

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Faculdade de Medicina

Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança

**FERRITINA COMO MARCADOR
PROGNÓSTICO EM CRIANÇAS COM
SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO**

Fernanda Longhi

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina da
PUCRS para a obtenção do título de Mestre em Medicina
(área de concentração em Pediatria).

Orientador: **Prof. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia**

Porto Alegre, Brasil, 2006.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

L854f **Longhi, Fernanda**

Ferritina como marcador prognóstico em crianças com sepse grave e choque séptico / Fernanda Longhi; orient. Pedro Celiny Ramos Garcia. Porto Alegre: PUCRS; 2006.

65f.: il. tab.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina Pediatria e Saúde da Criança. Área de concentração: Pediatria.

1.FERRITINA. 2. SEPSE. 3. CHOQUE SÉPTICO. 4. PROGNÓSTICO. 5. CRIANÇA. 6. ESTUDOS DE COORTES. I. Garcia, Pedro Celiny Ramos. II. Título.

C.D.D.618.92944

C.D.U.616.94-053.2:001.18(043.3)

N.L.M. QW 185

Rosária Maria Prena Geremia/Bibliotecária
CRB 10/196

Para meus pais, **Luiz e Gelci**, por tudo que fizeram e fazem por mim.

Para minhas irmãs, **Cristina e Juliana**.

Para meu amor, **Dani**.

AGRADECIMENTOS

- Em especial, ao **Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia**, pela orientação ímpar.
- Ao **Dr. Renato Machado Fiori**, pelo exemplo de dedicação ao ensino.
- Aos professores **Dr. Délio José Kipper**, **Dr. Jefferson Pedro Piva** e **Dr. Paulo Roberto Einloft**, pelo incentivo.
- Aos colegas **Dr. Mateus Sfoggia Giongo** e **Dra. Liliane Medianeira Zorzela**, pelo auxílio na elaboração deste trabalho.
- Ao **Instituto de Hematologia de Porto Alegre**, pelo patrocínio.
- Aos meus chefes, **Dr. Carlos Cezar Fritscher** e **Enfª Marta Bratz**, por entenderem meus relapsos durante a elaboração deste trabalho.
- Ao **Dr. Carlos Miguel Alt Barcellos** (*in memoriam*), por ter me incentivado profissionalmente.
- Ao **Dr. Edson Figueira dos Santos**, pelo apoio amigo.
- Às secretárias **Ana Clara Silveira Cardoso** e **Carla Carmo de Melo Rothmann**, pelo otimismo.
- Aos meus **amigos**, por compartilharem comigo este momento.
- Às **crianças** e aos seus **pais**, por colaborarem com o progresso da ciência.

- À **CAPES**, pelo auxílio-pesquisa concedido.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	p. ix
LISTA DE TABELAS	p. x
LISTA DE ABREVIATURAS	p. xi
RESUMO	p. xiii
ABSTRACT	p. xv

Capítulo 1

REFERENCIAL TEÓRICO

1.1. Introdução	p. 02
1.1.1. Sepses	p. 03
1.1.1.1. Definições	p. 03
1.1.1.2. Epidemiologia	p. 08
1.1.1.3. Fatores Prognósticos	p. 09
1.1.2. Proteínas de Fase Aguda	p. 12
1.1.2.1. Proteína C Reativa	p. 13
1.1.2.2. Procalcitonina	p. 14
1.1.2.3. Ferritina	p. 16
1.2. Justificativa	p. 18
1.3. Objetivos	p. 19
1.3.1. Geral	p. 19
1.3.2. Específicos	p. 19
1.4. Referências Bibliográficas	p. 20

Capítulo 2

MÉTODOS E ESTRATÉGIAS DE PESQUISA

2.1. Métodos	p. 28
2.1.1. Delineamento	p. 28
2.1.2. Local de Realização	p. 28
2.1.3. Cálculo da Amostra	p. 29
2.1.4. Pacientes	p. 29
2.1.5. Variáveis Analisadas	p. 31
2.1.5.1. Dados Demográficos	p. 31
2.1.5.2. Escores de Gravidade	p. 32
2.1.5.3. Contagem de Leucócitos	p. 33
2.1.5.4. Hemoculturas	p. 33
2.1.5.5. Proteína C Reativa	p. 33
2.1.5.6. Ferritina Sérica	p. 34
2.1.5.7. Índice Ferritina	p. 35
2.1.5.8. Variável de Desfecho	p. 36
2.2. Análise Estatística	p. 37
2.3. Considerações Éticas	p. 38
2.4. Referências Bibliográficas	p. 39

Capítulo 3

ARTIGO ORIGINAL

3.1. Página de Rosto	p. 41
----------------------------	-------

3.2. Introdução	p. 43
3.3. Métodos	p. 44
3.4. Resultados	p. 48
3.5. Discussão	p. 52
3.6. Referências Bibliográficas	p. 56
3.7. Carta de Submissão	p. 59

Capítulo 4

CONCLUSÕES

4.1. Conclusões	p. 61
-----------------------	-------

ANEXO	p. 63
--------------------	-------

APÊNDICE	p. 65
-----------------------	-------

LISTA DE FIGURAS

Capítulo 3

Figura 3.1 – Índice ferritina e mortalidadep. 49

LISTA DE TABELAS

Capítulo 1

Tabela 1.1 – Critérios diagnósticos para sepsep. 07

Capítulo 2

Tabela 2.1 – Valores de referência para ferritina na infância e na adolescênciap. 35

Capítulo 3

Tabela 3.1 – Valores de referência para ferritina na infância e na adolescênciap. 46

Tabela 3.2 – Características gerais dos pacientesp. 50

Tabela 3.3 – Análise univariada de possíveis fatores associados à mortalidadep. 51

Tabela 3.4 – Análise multivariada de possíveis fatores associados à mortalidadep. 51

LISTA DE ABREVIATURAS

<i>ACCP</i>	<i>American College of Chest Physicians</i> Colégio Americano de Pneumologistas
<i>ATS</i>	<i>American Thoracic Society</i> Sociedade Americana de Cirurgia Torácica
dl	decilitro
<i>ESICM</i>	<i>The European Society of Intensive Care Medicine</i> Sociedade Européia de Medicina Intensiva
Fe	ferro
FiO ₂	fração inspirada de oxigênio
h	hora
HSL	Hospital São Lucas
IF	índice ferritina
kg	quilograma
l	litro
mEq	miliequivalente
mg	miligrama
ml	mililitro
mmHg	milímetros de mercúrio
ng	nanograma
PAM	pressão arterial média
PAS	pressão arterial sistólica
PCO ₂	pressão parcial de dióxido de carbono
PO ₂	pressão parcial de oxigênio
PCR	proteína C reativa

<i>PRISM</i>	<i>pediatric risk of mortality</i> risco de mortalidade pediátrica
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
RNI	relação de normatização internacional
<i>ROC</i>	<i>receiver operating characteristic (curve)</i> curva de operador recebedor de características
s	segundos
<i>SCCM</i>	<i>Society of Critical Care Medicine</i> Sociedade de Terapia Intensiva
<i>SIRS</i>	<i>systemic inflammatory response syndrome</i> síndrome da resposta inflamatória sistêmica
<i>SIS</i>	<i>Surgical Infection Society</i> Sociedade de Infecção Cirúrgica
<i>SPSS</i>	<i>statistical package for the social sciences</i> pacote estatístico para ciências sociais
SvO ₂	saturação de oxigênio venoso
TTP	tempo de protrombina parcial
UI	unidades internacionais
UTI	unidade de terapia intensiva
μl	microlitro
°C	graus Celsius
%	percentagem
<	menor
≥	maior ou igual

RESUMO

Objetivo: estudar a associação entre nível sérico de ferritina e mortalidade em pacientes com sepse grave e choque séptico.

Métodos: estudo de coorte contemporâneo realizado na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital São Lucas, localizado em Porto Alegre, Brasil. Pacientes com idade entre 1 mês e 18 anos com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico admitidos na referida Unidade no período de janeiro de 2004 a setembro de 2005 foram arrolados no estudo. A ferritina sérica foi dosada no momento do diagnóstico. Foi aplicado um índice de correção conforme os valores de referência da ferritina, o índice ferritina, que corresponde à razão entre a ferritina sérica obtida de cada paciente pelo valor máximo normal da ferritina sérica conforme a idade e o gênero.

Resultados: foram incluídos no estudo 37 pacientes. Vinte e quatro pacientes eram do gênero masculino (64,9%). A área abaixo da curva operador recebedor de características para índice ferritina e mortalidade foi 0,713, sendo estabelecido o ponto de corte de 1,7 (sensibilidade de 91,7% e especificidade de 60%). Os pacientes foram separados em 2 grupos: grupo com ferritina normal e índice ferritina menor que 1,7 e grupo com ferritina elevada com índice ferritina maior ou igual a 1,7. Vinte e um pacientes apresentaram ferritina elevada (56,8%). Dos 37 pacientes, 12 evoluíram para o óbito (32,4%). Destes, a ferritina estava aumentada em 11 (91,7%). Dos 25 pacientes que sobreviveram (67,6%), a ferritina estava aumentada em 10 (40%).

Conclusões: em crianças com sepse grave e choque séptico, um valor elevado de ferritina sérica está associado a um risco aumentado de mortalidade.

Unitermos: ferritina, sepse grave, choque séptico, prognóstico, criança.

ABSTRACT

Objective: To study the association between serum ferritin level and mortality in patients with severe sepsis and septic shock.

Methods: contemporary cohort study performed in the Pediatric Intensive Care Unit at the Hospital São Lucas, Porto Alegre, Brazil. Patients between 1 month and 18 years-old of age with severe sepsis or septic shock admitted to the Pediatric Intensive Care Unit from January 2004 to September 2005 were enrolled in the study. Serum ferritin was measured when the diagnosis was made. A correction index was applied in agreement to the values of reference of ferritin, the ferritin index, that corresponds to the ratio between observed serum ferritin and maximum normal value of serum ferritin for the age and gender.

Results: thirty-seven patients were enrolled in the study. Twenty-four were male (64,9%). The area under the receiver operator curve for ferritin index and mortality was 0,713, with an optimum cutoff of 1,7 (sensitivity, 91,7% and specificity, 60%). The patients were separated in 2 groups: group with serum ferritin normal and ferritin index $< 1,7$ and group with high serum ferritin and ferritin index $\geq 1,7$. Twenty-one patients presented elevated serum ferritin (56,8%). Among 37 patients, 12 underwent to death (32,4%). Of these, serum ferritin was elevated in 11 (91,7%). Among the survivors, serum ferritin was elevated in 10 (40%).

Conclusions: in children with severe sepsis and septic shock, an elevated value of serum ferritin is associated with an increased risk of mortality.

Key words: ferritin, severe sepsis, septic shock, prognostic, children.

