to the intense inflammatory response and severity of the disease. Further studies are necessary to understand its role in this scenario better.

**Details page:**

The authors confirm that this manuscript complies with all instructions to authors.

All authorship requirements have been met and the final manuscript was approved by all authors.

This manuscript has not been published elsewhere and is not under consideration by another journal.

This manuscript adheres to ethical guidelines and was approved by the Ethics Review Board of the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases—Oswaldo Cruz Foundation (Rio de Janeiro). The data were de-identified for analysis.

The authors confirm that the STROBE checklist for observational studies was used as appropriate and is attached to the current submission.

**Authors' contributions:** Fernando A. Bozza, Pedro Kurtz, Cassia Righy, Ricardo Turon, Bruno Gonçalves, and Carla Rynkowski contributed to the study conception and design, and data interpretation. Marco Prazeres and Thayana Santos performed data collection and adjudication. Pedro Kurtz and Bruno Gonçalves performed data processing and statistical analysis. Pedro Kurtz, Cassia Righy, and Bruno Gonçalves drafted the first version or critically reviewed the manuscript. Fernando A. Bozza, Pedro Kurtz, and Cassia Righy supervised the study. All authors had full access to data, participated in data interpretation, revised the manuscript, and approved the final version of the manuscript.

**Disclosures:** The funders had no role in study design, data collection, analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. All authors declare that they have no conflict of interest.

**Funding and all other required statements**

“This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001”. No additional funding was available for this study.

**Availability of data and material:** The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, upon reasonable request.

## References

1. Festic E, Siegel J, Stritt M, Freeman WD. The utility of serum procalcitonin in distinguishing systemic inflammatory response syndrome from infection after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2014 Jun;20(3):375–81.
2. Oconnor E, Venkatesh B, Mashongonyika C, Lipman J, Hall J, Thomas P. Serum procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis and outcome in patients with neurotrauma and subarachnoid haemorrhage. *Anaesth Intensive Care*. 2004 Aug;32(4):465–70.
3. de Oliveira Manoel AL, Macdonald RL. Neuroinflammation as a Target for Intervention in Subarachnoid Hemorrhage. *Front Neurol*. 2018;9:292.
4. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003 Jun 15;111(12):1805–12.
5. Vashist SK, Venkatesh AG, Marion Schneider E, Beaudoin C, Lupp PB, Luong JHT. Bioanalytical advances in assays for C-reactive protein. *Biotechnol Adv*. 2016 May 1;34(3):272–90.
6. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuani A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anesthesiol*. 2006;72(1–2):69–80.
7. Ho KM, Lipman J. An update on C-reactive protein for intensivists. *Anaesth Intensive Care*. 2009 Mar;37(2):234–41.

8. Hung SK, Lan HM, Han ST, Wu CC, Chen KF. Current Evidence and Limitation of Biomarkers for Detecting Sepsis and Systemic Infection. *Biomedicines*. 2020 Nov 12;8(11):494.
9. Pieri G, Agarwal B, Burroughs AK. C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(2):113–20.
10. Juvela S, Kuhmonen J, Siironen J. C-reactive protein as predictor for poor outcome after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 Mar;154(3):397–404.
11. Turner CL, Budohoski K, Smith C, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Elevated Baseline C-Reactive Protein as a Predictor of Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Data From the Simvastatin in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (STASH) Trial. *Neurosurgery*. 2015 Nov;77(5):786–93.
12. Gaastra B, Barron P, Newitt L, Chhugani S, Turner C, Kirkpatrick P, et al. CRP (C-Reactive Protein) in Outcome Prediction After Subarachnoid Hemorrhage and the Role of Machine Learning. *Stroke*. 2021 Oct;52(10):3276–85.
13. Gonçalves B, Rynkowski C, Turon R, Charris N, Miranda F, de Caro V, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective Multicenter Study in a Middle-Income Country. *Neurocrit Care* [Internet]. 2022 Nov 2 [cited 2022 Dec 25]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12028-022-01629-6>
14. Teasdale G, Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 1976;34(1):45–55.

15. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg.* 1988 Jun;68(6):985–6.
16. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke.* 2001 Sep;32(9):2012–20.
17. Price CP, Trull AK, Berry D, Gorman EG. Development and validation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for C-reactive protein. *J Immunol Methods.* 1987 May 20;99(2):205–11.
18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801–10.
19. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996 Jul;22(7):707–10.
20. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke.* 2010 Oct;41(10):2391–5.
21. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a

guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012 Jun;43(6):1711–37.

22. Diringier MN, Bleck TP, Claude Hemphill J 3rd, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*. 2011 Sep;15(2):211–40.

23. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements. *Acta Neurochir (Wien)*. 1989;100(1–2):12–24.

24. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988 May;19(5):604–7.

25. Baggio JAO, Santos-Pontelli TEG, Cougo-Pinto PT, Camilo M, Silva NF, Antunes P, et al. Validation of a structured interview for telephone assessment of the modified Rankin Scale in Brazilian stroke patients. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2014;38(4):297–301.

26. Gonçalves B, Kurtz P, Turon R, Santos T, Prazeres M, Righy C, et al. Incidence and impact of sepsis on long-term outcomes after subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study. *Ann Intensive Care*. 2019 Aug 20;9(1):94.

27. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014 Apr 2;311(13):1308–16.

28. Stocchetti N, Rossi S, Zanier E, Colombo A, Beretta L, Citerio G. Pyrexia in head-injured patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med.* 2002 Nov 1;28(11):1555–62.
29. Liu Y, Hou JH, Li Q, Chen KJ, Wang SN, Wang JM. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. *SpringerPlus.* 2016;5(1):2091.
30. Kirkpatrick PJ, Turner CL, Smith C, Hutchinson PJ, Murray GD, STASH Collaborators. Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014 Jul;13(7):666–75.

## 4.9 TABLES AND FIGURES

### Tables and Figure legends:

**Table 4.1 – Patients' characteristics.** Values are median (interquartile range) or N (%).

**Table 4.2 – Follow up and outcomes.** Values are median (interquartile range) or N (%).

**Table 4.3 – C-reactive protein in septic and non-septic patients.** Values are expressed in mg/L, in median (interquartile range).

**Table 4.4 – Multivariable analysis – diagnosis of sepsis.**

**Figure 4.1 – Study flow diagram.**

**Figure 4.2 – C-reactive protein trajectory after admission in septic and non-septic patients.** Values are expressed in mg/L, in median (interquartile range). Septic patients in blue, non-septic in red.

**Figure 4.3 – C-reactive protein trajectory after admission in patients with good and poor functional outcome at 12 months.** Values are expressed in mg/L, in median (interquartile range). Favourable outcome patients in blue, unfavourable outcome in red.

**Table 4.1 – Patients’ characteristics.** Values are median (interquartile range) or N (%).

<b>N = 146</b>	
<b>Demographic characteristics</b>	<b>N (%) or Median (IQR)</b>
Age (years)	53.5 (45-60)
Female gender	110 (75%)
Arterial hypertension	99 (68%)
Smoking	46 (32%)
Alcoholism	22 (15%)
Diabetes mellitus	9 (6%)
<b>WFNS scale</b>	
1	60 (41%)
2	32 (22%)
3	9 (6%)
4	26 (18%)
5	19 (13%)
<b>Modified Fisher scale</b>	
0	6 (4%)
1	8 (5%)
2	17 (12%)
3	59 (40%)
4	56 (38%)
<b>Aneurysm treatment</b>	
Surgical clipping	86 (59%)
Endovascular coiling	55 (38%)

---

No treatment	5 (3%)
--------------	--------

---

WFNS, World Federation of Neurological Surgeons

**Table 4.2 – Follow up and outcomes.** Values are median (interquartile range) or N (%).

	<b>All patients N = 146</b>	<b>Non-septic patients N = 98</b>	<b>Septic patients N = 48</b>	<b>p value</b>
<b>Variables</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
<b>Follow up</b>				
<b>Mechanical ventilation</b>	63 (43%)	24 (24%)	39 (81%)	<0.001
<b>External ventricular drain (hydrocephalus)</b>	41 (28%)	13 (13%)	28 (58%)	<0.001
<b>Rebleeding</b>	6 (4%)	5 (5.1%)	1 (2.1%)	0.7
<b>Vasospasm</b>	57 (39%)	32 (33%)	25 (52%)	0.024
<b>Postoperative neurological deterioration</b>	48 (33%)	22 (22%)	26 (54%)	<0.001
<b>Cerebral infarction (any cause)</b>	42 (29%)	16 (16%)	26 (54%)	<0.001
<b>Delayed cerebral ischemia</b>	50 (34%)	21 (22%)	29 (62%)	<0.001
<b>Decision of palliative care or limitation of life-sustaining therapy</b>	7 (5%)	1 (1.0%)	6 (12%)	0.005
<b>Outcomes</b>				
<b>Hospital mortality</b>	36 (25%)	13 (13%)	23 (50%)	<0.001
<b>Poor outcome at discharge (mRs 4 to 6)</b>	79 (54%)	35 (36%)	44 (92%)	<0.001
<b>Long-term poor outcome (mRs 4 to 6 at 12 months, N = 128)</b>	53 (41%)	21 (25%)	32 (71%)	<0.001
<b>SIRS</b>	124 (85%)	76 (78%)	48 (100%)	<0.001
<b>Sepsis</b>	48 (33%)	-		

---

<b>Septic shock</b>	18 (12%)	0 (0%)	18 (38%)	<0.001
---------------------	----------	--------	----------	--------

