

JOSÉ ROBERTO FIORETTO

PROCALCITONINA E INTERLEUCINA-6 EM CRIANÇAS COM
DIAGNÓSTICO DE SEPSE E CHOQUE SÉPTICO

**Tese apresentada a Faculdade de
Medicina de Botucatu, Universidade
Estadual Paulista-UNESP, para
obtenção do título de Livre Docente
em Medicina Intensiva Pediátrica.**

Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

- 2006 -

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Fioretto, José Roberto.

Procalcitonina e interleucina-6 em crianças com diagnóstico clínico de sepse ou choque séptico / José Roberto Fioretto. – 2006.

Tese (livre-docência) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2006

Assunto CAPES: 40101088

1. Crianças - Tratamento intensivo 2. Septicemia nas crianças 3. Choque Séptico - Diagnóstico

CDD 618.920028

Palavras chave: Choque séptico; Crianças; Interleucina-6; Procalcitonina; Sepsis

Estudo realizado na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica e Centro de Pesquisa Clínica e Experimental do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Este trabalho teve apoio financeiro da FAPESP,
processo número 2004/03776-0

“Confia ao Senhor as tuas obras, e teus pensamentos serão estabelecidos”

Provérbios 16:3

Dedico este trabalho a **Deus**, cuja luz nos ilumina incessantemente,
sempre sob a intercessão maternal de **Nossa Senhora**

AGRADECIMENTOS

Agradeço e ofereço este trabalho,

- Aos meus pais, **Rosa e Benedicto**, pelo constante apoio, pelo exemplo de vida e pelas incansáveis demonstrações de incentivo, carinho e amor.

Agradeço a todos que contribuíram para a realização deste trabalho, em particular:

- A equipe da UTI-Pediátrica, especialmente aos professores: **Rossano C. Bonatto**, amigo de longa data, sempre a meu lado abrindo espaço para meu crescimento e **Mário F. Carpi**, grande amigo e grande intensivista, pelo incentivo e auxílio em todas as etapas deste concurso, e aos médicos diaristas: **Sandra M.Q. Ricchetti**, profissional correta e companheira sempre presente e **Marcos A. de Moraes**, “meu orientado”, pelas constantes palavras de apoio.
- A todos os R3 da Disciplina de Medicina Intensiva Pediátrica, sem os quais nossa evolução acadêmica e profissional não teria sido possível.
- A meus professores orientadores: **Giesela Fleischer Ferrari** (período probatório); **Paulo José Ferreira Tucci** (mestrado) e **Beatriz Bojikian Matsubara** (doutorado), pelos ensinamentos e apoio.
- A todos os docentes do Departamento de Pediatria que procuraram nos incentivar.
- A **Profa. Dra. Ana Lúcia dos Anjos Ferreira**, do Departamento de Clínica Médica, por abrir caminhos e pela ajuda em todas as fases do trabalho.
- Aos funcionários do Centro de Pesquisa Clínica e Experimental do Departamento de Pediatria, especialmente, a **Dra. Cilmey Suemi Kurokawa** pela enorme disponibilidade.
- Ao **Prof. Titular Carlos R. Padovani**, do Departamento de Bioestatística-Instituto de Biociências do Campus de Botucatu, pelo auxílio nas análises estatísticas.
- A **André e Jaqueline Alvarenga**, grandes e fraternais amigos, pelos conselhos, carinho e paciência, nesta e em outras empreitadas.
- Ao pessoal da secretaria do Departamento de Pediatria: **Maria do Carmo; Fabiano; Adriana; Paulo e Marcelo**, pessoas de meu convívio diário, pelo apoio constante.
- Agradecimento especial (*in memoriam*) aos professores **Pádua, Flávio e Kfour**, incentivadores desde o início de minha carreira.

ÍNDICE

1. Introdução	02
2. Objetivos	11
3. Pacientes e Métodos	13
3.1 Pacientes, definições e monitorização	13
3.2 Critérios de exclusão	16
3.3 Análises laboratoriais	16
3.3.1 Coleta de sangue e separação do plasma	16
3.3.2 Método de dosagem de Interleucina-6	17
3.3.3 Método de dosagem de Procalcitonina	18
3.4 Análise estatística	19
4. Resultados	22
4.1 Inclusão e exclusão dos pacientes	22
4.2 Comparação dos grupos – Características gerais	23
4.3 Mediadores bioquímicos	25
4.3.1 Interleucina-6.....	25
4.3.2 Procalcitonina	30
4.3.3 Relação entre os mediadores e o escore de gravidade	35
5. Discussão	38
5.1 Métodos de dosagem de Interleucina-6 e Procalcitonina.....	39
5.2 Características dos pacientes	40
5.3 Interleucina-6	41
5.4 Procalcitonina	45
5.5 Procalcitonina versus Interleucina-6	49
5.6 Limitações e implicações do estudo	50

6. Conclusões	52
7. Resumo	54
8. Summary	59
9. Referências bibliográficas	63
10. Apêndice	75

1 – Introdução

A sepse continua sendo um dos maiores desafios para a medicina intensiva. Apesar de recentes avanços no entendimento de sua fisiopatologia e da aplicação de novos recursos de tratamento, a incidência dos quadros sépticos está aumentando e a taxa de mortalidade permanece elevada (ANGUS & WAX 2001; FIORETTO 2003; SHARMA & KUMAR 2003; TETTA et al., 2003; RIVERS et al., 2005).

O termo sepse, originalmente, significa “putrefação”, isto é, decomposição de material orgânico induzido por bactéria ou fungo (MARIK 2002). Atualmente, sepse é reconhecida como uma síndrome clínica heterogênea, tipicamente associada à resposta sistêmica do organismo frente a um agente infeccioso, quer este seja bactéria, vírus, fungo ou parasita.

A definição clínica de sepse e dos quadros correlatos tem motivado intensas pesquisas. Em 1989, BONE et al. descreveram a “síndrome séptica” para codificar grupos de pacientes que mostravam evidência de resposta sistêmica a infecção, mas que não demonstravam, uniformemente, sinais clássicos de infecção. A constelação de sinais e sintomas descritos incluiu aumento da temperatura corporal, taquicardia, taquipnéia, anormalidade na contagem de células brancas do sangue periférico e evidência de disfunção orgânica.

Posteriormente, em 1992, uma conferência de consenso formal foi publicada pelos membros do *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine* para definir a resposta sistêmica a infecção. O produto do trabalho deste consenso foi a codificação de novas e antigas definições relativas à infecção sistêmica, para a população de adultos. Surgiu, então, o conceito de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS), o qual

descreve a resposta orgânica comum a grande variedade de insultos, infecciosos ou não, como trauma, queimadura, pancreatite, etc. A SRIS foi caracterizada pela presença de duas ou mais das seguintes manifestações clínicas: temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$; taquicardia (frequência cardíaca maior do que 90 bpm); taquipnéia (frequência respiratória maior do que 20 rpm) e alteração na contagem de glóbulos brancos (> 12.000 cels/ mm^3 ou presença de mais de 10% de células jovens). Foi estabelecido que sepse é a SRIS causada por infecção documentada ou suspeitada clinicamente.

Desde sua publicação, estes critérios foram muito difíceis de serem transpostos para crianças, pois utilizavam parâmetros específicos de adultos. Assim, para tornar a definição de sepse e dos quadros correlatos mais aplicável para a pediatria, alguns autores propuseram modificações nos critérios originais de SRIS, incluindo valores normais de acordo com a idade para frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial (PA) e contagem de células brancas periféricas (HAYDEN 1994).

A aplicação dos critérios estabelecidos pela conferência de consenso de 1992 também encontrou resistências entre os intensivistas de adultos, pois logo depois de sua publicação, os critérios adotados para definição de SRIS foram considerados muito amplos e não específicos. Havia preocupação de que um grande número de pacientes gravemente enfermos, adultos ou crianças, manifestasse SRIS sem infecção, de forma que indivíduos sem sepse poderiam ser diagnosticados e tratados como estando sépticos, considerando-se os critérios diagnósticos de SRIS adotados pelo consenso. Em editorial clássico publicado em 1997, VINCENT criticou a legitimação do conceito de SRIS por sensibilidade excessiva, falta de conexão com a fisiopatologia, falta de especificidade e por não serem claros os benefícios no cuidado de pacientes e na melhoria de pesquisas na área.

Assim é que, em 2001, uma nova conferência de consenso foi conduzida pelas sociedades de medicina intensiva dos Estados Unidos e da Europa para rever estas definições (LEVY et al., 2003). Este novo consenso reafirmou a importância do diagnóstico precoce de sepse, utilizando critérios clínicos e laboratoriais, visto que a efetividade de novas estratégias de tratamento está diretamente relacionada com a rapidez com que o diagnóstico é estabelecido. Em 2005, foram publicados os resultados da conferência de consenso para as definições de sepse em pediatria (GOLDSTEIN et al., 2005).

Como mencionado anteriormente, os sinais e sintomas de sepse não são específicos e, algumas vezes, levam a erros de diagnóstico, o qual já é particularmente difícil em crianças e idosos (LUZZANI et al., 2003; MEISNER 2005). Além disso, há relatos de que o atraso no diagnóstico associa-se a manutenção, demora na retirada e maior utilização de antibióticos, favorecendo o aparecimento de cepas microbianas altamente resistentes (ACCP/NIAID/NHLBIW 1997; VINCENT 1997). Ainda mais alarmante é que, infelizmente, os sinais clínicos ou as alterações laboratoriais mais típicas de sepse são tardios, quando já há disfunção de múltiplos órgãos e sistemas e considerável aumento de mortalidade (WHO 2000; MEISNER 2005).

Por todas estas dificuldades é que os participantes do consenso de 2001 já apontaram para a necessidade de focar marcadores e/ou mediadores bioquímicos capazes de não apenas distinguir a resposta inflamatória a infecção de outros tipos de inflamação como também indicar a gravidade e o prognóstico dos pacientes. VINCENT, em 2000, enfocando a utilidade dos mediadores bioquímicos na sepse, considerou até mesmo vergonhoso que tanta ênfase tenha sido dada nos quatro sinais de inflamação descritos inicialmente, o que seria uma tentativa de simplificação de um processo tão complexo como é a sepse.

A partir de então, ganhou entusiasmo o estudo dos marcadores bioquímicos de sepse. Um marcador bioquímico deve ser entendido como uma medida que identifica um estado biológico normal ou que prediz a presença ou a gravidade de uma doença. Mediador bioquímico é entendido como uma substância que causa a doença e que está presente durante algum tempo ou durante toda a expressão clínica da mesma (MARCHALL et al., 2003).

Para compreender o papel dos mediadores bioquímicos na sepse e quadros correlatos é importante, resumidamente, descrever sua participação na fisiopatologia da síndrome.

Na sepse e no choque séptico, produtos bacterianos e toxinas ativam células do sistema imunológico para sintetizar mediadores pró-inflamatórios e citocinas reguladoras antiinflamatórias (SHARMA & KUMAR 2003). Assim, frente a um agente agressor, o organismo elabora reação inflamatória que tem função protetora, pois visa conter e eliminar o agente invasor. Os macrófagos aumentam sua produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e a interleucina-1 (IL-1), as quais atuam sinergicamente como ativadoras da cascata inflamatória induzida por outras citocinas, sendo liberadas IL-6, IL-8, IL-10 e IL-13, além do fator de ativação plaquetária e gama-interferon. Estas citocinas, por sua vez, desencadeiam a produção de mediadores secundários que podem ativar os macrófagos, leucócitos e as células endoteliais, perpetuando o processo (LIVINSTON et al., 1995; FIORETTO 2003). A estimulação produzida pelo TNF-alfa, IL-6 e outras citocinas determina a liberação da Procalcitonina (PCT), que amplia o processo inflamatório (MEISNER 2000; MARISCALCO 2003; SAUER et al., 2003). Entende-se que a resposta inflamatória do hospedeiro passa a ser controlada pelo balanço entre a liberação de

mediadores pró-inflamatórios (TNF-alfa, IL-1 e IL-6) e antiinflamatórios (IL-4, IL-10 e IL-13) (DINARELLO 2000; DESPOND et al., 2001).

Os mediadores descritos têm sido considerados úteis para avaliar a presença, gravidade ou evolução clínica da sepse, com destaque para a PCT e para a IL-6 (HARBARTH et al., 2001; MULLER & BECKER 2001; MARCHALL et al., 2003; SIMON et al., 2004). A propósito, os níveis séricos de PCT foram incluídos entre os critérios diagnósticos de sepse em adultos (LEVY et al., 2003) e o *Food and Drug Administration (FDA)* liberou a dosagem de PCT para ser utilizada em conjunto com outros exames laboratoriais e a avaliação clínica, no primeiro dia de admissão, para acompanhamento dos quadros de sepse e choque séptico (MEISNER 2005).

A PCT, hormônio precursor da calcitonina, é uma proteína com 116 aminoácidos, normalmente secretada pelas células “C” da glândula tireóide em resposta a hipercalcemia. Sob condições normais, concentrações séricas muito baixas ($< 0,1\text{ng/mL}$) de PCT são detectadas (WHICHER et al., 2001). De forma mais significativa, processos inflamatórios induzem a liberação extra-tireoideana de PCT, cujos níveis aumentam entre três e quatro horas, atingem pico em seis horas e, então, um platô de até 24 horas; a PCT é degradada por uma protease específica, permanecendo elevada por até 48 horas (MEISNER 2000; CARROL et al., 2002). O sítio exato de produção de PCT extra-tireoideana não é conhecido. No entanto, acredita-se que o fígado seja a maior fonte de PCT extra-tireoideana (NIJSTEN et al., 2000) e que, também, células mononucleares do sangue periférico produzam o mediador, após estimulação com lipopolissacáride (OBERHOFFER et al., 1999).

A primeira descrição de aumento da concentração plasmática de PCT em sepse foi publicada por ASSICOT et al. (1993). Os autores estudaram, prospectivamente, 79 crianças (recém-nascido até 12 anos) com suspeita de

infecção e observaram que os níveis de PCT foram muito baixos nos pacientes sem infecção, muito elevados naqueles com infecção grave e que os níveis diminuía rapidamente durante tratamento antibioticoterápico. Em 1996, GENDREL et al. encontraram resultados semelhantes, estudando recém-nascidos.