Capítulo 1
REFERENCIAL TEÓRICO

- 1.1. Introdução**
- 1.2. Justificativa**
- 1.3. Objetivos**
- 1.4. Referências Bibliográficas**

1.1. Introdução

Embora a maioria das infecções agudas em crianças responda ao tratamento adequado ou melhore espontaneamente, algumas infecções graves podem progredir para complicações letais como sepse e choque séptico¹.

Sepse é a causa mais comum de óbito em unidades de terapia intensiva, sendo a causa de óbito em até 50% dos casos^{2,3}. Um estudo realizado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Pediátrica do Hospital São Lucas (HSL) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) publicado em 2002 revela a sepse como causa de óbito em 28,8% dos pacientes⁴. Ainda no nosso meio, um estudo realizado na UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre evidenciou uma prevalência das síndromes sépticas de 64% nos pacientes admitidos na unidade durante o período de um ano. Desses pacientes, 15% evoluíram para o óbito⁵.

1.1.1. Sepses

1.1.1.1. Definições

Os sinais e sintomas de sepsis mais importantes em adultos e crianças são hiper ou hipotermia, taquicardia, taquipnéia e disfunção orgânica. Nenhum deles é sensível ou específico, especialmente em pacientes criticamente doentes¹. Na tentativa de formar um conceito para definir a resposta inflamatória sistêmica à infecção, conhecida como sepsis, foi convocada uma conferência em agosto de 1991 pelo Colégio Americano de Pneumologistas (*American College of Chest Physicians – ACCP*) e pela Sociedade de Terapia Intensiva (*Society of Critical Care Medicine – SCCM*)⁶. Os conceitos estabelecidos nessa conferência foram publicados em 1992. Nesse momento, foi introduzido o conceito de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (*SIRS – systemic inflammatory response syndrome*). Conforme Bone e colaboradores, *SIRS* é considerada presente quando um paciente apresenta mais de um dos seguintes achados: (a) temperatura corporal maior que 38°C ou menor que 36°C; (b) frequência cardíaca maior que 90 batimentos por minuto; (c) hiperventilação evidenciada por uma frequência respiratória maior que 20 movimentos respiratórios por minuto ou por uma pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2) menor que 32 mmHg; (d) e contagem de leucócitos maior do que 12.000/ μ l ou menor do que 4.000/ μ l. Sepsis foi definida como *SIRS* associada à infecção; sepsis

grave, como sepse associada à disfunção de órgãos, à hipoperfusão ou à hipotensão; e choque séptico, como sepse associada à hipotensão arterial apesar de uma ressuscitação volumétrica adequada⁶.

O problema em aplicar os critérios utilizados nessa conferência para crianças diz respeito aos valores normais relacionados à idade para pressão sanguínea, frequência cardíaca, frequência respiratória, oligúria e contagem de leucócitos. Vários autores sugeriram alterações nas definições estabelecidas pela conferência americana para crianças^{1,7,8}.

Em pediatria, a *SIRS* é caracterizada por duas ou mais das seguintes condições: (a) temperatura axilar maior que 38°C ou menor que 36°C; (b) frequência cardíaca maior que 160 batimentos por minuto em lactentes e maior que 150 batimentos por minuto em crianças ou maior que 2 desvios-padrão acima do normal para a idade; (c) frequência respiratória maior que 60 movimentos respiratórios por minuto em lactentes e maior que 50 movimentos respiratórios por minuto em crianças ou maior que 2 desvios-padrão acima do normal para a idade; (d) contagem total de leucócitos maior que 12.000/ μ l ou menor que 4.000/ μ l ou contagem de leucócitos normal com neutrófilos bastonados maior que 10%^{1,9}.

A sepse é caracterizada por infecção confirmada (cultura positiva) ou fortemente suspeitada associada a duas ou mais das condições consideradas para *SIRS*. A sepse grave é caracterizada como sepse associada a disfunção de órgãos, a hipoperfusão ou a hipotensão. A hipoperfusão inclui, mas não está limitada à acidose láctica, oligúria (débito urinário menor que 0,5 ml/kg/h) ou alteração aguda do estado de consciência (redução de pelo menos 3 pontos no valor de base no escore da

escala de coma de Glasgow). A hipotensão é caracterizada por pressão sistólica menor que percentil 5 para a idade ou menor que 2 desvios-padrão abaixo da média para a idade ou menor que 65 mmHg em lactentes ou menor que 75 mmHg em crianças. Choque séptico é caracterizado como sepse associada à hipotensão mesmo após ressuscitação volumétrica adequada, somada à presença de hipoperfusão^{1,9}.

A conferência realizada em 1991 também recomendou a combinação das definições propostas para as síndromes sépticas com uma avaliação de gravidade. Em crianças, tem sido usado como preditivo de mortalidade o escore de risco de mortalidade pediátrica (*pediatric risk of mortality – PRISM*) desenvolvido em 1988 por Pollack e colaboradores com o objetivo de avaliar o risco de óbito nas primeiras 24 horas após a admissão na UTI através de alterações clínicas e laboratoriais¹⁰. Os autores observaram que crianças com um escore maior ou igual a 10 admitidas em UTI pediátrica possuem um aumentado risco de infecção¹¹. Posteriormente, Pollack apresentou o *PRISM III*. Os valores são coletados nas primeiras 12 horas (*PRISM III – 12*) e nas primeiras 24 horas (*PRISM III – 24*), sendo os valores estratificados pela idade (neonato, lactente, criança ou adolescente). São 17 variáveis subdivididas em 26 faixas de valores¹². Atualmente, tanto o *PRISM* como o *PRISM III* vêm sendo aplicados em estudos clínicos como escores prognósticos de eleição para pacientes admitidos em UTI pediátrica, uma vez que apresentam um excelente desempenho discriminatório e preditivo. O *PRISM III*, por estar protegido por direitos autorais, necessita de pagamento para sua utilização.

Em 2001, com o objetivo de revisar os conceitos de sepse, foi organizada uma nova conferência: a Conferência Internacional para Definições de Sepse 2001 (*2001 International Sepsis Definitions Conference*). Essa conferência foi patrocinada pela Sociedade Americana de Terapia Intensiva (*Society of Critical Care Medicine – SCCM*), pela Sociedade Européia de Medicina Intensiva (*The European Society of Intensive Care Medicine – ESICM*), pelo Colégio Americano de Pneumologistas (*The American College of Chest Physicians – ACCP*), pela Sociedade Americana de Cirurgia Torácica (*American Thoracic Society – ATS*) e pela Sociedade de Infecção Cirúrgica (*Surgical Infection Society – SIS*). Uma das modificações introduzidas em 2001 foi a utilização de critérios bioquímicos e/ou imunológicos para o diagnóstico de sepse. Além disso, os critérios foram definidos para serem aplicados em pacientes adultos, pediátricos e neonatais (Tabela 1.1)¹³.

Embora a Conferência Internacional realizada em 2001 tenha proposto critérios para diagnóstico de sepse na população adulta e pediátrica, atualmente, vários grupos vêm propondo critérios diagnósticos específicos para a população pediátrica^{14,15}. Em 2002 foi realizada a Conferência Consenso Internacional sobre Sepse Pediátrica (*The International Pediatric Sepsis Consensus Conference*), que propôs a estratificação da população pediátrica em 6 grupos, conforme a idade, para melhor definição de sinais vitais e de parâmetros laboratoriais. Além disso, a conferência abordou o problema da definição de sepse grave e choque séptico em crianças, uma vez que crianças podem apresentar choque sem a

presença de hipotensão sistêmica. Então, a delimitação entre as duas situações pode ser difícil em crianças¹⁴.

Tabela 1.1 – Critérios diagnósticos para sepse.

Infecção^a, documentada ou suspeitada, e algum dos seguintes^b:

Variáveis gerais

- febre (temperatura corporal > 38,3°C)
- hipotermia (temperatura corporal < 36°C)
- frequência cardíaca > 90 batimentos por minuto ou > 2 desvios-padrão acima do valor normal para a idade
- taquipnéia
- alteração do estado mental
- edema significativo ou balanço hídrico positivo (> 20 ml/kg em 24 h)
- hiperglicemia (glicemia > 120 mg/dl) na ausência de diabetes

Variáveis inflamatórias

- leucocitose (contagem de leucócitos > 12.000/ μ l)
- leucopenia (contagem de leucócitos < 4.000/ μ l)
- contagem de leucócitos normal com mais de 10% de formas imaturas
- proteína C reativa plasmática > 2 desvios-padrão acima do valor normal
- procalcitonina plasmática > 2 desvios-padrão acima do valor normal

Variáveis hemodinâmicas

- hipotensão arterial (PAS < 90 mmHg, PAM < 70 mmHg ou uma redução na PAS > 40 mmHg em adultos ou < 2 desvios-padrão abaixo do normal para a idade)
- SvO₂ > 70%^c
- índice cardíaco > 3,5 l/min⁻¹

Variáveis de disfunção orgânica

- hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂ < 300)
- oligúria aguda (débito urinário < 0,5 ml/kg/h por pelo menos 2 h)
- aumento na creatinina > 0,5 mg/dl
- distúrbios de coagulação (RNI > 1,5 ou TTP > 60 s)
- íleo (ausência de ruídos intestinais)
- trombocitopenia (contagem de plaquetas < 100.000/ μ l)
- hiperbilirrubinemia (bilirrubina total plasmática > 4 mg/dl)

Variáveis de perfusão tecidual

- hiperlactatemia
 - diminuição do fluxo capilar
-

FiO₂, fração inspirada de oxigênio; PAS, pressão arterial sistólica; PAM, pressão arterial média; PaO₂, pressão parcial de oxigênio; SvO₂, saturação de oxigênio venoso; RNI, relação de normatização internacional; TTP, tempo de protrombina parcial.

^aInfecção definida como um processo patológico induzido por um microorganismo; ^bcritérios diagnósticos para sepse na população pediátrica são sinais e sintomas de inflamação associados a infecção com hiper ou hipotermia (temperatura retal > 38,5°C ou < 35°C), taquicardia (pode ser ausente em pacientes hipotérmicos), e pelo menos um dos seguintes

indicativos de função orgânica alterada: alteração do estado mental, hipoxemia, nível de lactato sérico aumentado, ou pulsos filiformes; $^{\circ}\text{SvO}_2 > 70\%$ é normal em crianças.

Adaptado de Levy MM e colaboradores¹³.

1.1.1.2. Epidemiologia

A mortalidade associada à sepse em crianças diminuiu de 97% em 1966 para 9% em lactentes no início dos anos 90.

