

Jiovany Jhan Carlos Saldaña-Gastulo<sup>1</sup>, María del Rosario Llamas-Barbarán<sup>2</sup>, Lelis G. Coronel-Chucos<sup>1</sup>, Yamilée Hurtado-Roca<sup>1</sup>

1. Universidad Científica del Sur - Lima, Peru.  
2. Hospital Nacional Dos de Mayo - Lima, Peru.

## Hemoadsorção de citocinas com CytoSorb® em pacientes com sepse: revisão sistemática e metanálise

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar o efeito de CytoSorb® na mortalidade, nos níveis de interleucina, no uso de vasopressores e nos eventos adversos em pacientes com sepse.

**Métodos:** Pesquisamos o MEDLINE®, o Embase e a Biblioteca Cochrane em busca de ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte que relatassem o uso de CytoSorb® em pacientes com sepse. O desfecho primário foi a mortalidade, e os desfechos secundários incluíram uso de vasopressores, níveis de marcadores inflamatórios, mortalidade prevista *versus* observada, tempo de internação na unidade de terapia intensiva e eventos adversos.

**Resultados:** Incluímos 6 estudos com 413 pacientes, e a avaliação do risco de viés indicou variações na qualidade do estudo de alta a moderada. A taxa de mortalidade geral foi de 45%, e não foi encontrado efeito significativo na mortalidade entre 28 e 30 dias (risco relativo de 0,98 [0,12 -

8,25] para o ensaio clínico randomizado e de 0,74 [0,49 - 1,13] para estudos de coorte). Não realizamos metanálise para outros desfechos, devido ao pequeno número de estudos encontrados ou à carência de dados.

**Conclusão:** Nosso estudo encontrou evidências de certeza muito baixa, devido à imprecisão, ao risco de viés e à heterogeneidade, demonstrando nenhum benefício no uso de CytoSorb® em termos de mortalidade em 28 a 30 dias. Não podemos recomendar o uso de CytoSorb® em pacientes com sepse ou choque séptico fora dos estudos clínicos. São necessários mais estudos randomizados de alta qualidade com um braço de intervenção comum para avaliar a influência de CytoSorb® nessa população.

**Descritores:** Citocinas; Hemoperfusão; Mortalidade; Sepse; Choque séptico

**Registro PROSPERO:** CRD42021262219

### INTRODUÇÃO

A sepse é definida como uma disfunção orgânica com risco de morte causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção,<sup>(1)</sup> e seu estado mais grave, o choque séptico, representa uma condição altamente letal, que causa morbidade e mortalidade substanciais entre pacientes críticos.<sup>(2)</sup> A fisiopatologia da sepse é bastante complexa e envolve muitos fatores, como citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, padrões moleculares associados a patógenos (PMAPs), exotoxinas e endotoxinas bacterianas, micotoxinas, padrões moleculares associados a danos (PMADs) liberados por células lesadas e fatores específicos do hospedeiro, como complemento ativado e procalcitonina (PCT).<sup>(3)</sup> A inflamação pode levar a uma grave disfunção do sistema imunológico, desde a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) destrutiva e mal-adaptativa até a imunossupressão avançada, que pode ocasionar disfunção de vários órgãos do sistema e morte.<sup>(3,4)</sup>

Apesar do tratamento precoce e dos múltiplos esforços para reduzir a mortalidade na sepse e no choque séptico, como a Campanha de Sobrevivência à Sepse, que fornece diretrizes de tratamento,<sup>(5)</sup> a mortalidade ainda é alta – de aproximadamente de 20 a 40% na sepse grave e de 40 a 60% no choque séptico –,<sup>(1,6,7)</sup> sem variações significativas nesse número nos últimos anos. É por isso que foram descritas terapias

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 16 de agosto de 2022

Aceito em 18 de março de 2023

**Autor correspondente:**

Jiovany Jhan Carlos Saldaña Gastulo  
Universidad Científica del Sur  
Panamericana S 19, Villa El Salvador 15.067  
Lima, Peru  
E-mail: Jhancarlo1989@gmail.com

**Editor responsável:** Felipe Dal-Pizzol

**DOI:** 10.5935/2965-2774.20230289-pt



adjuvantes, como técnicas de purificação do sangue, incluindo a remoção extracorpórea de citocinas por hemoadsorção.<sup>(2,8-10)</sup>

Atualmente, existem várias técnicas de purificação do sangue, com resultados diferentes, como remoção de citocinas, diminuição de vasopressores e até mesmo diminuição da mortalidade. Essas técnicas incluem diálise de alto volume, membranas de alto corte, adsorção por plasma acoplado por filtração e filtros especiais de adsorção (como Oxiris, CytoSorb®, HA 330 e filtros de polimixina B).<sup>(8,11)</sup> As terapias de purificação do sangue têm sido usadas em diferentes cenários inflamatórios agudos, como sepse, cirurgia cardíaca e doenças autoimunes; no entanto, seu uso é controverso e, apesar de uma justificativa teórica, o uso de métodos de purificação do sangue ainda não pode ser recomendado para pacientes com sepse, devido à falta de evidências.<sup>(12)</sup>

O CytoSorb® é um cartucho composto de esferas de polímero de poliestireno-divinilbenzeno com cobertura de polivinilpirrolidona altamente porosa e biocompatível. Seu tamanho estimado é de 300 a 800µm, com área de superfície total de mais de 40.000m<sup>2</sup>. A eliminação de substâncias do sangue é baseada na captura de substâncias nos poros e na adsorção da superfície. A duração típica da terapia é de até 24 horas por sessão, diariamente, por 2 a 7 dias consecutivos.<sup>(8,13)</sup> A razão fisiológica para usar o CytoSorb® no cenário da sepse é restaurar uma resposta equilibrada de mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. Foi relatado que concentrações circulantes elevadas de várias citocinas, incluindo fator de necrose tumoral alfa e interleucina (IL)-1β, 6, 8 e 10, estão associadas à morbidade e à mortalidade em pacientes com sepse, de modo que sua remoção seria útil para o tratamento.<sup>(3,11)</sup>

Realizamos uma revisão sistemática e uma metanálise, com o objetivo de analisar o uso do CytoSorb® em termos de mortalidade, níveis de IL, uso de vasopressores e eventos adversos, em pacientes com sepse e choque séptico, uma vez que as evidências disponíveis ainda são controversas.