---

mRS, modified Rankin scale; SIRS, systemic inflammatory response syndrome

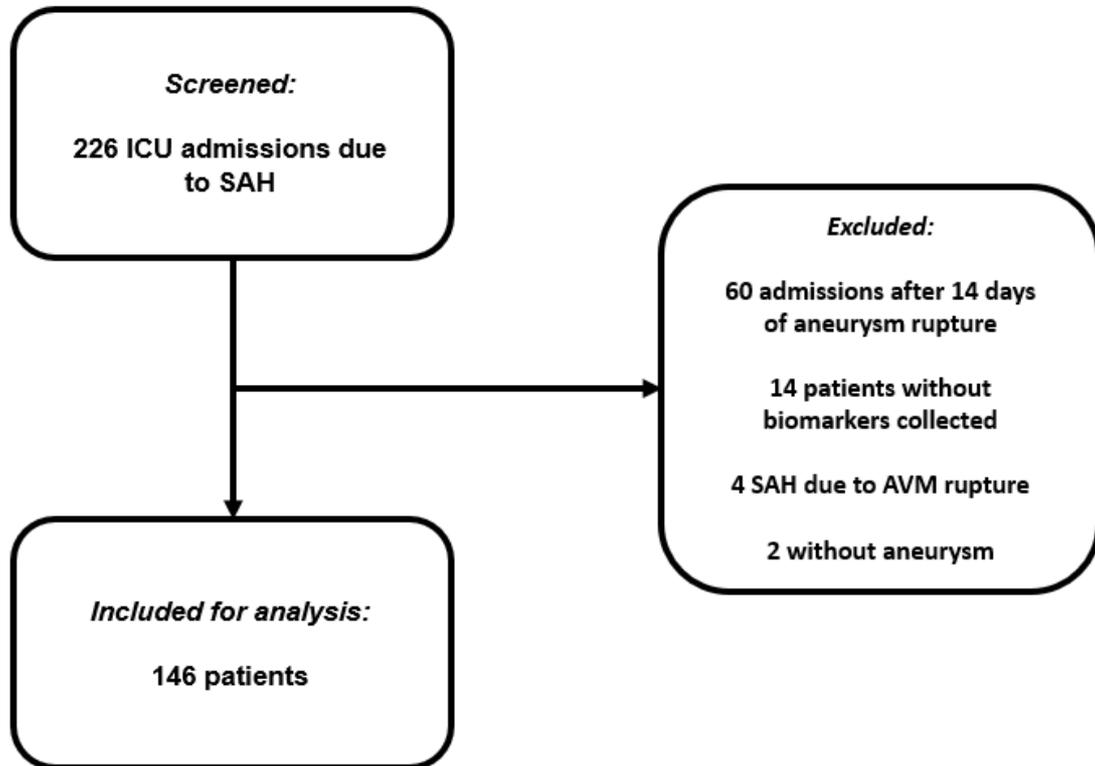
**Table 4.3 – C-reactive protein in septic and non-septic patients.** Values are expressed in mg/L, in median (interquartile range).

	All patients N = 146	Non-septic patients N = 98	Septic patients N = 48	p value
<b>Days after admission</b>				
<b>1-3</b>	77 (42, 124)	57 (32, 84)	96 (81, 199)	<0.001
<b>4-7</b>	112 (82, 193)	97 (81, 168)	194 (86, 254)	<0.001
<b>8-14</b>	80 (53, 120)	66 (43, 89)	105 (78, 229)	<0.001

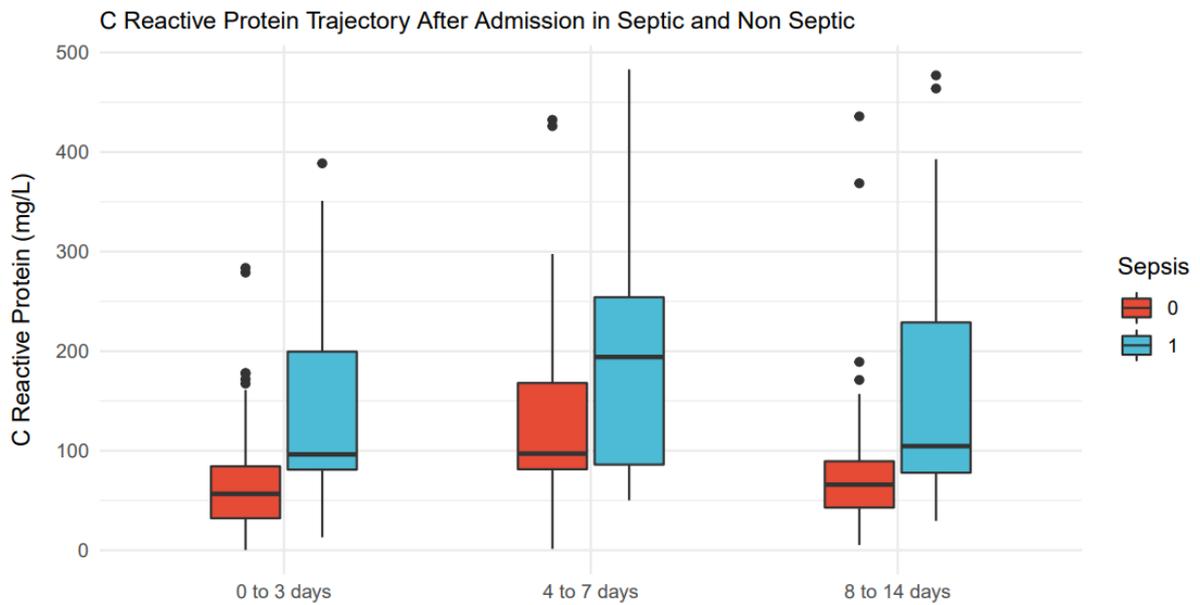
**Table 4.4 – Multivariable analysis – diagnosis of sepsis.**

	<b>Multivariable analysis OR (95% CI)</b>	<b>p value</b>
<b>Age</b>	0.99 (0.96 – 1.02)	0.571
<b>Poor-grade SAH (WFNS 4-5)</b>	3.95 (1.68 – 9.35)	0.002
<b>C-reactive protein days 1-3</b>	1.01 (1.00 – 1.02)	< 0.001

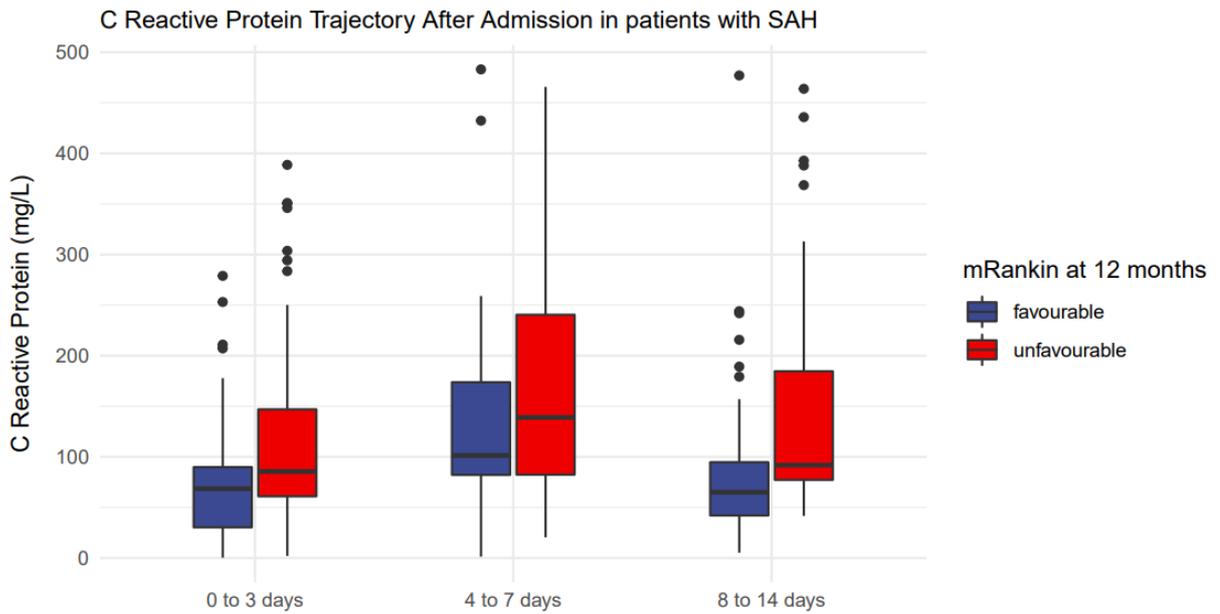
**Figure 4.1 – Study flow diagram.**



**Figure 4.2** – C-reactive protein trajectory after admission in septic and non-septic patients. Values are expressed in mg/L, in median (interquartile range). Septic patients in blue, non-septic in red.



**Figure 4.3** – C-reactive protein trajectory after admission in patients with good and poor functional outcome at 12 months. Values are expressed in mg/L, in median (interquartile range). Favourable outcome patients in blue, unfavourable outcome in red.



## 5 CONCLUSÕES

### 5.1 A HEMORRAGIA SUBARACNOIDE ANEURISMÁTICA NO CENÁRIO DE PAÍSES DE MÉDIA E BAIXA RENDA

A hemorragia subaracnoide aneurismática é um evento cerebrovascular agudo, muitas vezes catastrófico. Ela é responsável não apenas por alta letalidade, mas também pela incapacidade neurológica de longo prazo entre os sobreviventes, representando um grande fardo para os sistemas de saúde, especialmente em países com recursos limitados (OKAZAKI; KURODA, 2018).

Enquanto nos países de alta renda a taxa de letalidade na HSA vem diminuindo nos últimos 25 anos (por exemplo, nos EUA, cerca de 1% ao ano) (JOHNSTON; SELVIN; GRESS, 1998; VAN GIJN; KERR; RINKEL, 2007), o mesmo não é verdade para os países em desenvolvimento, como o México e a Colômbia, onde foram demonstrados aumentos na letalidade ao longo do tempo - aumento percentual médio anual de 1,6% em ambos os países (ALCALÁ-CERRA et al., 2013; TRUELSEN et al., 1998). No Brasil, dados recentes mostram uma incidência de 138 acidentes vasculares cerebrais por 100.000, com 38% sendo hemorrágicos, com 1,9% de todas as admissões em hospitais públicos relacionadas ao diagnóstico de acidentes vasculares cerebrais (DANTAS et al., 2019; DE SANTANA et al., 2018). Embora a taxa de mortes cardiovasculares esteja reduzindo em geral no Brasil, isto também não é verdade para a HSA (KURTZ et al., 2020; LOTUFO; BENSENOR, 2013). Apesar de representar cerca de 5% de todos os acidentes vasculares cerebrais, sua letalidade é alta, de 40%, com até 15% morrendo antes da admissão hospitalar (FLYNN; ANDREWS, 2015).

Dados populacionais extensos, multicêntricos, com desfechos em longo prazo, para entender a trajetória desses pacientes no sistema de saúde pública, no contexto de países de renda média e baixa, são escassos ou inexistentes. As poucas evidências disponíveis envolvem coortes pequenas ou sem seguimento (GONÇALVES et al., 2019; KURTZ et al., 2020). Uma vez encaixado o Brasil nessa realidade, onde existem desafios diferentes a serem enfrentados em relação aos países de alta renda, foi conduzido um estudo de coorte grande, prospectivo, multicêntrico, para entender os perfis de pacientes e as particularidades de seu tratamento, avaliando desfechos funcionais a longo prazo. Esse estudo foi conduzido

em dois centros de referência para pacientes com hemorragia subaracnoide aneurismática – o primeiro deles, o Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, localizado na cidade do Rio de Janeiro, no estado homônimo, atende a uma população majoritariamente da sua rede estadual – englobando uma população de cerca de 18 milhões de pessoas. O segundo centro, o Hospital Cristo Redentor, é situado na cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, também centro de referência com uma área de abrangência de cerca de 4,5 milhões de pessoas.