Desde então, pesquisas têm sido realizadas para determinar se a PCT é mediador específico de infecção e sepse, com resultados conflitantes. Diversos estudos demonstraram que a PCT pode ser útil no diagnóstico precoce e como indicador de gravidade de crianças com sepse (HATERILL et al., 2000; ENGUIX et al., 2001; HAN et al., 2003; CASADO-FLORES et al., 2003; CARROL et al., 2005), assim como de adultos (MEISNER et al., 1999; SCHWARTZ et al., 2000; SELBERG et al., 2000; WANNER et al., 2000; BRUNKHORST et al., 2000; CLAEYS et al., 2002). Entretanto, vários outros estudos têm mostrado resultados opostos, questionando o valor da PCT no diagnóstico e prognóstico de pacientes com sepse e choque séptico, em adultos e crianças (MIMOZ et al., 1998; LAPILLONNE et al., 1998; RUOKONEN et al., 1999; URGATE et al., 1999; SUPRIN et al., 2000; VINCENT 2000; LECHARMY et al., 2001). Além disso, há evidências de aumento dos níveis plasmáticos de PCT em pacientes com SRIS de etiologia não infecciosa, como choque cardiogênico (De WERRA et al., 1997), grande queimado (CARSIN et al., 1997; Von HEIMBURG et al., 1998), choque térmico (NYLEN et al., 1997) e pós-operatório (MEISNER et al., 1998).

Estes achados conflitantes geraram um editorial de MONNERET, em 2002, no qual o autor diz: “Cara PCT, você não é um marcador específico de infecção bacteriana”, deixando aberta a questão da utilidade da PCT em pacientes sépticos.

A IL-6, por sua vez, é uma citocina produzida por células imunocompetentes na fase aguda da inflamação, como parte da resposta

orgânica precoce a um estímulo inflamatório (ODA et al., 2005). Quando estimulada pelo TNF-alfa, IL-1, endotoxina e infecção viral/bacteriana, a IL-6 ativa as células T, induz secreção de anticorpos pelas células B e causa diferenciação das células T citotóxicas (RAMAGNOLI et al., 2001). A IL-6 exibe cinética muito rápida, com pico de concentração entre duas a três horas e queda entre seis e 24 horas (MEISNER 2000; MEISNER 2005). Apesar de classificada entre as citocinas inflamatórias, suas ações são, possivelmente, dependentes de sua concentração e da doença de base (FINK 2006). Alguns de seus efeitos biológicos são caracteristicamente pró-inflamatórios, como por exemplo, a indução de febre (sinal clínico cardinal de inflamação sistêmica) e o estímulo à produção hepática de proteínas de fase aguda (BANKS et al., 1995; TSIGOS et al., 1997). Na verdade, animais e humanos voluntários que receberam IL-6 reproduziram muitos dos sinais clínicos de sepse, como: alteração do estado de consciência; disfunção miocárdica; fadiga; resistência à insulina, etc. (FINK 2006). Contrapondo-se a estes efeitos inflamatórios, a IL-6 também está associada com algumas ações claramente antiinflamatórias, incluindo a inibição da liberação do TNF-alfa em resposta à administração de lipopolissacáride (STARKIE et al., 2003).

Por estas características, da mesma forma que a PCT, a IL-6 tem sido considerada marcador da ativação da cascata de citocinas em quadros sépticos (MARTIN et al., 1997; PANACEK & KAUL 1999; SELBERG et al., 2000; HARBARTH et al., 2001; SIKORA et al., 2001; GEPPERT et al., 2002).

Entretanto, a confiabilidade e a utilidade da IL-6 como marcador químico de sepse tem sido questionada pela grande variabilidade dos resultados dos testes em subgrupos de pacientes. Há descrições de número variável de pacientes com sepse que apresentaram níveis detectáveis do marcador (HACK et al., 1989; CASEY et al., 1993) e, até mesmo, pacientes com

choque séptico nos quais não foi demonstrado aumento de IL-6 (PINSKY et al., 1993).

São escassos os estudos que avaliaram, especificamente, IL-6 e PCT em crianças sépticas, havendo um relato em recém-nascidos (RESCH et al., 2003) e um outro em crianças sépticas com neoplasia (STRYJEWSKI et al., 2005). Os estudos são bem mais volumosos na população de adultos, tanto é assim que, como descrito anteriormente, os intensivistas de adultos já incluíram a PCT como um dos critérios diagnósticos de sepse.

Em vista da dificuldade e da importância do estabelecimento do diagnóstico precoce de sepse e dos resultados conflitantes sobre o papel da PCT e IL-6, assim como pela escassez de estudos em pediatria que tenham avaliado estes mediadores, a utilidade dos mesmos em crianças sépticas está para ser definida.

Nossa hipótese é que PCT e IL-6 são úteis tanto para o diagnóstico como para avaliar a gravidade de crianças com quadros sépticos, após o período neonatal.

2 – Objetivos

Os objetivos do estudo foram:

- 1 – Estudar o comportamento dos níveis plasmáticos de IL-6 e PCT em crianças com diagnóstico clínico de sepse ou choque séptico;
- 2 – Determinar o valor destes mediadores no diagnóstico dos quadros sépticos;
- 3 - Verificar se IL-6 e PCT são indicadores de gravidade dos pacientes, sendo capazes de discriminar crianças com diagnóstico de sepse daquelas com choque séptico.

3. Pacientes e Métodos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista-UNESP. Foi obtido consentimento por escrito dos pais ou responsáveis pelas crianças antes da inclusão das mesmas na pesquisa.

3.1 – Pacientes, Definições e Monitorização.

No período consecutivo de janeiro de 2004 a dezembro de 2005, crianças de 28 dias a 14 anos de idade, admitidas na UTI-Pediátrica com diagnóstico de sepse ou choque séptico, foram incluídas prospectivamente no estudo.

Os pacientes foram acompanhados por meio de um protocolo que continha dados de identificação, idade, diagnósticos de entrada e saída, foco primário de infecção, horário do diagnóstico de sepse/choque séptico, volume hídrico administrado, drogas vasoativas utilizadas, os critérios para definição de sepse, choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos, culturas solicitadas e os germes isolados.

A UTI-Pediátrica tem sete leitos e está inserida no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, hospital terciário de referência da região centro-sul do Estado de São Paulo (DIR 11), atendendo uma média de 25 pacientes por mês. A unidade conta com equipe multidisciplinar composta por enfermeiros, fisioterapeutas e médicos devidamente treinados, sendo todos os médicos diaristas e 80% dos plantonistas titulados em medicina intensiva. Além disso, a unidade é

credenciada pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira como Centro Formador de Intensivistas Pediátricos.

Sepse foi definida de acordo com os critérios estabelecidos pela Conferência de Consenso de 2001, publicada em 2003 (LEVY et al., 2003), associada à inclusão de valores normais de acordo com a idade para algumas variáveis biológicas, segundo HAYDEN (1994) e GODSTEIN et al. (2005). Assim, sepsé foi caracterizada pela presença de sinais e sintomas de SRIS associados à infecção, aqui entendida como processo patológico causado pela invasão de um tecido, fluido ou cavidade corporal, normalmente estéril, por um microorganismo patogênico. A SRIS foi identificada pela presença de dois ou mais dos seguintes critérios, sendo pelo menos um deles alteração da temperatura ou contagem anormal de leucócitos: 1) Temperatura (retal, oral ou central) maior que 38,5°C ou menor que 36,0°C; 2) Taquicardia, FC média maior que dois desvios padrão acima do normal para a idade na ausência de estimulação externa, uso crônico de drogas ou estímulo doloroso OU Bradycardia (válida para crianças menores de 1 ano de idade) definida como FC média menor que o percentil 10 para a idade, na ausência de estímulo vagal, drogas beta-bloqueadoras ou cardiopatia congênita; 3) Taquipnéia, definida como FR média maior que dois desvios padrão acima do normal para a idade, OU necessidade de ventilação mecânica para processo agudo, não relacionado à doença neuromuscular ou anestesia geral; 4) Contagem de leucócitos elevada ou diminuída para a idade (não secundária à quimioterapia) OU neutrófilos imaturos representando mais que 10% do total.

Choque séptico foi definido como sepsé associada à disfunção cardiovascular. Disfunção cardiovascular foi caracterizada quando, apesar da administração intravenosa de 40 mL/kg de salina isotônica, em uma hora, algum dos seguintes parâmetros estava presente: Hipotensão, PA menor do

que o percentil cinco para a idade ou Pressão Arterial Sistólica menor que dois desvios padrão do normal para a idade OU necessidade de droga vasoativa (Dopamina > 5 µg/kg/min; ou Dobutamina, Epinefrina ou Norepinefrina em qualquer dose) para manter PA normal, OU dois dos seguintes itens: acidose metabólica sem causa aparente (Déficit de Base maior que -5mEq/L); aumento do lactato arterial (maior que duas vezes o limite superior da normalidade); oligúria (débito urinário menor que 0,5 mL/kg/h); perfusão periférica lenta (> 5 segundos); diferencial entre temperatura central e periférica maior que 3°C.

Seguindo estas definições, os pacientes foram distribuídos em dois grupos de estudo, à admissão: Grupo Sepses (**GS**) e Grupo Choque Séptico (**GCS**). A classificação dos pacientes em sepsis e choque séptico foi realizada pelo médico diarista e reavaliada por todo o grupo em duas visitas gerais durante a semana. Acrescenta-se que, como a última conferência de consenso sobre definições de sepsis em pediatria foi publicada quando o estudo já estava em andamento, realizou-se revisão dos protocolos para adequação do diagnóstico, quando necessário.

Como parte do atendimento de rotina de pacientes com sepsis, culturas do sangue, urina, fezes, outros fluidos e, ocasionalmente, do líquido cefalorraquidiano foram obtidas. As drogas vasoativas utilizadas para recuperar os pacientes em choque, o volume de fluido administrado dentro da primeira hora e o número de órgãos funcionalmente comprometidos foram anotados diariamente. Disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS) foi determinada pela presença de pelo menos dois órgãos com disfunção diagnosticada pelos critérios estabelecidos por WILKINSON et al. (1987) e modificados por FIORETTO et al. (1993a). Exames radiológicos do tórax e abdome foram realizados quando indicados clinicamente. O escore PRISM (*Pediatric Risk of Mortality*) foi obtido de todos os pacientes. Este escore foi

proposto para medir o risco de óbito, à admissão, com base na medida da pressão arterial sistólica e diastólica, FC e FR, PaO₂ e PaCO₂, reação pupilar, escala de coma de Glasgow, tempo de protrombina, bilirrubina sérica, potássio, cálcio, glicose e bicarbonato (POLLACK et al. 1988).

3.2. – Critérios de exclusão

Foram excluídas crianças com doenças inflamatórias sistêmicas crônicas, doenças neurológicas degenerativas, imunodeficiência primária ou adquirida, aquelas em uso de corticoterapia, antiinflamatórios não hormonais e antibióticos por mais de 24 horas, as vítimas de traumatismo e queimaduras e as crianças em pós-operatório. Também foram excluídas as crianças que na adequação do diagnóstico às novas definições não preencheram os critérios de sepse ou choque séptico.

3.3. – Análises Laboratoriais

3.3.1. - Coleta de sangue e separação do plasma

A primeira coleta de sangue para a determinação dos níveis dos mediadores bioquímicos foi realizada em tempo inferior a oito horas do diagnóstico clínico das síndromes, para avaliar sua utilidade como forma de diagnosticar sepse, sendo este momento considerado o tempo zero (**T0**) de avaliação. Passadas 12 horas da primeira coleta, nova amostra foi obtida (tempo 12 horas – **T 12h**). Os resultados das análises bioquímicas não foram disponibilizados para os médicos diaristas.

Para a determinação dos níveis plasmáticos de IL-6 e de PCT foram coletados 5 mL de sangue no T0 e 3 mL na dosagem subsequente, sendo o material obtido a partir de cateter posicionado em veia central. Após a coleta, o sangue era imediatamente colocado sob refrigeração e, em prazo não superior a oito horas, o material era centrifugado para dosagem dos mediadores no plasma.

3.3.2. – Método de ELISA para dosagem de IL-6

A dosagem de IL-6 foi realizada utilizando ensaio imunoenzimático (ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay), por meio do sistema *Duo Set* (R&D Systems, Minneapolis, USA). Resumidamente, 100µL do padrão e amostras foram adicionados a 96 alvéolos de microplacas, as quais foram incubadas durante duas horas à temperatura ambiente. Posteriormente, foram realizadas três lavagens das placas e, logo após, adicionados 100µL do anticorpo de detecção e avidina conjugada com peroxidase (Pharmingen®), diluídos a 1:250 em PBS (solução salina tamponada com fosfato) e 10 % de BSA (Sigma® - soro albumina bovina). O tempo de incubação foi de uma hora à temperatura ambiente, seguida de nova lavagem. Após este período, foi adicionado o substrato para revelação da reação. O tampão utilizado foi o citrato-fosfato pH=4,9, adicionado de TMB (Pharmingen®- Tetrametilbenzidina) 0,1mg/mL e 2µL de H₂O₂ a 30% para cada 10% de tampão. O tempo de revelação foi de 30 minutos e a solução de bloqueio utilizada foi H₂SO₄ 2N. A determinação da densidade óptica da amostra foi obtida utilizando o leito de microplacas com comprimento de onda fixado em 450nm. A dose mínima detectável foi de 2,34 pg/mL e os coeficientes de variação entre-ensaio e intra-ensaio foram de 8% e 3,6%, respectivamente.

A sensibilização das placas de 96 alvéolos foi realizada conforme o procedimento estabelecido pelo fabricante. Resumidamente, microplacas (TTP- Immunomaxi) foram sensibilizadas pela adição de 100 μ L de anticorpo monoclonal anti-IL-6 (Pharmingen®) previamente diluído 1:250 em tampão carbonato-bicarbonato, pH=9,4. O período de incubação foi de 18 horas a 4°C. Após este período a placa foi lavada quatro vezes com PBS adicionado de 0,05% de Tween 20 (PBST). Para eliminação de reações não-específicas, as placas foram tratadas com 200 μ L/alvéolo da solução PBS pH=7,0 adicionada de 10% de BSA seguido de nova incubação de duas horas à temperatura ambiente e lavadas com PBST, após a realização deste procedimento.

3.3.3. – Método de dosagem de PCT

A PCT foi dosada por método semiquantitativo por meio de imunocromatografia (B.R.A.H.M.S PCT®-Q - Diagnostica GmbH, Hennigsdorf, Germany), o chamado teste rápido.