## MÉTODOS

Procedeu-se a uma revisão sistemática, de acordo com a declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA),<sup>(14)</sup> e desenvolveu-se um protocolo de pesquisa inscrito no banco de dados *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) (CRD42021262219).<sup>(15)</sup>

### Fontes de informação e estratégia de pesquisa

Realizamos uma pesquisa sistemática nos bancos de dados PubMed®, Embase e Cochrane Library. Foram

usados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) ou termos equivalentes. Foram incluídos artigos em inglês e espanhol. Uma estratégia de pesquisa preliminar foi criada para o MEDLINE®/PubMed®, e as demais pesquisas foram adaptadas a bancos de dados individuais (Tabela 1S - Material Suplementar). A pesquisa geral foi realizada desde sua concepção até novembro de 2022. Além disso, as referências bibliográficas dos artigos selecionados foram revisadas para identificar outras referências relevantes ao tópico. A estratégia de pesquisa do MEDLINE® foi desenvolvida da seguinte forma: (“CytoSorb”[tiab] OR “Cytokine adsor\*”[tiab]) AND (Sepsis [Mesh] OR Sepsis [tiab] OR sept\* [tiab]).

Para os bancos de dados Embase e Cochrane Library, a estratégia de busca foi desenvolvida com os termos “CytoSorb”, “Cytokine adsorption”, “hemoadsorption”, “Septic shock” e “Sepsis”.

### Seleção de estudos

Os estudos relevantes foram identificados por dois revisores, que os avaliaram de forma independente, usando os objetivos e a pergunta da pesquisa (PICO). Quando não se chegou a um acordo, um terceiro revisor, membro do grupo de pesquisadores, foi incluído e resolveu as discrepâncias. Os artigos selecionados em cada banco de dados foram exportados para o *software* Zotero, que eliminou as duplicatas.

Foram incluídos estudos que atendiam aos seguintes critérios: pacientes adultos com sepse ou choque séptico; estudos de ensaios clínicos randomizados (ECRs), estudos de coorte com pontuação de propensão (prospectivos ou retrospectivos) ou estudos com controle histórico; pacientes que receberam pelo menos uma terapia de hemoadsorção com CytoSorb®; e estudos que relataram a mortalidade em 28-30 dias, a necessidade do uso de vasopressores, os níveis de marcadores inflamatórios e os efeitos adversos do tratamento com CytoSorb®. Os critérios de exclusão foram: uso do CytoSorb® em outros contextos que não sepse e choque séptico (como pancreatite, cirurgia cardíaca, endocardite, transplante, trauma ou doença pelo coronavírus 2019 [COVID-19]); tipo de estudo ou publicação de relatos de casos ou cartas ao editor, resumos de conferências e estudos de antes e depois sem um grupo de comparação; estudos em neonatos ou pacientes pediátricos; e estudos que não relataram dados de mortalidade. Foi considerado apropriado incluir estudos não randomizados de intervenções (ENRIs), devido ao baixo número de ensaios clínicos encontrados de acordo com a pergunta da pesquisa.

### Extração de dados e avaliação do risco de viés

Utilizou-se uma folha de extração de dados padronizada. Dois revisores independentes extraíram os dados, e as

discordâncias foram resolvidas por discussão e consenso, caso não se chegasse a um acordo. Um terceiro revisor foi incluído para resolver discrepâncias.

As seguintes informações foram extraídas: nome do autor principal, ano de publicação, periódico de publicação, local do estudo, critérios de inclusão e exclusão, população de pacientes, tempo de início do uso da intervenção, dose de CytoSorb® utilizada, idade média, número de pacientes, taxa de mortalidade geral e mortalidade prevista para os grupos. Além disso, foram coletados dados sobre alterações pré e pós-tratamento em marcadores inflamatórios e níveis de vasopressores, se existentes.

A avaliação do risco de viés (ROB - *risk of bias*) foi realizada por dois autores. Usamos a ferramenta de ROB para os ECRs<sup>(16)</sup> e o programa *Review Manager 5.4* (Review Manager; The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Dinamarca). A ferramenta de avaliação *Risk of Bias in Non-Randomised Studies* (ROBINS-I)<sup>(17)</sup> foi usada para os estudos de coorte, conforme recomendado pela colaboração da Cochrane. É importante ressaltar que as avaliações de viés dos ROBINS-I foram feitas com base na comparação entre um determinado estudo e um ECR teórico com um desenho ideal para a questão do estudo, que representava o padrão para um “estudo de baixo risco” (Tabela 2 - Material Suplementar)

### Síntese e análise de dados

Os resultados foram analisados usando o método estatístico Mantel-Hansel e os modelos de efeitos aleatórios Der Simonian-Laird, em relação à alta heterogeneidade entre os estudos. Os estudos não eram equivalentes, diferiam no tempo de início, na duração do tratamento, no tipo de administração e na origem da sepse, entre outras características, o que poderia ter afetado os resultados; portanto, não foi possível presumir um tamanho de efeito comum. Os riscos relativos (RRs) para mortalidade geral, com intervalos de confiança de 95% (IC95%), foram calculados para os grupos de tratamento convencional e de tratamento com CytoSorb®. A síntese quantitativa não foi realizada quando apenas um estudo por resultado foi identificado ou os estudos apresentavam um tipo diferente de desenho, ou quando os estudos não relataram as estatísticas necessárias, que, nesse cenário, foram limitadas a uma descrição qualitativa.

Utilizou-se o programa *Review Manager 5.4* para a análise, e um valor de  $p < 0,05$  foi considerado para indicar significância estatística.

O viés de publicação não foi avaliado, devido ao número de estudos incluídos.