Através de uma amostra de conveniência, todos os pacientes com hemorragia subaracnoide aneurismática admitidos nas unidades de terapia intensiva dos 2 centros participantes foram incluídos no estudo, contanto que dentro de 30 dias após o sangramento. Usando como desfecho primário a escala de Rankin modificada na alta, 3, 6 e 12 meses, foi realizada avaliação dicotomizada, sendo considerado um desfecho ruim a mRs de 4-6, ou seja, pacientes incapazes de deambular sem auxílio, acamados ou óbitos.

Nosso estudo mostrou que, dentro de uma coorte com 30% dos pacientes com HSA de alto grau, isso é, apresentação clínica grave (escala de WFNS 4-5), até 60% os pacientes evoluem para um resultado funcional favorável após 6 meses da ruptura do aneurisma. Também demonstramos que, apesar de perfis clínicos similares na apresentação e admissão em centros de referência de alto volume, o gerenciamento clínico em um país em desenvolvimento diverge significativamente das recomendações das diretrizes internacionais (CONNOLLY et al., 2012). Em nossa coorte, a grande maioria dos pacientes foi submetida à oclusão tardia do aneurisma (mediana de 7 a 8 dias a partir de ictus), com quase 3 em cada 4 pacientes submetidos a clipagem cirúrgica. As principais complicações durante a internação foram hidrocefalia e infecções, especialmente pneumonia e meningite/ventriculite.

Embora estudos anteriores possam discordar em termos de resultados a longo prazo em relação ao tratamento cirúrgico ou endovascular (CATAPANO et al., 2021; MOLYNEUX et al., 2005, 2015), para aneurismas com possibilidade de abordagem para ambos os tratamentos, o tratamento endovascular é a modalidade de tratamento sugerida, tanto por recomendações de diretrizes como por consensos, com o número de procedimentos cirúrgicos diminuindo com o tempo em países de alta renda (CONNOLLY et al., 2012; LINDGREN et al., 2018; LUTHER et al., 2020). Nossos resultados indicam uma abordagem diferente, onde mais de 60% dos pacientes foram submetidos a clipagem cirúrgica do aneurisma rompido, e apenas 25% foram

submetidos à abordagem endovascular. Isto se deve principalmente ao acesso limitado a esse tipo de tratamento no sistema público de saúde no Brasil, como exemplo, o estado do Rio de Janeiro, onde existem apenas 3 centros possuem essa capacidade na rede pública. Assim, com menos oportunidades de proporcionar tal terapia mesmo em centros de referência para HSA, muitas vezes por limitações de recursos, tornando o tratamento cirúrgico, frequentemente, a única possibilidade disponível.

O momento de tratamento do aneurisma também é uma diferença importante em relação às grandes coortes internacionais. Embora ainda não haja evidências suficientes para o melhor momento da intervenção, as recomendações das diretrizes sugerem que ela seja feita o mais cedo possível, para evitar o ressangramento (CONNOLLY et al., 2012), com muitos centros em países de alta renda conseguindo assegurar o tratamento do aneurisma dentro de 36 horas após o sangramento. Isto não é visto em nossa coorte - com essa abordagem acontecendo de 7 a 8 dias após o sangramento. Além disso, ainda foi observado que a clipagem cirúrgica ocorreu um pouco mais tardiamente do que a embolização endovascular, algo também visto no ensaio clínico do ISAT (VAN DONKELAAR et al., 2020). Após a admissão em um dos centros de referência, o tratamento é rápido - uma mediana de 1 dia para ambas as modalidades. Assim, uma hipótese gerada por esse trabalho é que a principal limitação para o tratamento desses pacientes seria a demora no diagnóstico e/ou transferência para um hospital de referência para seu tratamento.

Embora tenhamos tido poucos casos de ressangramento em nossa coorte, em apenas 7% dos pacientes, isso é provavelmente explicado pelo fato de que a maioria dos pacientes chega aos centros de referência após 4 a 5 dias após o sangramento - passado o período de maior risco da complicação (TANG; ZHANG; ZHOU, 2014). Isto pode ser devido à demora na transferência, uma vez que a maioria dos pacientes com ressangramento precoce pode ser muito grave para o transporte ou mesmo morrer antes de chegar ao hospital de destino.

Os principais fatores associados a piores desfechos funcionais no seguimento a longo prazo, em nosso estudo, foram hidrocefalia (OR 4), deterioração neurológica pós-operatória (OR 3,47) e infarto cerebral (independente da etiologia) (OR 4,12). Todas essas complicações podem sofrer influência do atraso na chegada ao centro de referência e tratamento do aneurisma. O manejo desses pacientes é frequentemente mais difícil antes da reparação do aneurisma, pois existem diversas

limitações, como no aumento do débito cardíaco ou da pressão sanguínea para o tratamento de vasoespasmos e DCI (BRATHWAITE; MACDONALD, 2014; CASTLE-KIRSZBAUM et al., 2021). O reparo tardio do aneurisma também poderia estar associado a maior incidência de infartos cerebrais e deterioração neurológica pós-operatórios, que por sua vez também estão associados a piores desfechos em um estudo anterior (GUPTA et al., 2020). Apesar de até agora não existirem evidências robustas a respeito, o momento da abordagem, cirúrgica ou endovascular, do aneurisma, poderia ter um impacto nos resultados.

Ainda com essas particularidades, nosso estudo mostrou resultados semelhantes a uma grande coorte americana (LEIFER et al., 2021), com mortalidade intra-hospitalar de 24% e desfechos ruins a longo prazo (mRS 4-6) de 40%. Isto se deve provavelmente ao grande volume hospitalar de ambos os centros, com cerca de 100 pacientes HSA por ano, o que por si só é um fator importante associado a melhores resultados. Especialmente em relação ao tratamento cirúrgico, existem evidências ligando o alto volume de casos a uma menor mortalidade (KUROGI et al., 2020; LEIFER et al., 2021).

Este estudo tem limitações: Primeiro, como ambos os centros envolvidos no estudo são centros de referência, o atraso na chegada pode introduzir um viés de seleção, já que pacientes com piores apresentações clínicas, mais severas, podem morrer antes de chegar a um desses hospitais, o que pode selecionar pacientes com melhores prognósticos. Além disso, por ser uma amostra de conveniência, nossa coorte pode não ser suficiente para atingir resultados mais robustos. Por último, embora mostremos os resultados de uma grande coorte, em um exemplo de país de baixa e média renda, ela deriva de dois centros de referência de alto volume, o que é um fator que demonstra ter um impacto também nos resultados (KUROGI et al., 2020; LEE et al., 2021). Portanto, essa coorte pode não traduzir a realidade do país como um todo.

Nossos resultados refletem as práticas atuais de manejo da HSA no sistema público de saúde em grandes áreas urbanas do Brasil, em centros de referência. O sistema é organizado de forma que os pacientes sejam internados em um hospital ou unidade de emergência, e depois transferidos para o centro especializado para receber, no caso da HSA, atendimento neurocirúrgico. Isto não é diferente de outros países, como a Noruega. Entretanto, na Noruega, o tempo médio, desde ictus até a chegada a um centro neurocirúrgico, é de 4,5 horas (SORTEBERG et al., 2019).

Embora sejam organizados de forma semelhante, no Brasil, isto leva a uma chegada tardia ao centro especializado, resultando em um tratamento tardio do aneurisma, como mostrado em nossa coorte.

Em países de baixa e média renda, a demanda por cuidados cirúrgicos, particularmente cuidados especializados, supera em muito a oferta, devido à escassez de mão de obra especializada em saúde fora dos principais centros urbanos, deixando as populações rurais muitas vezes desamparadas. As redes de referência e encaminhamento são essenciais para atender às necessidades de cuidados cirúrgicos dos pacientes e para reduzir a incidência de morbidade e mortalidade por condições cirúrgicas tratáveis. Entretanto, as redes de encaminhamento em LMIC são frequentemente prejudicadas por ineficiências sistêmicas, tais como falta de transporte, infraestrutura e recursos humanos nos hospitais do distrito rural, e má coordenação entre hospitais de diferentes níveis (PITTALIS; BRUGHA; GAJEWSKI, 2019). Sendo a HSA uma doença que requer intervenção cirúrgica especializada – tratamento do aneurisma roto via clipagem cirúrgica ou embolização endovascular, é possível entender que esses pacientes muitas vezes sofrem atrasos na abordagem e ficam expostos a riscos de piores desfechos.

De acordo com dados do Banco Mundial (“World Bank Group - International Development, Poverty, & Sustainability”, [s.d.]), mais de 80% da população mundial reside em países de baixa e média renda. Esta coorte atualizada e grande é um exemplo desse país, no qual o sistema de saúde tem problemas que podem ter um impacto sobre os resultados de pacientes críticos, como é o caso da HSA. Embora muitos dados e diretrizes tenham sido publicados ao longo dos anos (CONNOLLY et al., 2012; LEIFER et al., 2021; LUTHER et al., 2020; MOLYNEUX et al., 2015), sobre o seu manejo clínico e cirúrgico, eles podem não ser aplicáveis a esta grande parcela da população mundial. Estudos maiores, envolvendo mais países de baixa e média renda, são necessários para explorar melhor as particularidades destas regiões, e, eventualmente, viabilizarem diretrizes e consensos voltadas às particularidades dessa população, além de identificar eventuais pontos processuais para melhorar o atendimento, seja através de capacitação de pessoal, revisão de sistemas de referência ou mesmo alocação de recursos de forma mais eficaz.

## 5.2 O PAPEL DA PROTEÍNA C-REATIVA E OUTROS BIOMARCADORES NA HEMORRAGIA SUBARACNOIDE ANEURISMÁTICA

A hemorragia subaracnoide possui grande potencial para desfechos catastróficos graças às lesões precoces e tardias seguintes ao sangramento aneurismático, dentro da história natural da doença (FRANCOEUR; MAYER, 2016), como extensamente exposto ao longo desse manuscrito. Muitos mecanismos de lesão, como microembolismo, microtrombose, autorregulação cerebral prejudicada, neuroinflamação, despolarização cortical alastrante e vasoespasma levam a uma via final comum de injúria neuronal (FLYNN; ANDREWS, 2015). Entretanto, outros fatores relacionados à doença crítica em geral podem alterar o curso da HSA, incluindo inflamação sistêmica, infecção, sepse e disfunções orgânicas, levando a um desfecho ainda pior (FRONTERA et al., 2008). A incidência de sepse nesses pacientes é descrita por alguns autores entre 10 a 20%, associada a um pior prognóstico (FESTIC et al., 2014; OCONNOR et al., 2004).