O tempo de reação é de 30 minutos após a deposição do soro ou plasma sobre a fita de imunocromatografia. O teste usa um anticorpo monoclonal anti-catacalcina conjugada com um traçador e um anticorpo policlonal de carneiro na fase sólida. Depois do soro ou plasma ser depositado nas fitas, o traçador liga-se a PCT e forma um complexo antígeno-anticorpo marcado. Este complexo move-se por capilaridade pela fita e passa através da área contendo as seguintes classes de bandas-teste: < 0,5 ng/mL; \geq 0,5 ng/mL; \geq 2 ng/mL; \geq 10 ng/mL.

O teste é executado pipetando-se seis gotas ou 200 μ L de soro/plasma dentro da cavidade redonda da B.R.A.H.M.S PCT®-Q. Depois de 30 minutos,

determinam-se as variações da concentração de PCT da amostra. A validade do teste é verificada, primeiramente, pela visualização de uma banda controle e, depois, as concentrações são determinadas por comparação de intensidade de cor da banda teste com a cor dos blocos do cartão de referência.

As possíveis interpretações para as classes de concentrações de PCT são as seguintes: 1) $< 0,5$ ng/mL = sepse é improvável, podendo haver infecção localizada; 2) $\geq 0,5$ ng/mL e < 2 ng/mL = sepse é possível; 3) ≥ 2 ng/mL e < 10 ng/mL = infecção bacteriana complicada por inflamação sistêmica e 4) ≥ 10 ng/mL = choque séptico (MEISNER 2000).

3.4. – Análise Estatística

Os grupos sepse e choque séptico foram comparados quanto à idade e sexo dos pacientes, foco primário de infecção e escore PRISM/risco de morte à admissão. Os níveis plasmáticos de IL-6 e de PCT foram comparados nos dois momentos de avaliação (T0 e T 12h) dentro de cada grupo e entre os grupos de estudo.

Como as variáveis estudadas não apresentaram aderência à distribuição normal de probabilidades, foram utilizados testes não paramétricos para análise dos dados e as medidas descritivas expressas pela mediana e semi-amplitude total. Exceção foram os valores do escore PRISM que apresentaram distribuição normal, sendo os resultados expressos como média e desvio padrão e a comparação entre os grupos realizada pelo teste *t* de Student.

A análise da distribuição das frequências do sexo, focos de infecção, classes de PCT por tempos e grupos e da alteração das classes da PCT segundo os grupos foi realizada utilizando-se o teste de Goodman para

contrastes entre e dentro de populações multinomiais (GOODMAN et al., 1965). A avaliação dos grupos quanto à idade foi realizada pelo teste de Mann-Whitney.

Para comparar os níveis plasmáticos de IL-6 nos dois tempos de avaliação e entre grupos foi utilizada a análise de medidas repetidas em grupos independentes (STREINER & NORMAN 1994).

A concordância entre o diagnóstico clínico de sepse ou choque séptico com os níveis séricos de IL-6 foi avaliada pelo número de dosagens e o percentual de pacientes com níveis plasmáticos acima e abaixo do limite de detecção, sendo os grupos e os momentos de avaliação analisados pelo teste do Qui-Quadrado. A correlação entre os níveis séricos de IL-6 dos pacientes dos dois grupos e os valores do escore PRISM foi determinada pelo coeficiente de correlação de Spearman.

Para a indicação das significâncias dos testes, foram utilizadas letras minúsculas para indicar os resultados das comparações entre grupos, fixada a categoria de resposta e, letras maiúsculas, nas comparações das categorias de respostas dentro dos grupos.

Todas as conclusões foram discutidas no nível de 5% de significância.

4 – Resultados

4.1 – Inclusão e exclusão dos pacientes

No período eleito para o estudo, 689 pacientes foram admitidos na UTI-Pediátrica, sendo que 59 preencheram os critérios diagnósticos de sepse e 65 de choque séptico. Do **GS** foram excluídos 12 pacientes (seis por uso de antibióticos por mais de 24 horas; quatro em pós-operatório; dois por doença neurológica degenerativa) e 22 do **GCS** (12 por uso de antibióticos há mais de 24 horas; três por doença inflamatória crônica em atividade; dois por doença neurológica degenerativa; dois por uso de corticóides; três por óbito antes da coleta do material). Desta forma, foram estudados 90 pacientes, sendo 47 do **GS** e 43 do **GCS**.

A figura 1 ilustra o fluxograma de inclusão e exclusão dos pacientes.

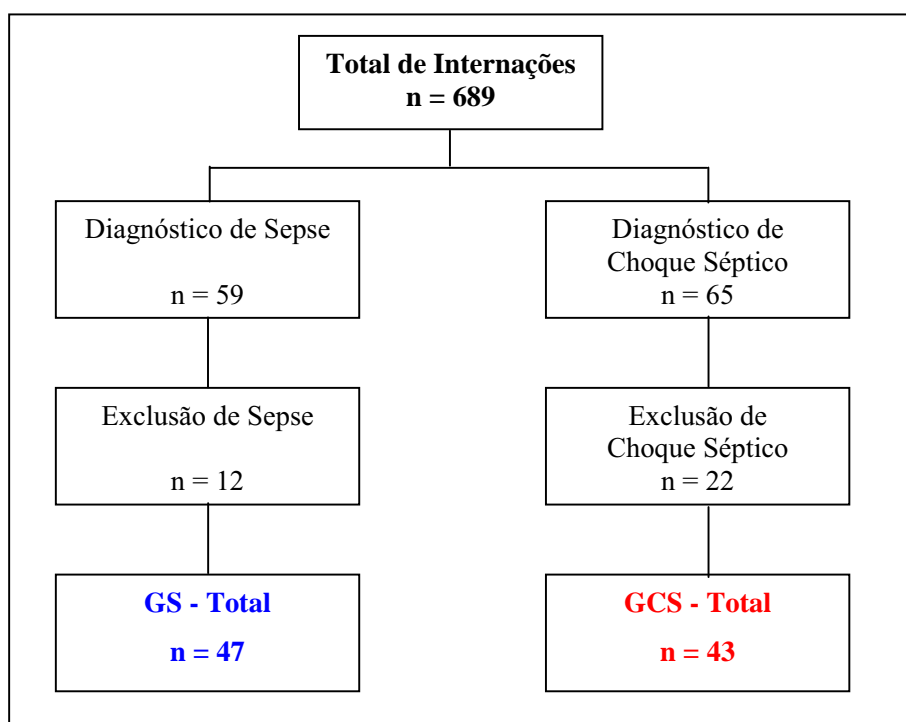


Figura 1 – Fluxograma de inclusão e exclusão dos pacientes.

n = número de pacientes; GS = grupo sepse; GCS = grupo choque séptico.

4.2 – Comparação dos grupos – Características gerais

A tabela 1 mostra a comparação dos grupos quanto à idade, sexo, escore PRISM e risco de morte. Os grupos não diferiram estatisticamente quanto à idade (**GS**: mediana = 24 meses e variação de 2 a 167; **GCS**: mediana = 12 meses e variação de 1 a 204; $p > 0,05$) e sexo (masculino – **GS** = 26; **GCS** = 26 - $p > 0,05$ e feminino – **GS** = 21; **GCS** = 17 - $p > 0,05$). Os grupos foram estatisticamente diferentes quanto à gravidade da doença, sendo o escore PRISM (**GCS**: $26,83 \pm 8,40 > \text{GS}$: $19,05 \pm 5,67$ - $p < 0,05$) e risco de morte (**GCS**: $22,67 \pm 6,77 > \text{GS}$: $8,05 \pm 5,67$ - $p < 0,05$) maiores no **GCS**.

A frequência de desenvolvimento de DMOS foi significativamente maior no **GCS** (**GCS**: 42/43 – 97,7% x **GS**: 11/47 – 23,4%; $p < 0,05$). Três (6,4%) pacientes do **GS** e 11 (25,6%) do **GCS** foram a óbito.

Tabela 1 – Comparação entre o grupo sepse (GS) e o grupo choque séptico (GCS) quanto à idade, expressa como mediana (variação), sexo e quanto ao escore *Pediatric Risk of Mortality* (PRISM) e risco de morte, expressos como média \pm desvio padrão.

Grupos	GS	GCS	Nível
Variável	(n=47)	(n=43)	Descritivo
Idade em meses	24 (2 - 167)	12 (1 - 204)	$p > 0,05$
Sexo (número)			
Masculino	26	26	$p > 0,05$
Feminino	21	17	
PRISM (%)	$19,05 \pm 5,67$	$26,83 \pm 8,40$	$p < 0,05$
Risco de morte (%)	$8,05 \pm 5,67$	$22,67 \pm 6,77$	$p < 0,05$

n = número de pacientes. Teste de Mann-Whitney; Teste de Goodman; Teste *t*.

Os quadros infecciosos foram microbiologicamente comprovados em 54 pacientes (60%), sendo 70% por gram-negativos, 20% por gram-positivos e os outros 10% por fungos.

Os pulmões foram o foco primário de infecção na maioria dos pacientes do **GS** ($p < 0,05$) e na comparação entre os dois grupos (**GS**: 70,2% x **GCS**: 39,5%; $p < 0,05$). Dentro do **GCS**, não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição de frequências entre os focos de infecção, como pode ser observado na tabela 2.

Tabela 2 – Comparação entre o grupo sepse (GS) e o grupo choque séptico (GCS) quanto aos focos primários de infecção.

Grupos	Focos de Infecção				Total
	Pulmão	SNC	Intestino	Outros	
GS	33 (70,2) ^{bB}	5 (10,6) ^{aA}	4 (8,5) ^{aA}	5 (10,6) ^{aA}	47
GCS	17 (39,5) ^{aA}	11 (25,6) ^{aA}	8 (18,6) ^{aA}	7 (16,3) ^{aA}	43

n (%); SNC: sistema nervoso central; Teste estatístico: Teste de Goodman.

Letras minúsculas: comparam os grupos, fixada a categoria (focos de infecção).

Letras maiúsculas: comparam as categorias dentro de cada grupo.

Letras diferentes: indicam diferenças significantes – $p < 0,05$.

A figura 2 é uma ilustração representativa da comparação dos grupos quanto aos focos de infecção.

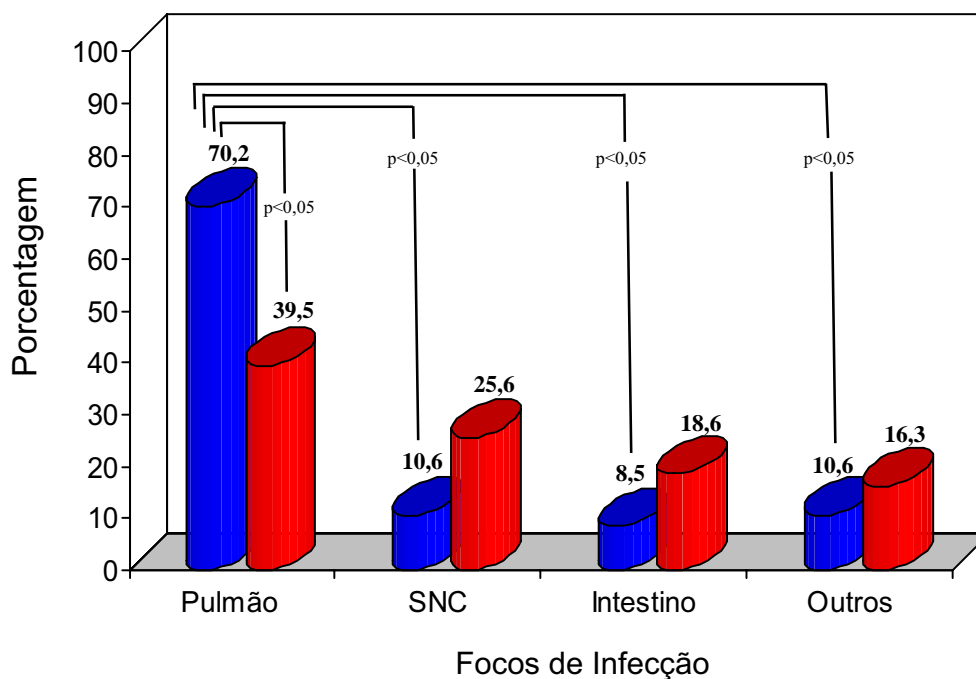


Figura 2 – Comparação dos grupos sepse (em barras azuis) e choque séptico (em barras vermelhas) quanto aos focos de infecção. Teste de Goodman.

4.3 – Mediadores bioquímicos

4.3.1 – Interleucina-6

Comparação entre os grupos

Os níveis plasmáticos de IL-6 (Tabela 3) foram significativamente mais elevados no **GCS** quando comparado com o **GS** no T0 [GCS: 213,10 (10,85 – 396,70) > GS: 63,21 (0,86 – 409,82) - $p=0,001$], não havendo diferença estatística entre os grupos no tempo T 12h [GCS: 162,51 (2,62 – 356,41) = GS: 86,76 (1,9 – 385,84) – $p=0,123$].

Comparação entre os tempos de coleta

Analisando-se o fator tempo de coleta, observou-se que no **GS** houve diferença estatisticamente significativa nos valores dos níveis plasmáticos de IL-6 entre os dois momentos, com aumento da IL-6 de T0 para T 12h [T 12h: 86,76 (1,90 – 385,84) > T0: 63,21 (0,86 – 409,82) - p=0,021]. Por outro lado, no **GCS** houve diminuição estatisticamente significativa dos níveis de IL-6 de T0 para T 12h [T0: 213,10 (10,85 – 396,70) > T 12h: 162,51 (2,62 – 356,41) - p=0,022].

Tabela 3 – Mediana e variação dos níveis plasmáticos de Interleucina-6 (IL-6 – pg/mL) na comparação entre os grupos sepse (GS) e choque séptico (GCS) nos dois momentos de coleta: tempo zero (T0 – à admissão) e 12 horas após a primeira coleta (T 12h).

Grupos Momentos	GS (n=47)	GCS (n=43)
T 0	63,21 aA (0,86 – 409,82)	213,10 bB (10,85 – 396,70)
T 12h	86,76 aB (1,90 – 385,84)	162,51 aA (2,62 – 356,41)

n = número de pacientes; Testes estatísticos: Análise de Medidas Repetidas.

Letras minúsculas: comparam os grupos, fixados os momentos.

Letras maiúsculas: comparam os momentos de análise dentro de cada grupo.

Letras diferentes: indicam diferenças significantes – p<0,05

A figura 3 ilustra a comparação dos níveis plasmáticos de IL-6 entre **GS** e **GCS** nos dois momentos e a figura 4, a comparação entre T0 e T 12h dentro de cada grupo.