## RESULTADOS

### Resultados da pesquisa e características do estudo

Nossa estratégia de pesquisa identificou 443 citações, das quais 32 foram consideradas possivelmente qualificadas, com base nos títulos ou resumos, ou ambos, e foram obtidos os textos completos. Excluímos 26 artigos após a revisão do texto completo: 14 por não terem um grupo de comparação, 7 por terem um resultado diferente ou uma população mista, 3 por relatarem estudos em andamento, 1 por ser um tipo diferente de artigo e 1 por ser uma publicação secundária. Finalmente, 6 estudos foram incluídos (2 ECRs e 4 estudos de coorte), incluindo 413 pacientes.<sup>(9-11,18-20)</sup> A figura 1 mostra nosso fluxograma de seleção de estudos.

Os pacientes dos estudos incluídos tinham diferentes causas de sepse e choque séptico. Além disso, eles diferiam no modo, no horário de início e no número de sessões de tratamento com CytoSorb®. A tabela 1 resume as características dos estudos incluídos.

### Risco de viés nos estudos incluídos

Os ECRs apresentaram alto ROB; em nenhum deles foi possível cegar a intervenção para os avaliadores de resultados. Os estudos de coorte apresentaram risco moderado a grave. A avaliação do ROB é mostrada na figura 2.

### Efeito sobre a mortalidade em 28 a 30 dias

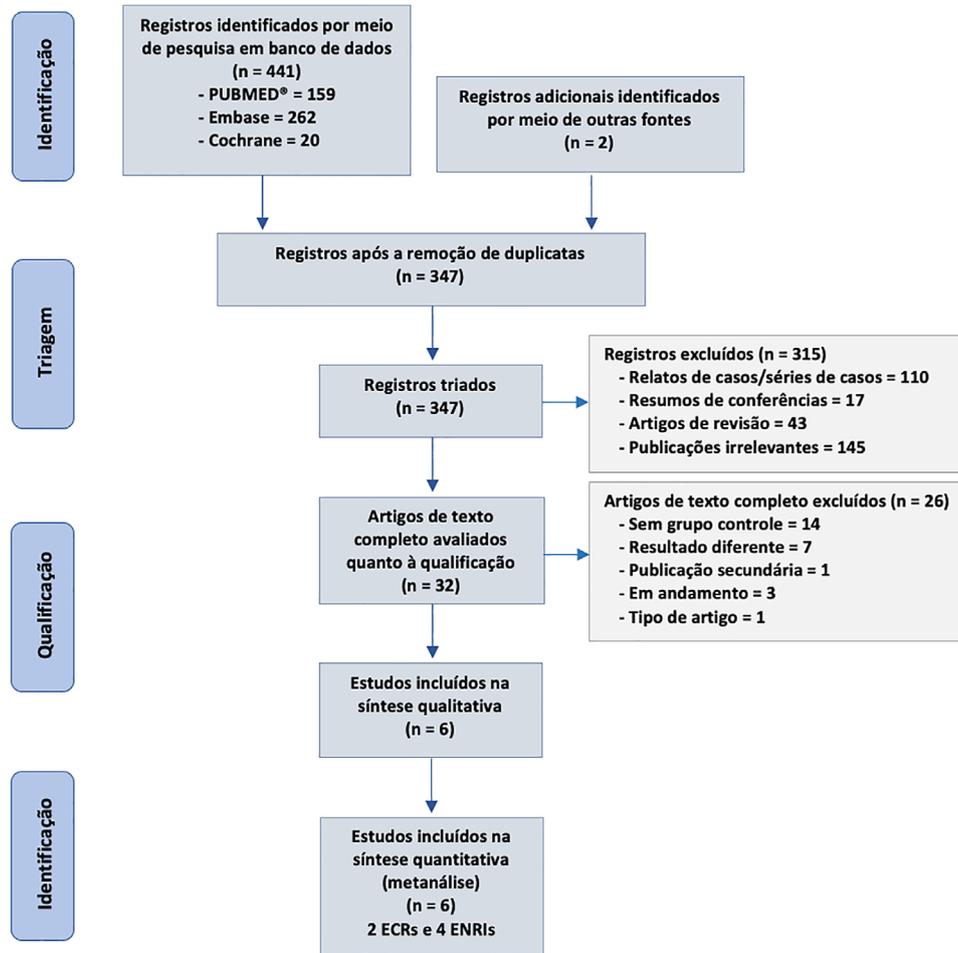
A mortalidade geral foi de 45% (42% no grupo de intervenção e 48% no grupo controle),<sup>(9-11,18-20)</sup> e apenas um estudo mostrou mortalidade superior a 70%.<sup>(9)</sup> Foi realizada uma revisão quantitativa, que não encontrou efeito significativo na mortalidade em 28-30 dias RR 0,98 [0,12 - 8,25] para o ECR e RR 0,74 [0,49 - 1,13] para o ENRI. Os resultados são mostrados na figura 3, e um resumo dos achados é mostrado na figura 4.

### Efeito sobre o uso de vasopressores

Dois estudos, um ECR<sup>(10)</sup> e um estudo de coorte,<sup>(18)</sup> relataram o uso de vasopressores como desfecho; ambos relataram redução significativa nos níveis de vasopressores no grupo intervenção; no entanto, essa redução também foi mostrada no grupo controle (Tabela 2).

### Efeito sobre os níveis de marcadores inflamatórios

Apenas um estudo relatou redução de 5 a 18% nos níveis de IL-6;<sup>(20)</sup> entretanto, não foi encontrada significância estatística.



**Figura 1** - Fluxograma da seleção de estudos.

ECR - estudo controlado randomizado; ENRI - estudo não randomizado de intervenção.