Uma característica da HSA é a intensa resposta inflamatória sistêmica, que ocorre em até 83% dos pacientes, associada às diversas lesões secundárias inerentes à hemorragia, e também associada a maior mortalidade (FESTIC et al., 2014; OCONNOR et al., 2004). De certa forma, a síndrome da sepse compara-se à HSA em sua fisiopatologia – são marcadas por intensa ativação imunológica, levando a distúrbios na microcirculação e na liberação de oxigênio, com disfunção orgânica como evento final (CECCONI et al., 2018).

Mostramos previamente em estudo observacional que a sepse é um fator de risco independente para piores desfechos em HSA (GONÇALVES et al., 2019). De cento e quarenta e nove pacientes incluídos no estudo, 41 desenvolveram sepse – mostrando uma incidência de 28%. Dezoito deles desenvolveram choque séptico (44% dos pacientes sépticos). A incidência de SIRS foi de 82%.

Na análise multivariada com regressão logística, a sepse foi considerada uma variável independente para o desfecho funcional ruim na alta hospitalar (definido pela escala de Rankin modificada de 4 a 6), com OR de 3,4 (IC 95% 1,6-9,96; p=0.026) de forma significativa. A SIRS, entretanto, não foi associada ao pior desfecho quando testada no mesmo modelo multivariado.

O desfecho em longo prazo (3, 6 e 12 meses) também foi significativamente diferente em pacientes sépticos e não sépticos. A mortalidade em pacientes sépticos foi de 52,5% e em não sépticos, 16% ( $p < 0,0001$ ).

Nesse estudo, a sepse foi um fator significativo no prognóstico dos pacientes com hemorragia subaracnoide, comparável com outros fatores inerentes à própria doença como a DCI e a própria gravidade da lesão inicial, caracterizada pela escala WFNS. Porém, de forma diferente desses mecanismos de injúria, que possuem limitadas opções terapêuticas, a sepse possui uma importante resposta a tratamento precoce, através do diagnóstico imediato, com antibioticoterapia e ressuscitação agressiva (KAUKONEN et al., 2014). Dessa forma poder-se-ia impactar positivamente no desfecho desses pacientes através de terapia otimizada. Os dados mostram ainda uma alta incidência de SIRS, 82%, o que está de acordo com a literatura mundial, entretanto com uma incidência de sepse de 28%, maior do que previamente descrito por outros autores (FESTIC et al., 2014; OCONNOR et al., 2004). Nossa incidência de infecção também foi maior – 38%, com 45% delas sendo pneumonia. Ainda assim, esta é uma das poucas grandes coortes sobre hemorragia subaracnoide, realizada em países de baixa e média renda, o que pode explicar dados diferentes da literatura global, que é em sua maioria composta de dados europeus ou americanos.

Um problema encontra-se no diagnóstico de sepse e infecção nesses pacientes. Na HSA, a resposta inflamatória e disfunções orgânicas podem acontecer pela própria doença, e não secundárias a um quadro infeccioso, levando a dificuldade no diagnóstico de infecções e possível excesso no uso de antibioticoterapia empírica. Alguns biomarcadores, como a proteína C-reativa e procalcitonina, que em estudos prévios vem apresentando boa sensibilidade e valor preditivo para o diagnóstico de sepse, vêm sendo estudados, mas seus dados ainda são limitados na população neurocrítica (FESTIC et al., 2014; OCONNOR et al., 2004). Entretanto, esses dados são derivados de estudos retrospectivos, ou com definições imprecisas de infecção e sepse, com definições antigas, justificando-se a realização de novos estudos com esse propósito.

Dentro dos biomarcadores de interesse, a proteína C-reativa mostra-se com grande potencial. A PCR, foi identificada a partir de pacientes com pneumonia pneumocócica, um nome que reflete sua reação com o polissacarídeo C de *Streptococcus pneumoniae* (PATHAK; AGRAWAL, 2019; VASHIST et al., 2016). Tem sido considerada um marcador precoce de condições infecciosas ou inflamatórias,

bem como um biomarcador universal para numerosas doenças. Ela faz parte de uma classe de proteínas denominada de fase aguda, e possui papel na coordenação a resposta imunológica do hospedeiro contra patógenos e tecidos danificados (PEPYS; HIRSCHFIELD, 2003; VASHIST et al., 2016). Uma alta concentração de PCR, não é específica para situações de infecção. As condições inflamatórias que foram descritas como associadas ao seu aumento podem incluir infecções bacterianas, infecções fúngicas e infecções virais graves, além de doenças inflamatórias sistêmicas como artrite reumatoide, necrose de tecidos como infarto do miocárdio e pancreatite necrotizante, trauma, neoplasia, vasculite ou serosite durante as crises de lúpus eritematoso sistêmico e possivelmente ainda em overdoses de drogas (CASTELLI et al., 2006; HO; LIPMAN, 2009; VASHIST et al., 2016).

A falta de reconhecimento célere de um processo infeccioso, especialmente em pacientes criticamente enfermos, impede a ressuscitação precoce e a terapia antimicrobiana eficaz, resultando em aumento de morbidade e mortalidade. O uso de um biomarcador, como a PCR, somando-se à história e exame físico, poderia facilitar o diagnóstico. Devido à ampla disponibilidade, boa reprodutibilidade e baixo custo, a dosagem de PCR poderia ser um biomarcador atraente (LELUBRE et al., 2013).

Em uma revisão sistemática e meta-análise de 2016, incluindo 45 estudos e um total de 5654 pacientes, a acurácia da PCR para distinguir pacientes com sepse daqueles com SIRS não-infecciosa revelou uma sensibilidade de 0,75 (IC 95%, 0,69-0,79), especificidade de 0,67 (IC 95%, 0,58-0,74), com uma área sob a curva (AUC) de 0,77 (IC 95%, 0,73-0,81) (LIU et al., 2016b), entretanto, com estudos que usavam uma definição de sepse ainda baseada em critérios de resposta inflamatória sistêmica, ou seja, menos específicos, ou ainda baseados em resultados microbiológicos.

As diretrizes da *Surviving Sepsis Campaign* para o tratamento da sepse mencionam que os biomarcadores podem complementar a avaliação clínica, mas no consenso da definição Sepsis-3, o papel dos biomarcadores no diagnóstico da sepse permanece indefinido (EVANS et al., 2021; PIERRAKOS et al., 2020; SINGER et al., 2016).

No contexto da hemorragia subaracnoide, muitos trabalhos já observaram a correlação entre níveis mais elevados de PCR e piores desfechos. Gaastra et al (GAASTRA et al., 2021), avaliando dados individuais de pacientes de dois bancos de dados – do estudo STASH (KIRKPATRICK et al., 2014) e de uma base de dados do Reino Unido, avaliou o papel da PCR na prognosticação dos pacientes com HSA e

sua incorporação em modelos preditivos através de *machine learning*. Com 1017 pacientes incluídos, foi avaliada a PCR no dia do sangramento e nos dois dias subsequentes (D 0, 1 e 2). Regressão logística univariada mostrou que a PCR em todos os 3 dias foi significativamente associada ao desfecho funcional em 3 a 6 meses, dicotomizado em favorável (mRs 0-3) e desfavorável (mRs 4-6) ( $P < 0,002$ ). A PCR no primeiro dia, se mostrou como variável independente preditora de desfecho, e sua adição a modelos existentes de prognosticação aumentou sua performance (área sob a curva de 0.846,  $p = 0.01$ ). Apesar de diversas evidências apontando em um valor prognóstico da PCR em pacientes com hemorragia subaracnoide, para diagnóstico de infecção ou sepse nessa população não existem tantas evidências.

Dada a intensa resposta inflamatória associada à HSA, é importante então entender formas de refinar o diagnóstico de infecção e sepse, tanto para alcançar melhores resultados quanto para evitar tratamentos desnecessários que possam levar ao surgimento de bactérias multirresistentes, bem como para permitir uma melhor alocação de recursos. Especialmente na realidade dos países de baixa e média renda (LMIC) (GONÇALVES et al., 2022), onde as recomendações das diretrizes internacionais podem nem sempre ser seguidas devido aos recursos limitados, um biomarcador poderia ajudar nas decisões clínicas.

Assim, realizamos uma pesquisa de coorte observacional, com a hipótese de que a proteína C reativa poderia ser um biomarcador potencial tanto para o prognóstico dos pacientes com HSA, quanto para o diagnóstico de sepse nesta população, visando entender melhor o papel deste biomarcador, amplamente disponível na prática clínica.

Foram incluídos prospectivamente todos os pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) admitidos na UTI do Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer (Rio de Janeiro, Brasil) com HSA aneurismática entre abril de 2016 e abril de 2019. A proteína C-reativa, além de dados clínicos, foram registrados ao longo dos primeiros 14 dias de internação hospitalar. A PCR foi analisada via imunoturbidimetria, reação que permite quantificar a concentração de PCR presente na amostra. Partículas de poliestireno recobertas com anti-PCR se misturam com a amostra formando agregados na presença de PCR, provocando um aumento do tamanho das partículas e consequentemente um aumento da absorbância, medida por espectrofotometria. Os resultados são expressos em mg/L (PRICE et al., 1987).

O desfecho principal foi o diagnóstico de Sepse e Choque Séptico, de acordo com os critérios da Sepsis 3 (SINGER et al., 2016); o desfecho secundário foi o resultado funcional, utilizando a Escala de Rankin Modificada (mRs) (VAN SWIETEN et al., 1988). As pontuações foram avaliadas prospectivamente na alta hospitalar e após 3, 6 e 12 meses. Os resultados a longo prazo (aos 3, 6 e 12 meses) foram avaliados por uma entrevista telefônica, validada para os mRs (BAGGIO et al., 2014).

Duzentos e vinte e seis pacientes foram selecionados para o estudo, com 146 pacientes incluídos na análise final.

A idade variou de 22 a 79 anos (mediana 53,5), e a maioria dos pacientes eram do sexo feminino (110 pacientes - 75%). A mortalidade hospitalar foi de 25% (36 pacientes), e 79 pacientes (54%) tiveram desfechos ruins na alta hospitalar (definidos como mRs 4-6), com 53 pacientes com desfechos ruins no seguimento de 12 meses (41% dos 128 pacientes avaliados).