Nos Estados Unidos, houve mais de 42.000 casos de sepse grave em crianças com idade menor de 19 anos em 1995, com uma taxa de mortalidade de 10,3%¹⁶. A idade é o principal fator que influencia na epidemiologia da sepse nos Estados Unidos. O pico de incidência de sepse ocorre em neonatos e em lactentes menores de 1 ano e em adultos na oitava década de vida^{1,16}. Angus e colaboradores publicaram um estudo que mostrou uma incidência de sepse de 2,26 para cada 100 admissões hospitalares nos Estados Unidos¹⁷. Mais recentemente, Martin e colaboradores publicaram os resultados de um estudo que analisou a incidência de sepse nos Estados Unidos entre os anos de 1979 e 2000. Essa incidência aumentou de 82,7/100.000 habitantes em 1979 para 240,4/100.000 habitantes no último ano¹⁸.

A incidência anual de sepse é de 50 a 95 casos para cada 100.000 e tem aumentado em 9% a cada ano. A sepse é responsável por 2% das admissões hospitalares. Nove por cento dos pacientes progridem para sepse severa, e 3% desses evoluem para choque séptico, a mais grave complicação da sepse¹⁹.

Um estudo multicêntrico relatou a epidemiologia da sepse na Europa, no Canadá e em Israel: cerca de 28% das infecções estavam associadas à sepse; 24%, à sepse grave; e 30%, a choque séptico²⁰.

Uma das últimas publicações sobre a epidemiologia da sepse foi de um estudo conduzido em Vitória, o segundo maior estado da Austrália, durante o período de 1999 a 2003. A incidência de sepse aumentou de 65/100.000 em 1999 para 76/100.000 em 2002. A distribuição da idade dos pacientes com sepse foi bimodal, tendo um pico em crianças menores de 1 ano de idade e outro em adultos na oitava década de vida².

Em pacientes pediátricos, o pico de incidência de sepse ocorre no período neonatal¹. Watson e colaboradores publicaram em 2003 os resultados de um estudo que analisou a epidemiologia da sepse grave em crianças nos Estados Unidos. A incidência foi mais alta em recém-nascidos (5,16 por 1.000), caiu dramaticamente em crianças com idade entre 10 e 14 anos (0,20 por 1.000), e foi 15% maior em meninos do que em meninas. A taxa de mortalidade relatada foi de 5,8 por 100.000 crianças. O custo americano anual estimado com crianças sépticas é de 1,97 bilhões de dólares, o que faz da sepse grave um significativo problema de saúde pública²¹.

1.1.3. Fatores Prognósticos

Um dos marcadores prognósticos primeiramente estudados em choque séptico foi a interleucina-6. Em 1991, Calandre e colaboradores

estudaram as concentrações de interleucina-6 em 70 pacientes com choque séptico confirmado. Verificaram que em 64% dos pacientes os níveis se encontravam elevados. Também houve associação entre os níveis de interleucina-6 com a gravidade e a sobrevida. No entanto, devido a significativas variações encontradas para o ponto de corte nesse estudo em relação a outros publicados anteriormente, os autores concluíram que não poderiam utilizar a interleucina-6 como um fator preditivo de desfecho para um paciente individualmente²².

A proteína C reativa (PCR) também foi estudada como marcador prognóstico. As concentrações de PCR foram correlacionadas com a presença e o número de falências orgânicas em um estudo realizado por Lobo e colaboradores com pacientes adultos. Concentrações maiores que 10 mg/dl no momento da admissão na UTI foram associadas a uma alta mortalidade. Um aumento progressivo ou níveis elevados persistentes indicam um pior prognóstico, enquanto níveis em declínio, um prognóstico mais favorável²³.

Em 2000 foi publicado um estudo comparando a relação entre os níveis de procalcitonina e de citocinas com mortalidade em crianças com choque séptico. As dosagens foram realizadas no momento da admissão na UTI. Os níveis de procalcitonina, assim como os de interleucina-10 e de fator de necrose tumoral, foram maiores em crianças com um maior grau de disfunção orgânica e naquelas crianças que evoluíram para o óbito. Os dados sugerem que medidas isoladas de procalcitonina não devam ser usadas como preditor de desfecho. Entretanto, uma queda nos níveis de procalcitonina após 24 horas de tratamento pode ter um significado

prognóstico favorável²⁴. Outro estudo comparando a procalcitonina com a PCR e com o número de leucócitos em crianças mostra que a procalcitonina apresenta um melhor valor prognóstico do que a PCR e o número de neutrófilos em crianças com sepse²⁵.

Um trabalho que teve como objetivo verificar o valor prognóstico da procalcitonina durante o curso clínico da doença meningocócica em crianças verificou que a média dos níveis de procalcitonina na admissão eram significativamente maiores nas crianças com choque séptico do que naquelas com sepse. Todavia, os níveis da procalcitonina, por si só, não foram significativamente diferentes entre os sobreviventes e os não sobreviventes²⁶.

As mudanças na concentração de procalcitonina dependentes do tempo podem fornecer uma indicação mais acurada da ocorrência de síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e as chances de sobrevivência do que apenas uma medida de procalcitonina na admissão. Uma diminuição lenta ou não diminuição dos níveis de procalcitonina nas 48 horas após a admissão foram associadas a um pior prognóstico²⁷. De fato, no estudo de Van der Kaay, após 6 horas, a diferença das médias dos níveis de procalcitonina entre sobreviventes e não sobreviventes foi significativa.

Um estudo publicado recentemente, realizado na UTI Pediátrica do HSL, analisou a relação entre o nível de glicose e a mortalidade em crianças com choque séptico. Os níveis de glicose foram significativamente maiores em não sobreviventes do que em sobreviventes. Níveis menores que 120 mg/dl, entre 120-179 mg/dl, entre 180-239 mg/dl, e maiores ou igual a 240 mg/dl foram associados a uma taxa de mortalidade de 20%; 31,6%; 55,6% e

79,6%, respectivamente. Um nível de glicose maior ou igual a 178 mg/dl teve melhor sensibilidade e especificidade para identificar pacientes com um risco aumentado de óbito. Entretanto, os autores ressaltam que são necessários estudos complementares para confirmar essa associação e para avaliar se a sobrevida de crianças com choque séptico pode ser melhorada pela terapia com insulina ou por um melhor controle glicêmico²⁸.

1.1.2. Proteínas de Fase Aguda

O termo “reações de fase aguda” se refere às modificações que são desencadeadas num processo inflamatório. Essas reações podem ser divididas em mudanças fisiológicas, bioquímicas e/ou nutricionais, como leucocitose e aumento da velocidade de hemossedimentação, e em mudanças nas concentrações das proteínas plasmáticas^{29,30}.

Uma proteína de fase aguda é definida como uma proteína cuja concentração plasmática aumenta ou diminui pelo menos 25% durante um processo inflamatório. Essas modificações na concentração plasmática ocorrem devido a mudanças na sua produção pelos hepatócitos. Embora as concentrações dos componentes da resposta de fase aguda geralmente aumentem simultaneamente, nem todas aumentam uniformemente em todos pacientes com a mesma doença. Isso indica que os componentes são regulados individualmente, o que pode ser explicado, em parte, pelas diferenças no padrão de produção de citocinas específicas ou de seus moduladores em diferentes estados patofisiológicos³⁰. As citocinas

interleucina-1, fator de necrose tumoral e interleucina-6 são as principais estimuladoras da produção da maioria das proteínas de fase aguda³¹.

Atualmente, sabe-se que as proteínas de fase aguda têm potencial para influenciar no processo inflamatório. As proteínas relacionadas à sepse mais estudadas são a proteína C reativa (PCR) e a procalcitonina.

1.1.2.1. Proteína C Reativa

Em 1930, foi identificada a capacidade de precipitação de frações polissacarídeas (chamadas frações C) do pneumococo no soro de pacientes com pneumonia. Essa precipitação desaparecia quando os pacientes recuperavam-se da infecção. A causa dessa reação foi identificada como uma proteína, denominada PCR³⁰.

A PCR pertence à família das pentraxinas, proteínas que formam um pentâmero cíclico composto por 5 subunidades não-glicosiladas idênticas, ligadas por ligações não-covalentes e organizadas em uma estrutura discóide extremamente estável. Cada monômero pesa 23.027 daltons e é altamente resistente à proteólise. A PCR liga-se a vários polissacarídeos e peptídeo-polissacarídeos presentes em bactérias, fungos e parasitas na presença de cálcio. Esse complexo ativa a via clássica do complemento, atuando como opsoninas e promovendo a fagocitose. Então, juntamente com os componentes do sistema complemento, a PCR é a única proteína de fase aguda envolvida na remoção de microorganismos³².

A síntese da PCR ocorre no fígado, estimulada principalmente pela interleucina-6, mas também pelo fator de necrose tumoral e pela

interleucina-1. Com exceção dos casos de insuficiência hepática, os níveis de PCR aumentam sempre que ocorre um processo inflamatório. A secreção de PCR inicia dentro de 4 a 6 horas após o estímulo pelas citocinas, duplicando a cada 8 horas e atingindo um pico em 36 a 50 horas. Com um estímulo muito intenso a concentração de PCR pode aumentar em mais de 1.000 vezes do valor basal. Após a remoção do estímulo, sua concentração cai rapidamente, pois sua meia-vida é de 19 horas³².

Desde a sua descoberta, vários estudos foram publicados analisando a utilidade da PCR no diagnóstico de sepse. Sabe-se que o nível de PCR está diretamente relacionado ao grau de resposta inflamatória, ou seja, pacientes com choque séptico apresentam um nível de PCR maior do que pacientes com *SIRS*^{32,33}. Além disso, medidas seriadas de PCR são úteis na monitorização da resposta à terapia. Estudos têm demonstrado que a queda na concentração de PCR indica sucesso na terapia, enquanto a não diminuição na concentração ou um aumento secundário indica uma antibioticoterapia inadequada, presença de abscesso ou um novo episódio séptico^{3,32}.

Alguns estudos realizados com a população pediátrica revelam que a PCR tem pouca utilidade diagnóstica quando comparada a parâmetros hematológicos^{34,35}.

1.1.2.2. Procalcitonina

A procalcitonina é uma proteína formada por 116 aminoácidos, precursora da calcitonina, uma substância secretada pela tireóide. Sua

concentração plasmática em indivíduos saudáveis geralmente é menor que 0,1 ng/ml³⁶.

A partir dos anos 90, a procalcitonina começou a ser estudada como marcador para o diagnóstico precoce de sepse. Altas concentrações séricas de procalcitonina foram primeiramente descritas por Assicot e colaboradores em crianças com infecções bacterianas graves³⁷. A secreção de procalcitonina inicia dentro de 3 a 4 horas após ser estimulada, tendo um pico em 14 horas. Sua meia-vida é de 22 a 35 horas^{32,38}.

Ugarte e colaboradores mostraram que pacientes com choque séptico apresentavam níveis de procalcitonina muito mais elevados do que pacientes com sepse.

A maioria dos estudos relata que a procalcitonina e a PCR possuem alta sensibilidade no diagnóstico precoce de sepse³⁹. Entretanto, em alguns estudos a procalcitonina apresentou maior sensibilidade^{40,41,42,43,44}, enquanto em outros, a PCR apresentou maior sensibilidade^{45,46}.