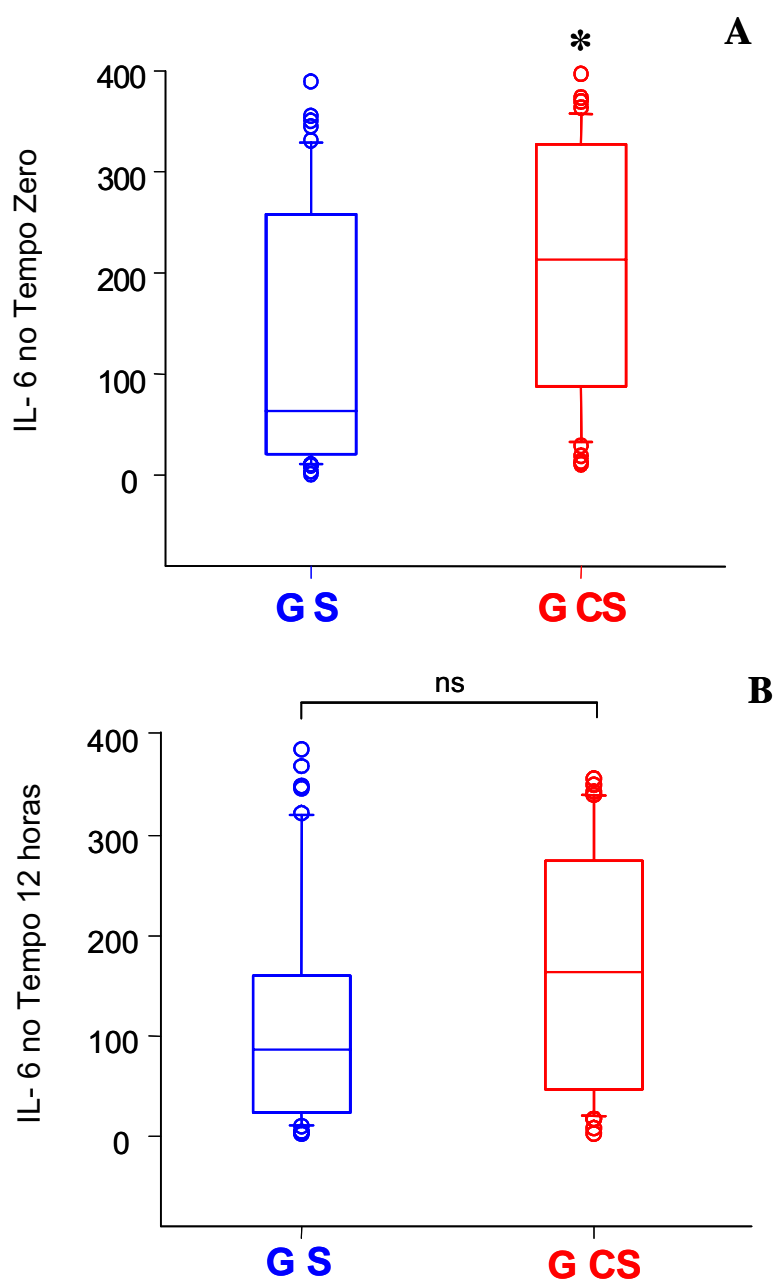


Figura 3 - Representação dos níveis de interleucina-6 (IL-6; pg/mL) relativos ao grupo sepse (GS; azul) e grupo choque séptico (GCS; vermelho), no tempo zero (painel A) e no tempo 12 horas (painel B) na forma de gráfico de cinco pontos de Tukey. As bordas inferiores dos retângulos indicam os percentis 25, as linhas horizontais dentro dos retângulos marcam as medianas e as porções superiores indicam os percentis 75. As barras acima e abaixo dos retângulos indicam os percentis 90 e 10, respectivamente, e os círculos vazios representam os valores individuais. * : $p < 0,05$; ns: não significativa (Análise de Medidas Repetidas).

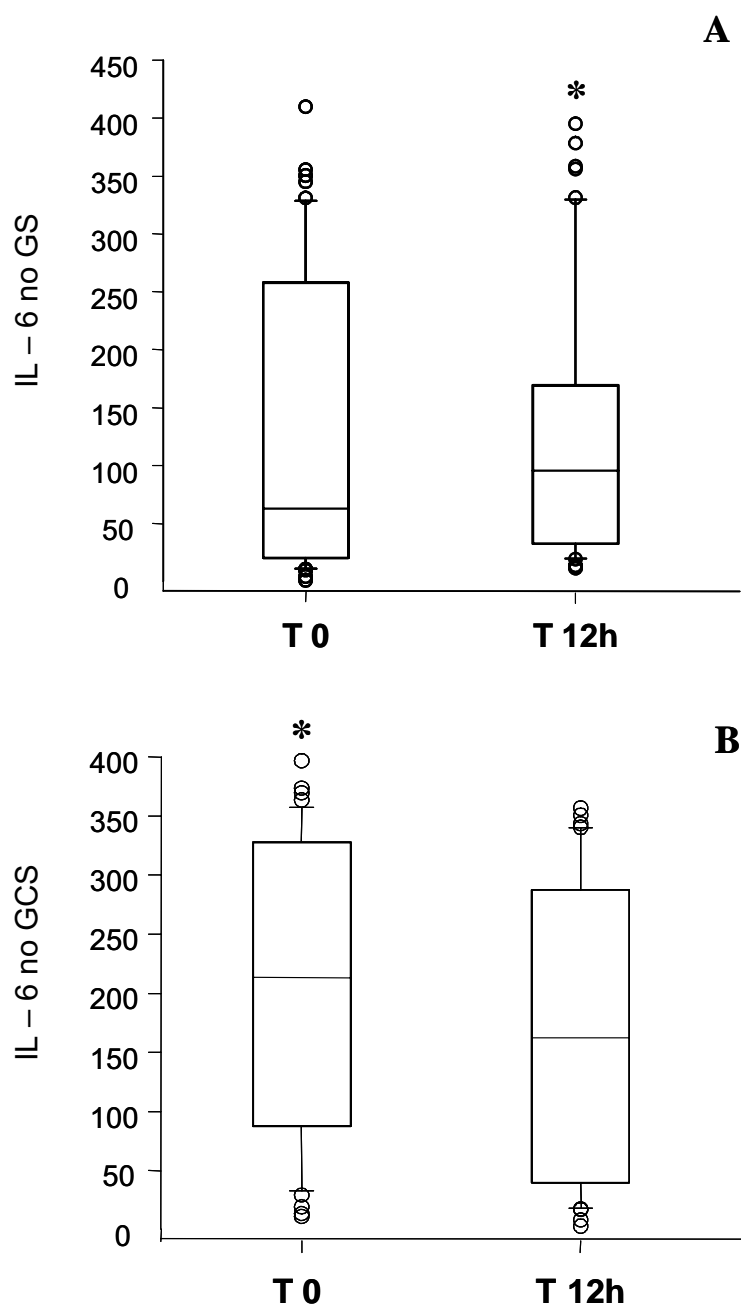


Figura 4 - Representação dos níveis de interleucina-6 (IL-6; pg/mL) relativos aos tempos zero (T0) e 12 horas (T 12h) de avaliação para o grupo sepse (GS – Painel A) e grupo choque séptico (GCS – Painel B) na forma de gráfico de cinco pontos de Tukey. As bordas inferiores dos retângulos indicam os percentis 25, as linhas horizontais dentro dos retângulos marcam as medianas e as porções superiores indicam os percentis 75. As barras acima e abaixo dos retângulos indicam os percentis 90 e 10, respectivamente, e os círculos vazios representam os valores individuais. * : $p < 0,05$. (Análise de Medidas Repetidas).

Diagnóstico clínico e limite de detecção de IL-6

Avaliou-se a concordância entre o diagnóstico e os níveis plasmáticos de IL-6. Observou-se que, tanto em T0 como em T 12h, todos os pacientes do **GCS** apresentaram níveis de IL-6 acima do limite de detecção estabelecido pelo método (2,34 pg/mL). No **GS**, apenas um paciente em T0 e um em T 12h apresentaram níveis de IL-6 abaixo do limite estabelecido. As diferenças entre as proporções de pacientes com dosagens acima e abaixo do limite de detecção foram estatisticamente significantes (Tabela 4).

Tabela 4 - Número de dosagens e porcentagem de pacientes com níveis plasmáticos de interleucina-6 (IL-6) acima e abaixo do limite de detecção (2,34 pg/mL) para os grupos sepse (GS) e choque séptico (GCS) nos dois momentos de coleta: à admissão (tempo zero - T0) e 12 horas após a primeira coleta (T 12h).

Momentos	Grupos	Limite de Detecção		Total
		Acima	Abaixo	
T0	GS	46 (97,8) ^{aB}	1 (2,2) ^{aA}	47
	GCS	43 (100,0) ^{aB}	0 (0,0) ^{aA}	43
T 12h	GS	46 (97,8) ^{aB}	1 (2,2) ^{aA}	47
	GCS	43 (100,0) ^{aB}	0 (0,0) ^{aA}	43

n (%); Teste estatístico: Qui-quadrado.

Letras minúsculas: comparam os grupos, fixados os momentos.

Letras maiúsculas: comparam os momentos dentro do grupo para os limites.

Letras diferentes: indicam diferenças significantes – $p < 0,05$.

4.3.2 – Procalcitonina

PCT no tempo zero

A tabela 5 mostra a distribuição dos pacientes entre as classes de níveis plasmáticos de PCT ($< 0,5$ ng/mL = sepse improvável, podendo haver infecção localizada; $\geq 0,5$ ng/mL e < 2 ng/mL = sepse possível; ≥ 2 ng/mL e < 10 ng/mL = infecção bacteriana complicada por inflamação sistêmica e ≥ 10 ng/mL = choque séptico) no T0, para os grupos sepse e choque séptico.

A PCT foi indicador de gravidade no T0, pois discriminou os pacientes com choque séptico daqueles com sepse, já que a maioria dos pacientes do **GCS** ocupou a classe ≥ 10 ng/mL, diferentemente do que ocorreu com as crianças do **GS**, sendo a diferença entre os grupos, para esta classe, estatisticamente significativa [GCS: 30 (69,7%) > GS: 14 (29,8%) - $p < 0,05$]. Dentro do **GCS**, a frequência de pacientes que ocupou a classe mais elevada de PCT foi significativamente maior que a de pacientes em outras classes [classe ≥ 10 : 30 (69,7%) > classe ≥ 2 -< 10: 8 (18,6%) = classe $\geq 0,5$ -< 2: 5 (11,6%) = classe $< 0,5$: 0 (0%) – $p < 0,05$]. Por outro lado, no **GS**, não houve diferença estatística na distribuição dos pacientes entre as classes de PCT [classe ≥ 10 : 14 (29,8%) = classe ≥ 2 -< 10: 11 (23,4%) = classe $\geq 0,5$ -< 2: 14 (29,8%) = classe $< 0,5$: 8 (17,0%) – $p > 0,05$].

Tabela 5 – Distribuição dos pacientes do grupo sepse (GS) e do grupo choque séptico (GCS) entre as classes de procalcitonina (PCT) no tempo zero de avaliação (T0).

Grupos	Classes de PCT no T0				Total
	< 0,5	≥ 0,5 - < 2	≥ 2 - < 10	≥ 10	
GS	8 (17,0) aA	14 (29,8) aA	11 (23,4) aA	14 (29,8) aA	47
GCS	0 (0,0) aA	5 (11,6) aA	8 (18,6) aA	30 (69,7) bB	43

n (%); Teste estatístico: Teste de Goodman.

Letras minúsculas: comparam os grupos, fixadas as classes de procalcitonina.

Letras maiúsculas: comparam as classes dentro de cada grupo.

Letras diferentes: indicam diferenças significantes – $p < 0,05$.

A figura 5 é uma ilustração representativa da distribuição dos pacientes entre as classes de PCT no T0.

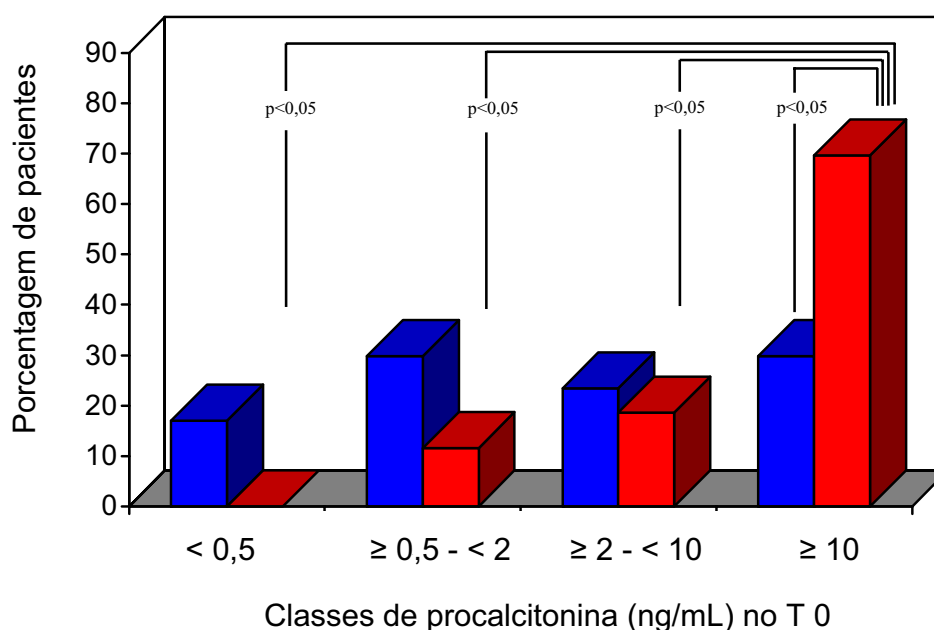


Figura 5 – Distribuição dos pacientes dos grupos sepse (barras azuis) e choque séptico (barras vermelhas) entre as classes de nível plasmático de procalcitonina no tempo zero de avaliação (T0). Teste de Goodman.

PCT no tempo 12 horas

No T 12h (Tabela 6), o comportamento da PCT foi semelhante ao T0, ou seja, foi significativamente maior a frequência de pacientes do **GCS** na classe ≥ 10 , quando comparado o **GS** [GCS: 35 (81,4%) > GS: 10 (21,3%) - $p < 0,05$]. Além disso, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para a classe $\geq 2 - < 10$, favorecendo o **GS** e indicando maior número de pacientes deste grupo em classe de nível plasmático de PCT mais baixo [GS = 19 (40,4%) > GCS = 4 (9,3%) - $p < 0,05$].