A incidência de SIRS foi 85% (124 pacientes). No total, sessenta e dois pacientes (42%) desenvolveram 68 eventos infecciosos (seis pacientes tiveram dois episódios distintos de infecção). A incidência de sepse foi de 33% (48 pacientes), e entre estes, 18 pacientes desenvolveram choque séptico (12% de todos os pacientes, 38% dos pacientes sépticos).

A trajetória da concentração de proteína C-reativa após a admissão na UTI foi claramente diferente entre pacientes sépticos e não-sépticos. O valor mediano nos primeiros 1-3 dias após a admissão é de 57 mg/L (IQR 32-84) para pacientes não sépticos e 96 mg/L (IQR 81-199) para pacientes sépticos,  $p < 0,001$ ; nos 4-7 dias após a admissão, 97 mg/L (IQR 81-168) para pacientes não sépticos e 194 mg/L (IQR 86-254) para pacientes sépticos,  $p < 0,001$ ; e nos 8-14 dias após a admissão, 66 mg/L (IQR 43-89) para pacientes não sépticos e 105 mg/L (IQR 78-229) para pacientes sépticos,  $p < 0,001$ . Houve uma diferença significativa nas concentrações de CRP entre os grupos não sépticos e sépticos em cada grupo de tempo.

Em cada um destes grupos, não houve diferença nas concentrações de PCR entre pacientes com ou sem SIRS nos grupos de dias 1-3 e 4-7 ( $p = 0,11$  e  $0,6$ , respectivamente).

Na análise multivariada, após ajuste para idade e WFNS, as concentrações de CRP nos dias 1-3 após a admissão foram associadas à sepse (OR 1,01 – IC 95% 1,00 - 1,02,  $p < 0,001$ ).

Embora nossos resultados ainda sejam pequenos, isso sugere um papel promissor no uso do PCR para auxiliar no diagnóstico de sepse em pacientes com HSA.

No papel de prognosticação, embora houvesse uma diferença significativa nas concentrações de PCR entre pacientes com resultados favoráveis e desfavoráveis nos dias 1-3 e 4-7 após a admissão, na análise multivariada, após o ajuste para fatores conhecidos associados a resultados como idade, WFNS, DCI e sepse, as concentrações de PCR não estavam associadas a piores desfechos. A diferença em nossos resultados, em relação a trabalhos anteriores, provavelmente se deve a uma amostra pequena, por tratar-se de amostra de conveniência, para medir o resultado adequadamente.

Concluimos que a PCR pode ser um marcador potencial para pacientes neurocríticos, tanto diagnóstico quanto prognóstico, especialmente na HSA, onde o diagnóstico de sepse é mais difícil devido à intensa resposta inflamatória e à gravidade da doença. Estudos adicionais são necessários para entender melhor seu papel neste cenário.

Outros biomarcadores de interesse são ainda a procalcitonina e a proteína s100 beta.

A procalcitonina, também uma proteína de fase aguda, está associada a infecção bacteriana grave. Nesse contexto, durante a infecção sistêmica, a PCT é produzida principalmente por dois mecanismos: o caminho direto induzido por lipopolissacarídeo (LPS) ou outros metabólitos tóxicos de microrganismos, e o caminho indireto induzido por vários mediadores inflamatórios, tais como IL-6 e TNF- $\alpha$  (figura 1.6) (MIERZCHAŁA-PASIERB; LIPIŃSKA-GEDIGA, 2019; OZGER; SENOL, 2022), sendo um dos biomarcadores mais estudados na sepse na atualidade. Em uma revisão sistemática e meta-análise com 30 estudos observacionais e um total de 3244 pacientes, Wacker et al. (WACKER et al., 2013) encontraram uma sensibilidade de 0,77 e especificidade de 0,79 (IC 95%, 0,72-0,81 e 0,74-0,81) para a procalcitonina como marcador diagnóstico de sepse em pacientes críticos. Entretanto, ainda existem resultados conflitantes na literatura, de forma que estudos mais robustos ainda são necessários para confirmar seu papel com esse objetivo (HUNG et al., 2020). Na hemorragia subaracnoide, alguns estudos avaliaram a procalcitonina como marcador prognóstico, encontrando uma associação positiva entre maiores níveis iniciais de PCT e piores desfechos funcionais (GÜRESIR et al., 2020). Estudos com esse

biomarcador na HSA ainda são escassos, e de maneira geral, com poucos pacientes analisados.

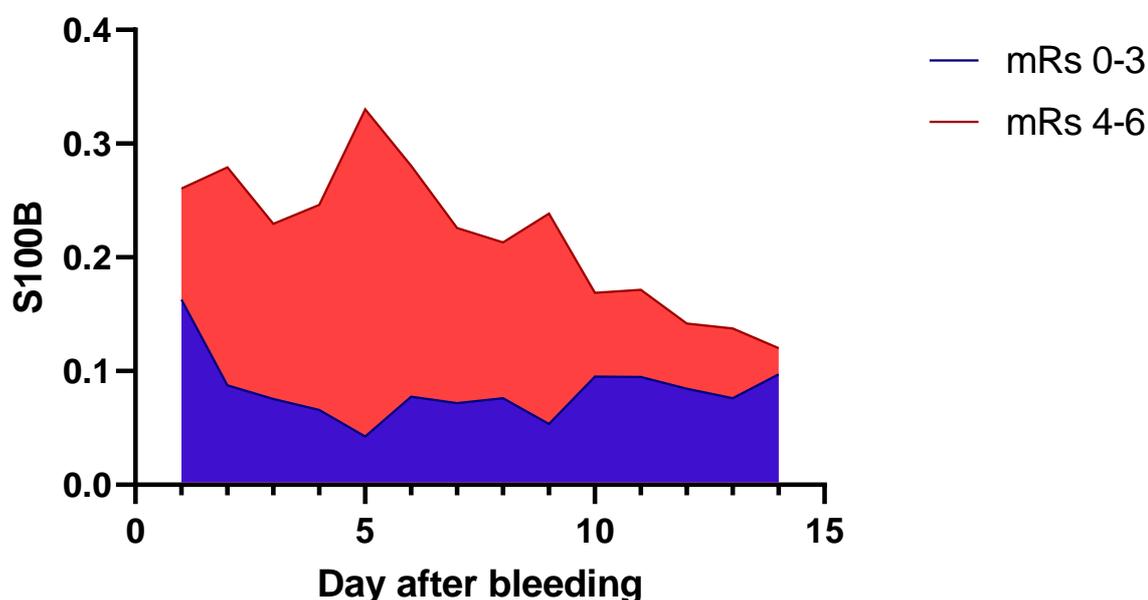
Também é um biomarcador de interesse em pacientes neurocríticos a proteína S100, fração beta. É uma proteína de ligante de cálcio, identificada como um marcador de lesão do tecido cerebral, armazenada e liberada de astrócitos afetados por trauma ou alterações metabólicas graves (AINESKOG et al., 2022; LAI; DU, 2016).

Tem sido estudada então em várias condições, tais como trauma cranioencefálico, acidente vascular cerebral isquêmico e HSA. Mostra uma boa correlação com o desfecho e a extensão da lesão ao parênquima cerebral. A S100B foi independentemente associada ao resultado desfavorável (através da mRs) em uma análise de regressão logística multivariada em estudo recente (AINESKOG et al., 2022). Apesar de diversos estudos mostrarem sua utilidade como marcador prognóstico, ainda possui uso clínico limitado, ainda em estudo, tanto para diagnóstico de lesão neurológica (SEIDENFADEN et al., 2021), como para neuroprognosticação pós parada cardiorrespiratória (PANCHAL et al., 2020).

Em um trabalho em andamento, com dados ainda não publicados, mostramos uma correlação dos níveis séricos de S100B e piores desfechos hospitalares em pacientes com HSA. Nessa coorte prospectiva, de 69 pacientes, admitidos na unidade de terapia intensiva do *Centre Hospitalier Sainte-Anne*, localizado em Paris, França, de abril de 2019 a agosto de 2020, pudemos observar uma trajetória diferente dos valores de S100B em pacientes com desfecho ruim na alta hospitalar (definido aqui como mRs 4-6) em relação ao pacientes com bom desfecho (figura 5.1).

Figura 5.1 – Trajetória, em média, dos níveis séricos de S100B em pacientes com desfecho bom e ruim, avaliados na alta hospitalar.

## S100B x mRs at hospital discharge



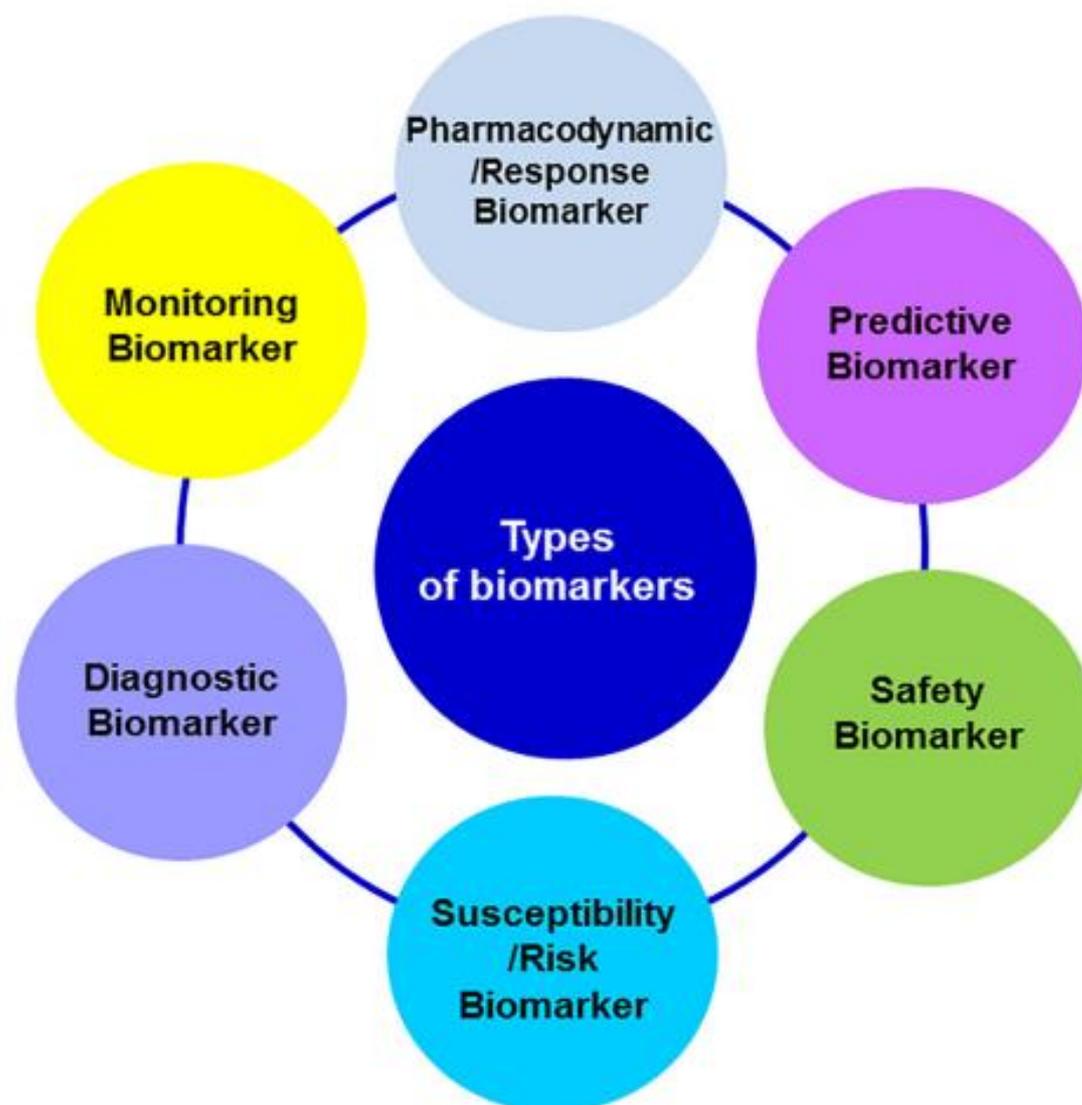
Fonte: Autor.