Em estudos realizados em crianças, a procalcitonina também apresenta alta sensibilidade e especificidade nos casos de infecção bacteriana^{38,45}. Todavia, o uso de procalcitonina como marcador de infecção bacteriana neonatal é complicado por alguns fatores: (a) recém-nascidos com síndrome da angústia respiratória, instabilidade hemodinâmica, asfixia perinatal, hemorragia intracraniana, pneumotórax ou após parada cardio-respiratória têm uma concentração sérica de procalcitonina elevada, o que não difere daqueles recém-nascidos sépticos até 48 horas após o início dos sinais clínicos de infecção; (b) um aumento fisiológico da procalcitonina tem sido relatado por até 48 horas após o parto; (c) a administração pré-parto ou

intraparto de antibiótico pode afetar a concentração de procalcitonina no cordão umbilical, e a administração de antibiótico após o nascimento diminui a concentração de procalcitonina mais rapidamente do que a de PCR⁴⁵.

1.1.2.3. Ferritina

O ferro tem a capacidade de aceitar e de doar elétrons rapidamente, alternando entre sua forma férrica (Fe^{+2}), altamente insolúvel, e sua forma ferrosa (Fe^{+3}), solúvel. Essa capacidade o faz um componente essencial para citocromos, para moléculas carreadoras de oxigênio (como a hemoglobina e a mioglobina) e para várias enzimas. Entretanto, o ferro também pode causar danos teciduais ao formar radicais livres. Por isso, existem proteínas que seqüestram o ferro, como a transferrina e a ferritina. Os íons de ferro circulam ligados à transferrina plasmática e são armazenados sob a forma de ferritina^{46,47,48}.

A ferritina é uma molécula com formato de uma concha esférica constituída por 24 subunidades ou cadeias peptídicas dobradas de forma elíptica e interligadas através de ligações não covalentes. As subunidades têm um peso molecular combinado de 474.000 daltons, que se acondicionam para formar uma esfera côncava de aproximadamente 80 ângstroms de diâmetro com paredes de cerca de 10 ângstroms de espessura. Existem dois tipos de canais na parede protéica, na interseção das subunidades, que permitem a passagem de elétrons e íons⁴⁹.

Após entrar na molécula de ferritina, os íons de ferro são convertidos para o seu estado férrico (altamente insolúvel) onde formam pequenos

cristalitos com íons de fosfato e hidróxido. Aproximadamente 4.500 íons de ferro podem ser armazenados dentro de cada molécula de ferritina⁵⁰.

Em condições basais, as reservas de ferro regulam a produção de ferritina. Entretanto, durante processos inflamatórios, a síntese de ferritina é aumentada por influência de interleucina-1 e de fator de necrose tumoral. As citocinas também induzem a síntese de ferritina indiretamente por aumentarem a incorporação de ferro pelos hepatócitos^{50,51}. A elevação da ferritina sérica ocorre em 24 a 48 horas do início do processo inflamatório, tendo um pico no terceiro dia, e mantendo-se elevada por algumas semanas.

Um estudo publicado recentemente mostrou a importância da ferritina como marcador precoce no diagnóstico de meningite bacteriana em crianças, através da sua detecção no líquido⁵².

1.2. Justificativa

A sepse é a principal causa de óbito em unidades de terapia intensiva pediátricas. O índice de mortalidade por síndromes sépticas vem diminuindo nos últimos anos, mas ainda permanece alto. Conseqüentemente, os custos do tratamento de um paciente com sepse são elevados, principalmente quando se considera a saúde pública. Isso faz com que surja a necessidade de identificar precocemente as crianças que vão apresentar um prognóstico desfavorável.

Os fatores prognósticos utilizados atualmente nos casos de sepse não são capazes de, por si só, definir essas crianças. Acredita-se que a ferritina, proteína armazenadora de ferro, também considerada uma proteína de fase aguda, possa funcionar como um marcador prognóstico em crianças com sepse grave ou choque séptico. É um exame de fácil acesso em nosso meio, de baixo custo e cujo resultado pode ser obtido rapidamente. Entretanto, ainda há poucos estudos sobre esse assunto.

1.3. Objetivos

1.3.1. Geral

Estudar a associação entre nível sérico de ferritina e mortalidade em pacientes com sepse grave e choque séptico.

1.3.2. Específicos

- Comparar os níveis de ferritina sérica ao desfecho mortalidade.
- Estabelecer um ponto de corte para um valor de ferritina sérica associado à mortalidade.
- Identificar possíveis fatores associados à mortalidade na amostra estudada.

1.4. Referências Bibliográficas

1. Martinot A, Leclerc F, Cremer R, Leteurtre S, Fourier C, Hue V. Sepsis in neonates and children: definitions, epidemiology, and outcome. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13 (4); 277-81.
2. Sundararajan V, Maclsaac CM, Presneill JJ, Cade JF, Visvanathan K. Epidemiology of sepsis in Victoria, Australia. *Crit Care Med* 2005; 33 (1): 71-80.
3. Póvoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragão A, Sabino H. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1052-6.
4. Einloft PR, Garcia PC, Piva JP, Bruno F, Kipper DJ, Fiori RM. Perfil epidemiológico de dezesseis anos de uma unidade de terapia intensiva pediátrica. *Rev Saúde Pública* 2002; 36 (6); 728-33.
5. Carvalho PRA, Feldens L, Seitz EE, Rocha TS, Soledade MA, Trotta EA. Prevalence of systemic inflammatory syndromes at a tertiary pediatric intensive care unit. *J Pediatr* 2005; 81 (2); 143-8.
6. 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 (6): 864-74.
7. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest* 1996; 109 (4): 1033-7.
 8. Hayden WR. Sepsis terminology in pediatrics. *J Pediatr* 1994; 124: 657-8.
 9. Jafari HS, McCracken Jr. GH. Sepsis and septic shock: a review for clinicians. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 739-48.
 10. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. The pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988; 16: 1110-6.
 11. Pollock E. Use of the pediatric risk of mortality score to predict nosocomial infection in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1991; 19: 160-5.
 12. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated pediatric risk of mortality score. *Crit Care Med* 1996; 24 (5): 743-52.
 13. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACC/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31 (4): 1250-6.
 14. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6 (1): 2-8.
 15. Brill RJ, Goldstein B. Pediatric sepsis definitions: past, present, and future. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6 (3 suppl): S6-S8.
 16. Ribeiro AM, Moreira JLB. Epidemiologia e etiologia da sepse na infância. *J Pediatr* 1999; 75 (1): 39-44.

17. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29 (7): 1303-10.
18. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348 (16): 1546-54.
19. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005; 365: 63-78.
20. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28: 108-21.
21. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 695-701.
22. Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser MP. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. *The Am J Med* 1991; 91: 23-9.
23. Lobo SMA, Lobo FRM, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C, Vincent JL. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123 (6): 2043-9.

24. Hatherill M, Tibby SM, Turner C, Ratnavel N, Murdoch IA. Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28 (7): 2591-4.
25. Casado-Flores J, Blanco-Quirós A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, Nieto M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4 (2): 190-5.
26. Van der Kaay DCM, Kleijn ED, De Rijke YB, Hop WCJ, De Groot R, Hazelzet JA. Procalcitonin as a prognostic marker in meningococcal disease. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1606-12.
27. Leclerc F, Robin C, Odile N. Procalcitonin as a diagnostic and prognostic biomarker of sepsis in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4 (2): 264-6.
28. Branco RG, Garcia PCR, Piva JP, Casartelli CH, Seibel V, Tasker RC. Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6 (4): 470-2.
29. Díaz J, Arribas JM, Vallina E, Maradona JA, Hevia C, Blanco F. Reactantes de fase aguda em la sepsis. *Rev Clin Esp* 1992; 191: 473-7.
30. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340 (6): 448-54.
31. Bistrrian BR. Acute phase proteins and the systemic inflammatory response. *Crit Care Med* 1999; 27 (3): 452-3.
32. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235-43.

33. Sierra R, Rello J, Bailén MA, Benítez E, Gordillo A, Leon C, et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 2004; 30: 2038-45.
34. Manucha V, Rusia U, Sikka M, Faridi MMA, Madan N. Utility of haematological parameters and C-reactive protein in the detection of neonatal sepsis. *J Paediatr Child Health* 2002; 38: 459-64.
35. Isaacman DJ, Burke BL. Utility of the serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 905-9.
36. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonça A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 498-504.
37. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341 (8844): 515-8.
38. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Badoual J, et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; 128: 570-3.
39. Somech R, Zakuth V, Assia A, Jurgenson U, Spirer Z. Procalcitonin correlates with C-reactive protein as an acute-phase reactant in pediatric patients. *IMAJ* 2000; 2: 147-50.
40. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999; 81: 417-21.

41. Balci C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U, Kaptanoğlu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Critical Care* 2003; 7: 85-90.
42. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, Cohen Y. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32 (5): 1166-9.
43. Guven H, Altintop L, Baydin A, Esen S, Aygun D, Hokelek M, et al. Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. *Am J Emerg Med* 2002; 20: 202-6.
44. Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1193-200.
45. van Rossum AMC, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 620-30.
46. Bullen J, Griffiths E, Rogers H, Ward G. Sepsis: the critical role of iron. *Microbes and Infection* 2000; 2: 409-15.
47. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341 (26): 1986-94.
48. Marx JJM. Iron and infection: competition between host and microbes for a precious element. *Best Practice & Research Clin Haemat* 2002; 15 (2): 411-26.
49. Frey RF, Donlin MJ, Bashkin JK. Ferritin molecular – graphics tutorial. *J Chem Edu* 1998; 75 (437).

50. Jurado RL. Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 888-95.
51. Baynes R, Bezwoda W, Bothwell T, Khan Q, Mansoor N. The non-immune inflammatory response: serial changes in plasma iron, iron-binding capacity, lactoferrin, ferritin and C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46: 695-704.
52. Kim YO, Kang JS, Youm MH, Woo YJ. Diagnostic capability of CSF ferritin in children with meningitis. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 271-6.

Capítulo 2

MÉTODOS E ESTRATÉGIAS DE PESQUISA

- 2.1. Métodos**
- 2.2. Análise Estatística**
- 2.3. Considerações Éticas**
- 2.4. Referências Bibliográficas**

2.1. Métodos

2.1.1. Delineamento

Estudo de coorte contemporâneo.

2.1.2. Local de Realização

O estudo foi realizado na UTI Pediátrica do HSL da PUCRS, localizado em Porto Alegre, no período de janeiro de 2004 a setembro de 2005.

A UTI Pediátrica admite pacientes com idade entre um mês e 20 anos provenientes de outros setores do hospital (enfermarias, unidade de emergência e bloco cirúrgico) ou transferidos de postos de saúde, de pronto-atendimentos ambulatoriais ou de hospitais de menor complexidade, localizados em Porto Alegre ou em municípios vizinhos. É composta de 12 leitos e possui todas as facilidades de um hospital terciário, incluindo equipamentos, exames laboratoriais, exames de imagem, serviços e intervenções especializadas à disposição 24 horas por dia.