Dentro do **GCS**, observou-se diferença estatística entre a frequência de pacientes na classe mais alta comparada com as demais [classe ≥ 10 : 35 (81,4%) > classe ≥ 2 -< 10: 4 (9,3%) = classe $\geq 0,5$ -< 2: 4 (9,3%) > classe <0,5: 0 (0%) – $p < 0,05$]. Por outro lado, no **GS**, não houve diferença estatística na distribuição dos pacientes entre as classes de PCT [classe ≥ 10 : 10 (21,3%) = classe ≥ 2 -< 10: 19 (40,4%) = classe $\geq 0,5$ -< 2: 11 (23,4%) = classe <0,5: 7 (14,9%) – $p > 0,05$].

Tabela 6 – Distribuição dos pacientes do grupo sepse (GS) e do grupo choque séptico (GCS) entre as classes de níveis plasmáticos de procalcitonina (PCT) no tempo 12 horas de avaliação (T 12h).

Grupos	Classes de PCT no T 12h				Total
	< 0,5	$\geq 0,5$ - < 2	≥ 2 - < 10	≥ 10	
GS	7 (14,9) aA	11 (23,4) aA	19 (40,4) bA	10 (21,3) aA	47
GCS	0 (0,0) aA	4 (9,3) aB	4 (9,3) aB	35 (81,4) bC	43

n (%); Teste estatístico: Teste de Goodman.

Letras minúsculas: comparam os grupos, fixadas as classes de procalcitonina.

Letras maiúsculas: comparam as classes dentro de cada grupo.

Letras diferentes: indicam diferenças significantes – $p < 0,05$.

A figura 6 é uma ilustração representativa da distribuição dos pacientes entre as classes de PCT no T 12h.

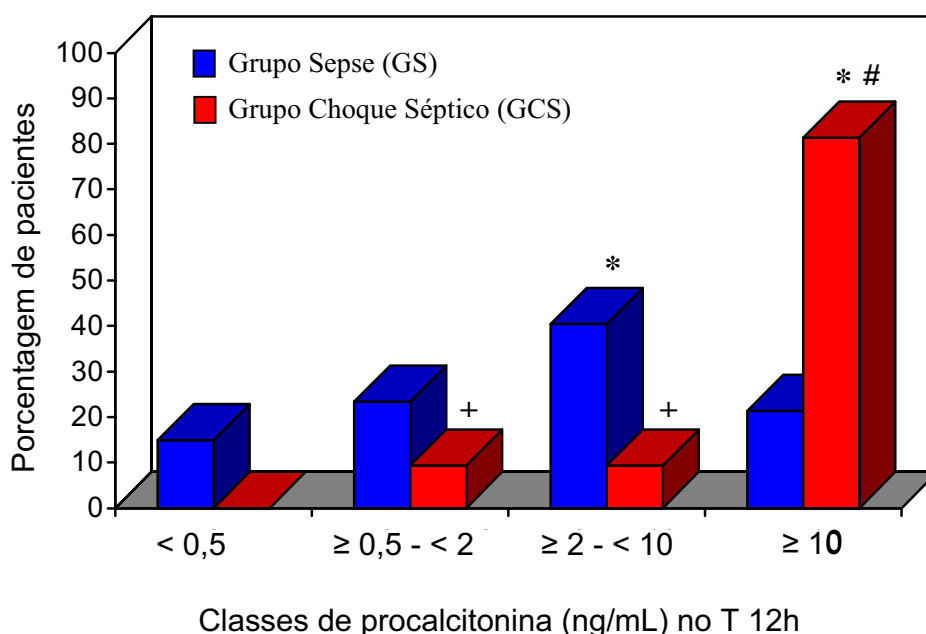


Figura 6 – Distribuição dos pacientes dos grupos sepse e choque séptico entre as classes de nível plasmático de procalcitonina no tempo 12 horas de avaliação (T 12h). * $p < 0,05$ na comparação entre os grupos para a classe ≥ 10 (GCS>GS) e para a classe ≥ 2 -<10 ng/mL (GS>GCS); # $p < 0,05$ comparando a classe ≥ 10 com as classes ≥ 2 -<10, $\geq 0,5$ -<2 e <0,5 dentro do GCS; + $p < 0,05$ comparando as classes ≥ 2 -<10 e $\geq 0,5$ -<2 com a classe < 0,5 dentro do GCS. Teste de Goodman.

A tabela 7 mostra, mais especificamente, a distribuição da alteração de classe de PCT no T0, segundo os grupos sepse e choque séptico. Não houve diferença estatística entre os grupos quanto à mudança de classes, predominando manutenção sobre aumento ou diminuição. No **GS** os pacientes aumentaram ou diminuíram de classe de forma semelhante, enquanto que no **GCS**, apesar do predomínio de manutenção, foi significativamente maior a

freqüência de pacientes que passou de uma classe mais baixa para uma mais alta ($p < 0,05$).

Tabela 7 – Distribuição da alteração de classe da procalcitonina (PCT) do tempo zero (T0) para o tempo 12 horas (T 12h), segundo o grupo sepse (GS) e o grupo choque séptico (GCS).

Grupos	Alteração da classe de PCT de T0 para T 12h			Total
	Aumento	Manutenção	Diminuição	
GS	5 (10,6) ^{aA}	39 (83,0) ^{aB}	3 (6,4) ^{aA}	47
GCS	9 (20,9) ^{aB}	32 (74,4) ^{aC}	2 (4,7) ^{aA}	43

n (%); Teste estatístico: Teste de Goodman.

Letras minúsculas: comparam os grupos, fixada a alteração de classe de procalcitonina.

Letras maiúsculas: comparam as classes dentro de cada grupo.

Letras diferentes: indicam diferenças significantes – $p < 0,05$.

4.3.3 – Relação entre os mediadores e o PRISM

No T0, os níveis plasmáticos de IL-6 mostraram correlação positiva significativa com o escore PRISM dos pacientes do **GCS** (Correlação de Spearman - $p = 0,001$; $r = 0,86$), enquanto que para os pacientes do **GS** não houve correlação estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

Da mesma forma, observou-se que o valor médio do PRISM dos 30 pacientes do **GCS** que ocuparam a classe mais alta de PCT foi

significativamente mais elevado que a média do PRISM das 14 crianças do **GS**, na mesma classe de PCT (GCS: $31,15 \pm 5,91 > GS: 18,78 \pm 5,75 - p < 0,05$), no T0.

Os valores individuais dos níveis plasmáticos de IL-6, bem como algumas características dos pacientes de ambos os grupos são apresentados nas Tabelas I e II do apêndice.

5 - Discussão

A sepse e o choque séptico estão entre as maiores causas de morbidade e óbito nas modernas unidades de tratamento intensivo e com custos de tratamento cada vez mais elevados. Por esta razão, vários estudos têm focado a utilização de protocolos pré-estabelecidos com o objetivo de reduzir a letalidade pela melhora do diagnóstico e do tratamento de crianças (CARCILLO et al., 2002; PARKER et al., 2004) e adultos (DELLINGER et al., 2004) com quadros sépticos.

Na condução dos doentes sépticos, a identificação/diagnóstico precoce da infecção é o elemento que tem o maior impacto sobre o curso clínico, tratamento e sobrevida dos pacientes. Tanto é assim que, em 2004, DELLINGER et al. publicaram o *Surviving Sepsis Campaign* e, posteriormente, RIVERS et al., em 2005, relataram a importância das primeiras seis horas de atendimento e das primeiras 24 horas de internação, respectivamente, “golden hour” e “silver day”. Estes protocolos alertaram para o fato de que o diagnóstico deve ser realizado o mais cedo possível.

Como descrito anteriormente, os primeiros sinais clínicos de sepse não são, habitualmente, típicos ou específicos. Consequentemente, há a necessidade de se encontrar marcadores confiáveis da resposta inflamatória à infecção.

Em vista da importância do diagnóstico precoce de sepse, da PCT já ter sido incluída entre os critérios diagnósticos de sepse em adultos e, também, em razão da escassez de estudos em pediatria que tenham avaliado PCT e outros marcadores de infecção grave, objetivamos estudar o comportamento dos níveis plasmáticos de PCT e de IL-6 em crianças com sepse/choque séptico.

Nossa hipótese foi que os mediadores estudados são úteis para o diagnóstico e também para avaliar a gravidade de crianças sépticas, após o período neonatal.

Demonstramos que os níveis de IL-6, à admissão, foram mais elevados no grupo de pacientes com choque séptico, com diminuição no T 12h. Ao contrário, no **GS**, os níveis de IL-6 aumentaram de T0 para T 12h. Além disso, os níveis de IL-6 estiveram acima do limite de detecção na quase totalidade dos pacientes dos dois grupos e houve forte correlação entre os níveis deste marcador e a gravidade dos pacientes do **GCS**, determinada pelo escore PRISM obtido à admissão. Quanto à PCT, observamos que foi maior a frequência de pacientes do **GCS** que ocupou a classe mais alta de nível plasmático do mediador no T0 e que esta frequência aumentou ainda mais no T 12h, fato que não ocorreu com os pacientes do **GS**. Adicionalmente, os níveis mais altos de PCT associaram-se com os valores mais altos do PRISM, para as crianças do **GCS**.

5.1 – Métodos de dosagem de IL-6 e PCT

O método para dosagem de IL-6 (ensaio imunoenzimático-ELISA) empregado neste estudo é um dos mais utilizados na prática em pesquisas na área (TANIGUCHI et al., 1999; HATHERILL et al., 2000; MULLER et al., 2000; SELBERG et al., 2000; ODA et al., 2005).

Ao contrário, para dosagem de PCT existe certo debate na literatura entre dois métodos: 1) método semiquantitativo, por meio de imunocromatografia (B.R.A.H.M.S. PCT®-Q - Diagnostica GmbH, Hennigsdorf, Germany), o chamado teste rápido, e 2) método quantitativo, por meio de imunoluminometria (LUMItestPCT®).

Optamos pelo teste rápido, semiquantitativo, apesar de PELINKA et al., em 2003, terem demonstrado que este teste apresenta baixa sensibilidade (44%), quando comparado com o quantitativo. Ocorre, no entanto, que os autores também chamaram a atenção para o fato de que a realização do teste quantitativo é bem mais complicada e de maior custo, exigindo o dobro de medidas e curvas-padrão e o dobro de pessoal experiente. Além disso, quando se utiliza o teste semiquantitativo é relatada alta especificidade (92% a 98%) para altos níveis de PCT e a vantagem da viabilização dos resultados em 30 minutos (MEISNER 2000; PELINKA et al., 2003). Esses fatos, associados ao relato de alta sensibilidade diagnóstica do teste semiquantitativo (90% a 92%) (MEISNER 2000; MEISNER et al., 2000) e a necessidade de, na prática clínica, contar com um teste que forneça resultados com a maior rapidez possível e a menor custo, nos levaram a decidir pelo teste rápido.

5.2 - Características dos Pacientes

Estimativa acurada da incidência de sepse é obviamente difícil devido aos problemas relacionados com a definição do quadro, heterogeneidade das populações avaliadas e tipos de hospitais (ANGUS et al., 2001). No entanto, há descrição de aumento de incidência de sepse em adultos (SHARMA & KUMAR 2003). No presente estudo, a prevalência de sepse e dos quadros correlatos foi de 18%.

A idade e o gênero dos nossos pacientes não diferiram de relatos de outros autores (HATHERILL et al., 2000; CASADO-FLORES et al., 2003; ARKADER et al., 2005), refletindo as características da população atendida pela UTI-Pediátrica (FIORETTO et al., 1993b; PAIVA et al., 2006). Da mesma forma, a maior frequência dos pulmões como foco primário de infecção seguiu

a tendência atual de a insuficiência respiratória aguda ser a principal causa de admissão em nossa unidade (CARPI 2003; FERRARI & FIORETTO 2003).

Com relação à gravidade dos pacientes, CASADO-FLORES et al. (2003) observaram disfunção de múltiplos órgãos e sistemas em, aproximadamente, 50% dos casos, sem diferenciar sepse de choque séptico. Em nosso estudo, a frequência de DMOS foi de 58,8%, sendo significativamente maior entre os doentes com choque séptico. A maior ocorrência de disfunções orgânicas neste grupo de crianças pode ser explicada pelo fato das disfunções dos órgãos serem progressivas e cumulativas e representarem a fase terminal do processo séptico hipermetabólico, sendo, portanto, mais frequentes nos doentes em estágios mais avançados da sepse (RICCHETTI 2003).

O escore PRISM à admissão, medida da gravidade e do prognóstico de crianças gravemente enfermas, é facilmente executado e foi validado em várias populações de diferentes países (VanBRAKEL et al., 2000). A utilização deste escore permitiu-nos diferenciar a gravidade dos pacientes, sendo seus valores significativamente mais elevados no grupo com choque, semelhante ao descrito por CASADO-FLORES et al. (2003) e por outros trabalhos do nosso grupo (FIORETTO et al., 2004; PAIVA et al., 2006).

A mortalidade geral observada foi de 15,5%, sendo 6,4% para os doentes com sepse e 25,6% naqueles com choque séptico, próximas às relatadas por STOLL et al. (1998), em sepse, e por HATHERILL et al. (2000) e CASADO-FLORES et al. (2003), em choque séptico.

5.3 - Interleucina-6

Apesar do envolvimento da IL-6 na fisiopatologia e apresentação clínica dos quadros sépticos estarem bem demonstrados (SHARMA & KUMAR

2003; FINK 2006), assim como sua relação com o prognóstico dos pacientes (SULLIVAN et al., 1992; TANIGUCHI et al., 1999), o papel desta citocina como mediador químico da doença tem sido questionado. HACK et al., em 1989, demonstraram que de 290 adultos com sepse apenas 75% apresentaram níveis detectáveis de IL-6, enquanto CASEY et al. (1993) observaram porcentagem ainda mais baixa (50%). Há, ainda, um estudo que não demonstrou aumento de IL-6 em pacientes adultos com choque séptico (PINSKY et al., 1993).

Ao contrário, nós demonstramos que 100% dos pacientes com choque séptico e 97,8% daqueles com sepse apresentaram níveis plasmáticos de IL-6 acima do limite de detecção estabelecido, nos dois momentos de avaliação, evidenciando a utilidade desta citocina como marcador de quadros infecciosos graves e como critério diagnóstico auxiliar em crianças. Conclusão semelhante foi obtida por SELBERG et al., em 2000 e por HARBARTH et al., em 2001, ambos estudando adultos sépticos.