Ainda em fase preliminar, foi encontrada em análise univariada, uma diferença significativa nos valores de S100B tanto nos primeiros 3 dias após o sangramento ( $p = 0.0004$ ), quanto nos 4<sup>o</sup> e 5<sup>o</sup> dias após o sangramento ( $p = 0.0012$ ).

Como Gaastra et al. (GAASTRA et al., 2021), também observamos, em análise multivariada, que a inclusão da S100B em modelos de prognosticação já conhecidos (com idade e WFNS), aumentou a acurácia dos mesmos, sendo associada a um pior desfecho. A S100B, a cada aumento de quartil na população estudada, representou um aumento na chance de desfecho ruim em mais de três vezes – OR 3.18 ( $p = 0.006$ ). Entretanto, ainda tratam-se de análises preliminares, e no momento, apenas gerando hipóteses.

Os biomarcadores são utilizados na prática clínica com uma variedade de propósitos, desde o diagnóstico até a previsão de resultados (figura 5.2) (GARCÍA-GUTIÉRREZ et al., 2020). A PCR, a procalcitonina e a proteína S100B são exemplos importantes de como esses biomarcadores podem ser aplicados na prática, com seu potencial sendo cada vez mais explorado através de inúmeros estudos publicados ao longo dos últimos anos.

Figura 5.2 – Diferentes aplicações de biomarcadores na prática clínica.



Fonte: (GARCÍA-GUTIÉRREZ et al., 2020)

Especialmente no contexto da sepse, os biomarcadores podem ser ferramentas úteis quando são necessárias informações adicionais para otimizar o atendimento aos pacientes à beira do leito. As dosagens seriadas são mais informativas do que um único valor e os biomarcadores nunca devem ser usados como um teste individual, mas sempre em conjunto com uma avaliação clínica completa e um conhecimento abrangente da biologia dos biomarcadores, seus pontos fortes e limitações. Algoritmos que usam painéis, combinando biomarcadores e dados clínicos, têm se mostrado promissores em identificar pacientes sépticos (PÓVOA et

al., 2023). Para avançar no conhecimento atual, entretanto, os estudos exigirão uma significativa mudança na abordagem. Os estudos de centro único dificilmente trarão muito progresso. Grandes estudos de coorte multicêntricos, utilizando tecnologias de última geração, bioinformática e algoritmos de *machine learning* para identificar biomarcadores que predizem respostas diferenciadas. A combinação das ferramentas existentes colaborações multidisciplinares e multicêntricas serão a mais efetiva forma de entender como melhor utilizar os biomarcadores na prática clínica, otimizando o cuidado ao paciente.

## ANEXO A – SUBMISSÃO DO ARTIGO “C-REACTIVA PROTEIN IN SUBAACHNOID HEMORRHAGE: DIAGNOSTIC ROLE IN SEPSIS AND AS A PROGNOSTIC BIOMARKER”

NECA-D-23-00071 - Submission Confirmation - [EMID:73d655e336ee7caf]  Inbox x 

**Neurocritical Care (NECA)** <em@editorialmanager.com>

Tue, Jan 31, 8:01 PM (10 hours ago)



to me 

Dear Dr Goncalves,

Thank you for submitting your manuscript, C-REACTIVE PROTEIN IN SUBARACHNOID HEMORRHAGE: DIAGNOSTIC ROLE IN SEPSIS AND AS A PROGNOSTIC BIOMARKER, to Neurocritical Care.

The submission id is: NECA-D-23-00071

Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following web site:

<https://www.editorialmanager.com/neca/>

You can obtain your Username/Password, by using the "Send Login Details" link available on the login page.

Should you require any further assistance please feel free to e-mail the Editorial Office by clicking on "Contact Us" in the menu bar at the top of the screen.

With kind regards,  
Springer Journals Editorial Office  
Neurocritical Care

## REFERÊNCIAS

- A CABRITA, J.; PINHEIRO, I.; MENEZES FALCÃO, L. Rethinking the concept of sepsis and septic shock. **European Journal of Internal Medicine**, 16 jun. 2018.
- ABULHASAN, Y. B. et al. Health Care–Associated Infections after Subarachnoid Hemorrhage. **World Neurosurgery**, v. 115, p. e393–e403, jul. 2018.
- AINESKOG, H. et al. Serum S100B correlates with health-related quality of life and functional outcome in patients at 1 year after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. **Acta Neurochirurgica**, v. 164, n. 8, p. 2209–2218, 2022.
- AIRD, W. C. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. **Blood**, v. 101, n. 10, p. 3765–3777, 15 maio 2003.
- ALCALÁ-CERRA, G. et al. Trends in the mortality of non-traumatic subarachnoid hemorrhage in Colombia: a 10-year analysis of a nationwide registry. **Archivos De Neuro-Psiquiatria**, v. 71, n. 11, p. 841–845, nov. 2013.
- ARORA, S. et al. Procalcitonin Levels in Survivors and Nonsurvivors of Sepsis: Systematic Review and Meta-Analysis. **Shock (Augusta, Ga.)**, v. 43, n. 3, p. 212–221, mar. 2015.
- BAGGIO, J. A. O. et al. Validation of a structured interview for telephone assessment of the modified Rankin Scale in Brazilian stroke patients. **Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)**, v. 38, n. 4, p. 297–301, 2014.
- BÖGLI, S. Y. et al. Plasma Inflammatory Markers and Ventriculostomy-Related Infection in Patients With Hemorrhagic Stroke: A Retrospective and Descriptive Study. **Frontiers in Neurology**, v. 13, p. 861435, 25 abr. 2022.
- BOLUIJT, J. et al. Hemostasis and fibrinolysis in delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 35, n. 5, p. 724–733, maio 2015.
- BOULOUIS, G. et al. Unruptured intracranial aneurysms: An updated review of current concepts for risk factors, detection and management. **Revue Neurologique**, v. 173, n. 9, p. 542–551, nov. 2017.
- BOURAS, M.; ASEHNOUNE, K.; ROQUILLY, A. Immune modulation after traumatic brain injury. **Frontiers in Medicine**, v. 9, p. 995044, 2022.
- BRATHWAITE, S.; MACDONALD, R. L. Current management of delayed cerebral ischemia: update from results of recent clinical trials. **Translational Stroke Research**, v. 5, n. 2, p. 207–226, abr. 2014.
- BURNS, S. K. et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Vasospasm. **AACN advanced critical care**, v. 29, n. 2, p. 163–174, 2018.
- CAHILL, J. et al. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 26, n. 11, p. 1341–1353, nov. 2006.

- CASTELLI, G. P. et al. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. **Minerva Anestesiologica**, v. 72, n. 1–2, p. 69–80, 2006.
- CASTLE-KIRSZBAUM, M. et al. Intravenous milrinone for treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage: a pooled systematic review. **Neurosurgical Review**, 8 mar. 2021.
- CATAPANO, J. S. et al. Long-Term Independence in Older Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. **World Neurosurgery**, v. 147, p. e98–e104, mar. 2021.
- CECCONI, M. et al. Sepsis and septic shock. **Lancet (London, England)**, 21 jun. 2018.
- CHOU, S. H.-Y.; ROBERTSON, C. S. Monitoring Biomarkers of Cellular Injury and Death in Acute Brain Injury. **Neurocritical care**, v. 21, n. Suppl 2, p. S187–S214, dez. 2014.
- CHRIST-CRAIN, M. et al. Procalcitonin: Importance for the diagnosis of bacterial infections 1. **LaboratoriumsMedizin**, v. 32, n. 6, 1 nov. 2008.
- CLAASSEN, J. et al. Global Cerebral Edema After Subarachnoid Hemorrhage. **Stroke**, v. 33, n. 5, p. 1225–1232, maio 2002.
- COMMICHAU, C.; SCARMEAS, N.; MAYER, S. A. Risk factors for fever in the neurologic intensive care unit. **Neurology**, v. 60, n. 5, p. 837–841, 11 mar. 2003.
- CONEN, A. et al. Characteristics and Treatment Outcome of Cerebrospinal Fluid Shunt–Associated Infections in Adults: A Retrospective Analysis over an 11-Year Period. **Clinical Infectious Diseases**, v. 47, n. 1, p. 73–82, jul. 2008.
- CONNOLLY, E. S. et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 43, n. 6, p. 1711–1737, jun. 2012.
- DANTAS, L. F. et al. Public hospitalizations for stroke in Brazil from 2009 to 2016. **PloS One**, v. 14, n. 3, p. e0213837, 2019.
- DASCHNER, F. Economic aspects of hospital infections. **Journal of Hospital Infection**, v. 3, n. 1, p. 1–4, 1 mar. 1982.
- DASENBROCK, H. H. et al. Hospital-Acquired Infections after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Nationwide Analysis. **World Neurosurgery**, v. 88, p. 459–474, abr. 2016.
- DE OLIVEIRA MANOEL, A. L.; MACDONALD, R. L. Neuroinflammation as a Target for Intervention in Subarachnoid Hemorrhage. **Frontiers in Neurology**, v. 9, p. 292, 2018.
- DE SANTANA, N. M. et al. The burden of stroke in Brazil in 2016: an analysis of the Global Burden of Disease study findings. **BMC research notes**, v. 11, n. 1, p. 735, 16 out. 2018.
- DIAZ-ARRASTIA, R.; SHAHIM, P.; SANDSMARK, D. K. Molecular biomarkers in the neurological ICU: is there a role? **Current Opinion in Critical Care**, v. 26, n. 2, p. 103–108, abr. 2020.