**Tabela 1** - Características dos estudos incluídos

Estudo/país	Desenho do estudo	População específica	Grupo controle	Momento do primeiro início de CytoSorb®	Duração do tratamento com CytoSorb®	Mortalidade no grupo CytoSorb® (%)
Schittek et al., <sup>(9)</sup> Alemanha	Grupo controle retrospectivo e grupo intervenção prospectivo	Pacientes em choque séptico grave com lesão renal aguda associada à sepse	Controles retrospectivos com choque séptico (aumento da dose de noradrenalina acima de 20µg/minuto) com lesão renal aguda associada à sepse em CVVHDF	Sem informações	Sem informações gerais. Sobreviventes, foi utilizado aproximadamente um cartucho por paciente como mediana (IQ 1 - 2) durante 35,5 horas (17 - 47)	76,70
Hawchar et al., <sup>(10)</sup> Hungria	ECR	Choque séptico	Pacientes com choque séptico de origem médica, em ventilação mecânica, norepinefrina > 10µg/minuto, procalcitonina > 3ng/mL sem necessidade de terapia de substituição renal	Iniciado dentro de 24 horas após a internação na UTI	24 horas	0
Rugg et al., <sup>(11)</sup> Áustria	Estudo retrospectivo ponderado por escore de propensão	Sepse primária ou secundária	Foram aplicados escore de propensão generalizado e método de correspondência de distância de Mahalanobis (correspondência "genética")	O início do tratamento com CytoSorb® variou de 0,5 a 719 horas após a admissão à UTI, mas a maioria dos pacientes recebeu tratamento nos primeiros dias	1 - 6 x 24 horas sem interrupção	21,40

Continua...

...continuação

Estudo/país	Desenho do estudo	População específica	Grupo controle	Momento do primeiro início de CytoSorb®	Duração do tratamento com CytoSorb®	Mortalidade no grupo CytoSorb® (%)
Akil et al., <sup>(18)</sup> Alemanha	Estudo de coorte histórica controle	Sepse pneumogênica e ECMO	Coorte histórica. Foram considerados qualificados pacientes com choque séptico pneumogênico acompanhados de insuficiência respiratória aguda, monitoramento hemodinâmico invasivo e demanda de norepinefrina de 0,3µg/minuto; concentrações elevadas de lactato de 2,0mmol/L; e nível sérico de procalcitonina de 1ng/mL	Dentro de 6 horas após a admissão em nossa UTI	Mínimo 2 x 24 horas sem interrupção	0
Brouwer et al., <sup>(19)</sup> Países Baixos	Estudo retrospectivo ponderado por escore de propensão	Choque séptico	Pacientes com choque séptico tratados com TSRC sem CytoSorb®. Foi aplicado um peso de tratamento de probabilidade inversa estabilizada	0 CytoSorb® foi iniciado a critério do médico assistente da terapia intensiva	24 horas, duração média de 2,34 ± 0,16 dias	52,20
Schädler et al., <sup>(20)</sup> Alemanha	ECR	Sepse grave ou choque séptico dentro de 72 horas de SDRA ou lesão pulmonar aguda	Pacientes ventilados mecanicamente com sepsis grave ou choque séptico no contexto de lesão pulmonar aguda ou síndrome do desconforto respiratório agudo estabelecido nas últimas 72 horas	Inclusão dentro de 72 horas do diagnóstico de sepsis com SDRA/LPA	Máximo 7 x 6 horas com 24 horas de intervalo	36

CVVHDF - hemodiafiltração venovenosa contínua; IQ - intervalo interquartil; ECR - ensaio clínico randomizado; UTI - unidade de terapia intensiva; ECMO - oxigenação por membrana extracorpórea; TSRC - terapia de substituição renal contínua; SDRA - síndrome do desconforto respiratório agudo; LPA - lesão pulmonar aguda.

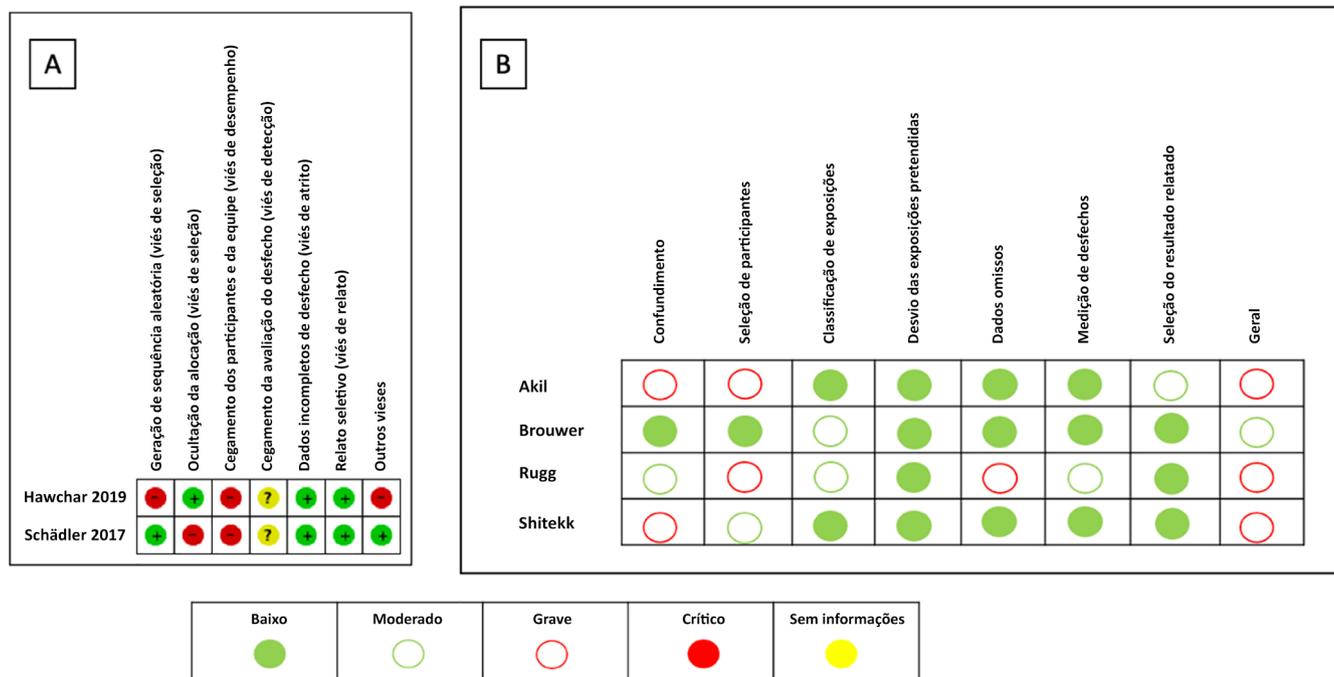
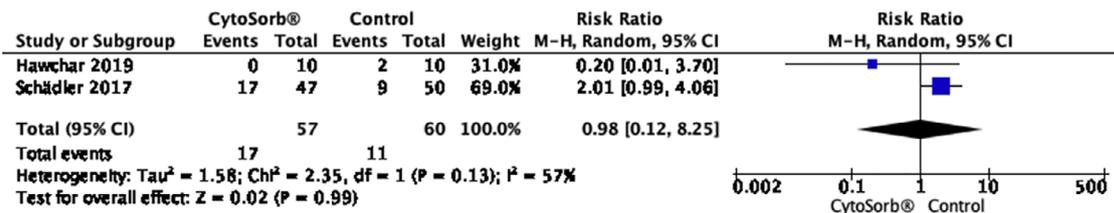