Os resultados discordantes dos estudos iniciais podem se explicados pela variabilidade dos níveis de IL-6 em diferentes subgrupos de pacientes, já que esta citocina reflete uma resposta não específica do organismo a vários estímulos presentes em muitos pacientes gravemente enfermos (pós-operatório, doenças auto-imunes, infecção viral), todos levando a resposta inflamatória sistêmica (HARBARTH et al., 2001; MEISNER 2005). Nos estudos iniciais de HACK et al. (1989) e CASEY et al. (1993) não foram excluídos os pacientes com doenças crônicas e com neoplasia, o que pode ter influenciado os resultados, pela interferência destas doenças sobre os níveis de IL-6.

Demonstramos, também, níveis de IL-6 significativamente mais elevados nos pacientes com choque séptico, na primeira avaliação (T0), quando comparados aos pacientes com sepse. Resultados semelhantes foram

descritos por outros autores em adultos (SELBERG et al., 2000; MULLER et al., 2000; HARBARTH et al., 2001; RODRIGUEZ-GASPAR et al., 2001). Mais recentemente, ODA et al. (2005), estudando 40 adultos com choque séptico, sepse, sepse grave e SRIS e realizando medida seqüencial diária de IL-6, demonstraram que os níveis desta citocina foram significativamente mais elevados nos pacientes com choque séptico, em acordo com nossos achados. Além disso, os autores encontraram correlação positiva entre os níveis de IL-6 e o escore de gravidade utilizado para adultos (APACHE II), como relatado também por GEPPERT et al. (2002). Os autores concluíram que a IL-6 é útil para avaliar a gravidade e o prognóstico de indivíduos com sepse e quadros correlatos. Da mesma forma, demonstramos correlação positiva significativa entre os níveis de IL-6 e a gravidade das crianças com choque, medida pelo escore PRISM à admissão.

Recentemente, estudo conduzido em crianças neutropênicas febris com neoplasia mostrou que a IL-6 não foi útil para diferenciar indivíduos com sepse daqueles sem infecção (STRYJEWski et al. 2005). Entretanto, é possível que os resultados obtidos por estes autores tenham sido influenciados pela característica inflamatória da doença de base e pelo uso de quimioterápicos, drogas que afetam a síntese e a liberação de IL-6 (MEISNER 2000).

Nossos resultados evidenciaram, também, que a diferença dos níveis de IL-6 entre o GCS e o GS não foi significativa depois de 12 horas e, ainda, nos pacientes com sepse houve aumento significativo de IL-6 de T0 para T 12h, enquanto que nas crianças com choque séptico houve diminuição.

Vários fatores podem estar envolvidos neste padrão de comportamento da IL6, como: balanço entre resposta pró-inflamatória e antiinflamatória; fenômeno de *down regulation* da liberação de IL-6; características da cinética da citocina e utilização de antimicrobianos.

Atualmente, é amplamente aceito que a sepse tem natureza bifásica, sendo caracterizada por uma fase pró-inflamatória primária breve que é seguida de uma fase antiinflamatória. Parece que o balanço entre os agentes pró e antiinflamatórios determina a gravidade da resposta sistêmica do paciente a infecção (MONNERET 2002; GOGOS et al., 2004). Além disso, sabe-se que a IL-6 pode estar submetida ao fenômeno de *down regulation*, isto é, depois de maciça liberação induzida por processo inflamatório intenso, os receptores de IL-6 só respondem a estimulação ainda mais intensa (MEISNER 2000; MULLER et al., 2000). Assim, é possível que nossos pacientes com choque séptico tenham inicialmente produzido IL-6 em altas concentrações e, depois, a produção tenha diminuído pelo fenômeno *down regulation* e pelo balanço entre a resposta pró-inflamatória e antiinflamatória. Ao contrário, nas crianças com sepse, menos graves que aquelas com choque séptico, a inflamação inicial foi menos intensa, permitindo liberação contínua da IL-6, com aumento significativo no T 12h.

Resultados semelhantes foram observados por ODA et al. (2005), que demonstraram que indivíduos não sobreviventes apresentaram níveis de IL-6 mais elevados inicialmente. Acrescenta-se que a IL-6 tem cinética muito rápida, com liberação súbita e transitória, mais que sustentada (MEISNER 2000; MEISNER 2005) e que os antibióticos têm efeito sobre a liberação de citocinas antiinflamatórias (SIKORA et al., 2001; GOGOS et al., 2004). É possível, então, que tenha havido maior influência destas drogas nos pacientes com níveis iniciais de IL-6 mais elevados.

5.4 - Procalcitonina

O papel fisiológico preciso da PCT não está claro, sendo sua produção e função complexas e dependentes do tempo.

Confirmando a participação da PCT na sepse, foi demonstrado por NYLEN et al. (1998) que a administração de altas concentrações do mediador aumenta a mortalidade em modelos de animais, enquanto sua neutralização melhora a sobrevivência. Este estudo sugeriu que a PCT atua como mediador, sustentando e aumentando a resposta inflamatória, da mesma forma que a IL-6 e outras citocinas. A que se considerar, no entanto, que é improvável, filogeneticamente, que uma substância liberada pelo hospedeiro, para combater um agente invasor, cause a destruição do organismo. Portanto, é lógico pensar que a PCT possa funcionar como outros mediadores, tendo efeito benéfico quando liberado em pequenas quantidades e maléfico em quantidades excessivas.

Em 2004, foi publicada revisão sistemática, seguida de meta-análise, sobre o valor da PCT como marcador de infecção bacteriana em adultos e crianças (SIMON et al., 2004). Ocorre que dos 12 estudos analisados apenas dois envolveram crianças, sendo um deles em recém-nascidos (HATHERILL et al., 1999; ENGUIX et al., 2001). As conclusões da meta-análise foram que a PCT é marcador mais acurado que a proteína C reativa (PCR) na diferenciação entre infecção bacteriana e viral, bem como para diferenciar infecção bacteriana de outras causas de inflamação sistêmica.

Esta revisão deixou em aberto a avaliação da PCT para o diagnóstico e prognóstico de crianças com sepse e choque séptico, enquanto que em adultos a dosagem do marcador já é considerada como um dos critérios diagnósticos de sepse (LEVY et al., 2003).

Nosso estudo demonstrou que a PCT foi capaz de discriminar a gravidade dos pacientes no momento da admissão, pois, no tempo zero de avaliação foi significativamente maior a frequência de crianças com choque séptico que ocuparam a classe de valor mais elevado de PCT (69,7% em ≥ 10 ng/mL), diferentemente do que ocorreu nas crianças com sepse, havendo diferença estatística entre os grupos. Adicionalmente, observamos que o valor médio do PRISM dos pacientes do **GCS** que ocuparam a classe mais alta de PCT no T0 foi significativamente mais elevado que a média do PRISM das crianças do **GS**, para esta mesma classe do mediador. Estes resultados estão em acordo com o trabalho de CASADO-FLORES et al. (2003), que estudaram 80 crianças com suspeita de sepse e compararam o valor diagnóstico da PCT com o da PCR e da contagem leucocitária. Os autores observaram que a PCT apresentou melhor valor diagnóstico e prognóstico, que seus níveis foram significativamente mais elevados nas crianças com choque séptico do que naquelas com sepse e que a PCT foi mais alta nos pacientes com maior valor de PRISM. Outros estudos envolvendo crianças mostraram os mesmos resultados, apontando a PCT como marcador de gravidade em quadros sépticos (HATHERILL et al., 2000; RESCH et al., 2003; CARROL et al., 2005), da mesma forma que trabalhos em adultos (OBERHOFFER et al., 1999; URGATE et al., 1999; MULLER et al., 2000; MULLER & BECKER 2001).

Adicionalmente, observamos que no T 12h a frequência de pacientes com choque séptico que passou a ocupar a classe mais elevada de PCT (≥ 10 ng/mL) foi ainda maior, o que não ocorreu nas crianças com sepse. No geral, os pacientes dos dois grupos mantiveram-se dentro das classes que ocupavam inicialmente. Porém, 20,9% das crianças do **GCS** passaram para a classe mais elevada, confirmando a relação deste mediador com a gravidade e,

até mesmo, com o prognóstico dos pacientes, visto que aqueles com choque séptico apresentaram maior taxa de mortalidade (GCS = 25,6% x GS = 6,4%). Resultados semelhantes foram obtidos por LUZZANI et al. (2003), estudando 70 adultos por meio de avaliação diária da PCT. Os autores demonstraram que a PCT se correlaciona com a gravidade da doença e com evolução para disfunção de múltiplos órgãos e sistemas.

Nós não pudemos estabelecer correlação entre os níveis de PCT e a evolução para disfunção de múltiplos órgãos. No entanto, observamos que foi significativamente maior a porcentagem de pacientes que desenvolveram disfunção de múltiplos órgãos no **GCS**, quando comparado com as crianças do **GS**, da mesma forma que os níveis de PCT foram mais elevados no **GCS**.

A migração de pacientes do **GCS** para a classe mais alta de PCT, com o passar do tempo, pode ser explicada pela cinética deste mediador. Como descrito anteriormente, ao contrário da IL-6 que tem cinética muito rápida (MEISNER 2005), a PCT tem pico mais tardio, de forma que quando os níveis de IL-6 estão diminuindo, os de PCT estão atingindo seu valor máximo, para então diminuir depois de 48 a 72 horas (MONNERET et al., 2002).

É preciso considerar, também, a influência do tratamento antibioticoterápico sobre os níveis de PCT. Já foi descrito diminuição da concentração plasmática deste marcador com a administração de antibióticos (ASSICOT et al., 1993; STAEHLER et al., 1997) e que a PCT pode ser utilizada para testar a resposta ao tratamento antibioticoterápico (BRUNKHORST et al., 1998). Assim, alguns de nossos resultados podem ter sido influenciados pelo uso de antibióticos no curso da doença e que esta influência tenha sido mais acentuada nos casos menos graves, bloqueando possível aumento de PCT nas crianças do **GS**.

Observamos que a distribuição dos pacientes do **GS** entre as classes de níveis de PCT foi homogênea no T0, com oito pacientes ocupando a classe < 0,5 ng/mL (sepsis improvável). Também, alguns pacientes deste grupo ocuparam a classe mais alta, correspondente àquela que indica presença de choque séptico. No T 12h, sete crianças ocuparam a classe mais baixa, havendo, agora, maior porcentagem de pacientes na classe $\geq 2 - < 10$ ng/mL (infecção complicada por inflamação sistêmica). No **GCS**, nos dois momentos, não houve crianças na classe < 0,5 ng/mL e, aproximadamente, 10% ocuparam a classe intermediária ($\geq 0,5 - 2$ ng/mL).

Tem sido descrito que alguns pacientes sem sintomas clínicos de sepsis apresentam altos níveis de PCT e, ao contrário, alguns pacientes que preenchem os critérios clínicos da doença não possuem altos níveis do marcador (MULLER & BECKER 2001). Além disso, a classe $\geq 0,5 - 2$ ng/mL foi denominada de “zona cinza”, pela dificuldade de interpretação do resultado. Entendemos, então, que é possível que em alguns de nossos pacientes sépticos a inflamação fosse mínima, e outros, inicialmente rotulados como tendo sepsis, na realidade, tivessem quadro inflamatório sistêmico ainda mais grave.

Estes dados permitem afirmar que a PCT pode ser considerada como mais uma ferramenta auxiliar para o diagnóstico de sepsis e reflete a gravidade da infecção. Porém, este método diagnóstico precisa ser avaliado no contexto do quadro clínico do paciente, complementando a avaliação clínica cuidadosa e o julgamento de outros parâmetros laboratoriais, tendo em mente que o diagnóstico clínico de sepsis/choque séptico é muitas vezes subjetivo e, conseqüentemente, incerto.

O futuro está em demonstrar se a avaliação da PCT melhora o prognóstico dos pacientes, na medida em que possibilita diagnóstico precoce e acompanhamento do tratamento.

5.5 – Procalcitonina versus IL-6

Poucos estudos compararam o comportamento de PCT com o de IL-6. Em adultos, OBERHOFFER et al. (1999), HARBARTH et al. (2001), SELBERG et al. (2000) e MULLER et al. (2000) demonstraram que a PCT é mais sensível que a IL-6 na diferenciação entre pacientes com choque séptico e sepse, sendo melhor marcador de gravidade e de prognóstico.

Em pediatria, há um relato no período neonatal (RESCH et al., 2003) e um outro em crianças sépticas com neoplasia (STRYJEWSKI et al., 2005). O primeiro, estudando recém nascidos com até 12 horas de vida e o segundo, crianças neutropênicas febris com neoplasia, demonstraram que a PCT foi superior a IL-6 como parâmetro diagnóstico de sepse.

Não foi objetivo específico do presente estudo determinar qual dos marcadores é mais sensível ou específico e sim entender melhor o comportamento dos mesmos em crianças. Ainda assim, observamos que ambos foram úteis como instrumentos para o diagnóstico precoce e como marcadores de gravidade da doença.

5.6 - Limitações e Implicações do Estudo

Algumas limitações deste estudo merecem consideração. A utilização de critérios clínicos para o diagnóstico pode ter introduzido um viés de classificação dos pacientes. No entanto, como os resultados de PCT e de IL-6 foram mantidos em segredo, os médicos assistentes não foram influenciados pelos mesmos, fazendo com que a falta de um padrão-ouro de diagnóstico não comprometesse nossos resultados. Também, a influência de diferentes classes de antibióticos sobre os níveis de PCT e de IL-6 não pode ser desprezada, assim como a influência do tipo de disfunção orgânica.

Em resumo, poder-se-ia dizer que o trabalho do médico ficaria muito mais fácil se um simples teste laboratorial detectasse a presença de infecção grave. Mas, a vida nunca é tão simples e, embora, PCT e IL-6 possam ser marcadores úteis de infecção, eles não são “OS” marcadores.

A confiabilidade de um marcador para sepse/choque séptico depende da precisão do diagnóstico clínico, a qual deve ser perseguida incessantemente pelo aprimoramento das definições clínicas, principalmente em crianças.

6 - Conclusões

1 – Os critérios clínicos de definição de sepse e choque séptico concordam com os valores dos níveis plasmáticos de IL-6, a admissão, os quais estão acima do limite de detecção na quase totalidade dos pacientes;

2 - Os níveis plasmáticos de IL-6 são inicialmente mais elevados no choque séptico, havendo queda posterior e, ao contrário, são mais baixos na sepse, com aumento posterior;

3 – Os níveis plasmáticos de PCT, à admissão, permitem diferenciar sepse de choque séptico, com significância ainda maior depois de 12 horas;

4 – IL-6 e PCT auxiliam no diagnóstico de sepse e choque séptico em crianças e são indicadores de gravidade dos pacientes.