DIRNAGL, U. et al. Stroke-induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance. **Stroke**, v. 38, n. 2 Suppl, p. 770–773, fev. 2007.

DOUDS, G. L. et al. Influence of Fever and Hospital-Acquired Infection on the Incidence of Delayed Neurological Deficit and Poor Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. **Neurology Research International**, v. 2012, p. 1–6, 2012.

DZIEDZIC, T.; SLOWIK, A.; SZCZUDLIK, A. Nosocomial infections and immunity: lesson from brain-injured patients. **Critical Care**, v. 8, n. 4, p. 266–270, 2004.

EMERSON, C. B. et al. Healthcare-Associated Infection and Hospital Readmission. **Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America**, v. 33, n. 6, p. 539–544, jun. 2012.

ENDRES, M. et al. Immune Pathways in Etiology, Acute Phase, and Chronic Sequelae of Ischemic Stroke. **Circulation Research**, v. 130, n. 8, p. 1167–1186, 15 abr. 2022.

EVANS, L. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. **Critical Care Medicine**, v. 49, n. 11, p. e1063–e1143, nov. 2021.

FAIX, J. D. Biomarkers of sepsis. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 50, n. 1, p. 23–36, jan. 2013.

FEIGIN, V. L. et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. **The Lancet. Neurology**, v. 8, n. 4, p. 355–369, abr. 2009.

FESTIC, E. et al. The utility of serum procalcitonin in distinguishing systemic inflammatory response syndrome from infection after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Neurocritical Care**, v. 20, n. 3, p. 375–381, jun. 2014.

FLYNN, L.; ANDREWS, P. Advances in the understanding of delayed cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. **F1000Research**, v. 4, 2 nov. 2015.

FOREMAN, P. M. et al. Association of nosocomial infections with delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Journal of Neurosurgery**, v. 125, n. 6, p. 1383–1389, dez. 2016.

FRANCOEUR, C. L.; MAYER, S. A. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. **Critical Care (London, England)**, v. 20, n. 1, p. 277, 14 out. 2016.

FRIEDMAN, J. A. et al. Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Neurosurgery**, v. 52, n. 5, p. 1025–1031; discussion 1031–1032, maio 2003.

FRONTERA, J. A. et al. IMPACT OF NOSOCOMIAL INFECTIOUS COMPLICATIONS AFTER SUBARACHNOID HEMORRHAGE. **Neurosurgery**, v. 62, n. 1, p. 80–87, jan. 2008.

FRONTERA, J. A. et al. The Role of Platelet Activation and Inflammation in Early Brain Injury Following Subarachnoid Hemorrhage. **Neurocritical Care**, v. 26, n. 1, p. 48–57, 2017.

- GAASTRA, B. et al. CRP (C-Reactive Protein) in Outcome Prediction After Subarachnoid Hemorrhage and the Role of Machine Learning. **Stroke**, v. 52, n. 10, p. 3276–3285, out. 2021.
- GALLOP, K. H. et al. A qualitative investigation of patients' and caregivers' experiences of severe sepsis\*. **Critical Care Medicine**, v. 43, n. 2, p. 296–307, fev. 2015.
- GARCÍA-GUTIÉRREZ, M. S. et al. Biomarkers in Psychiatry: Concept, Definition, Types and Relevance to the Clinical Reality. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, p. 432, 15 maio 2020.
- GONÇALVES, B. et al. Effect of Early Brain Infarction After Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. **World Neurosurgery**, v. 115, p. e292–e298, jul. 2018.
- GONÇALVES, B. et al. Incidence and impact of sepsis on long-term outcomes after subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study. **Annals of Intensive Care**, v. 9, n. 1, p. 94, 20 ago. 2019.
- GONÇALVES, B. et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective Multicenter Study in a Middle-Income Country. **Neurocritical Care**, 2 nov. 2022.
- GUPTA, A. et al. Impact of Postoperative Infarcts in Determining Outcome after Clipping of Anterior Communicating Artery Aneurysms. **Neurology India**, v. 68, n. 1, p. 132–140, fev. 2020.
- GÜRESİR, E. et al. Initial inflammatory response is an independent predictor of unfavorable outcome in patients with good-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Journal of Critical Care**, v. 60, p. 45–49, dez. 2020.
- HAGERTY, T. et al. Risk factors for catheter-associated urinary tract infections in critically ill patients with subarachnoid hemorrhage. **The Journal of Neuroscience Nursing: Journal of the American Association of Neuroscience Nurses**, v. 47, n. 1, p. 51–54, fev. 2015.
- HALVORSON, K. et al. Procalcitonin is a Poor Predictor of Non-Infectious Fever in the Neurocritical Care Unit. **Neurocritical Care**, v. 27, n. 2, p. 237–241, out. 2017.
- HO, K. M.; LIPMAN, J. An update on C-reactive protein for intensivists. **Anaesthesia and Intensive Care**, v. 37, n. 2, p. 234–241, mar. 2009.
- HOEFNAGEL, D. et al. Risk factors for infections related to external ventricular drainage. **Acta Neurochirurgica**, v. 150, n. 3, p. 209–214, mar. 2008.
- HUANG, C. Y. et al. Life after sepsis: an international survey of survivors to understand the post-sepsis syndrome. **International Journal for Quality in Health Care: Journal of the International Society for Quality in Health Care**, 19 jun. 2018.
- HUANG, D. et al. Clinical characteristics and risk factors associated with mortality in patients with severe community-acquired pneumonia and type 2 diabetes mellitus. **Critical Care (London, England)**, v. 25, n. 1, p. 419, 7 dez. 2021.

- HUNG, S.-K. et al. Current Evidence and Limitation of Biomarkers for Detecting Sepsis and Systemic Infection. **Biomedicines**, v. 8, n. 11, p. 494, 12 nov. 2020.
- INGALL, T. et al. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. **Stroke**, v. 31, n. 5, p. 1054–1061, maio 2000.
- JOHNSTON, S. C.; SELVIN, S.; GRESS, D. R. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. **Neurology**, v. 50, n. 5, p. 1413–1418, maio 1998.
- JUVELA, S.; KUHMOMEN, J.; SIIRONEN, J. C-reactive protein as predictor for poor outcome after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. **Acta Neurochirurgica**, v. 154, n. 3, p. 397–404, mar. 2012.
- KATZAN, I. L. et al. The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke. **Neurology**, v. 60, n. 4, p. 620–625, 25 fev. 2003.
- KAUKONEN, K.-M. et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. **JAMA**, v. 311, n. 13, p. 1308–1316, 2 abr. 2014.
- KERRO, A.; WOODS, T.; CHANG, J. J. Neurogenic stunned myocardium in subarachnoid hemorrhage. **Journal of Critical Care**, v. 38, p. 27–34, 2017.
- KIM, S. J. et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis/septic shock in the emergency department; a study based on Sepsis-3 definition. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 37, n. 2, p. 272–276, fev. 2019.
- KIMBERLY, W. T. Biomarkers in Neurocritical Care. **Neurotherapeutics**, v. 9, n. 1, p. 17–23, jan. 2012.
- KIRKPATRICK, P. J. et al. Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. **The Lancet. Neurology**, v. 13, n. 7, p. 666–675, jul. 2014.
- KUROGI, R. et al. Effects of case volume and comprehensive stroke center capabilities on patient outcomes of clipping and coiling for subarachnoid hemorrhage. **Journal of Neurosurgery**, v. 134, n. 3, p. 929–939, 13 mar. 2020.
- KURTZ, P. et al. Systemic Severity and Organ Dysfunction in Subarachnoid Hemorrhage: A Large Retrospective Multicenter Cohort Study. **Neurocritical Care**, 4 nov. 2020.
- KUSAKA, G. et al. Signaling pathways for early brain injury after subarachnoid hemorrhage. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 24, n. 8, p. 916–925, ago. 2004.
- LABAN, K. G.; RINKEL, G. J. E.; VERGOUWEN, M. D. I. Nosocomial Infections after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Time Course and Causative Pathogens. **International Journal of Stroke**, v. 10, n. 5, p. 763–766, jul. 2015.
- LAI, P. M. R.; DU, R. Association between S100B Levels and Long-Term Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Systematic Review and Pooled Analysis. **PLoS ONE**, v. 11, n. 3, p. e0151853, 23 mar. 2016.

LEE, J. Y. et al. Short and Long-term Outcomes of Subarachnoid Hemorrhage Treatment according to Hospital Volume in Korea: a Nationwide Multicenter Registry. **Journal of Korean Medical Science**, v. 36, n. 22, p. e146, 7 jun. 2021.

LEIFER, D. et al. Association Between Hospital Volumes and Clinical Outcomes for Patients With Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage. **Journal of the American Heart Association**, v. 10, n. 15, p. e018373, 3 ago. 2021.

LELUBRE, C. et al. Interpretation of C-Reactive Protein Concentrations in Critically Ill Patients. **BioMed Research International**, v. 2013, p. 124021, 2013.

LINDGREN, A. et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for people with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 8, p. CD003085, 2018.

LIU, D. et al. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis. **Respirology (Carlton, Vic.)**, v. 21, n. 2, p. 280–288, fev. 2016a.

LIU, Y. et al. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. **SpringerPlus**, v. 5, n. 1, p. 2091, 2016b.

LOTUFO, P. A.; BENSENOR, I. J. M. [Race and stroke mortality in Brazil]. **Revista De Saude Publica**, v. 47, n. 6, p. 1201–1204, dez. 2013.

LUCCI, F. R. et al. MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA POR ACCIDENTE CEREBROVASCULAR. p. 4, 2013.

LUCKE-WOLD, B. P. et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Neuroinflammation: A Comprehensive Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 4, p. 497, 2 abr. 2016.