Figura 2 - Avaliação do risco de viés dos estudos qualificados. (A) Estudo controlado randomizado; (B) estudos não randomizados de intervenção.

Dois estudos, um ECR<sup>(10)</sup> e um estudo de coorte,<sup>(18)</sup> relataram resultados para a proteína C-reativa (PCR). No ECR, os níveis de PCR não apresentaram diferença

significativa; no entanto, no outro estudo, foi encontrada diferença significativa no grupo CytoSorb®. Esses resultados são mostrados na tabela 2.

A. Randomized control trial



B. Non Randomized Studies of Interventions

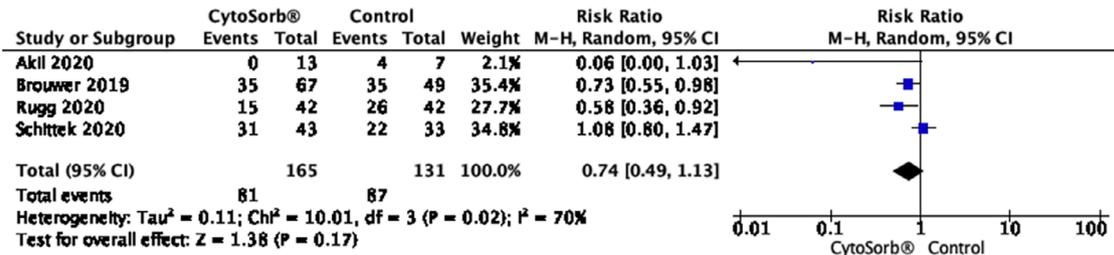


Figura 3 - Gráfico de floresta do efeito do CytoSorb® na mortalidade em 28 a 30 dias. (A) Estudo controlado randomizado; (B) Estudos não randomizados de intervenção. IC95% - intervalo de confiança de 95%.

CytoSorb® comparado a placebo para sepse e choque séptico					
<b>Paciente ou população:</b> Sepse e choque séptico					
<b>Cenário:</b> Unidades de terapia intensiva na Alemanha, Hungria, Holanda e Áustria					
<b>Intervenção:</b> CytoSorb®					
<b>Comparação:</b> Terapia convencional					
Desfechos	Participantes em estudos (n) Seguimento	Certeza da evidência (GRADE)	Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos previstos	
				Risco com placebo	Diferença de risco com CytoSorb®
Mortalidade - ECR	117 (2 ECRs)	⊕○○○ Muito baixa*†‡	<b>RR 0,98</b> (0,12 a 8,25)	183 por 1.000	<b>4 a menos por 1.000</b> (161 a menos a 1.329 a mais)
Mortalidade - estudos observacionais	296 (4 estudos observacionais)	⊕○○○ Muito baixa§¶	<b>RR 0,74</b> (0,49 a 1,13)	664 por 1.000	<b>173 a menos por 1.000</b> (339 a menos a 86 a mais)
O risco no grupo de intervenção e seu IC95% são baseados no risco assumido no grupo de comparação e no efeito relativo da intervenção (e seu IC95%).					
<b>Graus de evidência do Grupo de Trabalho GRADE</b>					
<b>Certeza alta:</b> estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro está próximo ao da estimativa do efeito					
<b>Certeza moderada:</b> estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente					
<b>Certeza baixa:</b> nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito					
<b>Certeza muito baixa:</b> temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: é provável que o efeito real seja substancialmente diferente da estimativa do efeito					

Figura 4 - Resumo dos achados da comparação principal.

\* Decidiu-se diminuir dois níveis, devido ao alto risco de viés; † decidiu-se diminuir um nível, devido aos diferentes resultados; ‡ decidiu-se diminuir dois níveis, devido ao amplo intervalo de confiança; § decidiu-se diminuir dois níveis, devido aos diferentes resultados; ¶ decidiu-se diminuir dois níveis, devido ao amplo intervalo de confiança. GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; IC95% - intervalo de confiança de 95%; ECR - estudo controlado randomizado; RR - razão de risco.