7 – Resumo

Sepse é causa comum de mortalidade e morbidade em unidades de tratamento intensivo, sendo atualmente entendida como a resposta sistêmica a infecção, resposta esta caracterizada por duas ou mais das seguintes manifestações: temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$; taquicardia; taquipnéia; e alteração da contagem de células brancas (leucocitose ou leucopenia) ou mais de 10% de formas imaturas. Entretanto, tem sido descrito que os elementos que caracterizam a resposta sistêmica são muito sensíveis, insuficientemente específicos e não levam em consideração o avanço do entendimento da fisiopatologia da doença. Além disso, a sepsé tem fisiopatologia complexa, o que dificulta ainda mais o diagnóstico, principalmente em crianças.

O diagnóstico rápido e a instituição de tratamento o mais cedo possível são imperativos nos pacientes sépticos. Consequentemente, vários marcadores laboratoriais têm sido estudados, sendo que dos vários mediadores envolvidos na sepsé, procalcitonina (PCT) e interleucina-6 (IL-6) têm despertado interesse pela possibilidade de auxiliar no diagnóstico e no estabelecimento da gravidade de pacientes adultos com sepsé ou choque séptico, sendo que a PCT já foi incluída entre os critérios diagnósticos de sepsé nestes indivíduos. Em pediatria, no entanto, os trabalhos nesta área são escassos.

O estudo teve como objetivos avaliar o comportamento dos níveis plasmáticos de IL-6 e PCT em crianças com diagnóstico clínico de sepsé ou choque séptico, determinar o valor destes mediadores no diagnóstico precoce dos quadros sépticos e verificar se IL-6 e PCT são indicadores de gravidade dos pacientes.

Crianças de 28 dias a 14 anos de idade, admitidas na UTI-Pediátrica-UNESP no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2005 com diagnóstico clínico de sepse ou choque séptico, foram incluídas prospectivamente no estudo. Para análise dos dados, os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo sepse (GS; n=47) e grupo choque séptico (GCS; n=43).

IL-6 e PCT foram medidas à admissão (T0) e depois de 12 horas (T 12h). O limite de detecção de IL-6 estabelecido pelo método foi de 2,34 pg/mL e para análise da PCT, foram utilizadas as seguintes classes de níveis e suas respectivas interpretações: < 0,5 ng/mL = sepse improvável; ≥ 0,5 ng/mL e < 2 ng/mL = sepse possível; ≥ 2 ng/mL e < 10 ng/mL = infecção bacteriana complicada por inflamação sistêmica e ≥ 10 ng/ml = choque séptico. Os resultados das análises bioquímicas não foram disponibilizados para os médicos diaristas. A gravidade dos pacientes à admissão foi avaliada pelo escore *Pediatric Risk of Mortality* (PRISM), assim como foi anotada a ocorrência de disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS).

Os grupos não diferiram estatisticamente quanto à idade e sexo. O escore PRISM foi significativamente mais elevado no **GCS** (**GCS**:26,83±8,40>**GS**:19,05±5,67 - p<0,05). Da mesma forma, a frequência de desenvolvimento de DMOS foi significativamente maior no **GCS** (GCS:42/43– 97,7% x GS:11/47– 23,4%; p<0,05). Três (6,4%) pacientes do **GS** e 11 (25,6%) do **GCS** foram a óbito.

No T0, os níveis de IL-6 foram mais elevados no **GCS** [GCS:213,10 (10,85–396,70) > GS:63,21 (0,86–409,82) - p=0,001], não havendo diferença estatística entre os grupos no tempo T 12h [GCS:162,51 (2,62– 56,41) = GS: 86,76 (1,9–385,84) – p=0,123]. Observou-se que no **GS** houve diferença estatística nos níveis de IL-6 entre os dois momentos, com aumento da IL-6 de T0 para T 12h [T 12h: 86,76 (1,90–385,84) > T0: 63,21 (0,86–409,82) -

$p=0,021$] enquanto que no **GCS** houve diminuição [T0:213,10 (10,85–396,70) > T 12h: 162,51 (2,62–356,41) - $p=0,022$]. Houve concordância entre o diagnóstico clínico de sepse e choque séptico com os níveis de IL-6, uma vez que, tanto em T0 como em T 12h, todos os pacientes do **GCS** apresentaram níveis de IL-6 acima do limite de detecção estabelecido. No **GS**, apenas dois pacientes, um em T0 e outro em T 12h, apresentaram níveis de IL-6 abaixo do limite.

Quanto a PCT, no T0, observou-se que a maioria dos pacientes do **GCS** ocupou a classe ≥ 10 ng/mL, diferentemente do que aconteceu com as crianças do **GS**, sendo a diferença entre os grupos, para esta classe, estatisticamente significativa [GCS: 30 (69,7%) > GS: 14 (29,8%) - $p<0,05$]. Dentro do **GCS**, a frequência de pacientes que ocupou a classe mais elevada foi significativamente maior que a de pacientes em outras classes [classe ≥ 10 : 30 (69,7%) > classe ≥ 2 -< 10: 8 (18,6%) = classe $\geq 0,5$ -< 2: 5 (11,6%) = classe<0,5: 0 (0%) - $p < 0,05$]. Por outro lado, no **GS**, não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição dos pacientes entre as classes de PCT [classe ≥ 10 : 14 (29,8%) = classe ≥ 2 -< 10: 11 (23,4%) = classe $\geq 0,5$ -< 2: 14 (29,8%) = classe<0,5: 8 (17,0%) - $p > 0,05$].

No T 12h, o comportamento da PCT foi semelhante ao T0, ou seja, foi maior a frequência de pacientes do **GCS** na classe maior, quando comparado o **GS** [GCS: 35 (81,4%) > GS: 10 (21,3%) - $p<0,05$]. Além disso, houve diferença significativa entre os grupos para a classe ≥ 2 -< 10 [GS = 19 (40,4%) > GCS = 4 (9,3%) - $p<0,05$], indicando maior número de pacientes do **GS** em classe de nível mais baixo de PCT. Dentro do **GCS**, observou-se diferença estatisticamente significativa entre a frequência de pacientes na classe mais alta comparado com as demais [classe ≥ 10 : 35 (81,4%) > classe ≥ 2 -< 10: 4 (9,3%) = classe $\geq 0,5$ -< 2: 4 (9,3%) > classe<0,5: 0 (0%) - $p < 0,05$]. Por outro lado,

dentro do **GS**, não houve diferença estatística na distribuição dos pacientes entre as classes [classe \geq 10: 10 (21,3%) = classe \geq 2-< 10: 19 (40,4%) = classe \geq 0,5-< 2: 11 (23,4%) = classe<0,5: 7 (14,9%) – $p > 0,05$].

Evolutivamente, os pacientes dos dois grupos mantiveram-se nas classes iniciais, predominando manutenção sobre aumento ou diminuição. No **GS** os pacientes aumentaram ou diminuíram de classe de forma semelhante, enquanto que no **GCS**, apesar do predomínio de manutenção, foi significativamente maior a frequência de pacientes que passou de classe mais baixa para mais alta ($p < 0,05$).

Os níveis plasmáticos de IL-6 do T0 mostraram correlação positiva significativa com o escore PRISM dos pacientes do **GCS** ($p = 0,001$; $r = 0,86$), enquanto que para os pacientes do **GS** não houve correlação significativa ($p > 0,05$). Da mesma forma, os valores médios do escore PRISM foram significativamente mais elevados nos pacientes do **GCS** que ocuparam a classe mais alta de PCT, quando comparado com as crianças do **GS**.

Concluiu-se que:

1 – Os critérios clínicos de definição de sepse e choque séptico concordam com os valores dos níveis plasmáticos de IL-6, os quais se situam acima do limite de detecção na quase totalidade dos pacientes, desde a admissão;

2 - Os níveis plasmáticos de IL-6 são inicialmente mais elevados no choque séptico, havendo queda posterior e, ao contrário, são mais baixos na sepse, com aumento posterior;

3 – Os níveis plasmáticos de PCT, à admissão, permitem diferenciar sepse de choque séptico, com significância ainda maior depois de 12 horas;

4 – IL-6 e PCT auxiliam no diagnóstico de sepse ou choque séptico em crianças e são indicadores de gravidade dos pacientes.

8 – Summary

Sepsis is a common cause of morbidity and mortality in intensive care units. It is currently defined as the systemic response to infection which is characterized by two or more of the following clinical manifestations: a) body temperature $>38^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$; b) tachycardia; c) tachypnea; and alterations in white blood cell count (leukocytosis or leucopenia) or the presence of $>10\%$ immature neutrophils. However, it has been argued that this definition is too broad, insufficiently specific, and does not take into account the expanding understanding of sepsis pathophysiology. Also, sepsis is a complex process making diagnosis very difficult, especially in critically ill children.

Rapid detection of sepsis in an ill patient is of paramount importance in order to institute prompt treatment. Hence, inflammation various markers have been studied; these include interleukin-6 (IL-6) and procalcitonin (PCT) which are involved in many steps of disease pathophysiology. PCT has been introduced as criteria for sepsis diagnosis in adults, but in children studies are scarce and without conclusive results.

The aims of this study were: 1) to exam the behavior of plasmatic PCT and IL-6 in critically ill children with sepsis or septic shock; 2) to assess their diagnostic value in these diseases; and 3) to evaluate whether PCT and/or IL-6 are related to infection severity, thus discriminating between sepsis and septic shock.

Children aged between 28 days and 14 years, with sepsis or septic shock and admitted to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) were considered potential subjects for this study. Patients, prospectively enrolled from January 2004 to December 2005 were divided into sepsis (SG) and septic shock (SCG) groups.

Serum IL-6 and PCT were measured at admission in all patients (T0) and, when possible, repeated 12 hours later (T12h). Interpretations of elevated PCT concentrations and their diagnostic implications were as follows: $<0.5\text{ng/mL}$ = sepsis unlikely; ≥ 0.5 and $<2\text{ng/mL}$ = sepsis possible; ≥ 2 and $<10\text{ng/mL}$ = bacterial infection complicated by systemic inflammation; and $\geq 10\text{ng/mL}$ = severe infection/septic shock. Investigators were blinded to IL-6 and PCT results. The severity of the disease at admission was measured by Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score, also presence of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) was recorded.

A total of 90 children were included, 47 in SG and 43 in SCG. Study groups were of similar ages and gender. PRISM score was higher in SCG (SCG: 6.83 ± 8.40 > SG: 19.05 ± 5.67 ; $p < 0.05$) as was MODS frequency (SCG: 42/43 – 7.7% x SG: 11/47– 3.4%; $p < 0.05$). Three SG (6.4%) and 11 SCG (25.6%) patients died.

At T0, IL-6 levels were higher in SCG [SCG: 213.10 (10.85–396.70) > SG: 63.21 (0.86–409.82); $p = 0.001$], without any statistical difference between groups at T12h [SCG: 162.51 (2.62– 56.41) = SG: 86.76 (1.9–385.84); $p = 0.123$]. Also, IL-6 significantly increased from T0 to T12h, for SG [T0: 63.21 (0.86–409.82) < T12h: 86.76 (1.90–385.84); $p = 0.021$] and decreased for SCG patients [T0: 213.10 (10.85–396.70) > T12h: 162.51 (2.62–356.41); $p = 0.022$]. There was agreement between clinical diagnosis of sepsis or septic shock and IL-6 levels; in SCG, at T0 and T12h all patients showed IL-6 levels above the limit established by the laboratorial method (2.34pg/mL) and in SG, all but one patient at T0 and one at T12h had IL-6 levels below the limit.

At T0, there was a higher frequency of septic shock patients with PCT concentrations $\geq 10\text{ng/mL}$ compared with SG [SCG: 30 (69.7%) > SG: 14 (29.8%); $p < 0.05$]. For SCG, the frequency of children with this higher

concentration was larger than at the other frequencies [≥ 10 : 30 (69.7%) > ≥ 2 & < 10 : 8 (18.6%) > ≥ 0.5 & < 2 : 5 (11.6%) > < 0.5 : 0 (0%); $p < 0.05$]. However in SG, there was no statistical difference in patient distribution for the different PCT concentrations [≥ 10 : 14 (29.8%) = ≥ 2 & < 10 : 11 (23.4%) = ≥ 0.5 & < 2 : 14 (29.8%) = < 0.5 : 8 (17.0%); $p > 0.05$].

Similar results were observed at T12h; a higher frequency of SCG patients with larger PCT concentration [SCG: 35 (81.4%) > SG: 10 (21.3%); $p < 0.05$] and a higher percentage of septic shock children within the largest PCT concentration [≥ 10 : 35 (81.4%) > ≥ 2 & < 10 : 4 (9.3%) = ≥ 0.5 & < 2 : 4 (9.3%) > < 0.5 : 0 (0%); $p < 0.05$]. Also for SG, there was no statistical difference in patient distribution between the different PCT concentrations [≥ 10 : 10 (21.3%) > ≥ 2 & < 10 : 19 (40.4%) = ≥ 0.5 & < 2 : 11 (23.4%) > < 0.5 : 7 (14.9%); $p > 0.05$].

With evolution, the majority of patients in both groups maintained their admission PCT concentrations. A similar number of SG children increased and decreased PCT concentrations over the T0 to T12h period, however there were significantly more increases in SCG PCT concentrations, over this period.

IL-6 levels had a very strong positive correlation with PRISM score in SCG patients at admission ($p = 0.001$; $r = 0.86$). PRISM score values were significantly higher for SCG patients at higher PCT concentration, compared with SG patients.

Conclusions: 1) PCT and IL-6 plasma concentration determination appears to be helpful in early assessment of pediatric sepsis; 2) both are of diagnostic value at admission and are related to disease severity.

9 - Referências Bibliográficas*

American College of Chest Physicians, National Institute of Allergy and Infectious Disease, and National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop: From the bench to the bedside: The future of sepsis research. *Chest* 1997; 111:744-753.

Angus DC & Wax RS. Epidemiology of sepsis: An update. *Crit Care Med* 2001; 29:S109-S116.

Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341:515-518.

Banks RE, Forbes MA, Storr M, et al. The acute phase protein response in patients receiving subcutaneous IL-6. *Clin Exp Immunol* 1995; 102:217-223.

Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, et al. Sepsis syndrome: A valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989; 17:389-393.

Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF, et al. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24:888-889.

Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, et al. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26:S148-S152.

Carcillo JA, Fields AI, and Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30:1365-1378).

* International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *N Engl J Med* 1997; 336:309-15.