A equipe médica da unidade é formada por professores de pediatria da universidade, com mestrado e doutorado; por médicos assistentes, com titulação mínima de especialistas em terapia intensiva pediátrica; e por médicos residentes de terceiro ano, realizando formação específica em terapia intensiva pediátrica, e de segundo ano, realizando formação em pediatria.

2.1.3. Cálculo da Amostra

Considerando-se uma população estimada de 50 pacientes com sepse grave ou choque séptico internados em 1 ano na UTI Pediátrica e uma mortalidade esperada de 33 a 50%, calculou-se para um intervalo de confiança de 95%, uma amostra com 19 pacientes, e para um intervalo de confiança de 99%, uma amostra com 25 pacientes.

2.1.4. Pacientes

Foram incluídas todas as crianças com idade entre um mês e 18 anos admitidas na UTI Pediátrica durante o período do estudo que tenham apresentado diagnóstico inicial ou evolutivo de sepse grave ou choque séptico.

O diagnóstico de sepse grave e de choque séptico foi feito baseado nos critérios da conferência realizada pelo Colégio Americano de

Pneumologistas (*American College of Chest Physicians – ACCP*) e pela Sociedade de Terapia Intensiva (*Society of Critical Care Medicine – SCCM*) em 1991¹:

- infecção confirmada (cultura positiva) ou fortemente suspeitada;
- resposta inflamatória sistêmica definida por duas ou mais das seguintes condições:
 - temperatura corporal maior que 38°C ou menor que 36°C;
 - frequência cardíaca maior que 160 batimentos por minuto em lactentes e maior que 150 batimentos por minuto em crianças ou maior que 2 desvios-padrão acima do normal para a idade;
 - frequência respiratória maior que 60 movimentos respiratórios por minuto em lactentes e maior que 50 movimentos respiratórios por minuto em crianças ou maior que 2 desvios-padrão acima do normal para a idade;
 - contagem total de leucócitos maior que 12.000/ μ l ou menor que 4.000/ μ l ou contagem de leucócitos normal com neutrófilos bastonados maior que 10%;
- sinais de disfunção orgânica ou de hipoperfusão, a qual inclui oligúria (débito urinário menor que 0,5 ml/kg/h), acidose láctica ou alteração aguda no estado de consciência (redução de pelo menos 3 pontos no valor de base no escore da escala de coma de Glasgow), não se limitando, entretanto, a esses itens;
- hipotensão arterial, caracterizada por pressão sistólica menor que percentil 5 para a idade ou menor que 2 desvios-padrão abaixo da

média para a idade ou menor que 65 mmHg em lactentes ou menor que 75 mmHg em crianças.

O choque séptico é caracterizado pela presença de hipotensão mesmo após ressuscitação volumétrica adequada, ou necessidade de utilização de fármacos vasopressores ou inotrópicos, somada à presença de hipoperfusão.

2.1.5. Variáveis Analisadas

2.1.5.1. Dados Demográficos

As variáveis demográficas incluíram:

- gênero do paciente: variável dicotômica, categorizada em feminino ou masculino;
- idade do paciente: foi aferida em meses;
- peso do paciente: foi aferido em gramas;
- altura do paciente: foi aferida em centímetros;
- utilização de ventilação mecânica;
- tempo de permanência na UTI pediátrica: foi aferido em dias.

O peso e a altura foram utilizados para calcular o escore z para a classificação dos pacientes em eutróficos ou desnutridos.

2.1.5.2. Escores de gravidade

- *PRISM*

O escore *PRISM* (*pediatric risk of mortality* – risco de mortalidade pediátrica) foi calculado a partir das seguintes variáveis: pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg); frequência cardíaca (batimentos por minuto); frequência respiratória (movimentos respiratórios por minuto); PO₂ (mmHg); FiO₂ (mmHg); PCO₂ (mmHg); escala de coma de Glasgow; reação pupilar; tempo de protrombina (%); tempo de tromboplastina parcial ativada (s); bilirrubina total (mg/dl); potássio (mEq/l); cálcio (mg/dl); glicose (mg/dl); bicarbonato (mEq/l). As variáveis não medidas são consideradas zero².

Utilizou-se o valor relativo do *PRISM*, que estabelece o risco de mortalidade através da conversão do somatório dos valores atribuídos a cada variável por meio de regressão logística corrigida pela condição do paciente (clínico ou cirúrgico) e pela idade. Foi utilizado o escore calculado no final das primeiras 24 horas de internação do paciente na UTI, assumindo o pior valor de cada variável para o período².

- *PELOD*

O escore *PELOD* (*pediatric logistic organ dysfunction* – logística pediátrica de disfunção orgânica) utiliza seis sistemas para seu cálculo: neurológico, renal, cardiovascular, respiratório, hematológico e hepático. O cálculo foi realizado a partir das seguintes variáveis: escala de coma de Glasgow; reação pupilar; creatinina (mg/dl); frequência cardíaca (batimentos por minuto); pressão arterial sistólica (mmHg); PO₂ (mmHg); FiO₂ (mmHg); PCO₂ (mmHg); uso de ventilação mecânica; número de leucócitos (/μl);

número de plaquetas (μl); TGO (UI/l); e tempo de protrombina (%). Exames não realizados foram considerados normais. Caso algum exame fosse realizado mais de uma vez ao dia, foi considerado o pior resultado.

O escore *PELOD* mínimo é zero, e o máximo, 71, sendo que a mortalidade observada foi de 100% quando o *PELOD* é maior que 26³.

2.1.5.3. Contagem de Leucócitos

O número de leucócitos foi determinado por contagem automatizada através do aparelho SISMEEX[®] 9500 SE.

Os pacientes foram analisados de acordo com o número de leucócitos em: (a) pacientes com mais de 12.000 leucócitos/ μl ; (b) pacientes com menos de 4.000 leucócitos/ μl ; (c) pacientes com número total de leucócitos normal, mas com 10% ou mais de bastonados; ou (d) pacientes com número total de leucócitos normal, com menos de 10% de bastonados.

2.1.5.4. Hemoculturas

As hemoculturas foram realizadas por método automatizado em equipamento BACTEC[®] 9240.

2.1.5.5. Proteína C Reativa

A coleta da amostra de sangue para a dosagem da PCR foi realizada no momento da coleta da amostra de sangue para a dosagem da ferritina

sérica. O método utilizado foi o de nefelometria, realizado através do equipamento BN II.

São considerados valores de referência aqueles menores de 0,3 mg/dl, independente da idade⁴.

2.1.5.6. Ferritina Sérica

A coleta da amostra de sangue (2 ml) para a dosagem da ferritina sérica foi realizada depois de estabelecido o diagnóstico de choque séptico, no momento em que foi coletada amostra para os exames de rotina realizados nesses pacientes. A dosagem de ferritina sérica foi feita pelo método de quimioluminescência através do aparelho IMMULITE® 2000 fornecido pelo laboratório DPC/Medlab. O material para dosagem da ferritina contendo 200 testes, fornecido pelo mesmo laboratório, foi patrocinado pelo Instituto de Hematologia de Porto Alegre.

Os valores de referência da ferritina sérica foram analisados conforme a idade e o gênero do paciente, sendo expressos em ng/ml (Tabela 2.1)⁵.

Tabela 2.1 – Valores de referência para ferritina na infância e na adolescência (expressos em ng/ml).

Idade	Meninos	Meninas
Até 30 dias	6-400	6-515
1-6 meses	6-410	6-340
7-12 meses	6-80	6-45
1-5 anos	6-24	6-24
6-9 anos	10-55	10-55
10-14 anos	23-70	6-40

Adaptado de Brugnara C. Reference values in infancy and childhood. In: Nathan DG, Orkin SH eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998. p. xxii.

2.1.5.7. Índice Ferritina (IF)

Os valores de referência da ferritina variam conforme a idade e o gênero. Por isso, foi aplicado um índice de correção neste estudo. O índice ferritina corresponde à razão da ferritina sérica do paciente pelo valor normal máximo da ferritina conforme a idade e o gênero, conforme a fórmula:

$$IF = \frac{\text{ferritina observada}}{\text{ferritina normal máxima para idade e gênero}}$$

Por exemplo, para um paciente masculino de 10 meses de idade, o valor da ferritina sérica normal é de até 80 ng/ml. Se o valor encontrado for 80 ng/ml, o IF será 1; se for 50 ng/ml, será 0,5; e se for 200 ng/ml, será 2,5.

2.1.5.8. Variável de Desfecho

A variável utilizada para avaliar o desfecho dos pacientes incluídos no estudo foi a ocorrência de óbito ou sobrevida durante o período da internação.

2.2. Análise Estatística

A análise dos dados foi feita utilizando-se o programa *SPSS* (*statistical package for the social sciences* – pacote estatístico para ciências sociais) versão 11.5. Os dados quantitativos, pelo seu maior grau de dispersão, foram expressos através de mediana e intervalo interquartil (p25 a p75). Os dados qualitativos foram expressos através de percentagem.

Os dados não paramétricos envolvendo duas amostras foram comparados utilizando-se o teste de Mann-Whitney, enquanto os dados qualitativos foram comparados utilizando-se o teste qui-quadrado e o risco relativo.

Para avaliar a força de associação entre as variáveis e quantificar seu efeito, foi utilizada análise univariada e multivariada com sua respectiva razão de chance. Utilizou-se um intervalo de confiança de 95%, sendo considerada uma diferença significativa um valor de p inferior a 0,05.

2.3. Considerações Éticas

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica e pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HSL da PUCRS sob o número 069/04 – CEP, tendo sido considerado ética e metodologicamente adequado, de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentares de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução número 196/96 do Conselho Nacional de Saúde) e com as Resoluções Normativas do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação da PUCRS.

Foi obtido termo de consentimento informado para a coleta de amostras de sangue para a realização dos exames de um dos responsáveis pela criança. O modelo do termo de consentimento informado encontra-se em anexo.

2.4. Referências Bibliográficas

1. 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 (6): 864-74.
2. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. The pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988; 16: 1110-6.
3. Leteurtre S, Martinot A, Duhamal A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, et al. Validation of the Paediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet* 2003; 362: 192-7.
4. Nicholson JF, Pesce MA. Reference ranges for laboratory tests and procedures. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2004. p. 2396-2427.
5. Brugnara C. Reference values in infancy and childhood. In: Nathan DG, Orkin SH eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998. p. xxii.

Capítulo 3
ARTIGO ORIGINAL

- 3.1. Página de Rosto**
- 3.2. Introdução**
- 3.3. Métodos**
- 3.4. Resultados**
- 3.5. Discussão**
- 3.6. Referências Bibliográficas**
- 3.7. Carta de Submissão**

Observação

- Resumo e *Abstract* estão incluídos nas páginas xiii e xv, respectivamente. Não foram inseridos nesse capítulo para evitar repetições desnecessárias no texto.