LUTHER, E. et al. Treatment and diagnosis of cerebral aneurysms in the post-International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) era: trends and outcomes. **Journal of Neurointerventional Surgery**, v. 12, n. 7, p. 682–687, jul. 2020.

MACDONALD, R. L. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. **Nature Reviews. Neurology**, v. 10, n. 1, p. 44–58, jan. 2014.

MACDONALD, R. L.; PLUTA, R. M.; ZHANG, J. H. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the emerging revolution. **Nature Clinical Practice. Neurology**, v. 3, n. 5, p. 256–263, maio 2007.

MACHADO, F. R. et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 17, n. 11, p. 1180–1189, nov. 2017.

MAZZEO, A. T. et al. Severe human traumatic brain injury, but not cyclosporin a treatment, depresses activated T lymphocytes early after injury. **Journal of Neurotrauma**, v. 23, n. 6, p. 962–975, jun. 2006.

- MCMAHON, C. J. et al. Inflammation as a predictor for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. **Journal of NeuroInterventional Surgery**, v. 5, n. 6, p. 512–517, nov. 2013.
- MEARA, J. G. et al. Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. **The Lancet**, v. 386, n. 9993, p. 569–624, 8 ago. 2015.
- MIERZCHAŁA-PASIERB, M.; LIPIŃSKA-GEDIGA, M. Sepsis diagnosis and monitoring - procalcitonin as standard, but what next? **Anaesthesiology Intensive Therapy**, v. 51, n. 4, p. 299–305, 2019.
- MOLYNEUX, A. J. et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. **Lancet (London, England)**, v. 366, n. 9488, p. 809–817, 3 set. 2005.
- MOLYNEUX, A. J. et al. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). **Lancet (London, England)**, v. 385, n. 9969, p. 691–697, 21 fev. 2015.
- NIEUWKAMP, D. J. et al. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. **The Lancet. Neurology**, v. 8, n. 7, p. 635–642, jul. 2009.
- CONNOR, E. et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis and outcome in patients with neurotrauma and subarachnoid haemorrhage. **Anaesthesia and Intensive Care**, v. 32, n. 4, p. 465–470, ago. 2004.
- OKAZAKI, T.; KURODA, Y. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: intensive care for improving neurological outcome. **Journal of Intensive Care**, v. 6, p. 28, 2018.
- OZGER, H. S.; SENOL, E. Use of infection biomarkers in the emergency department. **Turkish Journal of Emergency Medicine**, v. 22, n. 4, p. 169–176, 30 set. 2022.
- PANCHAL, A. R. et al. Part 3: Adult Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. **Circulation**, v. 142, n. 16\_suppl\_2, p. S366–S468, 20 out. 2020.
- PATHAK, A.; AGRAWAL, A. Evolution of C-Reactive Protein. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 943, 30 abr. 2019.
- PEPYS, M. B.; HIRSCHFIELD, G. M. C-reactive protein: a critical update. **Journal of Clinical Investigation**, v. 111, n. 12, p. 1805–1812, 15 jun. 2003.
- PIERI, G.; AGARWAL, B.; BURROUGHS, A. K. C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis. **Annals of Gastroenterology**, v. 27, n. 2, p. 113–120, 2014.
- PIERRAKOS, C. et al. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. **Critical Care**, v. 24, p. 287, 5 jun. 2020.

PITTALIS, C.; BRUGHA, R.; GAJEWSKI, J. Surgical referral systems in low- and middle-income countries: A review of the evidence. **PLOS ONE**, v. 14, n. 9, p. e0223328, 27 set. 2019.

PÓVOA, P. et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. **Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 11, n. 2, p. 101–108, fev. 2005.

PÓVOA, P. et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. **Intensive Care Medicine**, 2 jan. 2023.

PRASS, K. et al. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 198, n. 5, p. 725–736, 1 set. 2003.

PRICE, C. P. et al. Development and validation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for C-reactive protein. **Journal of Immunological Methods**, v. 99, n. 2, p. 205–211, 20 maio 1987.

QUATTROCCHI, K. B. et al. Suppression of Cellular Immune Activity Following Severe Head Injury. **Journal of Neurotrauma**, v. 7, n. 2, p. 77–87, jan. 1990.

RACHINA, S. et al. Biomarker Value in the Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia with Concomitant Chronic Heart Failure. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 19, p. 4570, 1 out. 2021.

RASS, V. et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome as Predictor of Poor Outcome in Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage Patients. **Critical Care Medicine**, v. 46, n. 12, p. e1152–e1159, dez. 2018.

REINHART, K. et al. New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 25, n. 4, p. 609–634, out. 2012.

RENY, J.-L. et al. Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. **Critical Care Medicine**, v. 30, n. 3, p. 529–535, mar. 2002.

RUIZ-SANDOVAL, J. L. et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in a Mexican Multicenter Registry of Cerebrovascular Disease: The RENAMEVASC Study. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 18, n. 1, p. 48–55, jan. 2009.

SARRAFZADEH, A. et al. Immunodepression after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Stroke**, v. 42, n. 1, p. 53–58, jan. 2011.

ŠEDÝ, J.; KUNEŠ, J.; ZICHA, J. Pathogenetic Mechanisms of Neurogenic Pulmonary Edema. **Journal of Neurotrauma**, v. 32, n. 15, p. 1135–1145, 1 ago. 2015.

SEHBA, F. A. et al. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. **Progress in Neurobiology**, v. 97, n. 1, p. 14–37, abr. 2012.

SEIDENFADEN, S.-C. et al. Diagnostic accuracy of prehospital serum S100B and GFAP in patients with mild traumatic brain injury: a prospective observational multicenter cohort study – “the PreTBI I study”. **Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine**, v. 29, n. 1, p. 75, 2 jun. 2021.

SIMS, C. R.; NGUYEN, T. C.; MAYEUX, P. R. Could Biomarkers Direct Therapy for the Septic Patient? **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 357, n. 2, p. 228–239, maio 2016.

SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 801–810, 23 fev. 2016.

SINGH, T. D. et al. Significance of routine cerebrospinal fluid analysis in subarachnoid hemorrhage. **Journal of Neurosurgical Sciences**, v. 61, n. 2, p. 117–123, abr. 2017.

SIVAKORN, C.; SCHULTZ, M. J.; DONDORP, A. M. How to monitor cardiovascular function in critical illness in resource-limited settings. **Current Opinion in Critical Care**, v. 27, n. 3, p. 274, jun. 2021.

SORTEBERG, A. et al. The path from ictus to Neurosurgery: chronology and transport logistics of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage in the South-Eastern Norway Health Region. **Acta Neurochirurgica**, v. 161, n. 8, p. 1497–1506, ago. 2019.

STEINER, T. et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. **Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)**, v. 35, n. 2, p. 93–112, 2013.

STOCCHETTI, N. et al. Pyrexia in head-injured patients admitted to intensive care. **Intensive Care Medicine**, v. 28, n. 11, p. 1555–1562, 1 nov. 2002.

STRIMBU, K.; TAVEL, J. A. What are Biomarkers? **Current opinion in HIV and AIDS**, v. 5, n. 6, p. 463–466, nov. 2010.

TANG, C.; ZHANG, T.-S.; ZHOU, L.-F. Risk factors for rebleeding of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. **PloS One**, v. 9, n. 6, p. e99536, 2014.

TAUFIQUE, Z. et al. Predictors of Poor Quality of Life 1 Year After Subarachnoid Hemorrhage: **Neurosurgery**, v. 78, n. 2, p. 256–264, fev. 2016.

TRUELSEN, T. et al. Changes in Subarachnoid Hemorrhage Mortality, Incidence, and Case Fatality in New Zealand Between 1981–1983 and 1991–1993. **Stroke**, v. 29, n. 11, p. 2298–2303, 1 nov. 1998.

TURNER, C. L. et al. Elevated Baseline C-Reactive Protein as a Predictor of Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Data From the Simvastatin in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (STASH) Trial. **Neurosurgery**, v. 77, n. 5, p. 786–793, nov. 2015.

VAN DER DOES, Y. et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in patients with fever in a general emergency department population: a multicentre non-inferiority randomized clinical trial (HiTEMP study). **Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 24, n. 12, p. 1282–1289, dez. 2018.

VAN DONKELAAR, C. E. et al. Impact of Treatment Delay on Outcome in the International Subarachnoid Aneurysm Trial. **Stroke**, v. 51, n. 5, p. 1600–1603, maio 2020.

VAN GIJN, J.; KERR, R. S.; RINKEL, G. J. E. Subarachnoid haemorrhage. **Lancet (London, England)**, v. 369, n. 9558, p. 306–318, 27 jan. 2007.

VAN SWIETEN, J. C. et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. **Stroke**, v. 19, n. 5, p. 604–607, maio 1988.

VASHIST, S. K. et al. Bioanalytical advances in assays for C-reactive protein. **Biotechnology Advances**, Trends in In Vitro Diagnostics and Mobile Healthcare. v. 34, n. 3, p. 272–290, 1 maio 2016.

VEGA, C.; KWON, J. V.; LAVINE, S. D. Intracranial aneurysms: current evidence and clinical practice. **American Family Physician**, v. 66, n. 4, p. 601–608, 15 ago. 2002.

WACKER, C. et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 13, n. 5, p. 426–435, maio 2013.

WANG, Y. et al. Mouse Models of Intracranial Aneurysm: Mouse Models of Intracranial Aneurysm. **Brain Pathology**, v. 25, n. 3, p. 237–247, maio 2015.

WARTENBERG, K. E. et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 3, p. 617–623; quiz 624, mar. 2006.

WOICIECHOWSKY, C. et al. Early IL-6 plasma concentrations correlate with severity of brain injury and pneumonia in brain-injured patients. **The Journal of Trauma**, v. 52, n. 2, p. 339–345, fev. 2002.

WOLACH, B. et al. Early immunological defects in comatose patients after acute brain injury. **Journal of Neurosurgery**, v. 94, n. 5, p. 706–711, maio 2001.

**World Bank Group - International Development, Poverty, & Sustainability**. Text/HTML. Disponível em: <<https://www.worldbank.org/en/home>>. Acesso em: 28 dez. 2022.

YÁÑEZ LERMANDA, A.; RUIZ-ABURTO AGUILAR, A. Tratamiento de la hemorragia subaracnoidea aneurismática en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. **Revista médica de Chile**, v. 142, n. 8, p. 982–988, ago. 2014.

YUKI, K.; MURAKAMI, N. Sepsis pathophysiology and anesthetic consideration. **Cardiovascular & Hematological Disorders Drug Targets**, v. 15, n. 1, p. 57–69, 2015.