- Carpi MF. Efeito imediato e prolongado da administração precoce de óxido nítrico inalatório em crianças portadoras de síndrome do desconforto respiratório agudo. [Tese de Doutorado]. Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, 2003.
- Carrol ED, Newland P, Thomson APJ, et al. Prognostic value of procalcitonin in children with meningococcal sepsis. *Crit Care Med* 2005; 33:224-225.
- Carrol ED, Thomson APJ, and Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents*. 2002; 20:1-9.
- Carsin H, Assicot M, Feger F, et al. Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF alpha and endotoxin levels early after thermal injury. *Burns* 1997; 23:1362-1365.
- Casado-Flores J, Blacon-Quirós A, Asensio J, et al. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: A comparison with C-protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:190-195.
- Casey L, Balk RA, and Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with septic syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119:771-778.
- Claeys R, Vinken S, Spapen H, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: Clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002; 30:757-762.
- De Werra J, Jaccard C, Corradin S, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors and procalcitonin concentrations: Comparison in patients with septic shock and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25:607-613.

- Dellinger RP, Carlet JM, Masur M, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32 (Supl):S858-S872.
- Despond O, Proulx F, Carcillo JA and Lacroix J. Pediatric sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Curr Op Pediatr* 2001; 13:247-253.
- Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000, 118; 503-508.
- Enguix A, Rey C, Concha A, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 2001; 27:211-215.
- Ferrari GF & Fioretto JR. Insuficiência respiratória aguda. In: Manual de terapia intensiva pediátrica. Fioretto JR ed. Rio de Janeiro, Revinter, 2003:233-248.
- Fink MP. The prevention and treatment of sepsis: Is interleukin-6 a drug target or a drug? *Crit Care Med* 2006; 34:919-921.
- Fioretto JR, Moraes MA, Bonatto RC, et al. Acute and sustained effects of early administration of inhaled nitric oxide to children with acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:469-474.
- Fioretto JR, Moreira FL, Bonatto RC, et al. Insuficiência de Múltiplos Órgãos e Sistemas (IMOS) em Pediatria. *Rev Bras Terap Intens* 1993a; 5:39-45.
- Fioretto JR, Moreira FL, Ferrari GF, et al. Sepsis em unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP). *Rev Paul Pediatr* 1993b; 11:203-9.
- Fioretto JR. Choque Séptico. In: Manual de Terapia Intensiva Pediátrica. Fioretto JR ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2003, 115-140.
- Gendrel D, Assicot M, Raymond J, et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatrics* 1996; 128:570-573.

- Geppert A, Steiner A, Zorn G, et al. Multiple organ failure in patients with cardiogenic shock is associated with high plasma levels of interleukin-6. *Crit Care Med* 2002; 30:1987-1994.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2-8.
- Gogos CA, Skoutelis A, Lekkou E, et al. Comparative effects of ciprofloxacin and ceftazidime on cytokine production in patients with severe sepsis caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2793-27-98.
- Goodman LA. On simultaneous confidence intervals for multinomial proportions. *Theometrics* 1965; 7:247-254.
- Hack CE, De Groote ER, Felt-Bersma RJF, et al. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 1989; 74:1704-1710.
- Han YY, Doughty LA, Kofos D, et al. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:21-25.
- Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:396-402.
- Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, et al. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leukocyte count. *Arch Dis Child* 1999; 81:417-421.
- Hatherill M, Tibby SM, Turner C, et al. Procalcitonin and cytokine levels: Relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2591-2595.

- Hayden WR. Sepsis terminology in pediatrics. *J Pediatr* 1994; 124:657-658.
- Lapillonne A, Basson E, Monneret G, et al. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet* 1998; 351:1211-1212.
- Lecharmy JB, Khater D, Bronchard R et al. Hyperprocalcitonemia in patients with perioperative myocardial infarctation after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2001; 29: 323-325.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESCIM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250– 1256.
- Livinston DH, Mosenthal AC, and Deitch EA. Sepsis and multiple organ dysfunction syndrome: a clinical-mechanistic overview. *New Horiz* 1995; 3:257-266.
- Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:1737-1741.
- Marchall JC, Vincent JL, Fink MP, et al. Measures, markers, and mediators: Toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med* 2003; 31:1560-1567.
- Marik PE. Definition of sepsis: Not quite time to dump SIRS? *Crit Care Med* 2002; 30:706-708.
- Mariscalco MM. Is plasma procalcitonin ready for prime time in the pediatric intensive care unit? *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:118-119.
- Martin C, Boisson C, Haccoun M, et al. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and sever trauma. *Crit Care Med* 1997; 25:1813-1819.

- Meisner M, Brunkhorst FM, Reith HB, et al. Clinical experiences with a new semi-quantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38:989-995.
- Meisner M, Tschaikowsky K, Palmares T, et al. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care Med* 1999; 3:45-50.
- Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24:680-684.
- Meisner M. Biochemistry. *In*: Meisner M ed. Procalcitonin (PCT): A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2000:15-45.
- Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:473-480.
- Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992, 20:864–874.
- Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, et al. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 1998; 24:185-188.
- Monneret G. Dear PCT, you are not a specific marker of bacterial infection. *Intensive Care Med* 2002; 28:377-378.
- Muller B & Becker KL. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly* 2001; 131:595-602.

- Muller B, Becker K, Schachinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28:977-983.
- Nijsten MW, Olinga P, The TH, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000; 28:458-461.
- Nylen ES, Whang KT, Snider RH, et al. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998; 26:1001-1006.
- Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999; 134:49-55.
- Oda S, Hirasawa H, Shiga H, et al. Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis. *Cytokine* 2005; 29:169-175.
- Paiva BSR, Fioretto JR, Paiva CE, et al. Cateterização venosa central em crianças internadas em unidade de terapia intensiva pediátrica. *Rev Paul Pediatr* 2006, *in press*.
- Panacek EA & Kaul M. IL-6 as a marker of excessive TNF-alpha activity in sepsis. *Sepsis* 1999; 3:65-73.
- Parker MM, Hazelzet JA, and Carcillo JA. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Pediatric considerations. *Crit Care Med* 2004; 32 (Supl):S591-S594.
- Pelinka LE, Sendova K, Mauritz W, et al. Quantitative versus semiquantitative procalcitonin measurement. *Europ J Trauma* 2003; 2:81-84.

- Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, et al. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-organ failure and mortality. *Chest* 1993; 103:65-75.
- Pollack MM, Ruttimann EU, and Getson PR. The Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988; 16:1110-1116.
- Ramagnoli C, Frezza S, Cingolani A, et al. Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-10 in preterm neonates evaluated for sepsis. *Eur J Pediatr* 2001; 160:345-350.
- Resch B, Gusenleitner W, and Muller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatrica* 2003; 92:243-245.
- Ricchetti SMQ. Disfunção de múltiplos órgãos e sistemas. In: *Manual de Terapia Intensiva Pediátrica*. Fioretto JR et. Rio de Janeiro, Revinter, 2003:141-158.
- Rivers EP, McIntyre L, Morro DC, et al. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taken a advantage of a window of opportunity. *CMAJ* 2005; 9:1054-1065.
- Rodriguez-Gaspar M, Santolaria F, Jarque-Lopez A, et al. Prognostic value of cytokines in SIRS general medical patients. *Cytokine* 2001; 15:232-236.
- Ruokonen E, Nousiainen T, Pulkki K, et al. Procalcitonin concentration in patients with neutropenic fever. *Eur J Clin Microbial Infect Dis* 1999; 18:283-285.
- Schwartz S, Bertam M, Schwab S, et al. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* 2000; 28:1828-1832.
- Selberg O, Hartmut H, Martin M, et al. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma

- concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med* 2000; 28:2793-2798.
- Sharma S & Kumar A. Septic shock, multiple organ failure, and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:199-209.
- Sikora JP, Chlebna-Sokol D, and Krzyzanska-Oberbek A. Proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8), cytokine inhibitors (IL-6sR, sTNFRII) and anti-inflammatory cytokines (IL-10, IL-13) in the pathogenesis of sepsis in newborn and infants. *Arch Immunol Ther Exp* 2001; 49:399-404.
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:206-217.
- Stahler M, Hammer C, Meisner B, et al. Procalcitonin: a new marker for differential diagnosis of acute rejection and bacterial infection in heart transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29:584-585.
- Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, et al. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *FASEB J* 2003; 17:884-886.
- Stoll BJ, Holman RC, and Shuchat A. Decline in sepsis-associated neonatal and infants deaths: 1979 through 1994. *Pediatrics* 1998; 102:E18.
- Streiner SL & Norman GR. *Biostatistics. The base essentials*. Mosby-Year Book, St Louis, 1994:260.
- Stryjewsky GR, Nylén ES, Bell MJ, et al. Interleukin-6, interleukin-8, and a rapid and sensitive assay for calcitonin precursors for the determination of bacterial sepsis in febrile neutropenic children. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:129-135.

- Sullivan JSL, Kilpatrick J, Costarino ATSC, et al. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J Pediatr* 1992; 120:510-515.
- Suprin E, Camus C, Gacouin A, et al. Procalcitonin: A reliable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med* 2000; 26:1232-1238.
- Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J, et al. Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27:1262-1264.
- Tetta C, Bellomo R and Ronco C. Artificial organ treatment for multiple organ failure, acute renal failure, and sepsis: Recent new trends. *Artif Organs* 2003; 27:202-213.
- Tsigos C, Papanicolaou DA, Defensor R, et al. Dose-effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure. *Neuroendocrinology* 1997; 66:54-62.
- Ugarte H, Silva E, Mercan D, et al. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27:498-504.
- VanBrakel MJM, VanVught AJ, and Gemke RBJ. Pediatric risk of mortality (PRISM) score in meningococcal disease. *Eur J Pediatr* 2000; 159:232-236.
- Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997;25:372-374.
- Vincent JL. New therapies in sepsis. *Chest* 1997; 112:S330-S338.
- Vincent JL. THE marker of sepsis? *Crit Care Med* 2000; 28:1226-1228.
- Von Heimburg D, Stieghorst W, Khorram-Sefat R, et al. Procalcitonin – a sepsis parameter in severe burn injuries. *Burns* 1998; 24:745-750.

- Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, et al. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000; 28:950-957.
- Whicher J, Bienvenu J, and Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38:483-493.
- Wilkinson JD, Pollack MM, Glass NL, et al. Mortality with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit. *J Pediatr* 1987; 111:324-328.
- World Health Organization (WHO). WHO report on infectious diseases: overcoming antimicrobial resistance. Geneva: WHO,2000.

Anexo I – Idade e escore PRISM (*Pediatric Risk of Mortality*) dos pacientes do grupo sepse (GS) e choque séptico (GCS). n = número de pacientes.

Idade (meses)		PRISM	
GS (n=47)	GCS (n=43)	GS (n=47)	GCS (n=43)
78,00	5,00	15,50	19,10
4,00	1,50	20,00	15,00
2,00	4,00	12,00	29,00
21,00	29,00	11,00	30,00
36,00	4,00	10,00	27,00
48,00	204,00	15,00	29,00
2,00	8,00	17,00	25,00
60,00	3,00	15,00	21,00
3,00	36,00	19,00	32,00
36,00	1,00	22,00	19,10
167,00	123,00	25,00	21,00
3,00	29,00	35,00	21,00
36,00	39,00	17,00	35,00
9,00	8,00	16,00	38,00
2,00	36,00	21,00	15,00
48,00	12,00	22,00	32,00
84,00	7,00	24,00	40,56
29,00	18,00	15,00	15,00
18,00	11,00	16,00	30,00
7,00	8,00	17,00	34,00
27,00	9,00	20,00	15,00
84,00	123,00	31,00	27,00
11,00	15,00	16,00	30,00
20,00	41,00	17,80	40,56
3,00	12,00	17,45	34,00
120,00	1,00	17,56	22,00
48,00	24,00	22,00	31,00
68,00	18,00	33,00	34,00
63,00	6,00	16,00	16,00
4,00	168,00	18,00	23,00
6,00	19,00	19,00	16,00
72,00	3,00	21,00	16,00
12,00	4,00	17,00	34,00
82,00	72,00	12,00	35,12
68,00	1,50	19,00	15,00
24,00	9,00	24,00	21,00
30,50	178,00	25,00	15,00
12,00	36,00	18,00	31,23
2,00	17,00	13,00	25,00
8,00	12,00	12,00	30,00
4,00	1,00	18,00	45,00
13,00	60,00	17,00	38,00
9,00	7,00	34,00	32,00
24,00		14,00	
108,00		19,00	
139,00		17,00	
98,00		23,00	

Anexo II – Valores individuais dos níveis plasmáticos de interleucina-6 dos pacientes do grupo sepse (GS) e choque séptico (GCS) no tempo zero (T0) e 12 horas (T 12h) de avaliação.

Interleucina-6			
GS (n=47)		GCS (n=43)	
T 0	T 12h	T 0	T 12h
11,57	117,31	110,29	267,64
89,85	117,31	79,97	27,97
16,14	21,50	253,91	165,0
192,40	153,07	213,10	39,72
279,20	259,87	137,55	50,90
350,45	346,78	311,83	314,89
53,06	23,06	107,85	16,58
30,59	22,60	84,68	38,75
14,62	13,95	272,81	279,04
9,70	22,47	64,70	17,33
32,53	45,70	198,43	162,51
10,63	4,10	69,60	208,86
275,61	241,43	246,87	230,64
111,52	108,02	302,69	266,60
0,86	66,76	120,87	129,10
304,13	153,85	341,89	55,65
63,21	46,53	350,60	165,0
97,07	95,09	10,85	7,93
10,13	9,99	129,39	22,93
175,42	86,51	331,30	343,55
260,47	214,36	28,95	45,43
318,35	313,48	347,74	340,35
30,24	30,72	373,46	340,01
344,94	43,02	369,59	51,09
36,21	51,73	348,95	356,41
29,65	369,12	164,09	165,0
18,58	117,31	331,35	183,33
41,93	42,71	363,45	350,44
36,15	22,13	13,32	2,62
17,12	23,21	155,38	52,83
99,51	77,80	33,78	176,99
250,02	162,42	84,23	27,29
92,06	72,63	312,54	312,74
108,47	93,86	300,32	165,0
28,47	1,90	62,81	81,59
102,15	117,31	19,04	21,15
12,01	21,71	95,73	272,89
313,10	187,82	294,87	275,41
355,46	229,19	195,00	165,0
25,45	117,31	302,54	165,0
16,88	4,49	396,69	81,61
39,88	64,83	355,91	334,95
4,16	4,02	316,32	316,87
409,82	385,84		
331,13	349,26		
277,94	322,08		
199,27	117,31		