Título do artigo

Ferritina como marcador prognóstico em crianças com sepse grave e choque séptico

Título em inglês

Ferritin as a prognostic marker in children with severe sepsis and septic shock

Título abreviado

Ferritina e prognóstico de sepse grave e choque séptico

Autores**Fernanda Longhi**

Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Pediatria da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Médica hematologista. Currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq. (e-mail: nandalonghi@brturbo.com.br)

Pedro Celiny Ramos Garcia

Professor adjunto de Departamento de Pediatria e do Curso de Pós-Graduação em Pediatria da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Doutor em Medicina pela Universidade de São Paulo. Médico chefe do Serviço de Terapia Intensiva e Emergência Pediátrica do Hospital São Lucas. Currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq. (e-mail: celiny@terra.com.br)

Instituição

Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital São Lucas – Pós-Graduação em Pediatria – Faculdade de Medicina – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Correspondência

Dra. Fernanda Longhi

Rua Tamoio, 2260 – Vila Fernandes – Canoas – RS

CEP 92.120-002

Fone (51) 3472-3749

Contagem total de palavras

2.635

Introdução

Sepse é a causa mais comum de óbito em unidades de terapia intensiva, ocorrendo em até 50% dos casos^{1,2}. Em estudo publicado recentemente, a taxa de mortalidade por sepse foi de 5,8 por 100.000 crianças³.

Os custos do tratamento de pacientes sépticos são altíssimos, o que faz com que surja a necessidade de identificar precocemente as crianças que vão apresentar prognóstico desfavorável. Os fatores prognósticos utilizados atualmente nos casos de sepse não são capazes de, por si só, identificar essas crianças. Acredita-se que a ferritina, proteína armazenadora de ferro, também considerada uma proteína de fase aguda, possa funcionar como marcador prognóstico em crianças com sepse. Entretanto, ainda há poucos estudos sobre esse assunto.

O objetivo desse estudo foi avaliar a relação entre nível sérico de ferritina e mortalidade em crianças com sepse grave e choque séptico.

Métodos

Foi delineado um estudo de coorte contemporâneo durante o período de 20 meses (de janeiro de 2004 a setembro de 2005) na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Pediátrica do Hospital São Lucas (HSL) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), localizada em Porto Alegre, no Brasil.

Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico, conforme os critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Pneumologistas (*American College of Chest Physicians – ACCP*) e pela Sociedade de Terapia Intensiva (*Society of Critical Care Medicine – SCCM*)⁴: a) infecção confirmada (cultura positiva) ou fortemente suspeitada; b) resposta inflamatória sistêmica definida por duas ou mais das seguintes condições: temperatura corporal maior do que 38°C ou menor do que 36°C; frequência cardíaca maior do que 160 batimentos por minuto em lactentes e maior do que 150 batimentos por minuto em crianças ou maior do que 2 desvios-padrão acima do normal para a idade; frequência respiratória maior do que 60 movimentos respiratórios por minuto em lactentes e maior do que 50 movimentos respiratórios por minuto em crianças ou maior do que 2 desvios-padrão acima do normal para a idade; contagem total de leucócitos maior do que 12.000/ μ l ou menor do que 4.000/ μ l ou contagem de leucócitos normal com neutrófilos bastonados maior do que 10%; c) sinais de disfunção orgânica ou de hipoperfusão, a qual inclui oligúria (débito urinário menor que 0,5 ml/kg/h), acidose láctica ou alteração aguda no estado de consciência (redução de pelo menos 3 pontos

no valor de base no escore da escala de coma de Glasgow), não se limitando, entretanto, a esses itens; d) hipotensão arterial, caracterizada por pressão sistólica menor do que percentil 5 para a idade ou menor do que 2 desvios-padrão abaixo da média para a idade ou menor do que 65 mmHg em lactentes ou menor do que 75 mmHg em crianças. O choque séptico foi caracterizado pela presença de hipotensão mesmo após ressuscitação volumétrica adequada, ou necessidade de utilização de fármacos vasopressores ou inotrópicos, somada à presença de hipoperfusão.

As variáveis gerais analisadas consistiam de gênero (masculino ou feminino), idade (em meses), peso (em gramas), altura (em centímetros), presença de desnutrição (escore z peso/altura), utilização de ventilação mecânica e tempo de permanência na UTI (em dias).

Os dados clínicos coletados foram: escore *PRISM* (*pediatric risk of mortality* – risco de mortalidade pediátrica) e escore *PELOD* (*pediatric logistic organ dysfunction* – logística pediátrica de disfunção orgânica).

Os dados laboratoriais coletados foram: contagem de leucócitos, proteína C reativa (em mg/dl) e ferritina sérica (em ng/ml). Os valores de referência da ferritina sérica foram analisados conforme a idade e o gênero do paciente (Tabela 3.1). A partir desses dados foi calculado o índice ferritina (IF), que corresponde à razão entre a ferritina sérica obtida de cada paciente pelo valor máximo normal da ferritina sérica conforme a idade e o gênero, segundo a fórmula: $IF = \text{ferritina sérica observada} / \text{ferritina máxima normal para idade e gênero}$.

A variável utilizada para avaliar o desfecho foi a ocorrência de óbito ou sobrevida durante o período da internação.

Tabela 3.1 – Valores de referência para ferritina na infância e na adolescência (expressos em ng/ml).

Idade	Meninos	Meninas
Até 30 dias	6-400	6-515
1-6 meses	6-410	6-340
7-12 meses	6-80	6-45
1-5 anos	6-24	6-24
6-9 anos	10-55	10-55
10-14 anos	23-70	6-40

Adaptado de Brugnara C. Reference values in infancy and childhood. In: Nathan DG, Orkin SH eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998. p. xxii.

Considerando-se uma população estimada de 50 pacientes com sepse grave ou choque séptico internados em 1 ano na UTI Pediátrica e uma mortalidade esperada de 33 a 50%, calculou-se para um intervalo de confiança de 95%, uma amostra com 19 pacientes, e para um intervalo de confiança de 99%, uma amostra com 25 pacientes.

A análise dos dados foi feita utilizando-se o programa *SPSS* versão 11.5. Os dados quantitativos, pelo seu maior grau de dispersão, foram expressos através de mediana e intervalo interquartil (p25 a p75). Os dados qualitativos foram expressos através de percentagem. Os dados não paramétricos envolvendo duas amostras foram comparados utilizando-se o teste de Mann-Whitney, enquanto os dados qualitativos foram comparados utilizando-se o teste qui-quadrado e o risco relativo. Para avaliar a força de associação entre as variáveis e quantificar seu efeito, foi utilizada análise

univariada e multivariada com sua respectiva razão de chance. Utilizou-se um intervalo de confiança de 95%, sendo considerada uma diferença significativa um valor de p inferior a 0,05.

O estudo foi aprovado pela Comissão Científica e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HSL da PUCRS. Foi obtido termo de consentimento informado para a coleta de amostras de sangue para a realização dos exames de um dos responsáveis pela criança.

Resultados

No período de janeiro de 2004 a setembro de 2005, internaram 771 pacientes na UTI Pediátrica. Destes, 37 foram incluídos no estudo. A idade variou de 1 mês a 10 anos, sendo a mediana (p25 a p75) de 6 meses (4 a 40). Vinte e um pacientes (51,4%) tinham menos de 6 meses de idade. Vinte e quatro pacientes eram do gênero masculino (64,9%).

Para determinar o ponto de corte entre os valores normais de ferritina e os valores aumentados associados à mortalidade, foi traçada uma curva *ROC* (*receiver operating characteristic* – operador receptor de características) utilizando-se o índice ferritina (IF). A área abaixo da curva foi de 0,713, com um ponto de corte com melhor relação sensibilidade e especificidade ao IF de 1,7 (sensibilidade de 91,7% e especificidade de 60%). Os pacientes foram separados em 2 grupos: o grupo com ferritina normal com $IF < 1,7$ e o grupo com ferritina elevada com $IF \geq 1,7$. Vinte e um pacientes apresentaram ferritina elevada (56,8%). Dos 37 pacientes, 12 evoluíram para o óbito (32,4%). Destes, a ferritina estava aumentada em 11 (91,7%). Dos 25 pacientes que sobreviveram (67,6%), a ferritina estava aumentada em 10 (40%).

O IF também foi maior nos pacientes que evoluíram para o óbito [mediana (p25 a p75) de 3,21 (2,09 a 12,00)] quando comparado aos sobreviventes [mediana (p25 a p75) de 1,23 (0,61 a 7,18)], embora sem diferença estatística significativa ($p = 0,072$) (Figura 3.1).

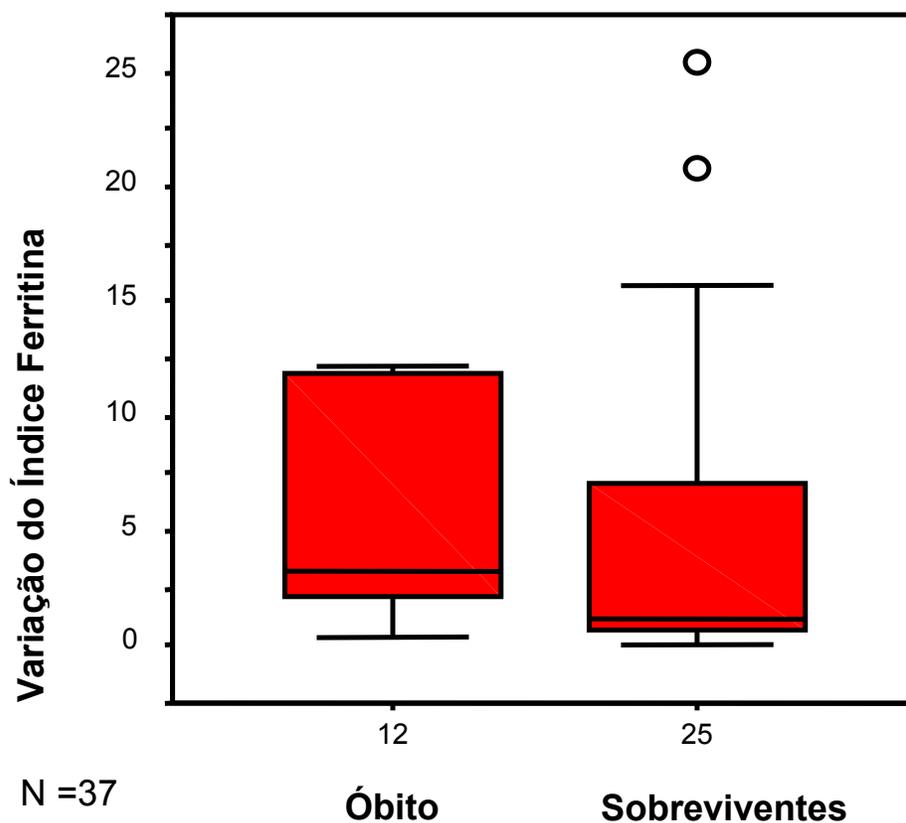


Figura 3.1 – Índice ferritina e mortalidade: compara-se a variação do índice ferritina entre sobreviventes e não sobreviventes.