**Tabela 2** - Efeito do CytoSorb® nos desfechos secundários

Grupo controle			Grupo CytoSorb®			
<b>Níveis de norepinefrina (ug/kg/min)</b>						
Estudo	NE T0	NE 48 horas	Valor de p	NE T0	NE 48 horas	Valor de p
Hawchar et al. <sup>(10)</sup>	0,43 [0,19 - 0,64]	0,25 [0,08 - 0,65]	NR	0,54 [0,20 - 1,22]	0,16 [0,07 - 0,48]	0,016
Akil et al. <sup>(18)</sup>	0,83 ± 0,16	0,38 ± 0,11	0,05	0,603 ± 0,08	0,009 ± 0,005	0,0001
<b>Níveis de proteína C-reativa (mg/L)</b>						
Estudo	PCR T0	PCR 48 horas	Valor de p	PCR T0	PCR 48 horas	Valor de p
Hawchar et al. <sup>(10)</sup>	307,4 ± 116,7	189,9 ± 48,5	NS	238,1 ± 95,5	169,54 ± 86,4	NS
Akil et al. <sup>(18)</sup>	27,2 ± 2,9	22,6 ± 3,1	0,31	35 ± 5	12 ± 3	0,002
<b>Níveis de procalcitonina (ng/mL)</b>						
Estudo	PCT T0	PCT 48 horas	Valor de p	PCT T0	PCT 48 horas	Valor de p
Hawchar et al. <sup>(10)</sup>	13,2 [7,6 - 47,8]	9,2 [3,8 - 44,2]	NR	20,6 [6,5 - 144,5]	5,6 [1,9 - 54,4]	0,004
Akil et al. <sup>(18)</sup>	13,14 ± 9,7	8,14 ± 5,9	0,68	15,6 ± 5,4	2,71 ± 1,5	0,03
<b>Mortalidade prevista versus observada</b>						
Estudo	Mortalidade observada	Mortalidade prevista	Valor de p	Mortalidade observada	Mortalidade prevista	Valor de p
Brouwer et al. <sup>(19)</sup>	51%	67,9%	0,035	47,8%	74,5%	< 0,001
Rugg et al. <sup>(11)</sup>	47,6%	65,7%	NR	21,4%	85,7%	NR

NE - norepinefrina; PCR - proteína C-reativa; PCT - procalcitonina.

Em relação aos níveis de PCT, dois estudos, um ECR<sup>(10)</sup> e um estudo de coorte,<sup>(18)</sup> relataram redução significativa nos níveis de PCT em comparação ao nível basal; no entanto, essa redução significativa não foi encontrada no grupo controle. Esses resultados são mostrados na tabela 2.

### Efeito na mortalidade prevista versus observada

Dois estudos do tipo ENRI<sup>(11,19)</sup> relataram redução na mortalidade observada em relação à mortalidade prevista. Brouwer et al.<sup>(19)</sup> 75% versus 52,2%, e Rugg et al.<sup>(11)</sup> 85,1% versus 21,4%. Em ambos os estudos, a mortalidade prevista foi calculada pelo escore *Sequential Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA); no entanto, também foi encontrado redução na mortalidade prevista versus observada no grupo controle. A tabela 2 resume os resultados.

### Efeito da duração da internação na unidade de terapia intensiva

Cinco estudos relataram o efeito sobre a duração da internação na unidade de terapia intensiva (UTI);<sup>(9-11,18,19)</sup> no entanto, apenas dois deles<sup>(10,18)</sup> (um ECR e um ENRI) relataram desvio-padrão, portanto, não foi realizada síntese quantitativa. Apenas um ENRI<sup>(18)</sup> encontrou diferenças significativas que favoreceram o uso do CytoSorb®.

### Efeito sobre eventos adversos

Três estudos relataram eventos adversos,<sup>(10,18,20)</sup> dois não relataram efeitos adversos,<sup>(10,18)</sup> e um relatou um evento adverso

grave,<sup>(20)</sup> ou seja, houve uma diminuição na contagem de plaquetas, que foi identificada como provavelmente relacionada ao uso do CytoSorb®. Nesse mesmo estudo, foram relatadas três interrupções de tratamento em três pacientes durante o estudo, devido a eventos adversos provavelmente relacionados à terapia.

## DISCUSSÃO

Até onde sabemos, esta é a primeira metanálise que avalia o uso do CytoSorb®, um dispositivo de hemadsorção, no cenário de sepse e choque séptico, incluindo ensaios clínicos e estudos de coorte. Nosso estudo não demonstrou benefício no uso do CytoSorb® na mortalidade; no entanto, deve-se observar que os estudos eram heterogêneos; a evidência para os ECRs era de alto ROB; e, para os ENRIs, o ROB era de moderado a grave. Portanto, pesquisas futuras, de maior qualidade, poderiam mudar ou modificar a direção do efeito.

Encontrou-se heterogeneidade moderada nos ECRs (I2 = 57%) e alta heterogeneidade entre os ENRIs (I2 = 70%), o que pode ser explicado pelas diferentes etiologias da sepse, pela gravidade da doença, pelos diferentes tipos de intervenções, como ECMO ou terapia de substituição renal contínua (TSRC), e pelo modo de uso da terapia. Essa heterogeneidade dificulta a interpretação de uma metanálise desses estudos.

Dois metanálises anteriores avaliaram o uso de purificação sanguínea extracorpórea na sepse;<sup>(21,22)</sup> ao contrário do nosso estudo, elas não se concentraram no uso da hemadsorção com CytoSorb® e não incluíram estudos de coorte; no entanto, incluíram o mesmo ECR,<sup>(10,20)</sup> encontrando resultados

semelhantes. Há uma metanálise publicada recentemente que avaliou o uso do CytoSorb® em pacientes graves. Esse estudo encontrou evidências de baixa qualidade, mostrando que o uso de CytoSorb® pode aumentar a mortalidade; no entanto, não encontrou diferenças nos eventos adversos.<sup>(23)</sup>

Houve redução significativa no uso de vasopressores em dois estudos,<sup>(10,18)</sup> mas não realizamos síntese quantitativa, porque eles eram de um tipo diferente. Esses achados são consistentes com vários estudos quase experimentais de antes e depois que indicaram que o uso da terapia com CytoSorb® resultou em doses reduzidas de vasopressores, estabilização hemodinâmica e melhora nos parâmetros metabólicos.<sup>(2,24-27)</sup> Alguns estudos relataram que o uso precoce (nas primeiras 24 a 48 horas), o volume de sangue filtrado e a duração prolongada da terapia com CytoSorb® foram associados a uma menor mortalidade.<sup>(2,20,26,28-30)</sup> Infelizmente, nem todos os estudos relataram essas variáveis.