As variáveis analisadas e o desfecho estão descritos na Tabela 3.2. A média da proteína C reativa e a mortalidade estavam significativamente aumentada nos pacientes com ferritina aumentada. A presença de desnutrição, o uso de ventilação mecânica, o tempo de internação e o risco de mortalidade medido pelo *PRISM* e pelo *PELOD* não foram diferentes entre os grupos.

O risco relativo de mortalidade entre os pacientes com ferritina normal e com ferritina aumentada foi de 8,38 (IC95% 1,20-58,38), sendo $p = 0,003$.

Tabela 3.2 – Características gerais dos pacientes.

Variável	Todos pacientes (n = 37)	Pacientes com ferritina normal (n = 16)	Pacientes com ferritina elevada (n = 21)	P
Desnutrição	13 (35,1)	5 (31,3)	8 (38,1)	0,666
Ventilação mecânica	32 (86,5)	15 (93,8)	17 (81,0)	0,259
Dias de internação	6,0 (2,5 a 15,5)	7,5 (3,2 a 19,2)	6,0 (2,0 a 13,5)	0,275
PRISM	0,07 (0,02 a 0,14)	0,05 (0,02 a 0,12)	0,09 (0,02 a 0,20)	0,471
PRISM > 10%*	15 (40,5)	5 (31,3)	10 (47,6)	0,315
PELOD	0,02 (0,01 a 0,21)	0,01 (0,01 a 0,16)	0,21 (0,01 a 0,32)	0,078
PELOD > 10%*	18 (48,6)	5 (31,3)	13 (61,9)	0,065
PCR (ng/ml)	7,23 (2,99 a 18,20)	4,11 (0,61 a 13,80)	12,5 (5,55 a 19,75)	0,020
PCR > 0,5 ng/ml	35 (94,6)	14 (87,5)	21 (100,0)	0,096
Hemocultura +	11 (29,7)	5 (31,3)	6 (28,6)	0,860
Óbitos	12 (32,4)	1 (6,3)	11 (52,4)	0,004

*Óbitos em teste exato de Fisher.

PRISM, *pediatric risk of mortality* – risco de mortalidade pediátrica; *PELOD*, *pediatric logistic organ dysfunction* – logística pediátrica de disfunção orgânica; PCR, proteína C reativa; +, positiva.

Os dados são apresentados em n (%) e mediana e intervalo interquartil (p25 a p75).

Ao estratificarmos a amostra para identificar possíveis fatores associados à mortalidade, encontrou-se uma associação com a ferritina elevada ($p = 0,003$) e com o risco de mortalidade acima de 10%, medido tanto pelo *PRISM* ($p = 0,003$) quanto pelo *PELOD* ($p < 0,001$) (Tabela 3.3). A análise multivariada confirma que a ferritina aumentada 1,7 vezes do limite superior da normalidade para idade e gênero, o *PRISM* e o *PELOD* estão

associados à mortalidade de forma positiva e independente no grupo estudado (Tabela 3.4).

Tabela 3.3 – Análise univariada de possíveis fatores associados à mortalidade.

	Não Sobreviventes	Sobreviventes	Total	P
Gênero masculino	8 (66,7)	24 (64,9)	16 (64,0)	0,874
Desnutrição	5 (41,7)	8 (32,0)	13 (35,1)	0,564
Ventilação mecânica	12 (100,0)	20 (80,0)	32 (86,5)	0,152
PCR > 0,5 ng/ml	12 (100,0)	23 (92,0)	35 (94,6)	1,000
Hemocultura +	4 (33,3)	7 (28,0)	11 (29,7)	0,740
Idade < 6 meses	6 (50,0)	13 (52,0)	19 (51,4)	0,909
PRISM > 10%*	9 (75,0)	6 (24,0)	15 (40,5)	0,003
PELOD > 10%*	11 (91,7)	7 (28,0)	18 (48,6)	< 0,001
Ferritina elevada	11 (91,7)	10 (40,0)	21 (56,8)	0,003

*Óbitos em teste exato de Fisher.

PRISM, *pediatric risk of mortality* – risco de mortalidade pediátrica; *PELOD*, *pediatric logistic organ dysfunction* – logística pediátrica de disfunção orgânica; PCR, proteína C reativa; +, positiva.

Os dados são apresentados em n (%).

Tabela 3.4 – Análise multivariada de possíveis fatores associados à mortalidade.

	Análise Univariada Razão de Chance (IC 95%)	p	Análise Multivariada Razão de Chance (IC 95%)	P
PRISM > 10	9,50 (1,92 – 46,90)	0,004	14,90 (1,08 – 153,27)	0,043
PELOD > 10	28,28 (3,05 – 261,87)	0,003	27,13 (1,72 – 427,17)	0,019
Ferritina elevada	16,50 (1,83 – 148,60)	0,012	22,24 (1,19 – 415,28)	0,038

IC, intervalo de confiança; *PRISM*, *pediatric risk of mortality* – risco de mortalidade pediátrica; *PELOD*, *pediatric logistic organ dysfunction* – logística pediátrica de disfunção orgânica.

Discussão

Pouco se sabe sobre a relação da ferritina sérica com o prognóstico de pacientes com sepse grave ou choque séptico. Porém, sabe-se que a ferritina é uma proteína que atua como um marcador de fase aguda, assim como a proteína C reativa (PCR) e a procalcitonina^{5,6}. O nosso estudo teve por objetivo estudar a relação entre o nível sérico de ferritina e a mortalidade em crianças com sepse grave e choque séptico.

Atualmente, a avaliação prognóstica de pacientes sépticos é feita através de escores prognósticos, que utilizam alterações clínicas e laboratoriais, sendo dependentes de múltiplos fatores. Além disso, a maioria dos escores pediátricos também são dependentes do tempo, por serem estabelecidos somente após as primeiras 24 horas de admissão na UTI. É o caso dos escores *PRISM* e *PELOD*^{7,8}. Um único exame laboratorial, cujo resultado seja obtido em menos de 6 horas, pode ter um papel importante na definição prognóstica de um paciente, reconhecendo precocemente aqueles que necessitam mais cuidados intensivos.

A procalcitonina, precursora da calcitonina, uma substância secretada pela tireóide, é a proteína que mais tem sido estudada como marcador prognóstico em crianças com sepse desde 1993⁹.

Hatherill e colaboradores estudaram a relação entre procalcitonina, interleucina-10, fator de necrose tumoral, falência orgânica e mortalidade em

choque séptico pediátrico. Os níveis de procalcitonina foram medidos seqüencialmente nas horas 0 e 24. A medida da hora 0 está relacionada à severidade da falência orgânica e à mortalidade em crianças com choque séptico, e a queda dos níveis de procalcitonina após 24 horas de tratamento pode ter um significado prognóstico favorável¹⁰.

Em 2003, Casado-Flores e colaboradores mostraram que a procalcitonina tem um valor prognóstico melhor do que a proteína C reativa e do que a contagem de neutrófilos em crianças com sepse. Os resultados mostram que crianças menores de 12 meses de idade têm níveis de procalcitonina semelhantes aos de crianças mais velhas, o que difere dos níveis de proteína C reativa e da contagem de neutrófilos que, por isso, devem ser considerados marcadores associados à idade¹¹.

A mortalidade encontrada no grupo em estudo foi de 32,4%. Esse índice é semelhante aos descritos na literatura atual. Em 2002, Einloft e colaboradores relataram em um estudo transversal um índice de mortalidade de 28,8% entre pacientes com choque séptico e sepse internados num período de 16 anos na UTI Pediátrica do HSL¹². Em 2005, Sundararajan e colegas publicaram um estudo analisando a epidemiologia da sepse no segundo principal estado da Austrália. O índice de mortalidade dos pacientes com sepse grave foi de 32,7% para os episódios que receberam cuidados intensivos¹. Watson e colaboradores publicaram dados mais animadores. Os resultados do seu estudo analisando a epidemiologia da sepse grave em crianças nos Estados Unidos evidenciou uma mortalidade de 10,3%¹³.

Utilizando o índice ferritina para traçar uma curva de operador receptor de características (*receiver operating characteristic – ROC curve*), nós encontramos um ponto de corte de 1,7 com a melhor sensibilidade e especificidade para identificar os pacientes que evoluíram para o óbito.

A análise univariada dos possíveis fatores associados à mortalidade não mostrou diferenças entre os grupos de sobreviventes e não sobreviventes. Apenas confirmou-se uma associação da mortalidade com a ferritina elevada ($p = 0,003$) e com o risco de mortalidade acima de 10%, medido tanto pelo *PRISM* ($p = 0,003$) quanto pelo *PELOD* ($p < 0,001$).

A desnutrição foi analisada aqui pela suposição de que os pacientes desnutridos teriam baixas reservas de ferro. Entretanto, constatou-se que esse fator não influencia a elevação dos níveis séricos de ferritina nos pacientes com sepse grave e choque séptico. Por esse mesmo motivo, não foi necessária a avaliação da presença de anemia nesses pacientes. Sabe-se que a ferritina não é o exame padrão-ouro para avaliar reserva de ferro¹⁴.

Os níveis de PCR encontraram-se elevados em praticamente todos os pacientes do estudo (94,6%). Esse achado reforça o uso da PCR como critério diagnóstico de sepse. A elevação da PCR passou a ser considerada um critério diagnóstico para sepse a partir de 2001, após a realização de uma conferência internacional para revisar as definições de sepse¹⁵. Vários estudos confirmam sua utilidade diagnóstica^{16,17}. Alguns autores, entretanto, relatam que a PCR também pode ser utilizada como marcador prognóstico em pacientes com sepse, através de sua medida seriada¹⁸. No nosso estudo, encontramos uma média mais elevada dos valores de PCR no grupo

de pacientes com ferritina elevada, o que sugere haver uma associação entre elas.

Ao aplicarmos a análise multivariada seqüencial objetivamos identificar de forma independente a contribuição de cada uma das variáveis para a mortalidade. Isso confirma que valores de ferritina acima do ponto de corte estabelecido (1,7), assim como os escores *PRISM* e *PELOD*, estão associados à mortalidade de forma independente no grupo estudado.

Uma das limitações deste estudo foi o fato de não podermos comparar os valores de ferritina aos de procalcitonina por não termos a dosagem de procalcitonina disponível no nosso meio.

No nosso estudo, a ferritina sérica foi elevada nos pacientes com sepse grave e choque séptico que evoluíram para o óbito. Esse resultado sugere que a ferritina sérica possa ser usada como marcador prognóstico em crianças com sepse grave e choque séptico. Entretanto, por ser um estudo pioneiro, seria importante sua reprodução em outro centro de terapia intensiva para validação dos resultados.

Referências Bibliográficas

1. Sundararajan V, Maclsaac CM, Presneill JJ, Cade JF, Visvanathan K. Epidemiology of sepsis in Victoria, Australia. *Crit Care Med* 2005; 33 (1): 71-80.
2. Póvoa P, Almeida E, Moreira J, Fernandes A, Mealha R, Aragão A, Sabino H. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1052-6.
3. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 695-701.
4. 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 (6): 864-74.
5. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340 (6): 448-54.
6. Somech R, Zakuth V, Assia A, Jurgenson U, Spirer Z. Procalcitonin correlates with C-reactive protein as an acute-phase reactant in pediatric patients. *IMAJ* 2000; 2: 147-50.
7. Pollack MM, Ruttimann EU, Getson PR. The pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988; 16: 1110-6.

8. Leteurtre S, Martinot A, Duhamal A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, et al. Validation of the Paediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet* 2003; 362: 192-7.
9. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341 (8844): 515-8.
10. Hatherill M, Tibby SM, Turner C, Ratnavel N, Murdoch IA. Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 2591-4.
11. Casado-Flores J, Blanco-Quirós A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, Nieto M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4: 190-5.
12. Einloft PR, Garcia PC, Piva JP, Bruno F, Kipper DJ, Fiori RM. Perfil epidemiológico de dezesseis anos de uma unidade de terapia intensiva pediátrica. *Rev Saúde Pública* 2002; 36 (6): 728-33.
13. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 695-701.
14. Glader B. Anemias of inadequate production. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2004. p. 1614-6.

15. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31 (4): 1250-6.
16. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. Intensive Care Med 2002; 28: 235-43.
17. Sierra R, Rello J, Bailén MA, Benítez E, Gordillo A, Leon C, Pedraza S. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. Intensive Care Med 2004; 30: 2038-45.
18. Lobo SMA, Lobo FRM, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C, Vincent JL. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. Chest 2003; 123 (6): 2043-9.

Carta de Submissão

Ferritina como marcador prognóstico em crianças com sepsse grave e choque séptico

Os autores desse trabalho declaram que:

- a. o artigo é original;
- b. nunca foi publicado e, caso venha a ser aceito pelo Jornal de Pediatria, não será publicado em outra revista;
- c. não foi enviado a outra revista e não será enquanto sua publicação estiver sendo considerada pelo Jornal de Pediatria;
- d. todos os autores participaram da concepção do trabalho, da análise e interpretação dos dados, da sua redação ou revisão crítica e leram e aprovaram a redação final;
- e. não foram omitidas informações sobre quaisquer ligações ou acordos de financiamento entre os autores e companhias ou pessoas que possam ter interesse no material abordado no artigo;
- f. todas as pessoas que fizeram contribuições substanciais para o artigo, mas não preencheram os critérios de autoria, são citadas nos agradecimentos, para o que forneceram autorização por escrito e reconhecem que a Sociedade Brasileira de Pediatria passa a ter os direitos autorais, caso o artigo venha a ser publicado.

Atenciosamente,

Fernanda Longhi

Pedro Celiny Ramos Garcia

Capítulo 4

CONCLUSÕES

Conclusões

Os resultados obtidos neste estudo permitem as seguintes conclusões:

1. níveis de ferritina sérica elevados estão associados à mortalidade em crianças com sepse grave ou choque séptico;
2. o ponto de corte para um valor de ferritina sérica associado à mortalidade foi estabelecido através do índice ferritina, sendo 1,7;
3. além da ferritina elevada, o risco de mortalidade acima de 10% medido pelos escores *PRISM* e *PELOD*, estão associados à mortalidade de forma positiva e independente no grupo estudado.

ANEXO

Termo de Consentimento Informado
FERRITINA COMO MARCADOR PROGNÓSTICO EM CRIANÇAS COM CHOQUE SÉPTICO

O (A) seu (sua) filho (a) está na Unidade de Tratamento Intensivo apresentando um quadro clínico que nós chamamos de sepse. A sepse é uma complicação de uma infecção, caracterizada por febre, aumento dos batimentos cardíacos, aumento dos movimentos respiratórios e aumento ou diminuição dos glóbulos brancos no sangue. Pode haver ainda uma queda importante da pressão arterial associada.

É importante que se possa reconhecer precocemente essas alterações, pois a sepse pode causar a morte da criança. Sabemos que existem substâncias presentes no sangue que aumentam ou diminuem na presença de sepse e que se encontram associadas à resolução favorável ou não da sepse (chamamos essas substâncias de marcadores prognósticos). Então, o objetivo deste estudo é de analisar a substância ferritina, que deve se encontrar aumentada em crianças com sepse. Na maioria das vezes, quanto mais alto for o valor encontrado, pior a evolução do quadro clínico. Sabendo disso, poderíamos definir quais as crianças que necessitariam de um tratamento mais intensivo.

Para dosar a ferritina, é preciso 2 ml de sangue, que serão retirados no mesmo momento da coleta de amostras sanguíneas para a realização dos exames realizados rotineiramente na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. Essa amostra será enviada e analisada no laboratório deste Hospital.

A concordância em participar deste estudo não implica em qualquer modificação no tratamento que já está sendo feito ao seu (sua) filho (a), nem os resultados obtidos terão efeito sobre ele (a). Da mesma forma, a não concordância em participar deste estudo não irá alterar de nenhuma maneira o tratamento já estabelecido.

Eu, _____, responsável por _____, fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada, podendo esclarecer as minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações com a Dra. Fernanda Longhi através do telefone 9707-3256. Para qualquer dúvida sobre os meus direitos como participante deste estudo posso entrar em contato com o Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia através do telefone 3320-3000 (ramal 2280). O (A) Dr (a). _____ certificou-me de que todos os dados desta pesquisa referentes ao (à) meu (minha) filho (a) serão confidenciais, bem como o seu tratamento não será modificado em razão desta pesquisa.

Declaro que recebi cópia do presente termo de consentimento.

Assinatura do Responsável

Assinatura do Pesquisador

Este formulário foi lido para _____ em ____/____/____ pelo (a) Dr (a). _____ enquanto eu, _____, estava presente.

Assinatura da Testemunha

Porto Alegre, ____ de _____ de _____.

APÊNDICE

REGISTRO HSL	GÊNERO (1 M)	IDADE (meses)	PESO (g)	ALTURA (cm)	DESNUTRIÇÃO	VM (1 +)	DIAS DE INTERNAÇÃO	PRISM	PELOD	FERRITINA	PCR	LEUCÓCITOS	BASTÕES	HMC (1 +)	ÓBITO (1 +)
638944	1	2	4.200	55	2	1	2	0,02	0,00	314	13,8	16.400	2.840	1	2
644915	1	94	24.000	135	1	1	3	0,07	0,00	186	12,1	27.000	1.953	2	2
633678	1	1	4.100	59	1	1	3	0,02	0,01	618	0,51	21.800	1.950	2	2
592184	1	37	6.800	76	1	2	2	0,02	0,01	923	12,5	38.400	2.688	1	2
640950	2	1	2.700	50	1	1	8	0,05	0,01	147	7,23	4.100	451	2	2
624190	2	10	6.100	66	2	1	4	0,06	0,01	44,6	0,31	5.600	280	2	2
653436	1	3	6.500	64	2	1	7	0,12	0,01	332	32,4	22.400	4.704	2	2
634916	1	6	3.000	52	2	1	2	0,26	0,01	1.139	3,63	12.400	124	1	1
652457	1	4	5.000	65	1	1	13	0,02	0,02	155	0,32	19.600	196	2	2
646058	1	3	5.700	64	2	1	14	0,01	0,02	211	2,32	45.200	4.520	2	2
641390	1	5	8.000	70	2	1	6	0,05	0,21	47,2	18,3	6.300	2.016	2	2
648579	1	4	5.000	54	2	1	38	0,49	0,21	287	5,4	40.300	14.105	1	2
640624	2	15	13.000	87	2	1	1	0,44	0,21	49,7	5,58	6.600	726	1	1
656577	1	14	8.000	75	1	1	12	0,88	0,21	292	5,53	7.600	1.672	2	1
636779	1	3	3.300	62	1	1	1	0,25	0,21	1.495	2,77	25.300	2.530	2	1
641045	2	9	5.000	58	2	1	20	0,72	0,32	16,9	0,68	16.700	8.016	2	1
639931	1	4	6.700	69	1	1	12	0,09	0,32	4.718	15,4	22.600	4.746	1	1
654738	1	72	17.000	108	2	1	9	0,11	0,84	146	14	11.000	2.420	2	1
535061	1	66	14.800	84	2	1	3	0,12	0,99	2.210	6,41	500	0	1	1
650225	2	1	4.700	60	2	1	2	0,44	0,99	17.836	3,15	42.900	10.725	2	1
641607	1	6	7.000	68	2	1	2	0,09	0,21	76,5	0,59	8.500	425	1	2
638429	2	41	14.000	91	2	1	2	0,05	0,00	20,9	2,83	30.600	3.060	2	2
656593	2	46	12.500	94	2	2	6	0,01	0,01	143	7,32	13.600	2.040	2	2
586871	1	30	9.760	87	1	1	1	0,02	0,88	185	6,58	11.600	2.784	2	1
638972	2	120	31.000	137	2	1	25	0,08	0,01	271	3,58	12.000	720	2	2
641513	2	4	5.000	55	2	1	5	0,03	0,32	732	26,8	8.300	2.050	2	1
591754	1	36	12.500	85	2	1	5	0,04	0,21	170	16,5	10.500	1.260	2	2
658973	2	2	4.000	57	2	1	17	0,16	0,01	386	24	13.000	520	1	2
657767	1	6	3.600	60	1	1	22	0,11	0,16	777	18,1	8.200	902	2	1
654783	1	6	3.700	58	1	1	24	0,03	0,01	538	2,5	15.300	150	1	2
656681	1	10	5.900	73	1	1	16	0,02	0,01	583	43,5	25.000	3.000	1	2
657221	1	4	4.000	58	1	2	5	0,03	0,01	197	13,8	24.700	1.729	2	2
663187	2	3	3.400	51	2	1	25	0,11	0,01	417	6	12.100	353	2	2
663355	2	50	21.000	115	2	1	17	0,15	0,16	500	36	22.800	4.104	2	2
663836	2	48	24.500	112	2	2	10	0,13	0,01	206	19,6	30.700	5.833	2	2
663829	1	38	12.000	90	2	2	6	0,02	0,01	378	19,9	20.600	412	2	2
664387	1	75	25.000	122	2	1	15	0,06	0,32	1.402	30,6	40.600	7.600	2	2