Com relação aos níveis de marcadores inflamatórios, foi relatado que o CytoSorb® é eficaz *in vitro* para a eliminação de citocinas inflamatórias e pró-inflamatórias, bem como para a diminuição dos níveis de PCR e PCT,<sup>(3,31)</sup> e que os níveis de citocinas estão correlacionados com a gravidade da doença e a mortalidade.<sup>(32,33)</sup> Nesta revisão, apenas um estudo relatou redução não significativa na IL-6,<sup>(20)</sup> e dois estudos relataram redução nos níveis de PCR e PCT.<sup>(10,18)</sup> Esses achados coincidem com estudos de antes e depois, não incluídos nesta revisão, em que o CytoSorb® demonstrou reduzir os níveis de marcadores inflamatórios.<sup>(26,27,34,35)</sup>

A mortalidade prevista com base no SOFA foi calculada em dois estudos. Infelizmente, esses achados não puderam ser submetidos a uma metanálise, devido à falta de dados em um dos estudos.<sup>(11)</sup> Uma redução entre a mortalidade observada *versus* a prevista foi encontrada em ambos os estudos. Esses achados são semelhantes aos relatados em outros estudos não incluídos.<sup>(30,36)</sup>

O CytoSorb® é considerado um dispositivo biocompatível e hemocompatível,<sup>(37)</sup> e estudos em cirurgia cardíaca e sepse sugerem que o CytoSorb® não induz coagulopatia, hemólise ou efeitos colaterais clinicamente relevantes,<sup>(26,38,39)</sup> o que parece coincidir com os achados da presente revisão, em que foi relatado apenas um evento adverso grave relacionado à terapia. No entanto, vale a pena mencionar que o uso do CytoSorb® no cenário da sepse é geralmente mais longo, e o CytoSorb® pode influenciar a eliminação ou a diminuição das concentrações séricas de alguns medicamentos. Na maioria das vezes, a aplicação do CytoSorb® exige a realização de intervenções, incluindo oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e TSR. Portanto, como em outros estudos, suspeitamos de que os efeitos adversos foram subnotificados e não foram avaliados sistematicamente.<sup>(23)</sup>

Uma limitação importante é que a metanálise foi realizada apenas para o desfecho principal, não a realizamos para desfechos secundários, devido ao pequeno número de estudos encontrados ou à falta de dados. Os estudos tinham ROB de moderado a alto, principalmente devido à confusão e ao viés de seleção dos participantes do estudo. Deve-se observar que o número de estudos que avaliam o uso do CytoSorb® na sepse e no choque séptico é limitado.

Nossa revisão tem outras limitações. Primeiro, não incluímos estudos não publicados, não realizamos uma pesquisa na literatura cinzenta, nem incluímos resumos de conferências ou artigos não originais. Em segundo lugar, não foram incluídos estudos sem grupo controle, pois nosso objetivo principal era avaliar a mortalidade. Terceiro, o horário de início, a duração da terapia, o volume de sangue filtrado e o número de cartuchos usados eram diferentes ou não estavam descritos em alguns estudos, o que poderia ter afetado os resultados. Em quarto lugar, apenas um estudo não utilizou TSR, e dois deles a utilizaram de acordo com as necessidades do paciente, pois é sabido que a insuficiência renal aguda pode amplificar a cascata séptica induzida por endotoxinas, portanto, o uso da TSR poderia ter afetado o resultado. Em quinto lugar, nosso estudo se concentrou apenas na mortalidade de curto prazo.

## CONCLUSÃO

Nosso estudo encontrou evidências de certeza muito baixa que não mostram benefício no uso do CytoSorb® em termos de mortalidade em 28 a 30 dias. Não podemos recomendar o uso do CytoSorb® em pacientes com sepse ou choque séptico fora dos estudos clínicos. São necessários mais estudos randomizados de alta qualidade com um braço de intervenção comum para avaliar a influência do CytoSorb® nessa população.

## Contribuições dos autores

JJC Saldaña-Gastulo e MR Llamas-Barbarán escreveram o primeiro rascunho do manuscrito e pesquisaram a literatura; JJC Saldaña-Gastulo e LG Coronel-Chucos extraíram e analisaram os dados e finalizaram o manuscrito; Y Hurtado-Roca revisou o manuscrito, supervisionou o trabalho e extraiu os dados. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

## REFERÊNCIAS

1. 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;315(8):801-10.

2. Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, Drüner M. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care*. 2017;21(1):74.
3. Gruda MC, Rugeberg KG, O'Sullivan P, Guliasvili T, Scheirer AR, Golobish TD, et al. Broad adsorption of sepsis-related PAMP and DAMP molecules, mycotoxins, and cytokines from whole blood using CytoSorb® sorbent porous polymer beads. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191676.
4. Ito T. PAMPs and DAMPs as triggers for DIC. *J Intensive Care*. 2014;2(1):67.
5. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49(11):e1063-143.
6. Tian HC, Zhou JF, Weng L, Hu XY, Peng JM, Wang CY, Jiang W, Du XP, Xi XM, An YZ, Duan ML, Du B; for China Critical Care Clinical Trials Group (CCCCTG). Epidemiology of Sepsis-3 in a sub-district of Beijing: secondary analysis of a population-based database. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(17):2039-45.
7. Chiu C, Legrand M. Epidemiology of sepsis and septic shock. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2021;34(2):71-6.
8. Ankawi G, Xie Y, Yang B, Xie Y, Xie P, Ronco C. What have we learned about the use of Cytosorb adsorption columns? *Blood Purif*. 2019;48(3):196-202.
9. Schittek GA, Zoidl P, Eichinger M, Orlob S, Simonis H, Rief M, et al. Adsorption therapy in critically ill with septic shock and acute kidney injury: a retrospective and prospective cohort study. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):154.
10. Hawchar F, László I, Öveges N, Trásy D, Ondrik Z, Molnar Z. Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: a proof of concept randomized, controlled pilot study. *J Crit Care*. 2019;49:172-8.
11. Rugg C, Klose R, Hornung R, Innerhofer N, Bachler M, Schmid S, et al. Hemoadsorption with CytoSorb in septic shock reduces catecholamine requirements and in-hospital mortality: a single-center retrospective 'Genetic' Matched Analysis. *Biomedicines*. 2020;8(12):539.
12. Seeliger B, Stahl K, David S. [Extracorporeal techniques for blood purification in sepsis: an update]. *Internist (Berl)*. 2020;61(10):1010-6. German.
13. Houschyar KS, Pyles MN, Rein S, Nietzsche I, Duscher D, Maan ZN, et al. Continuous hemoadsorption with a cytokine adsorber during sepsis - a review of the literature. *Int J Artif Organs*. 2017;40(5):205-11.
14. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;350:g7647.
15. Schiavo JH. PROSPERO: An International Register of Systematic Review Protocols. *Med Ref Serv Q*. 2019;38(2):171-80.
16. Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
17. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
18. Akil A, Ziegeler S, Reichelt J, Rehers S, Abdalla O, Semik M, et al. Combined use of CytoSorb and ECMO in patients with severe pneumogenic sepsis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;69(3):246-51.
19. Brouwer WP, Duran S, Kuijper M, Ince C. Hemoadsorption with CytoSorb shows a decreased observed versus expected 28-day all-cause mortality in ICU patients with septic shock: a propensity-score-weighted retrospective study. *Crit Care*. 2019;23(1):317.
20. Schädler D, Pausch C, Heise D, Meier-Hellmann A, Brederlau J, Weiler N, et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2017;12(10):e0187015.
21. Putzu A, Schorer R, Lopez-Delgado JC, Cassina T, Landoni G. Blood purification and mortality in sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology*. 2019;131(3):580-93.
22. Snow TAC, Littlewood S, Corredor C, Singer M, Arulkumaran N. Effect of extracorporeal blood purification on mortality in sepsis: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Blood Purif*. 2021;50(4-5):462-72.
23. Heymann M, Schorer R, Putzu A. Mortality and adverse events of hemoadsorption with CytoSorb® in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2022;66(9):1037-50.
24. Calabrò MG, Febres D, Recca G, Lembo R, Fominskiy E, Scandroglio AM, et al. Blood purification with CytoSorb in critically ill patients: single-center preliminary experience. *Artif Organs*. 2019;43(2):189-94.
25. Friesecke S, Stecher SS, Gross S, Felix SB, Nierhaus A. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study. *J Artif Organs*. 2017;20(3):252-9.
26. Mehta Y, Mehta C, Kumar A, George JV, Gupta A, Nanda S, et al. Experience with hemoadsorption (CytoSorb®) in the management of septic shock patients. *World J Crit Care Med*. 2020;9(1):1-12.
27. Hakemi MS, Nassiri AA, Nobakht A, Mardani M, Darazam IA, Parsa M, et al. Benefit of hemoadsorption therapy in patients suffering sepsis-associated acute kidney injury: a case series. *Blood Purif*. 2022;51(10):823-30.
28. Kogelmann K, Hübner T, Schwameis F, Drüner M, Scheller M, Jarczak D. First Evaluation of a new dynamic scoring system intended to support prescription of adjuvant CytoSorb hemoadsorption therapy in patients with septic shock. *J Clin Med*. 2021;10(13):2939.
29. Berlot G, Samola V, Barbaresco I, Tomasini A, di Maso V, Bianco F, et al. Effects of the timing and intensity of treatment on septic shock patients treated with CytoSorb®: clinical experience. *Int J Artif Organs*. 2022;45(3):249-53.
30. Schultz P, Schwier E, Eickmeyer C, Henzler D, Köhler T. High-dose CytoSorb hemoadsorption is associated with improved survival in patients with septic shock: a retrospective cohort study. *J Crit Care*. 2021;64:184-92.
31. Malard B, Lambert C, Kellum JA. In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices. *Intensive Care Med Exp*. 2018;6(1):12.
32. Murugan R, Wen X, Shah N, Lee M, Kong L, Pike F, Keener C, Unruh M, Finkel K, Vijayan A, Palevsky PM, Paganini E, Carter M, Elder M, Kellum JA; Biological Markers for Recovery of Kidney (BioMaRK) Study Investigators. Plasma inflammatory and apoptosis markers are associated with dialysis dependence and death among critically ill patients receiving renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(10):1854-64.
33. Frencken JF, van Vught LA, Peelen LM, Ong DS, Klein Klouwenberg PM, Horn J, Bonten MJ, van der Poll T, Cremer OL; MARS Consortium. An unbalanced inflammatory cytokine response is not associated with mortality following sepsis: a prospective cohort study. *Crit Care Med*. 2017;45(5):e493-9.
34. Kaya Uğur B, Çiçek H, Kul S, Mete Ö, Yılmaz M. Effect of a novel extracorporeal cytokine apheresis method on endocan, copeptin and interleukin-6 levels in sepsis: an observational prospective study. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(6):102919.
35. Singh YP, Chhabra SC, Lashkari K, Taneja A, Garg A, Chandra A, et al. Hemoadsorption by extracorporeal cytokine adsorption therapy (CytoSorb®) in the management of septic shock: a retrospective observational study. *Int J Artif Organs*. 2020;43(6):372-8.
36. Paul R, Sathe P, Kumar S, Prasad S, Aleem M, Sakhalvalkar P. Multicentered prospective investigator initiated study to evaluate the clinical outcomes with extracorporeal cytokine adsorption device (CytoSorb®) in patients with sepsis and septic shock. *World J Crit Care Med*. 2021;10(1):22-34.
37. Köhler T, Schwier E, Praxenthaler J, Kirchner C, Henzler D, Eickmeyer C. Therapeutic modulation of the host defense by hemoadsorption with CytoSorb®—Basics, indications and perspectives—A scoping review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12786.
38. Träger K, Skrabal C, Fischer G, Datzmann T, Schroeder J, Fritzler D, et al. Hemoadsorption treatment of patients with acute infective endocarditis during surgery with cardiopulmonary bypass - a case series. *Int J Artif Organs*. 2017;40(5):240-9.
39. Wisgrill L, Lamm C, Hell L, Thaler J, Berger A, Weiss R, et al. Influence of hemoadsorption during cardiopulmonary bypass on blood vesicle count and function. *J Transl Med*. 2020;18(1):202.