

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 DE RESPOSTA
INFLAMATÓRIA SISTÊMICA EM CRIANÇAS
CRITICAMENTE DOENTES**

Dani Laks

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina da PUCRS

para a obtenção do título de Doutor em Medicina

(área de concentração em Pediatria).

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

Porto Alegre, Brasil, 2010.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

L192f Laks, Dani

Ferritina como marcador de resposta inflamatória sistêmica em crianças criticamente doentes / Dani Laks. Porto Alegre: PUCRS, 2010.

xvii, 75 p.: il. tab. Inclui artigo de periódico submetido à publicação.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Doutorado em Pediatria e Saúde da Criança.

1. FERRITINAS/sangue. 2. CUIDADOS CRÍTICOS. 3. ESTADO TERMINAL. 4. SÍNDROME DE RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA. 5. PROTEÍNA C-REATIVA. 6. UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA. 7. SEPSE. 8. CHOQUE SÉPTICO. 9. CRIANÇA. 10. LACTENTE. 11. PRÉ-ESCOLAR. 12. ADOLESCENTE. 13. PROGNÓSTICO. 14. ESTUDOS TRANSVERSAIS. 15. ESTUDOS DE COORTE. 16. MARCADORES BIOLÓGICOS. I. Garcia, Pedro Celiny Ramos. II. Título.

C.D.D. 618.92944

C.D.U. 616.94-053.2:612.392.43(043.2)

N.L.M. QV 183

Rosaria Maria Lúcia Prenna Geremia
Bibliotecária CRB 10/196

“Se você tem uma maçã e eu tenho uma maçã e nós trocamos essas maçãs, então você e eu ainda teremos uma maçã. Mas se você tem uma idéia e eu tenho uma idéia e nós trocamos essas idéias, então cada um de nós teremos duas idéias.”

George Bernard Shaw (1856-1950), dramaturgo irlandês cujos trabalhos lidavam severamente com problemas sociais predominantes, mas tinha uma veia humorística para fazer seus fortes temas mais palatáveis. Shaw examinava a educação, o casamento, a religião, os governos, o atendimento à saúde e os privilégios de classe.

Para meu pai, **Moshe Jacob Laks**, que embora ausente na vida terrena, continua presente em minha vida espiritual, norteando-me com os seus valores *chassídicos* (alegria e integridade).

Para minha mãe, **Annita Aronis Laks**, pelo incentivo ao estudo, desde o berçinho...

Para minha esposa, **Fernanda Longhi**, pelo apoio incondicional.

Para meu filho, **Maurício Laks**, razão de viver e viver de razão.

Para meu irmão, **Solon Laks**, pela torcida.

AGRADECIMENTOS

- Em especial, ao **Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia**, por sua orientação incondicional, mais uma vez.
- Ao **Dr. Renato Machado Fiori**, por ter me aberto as portas da Pós-Graduação.
- Ao **Dr. Renato Teteilbom Stein**, por ter mantido as portas abertas da Pós-Graduação.
- Ao **Dr. João Carlos Santana**, por ter colaborado na coleta de dados.
- Aos médicos do **Serviço de Cirurgia Pediátrica**, da **Emergência Pediátrica**, da **UTI Pediátrica**, por terem participado da coleta de dados.
- Ao professor **Mário Bernardes Wagner**, pelo auxílio estatístico e pelos chás ingleses.
- Ao Dr. **Marcello Guerchfeld**, pela insistência.
- À secretária **Carla Carmo de Melo Rothmann**, por manter o *schedule*.
- Ao secretário **Fabício Baltazar Silveira**, pelo auxílio durante todo o trabalho.
- Às **crianças** e aos seus **pais**, pela capacidade de doação num momento tão crítico de suas vidas.
- À **CAPES** e à **FAPERGS**, pelo auxílio-pesquisa concedido.

SUMÁRIO

| | |
|------------------------------------|--------|
| LISTA DE FIGURAS | p. ix |
| LISTA DE TABELAS | p. xi |
| LISTA DE ABREVIATURAS | p. xii |
| RESUMO | p. xiv |
| ABSTRACT | p. xvi |

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. 09 |
| 1.1.1.3. Biomarcadores | p. 11 |
| 1.1.2. Metabolismo do Ferro e Ferritina..... | p. 13 |
| 1.1.3. Outras Proteínas de Fase Aguda | p. 19 |
| 1.2. Justificativa | p. 27 |
| 1.3. Objetivos | p. 28 |
| 1.3.1. Geral | p. 28 |
| 1.3.2. Específicos | p. 28 |
| 1.4. Referências Bibliográficas | p. 29 |

Capítulo 2

MÉTODOS E ESTRATÉGIAS DE PESQUISA

| | |
|---------------------------------------|-------|
| 2.1. Métodos | p. 40 |
| 2.1.1. Delineamento | p. 40 |
| 2.1.2. Local de Realização | p. 40 |
| 2.1.3. Cálculo da Amostra | p. 41 |
| 2.1.4. Pacientes | p. 42 |
| 2.1.5. Variáveis Analisadas | p. 43 |
| 2.1.5.1. Dados Demográficos | p. 43 |
| 2.1.5.2. Variáveis de Desfecho | p. 44 |
| 2.2. Análise Estatística | p. 47 |
| 2.3. Considerações Éticas | p. 49 |
| 2.4. Referências Bibliográficas | p. 50 |

Capítulo 3

ARTIGO ORIGINAL

| | |
|---------------------------------------|-------|
| 3.1. Página de Rosto | p. 52 |
| 3.2. Introdução | p.53 |
| 3.3. Métodos | p. 54 |
| 3.4. Resultados | p. 57 |
| 3.5. Discussão | p. 70 |
| 3.6. Referências Bibliográficas | p. 73 |
| 3.7. Carta de Submissão | p. 76 |

Capítulo 4
CONCLUSÕES

4.1. Conclusõesp. 78

ANEXOp. 80

APÊNDICEp. 82

LISTA DE FIGURAS

Capítulo 1

- Figura 1.1** – Metabolismo do ferrop. 14
- Figura 1.2** – Transporte intestinal do ferro não-hemep. 15
- Figura 1.3** – Estrutura da ferritinap. 18

Capítulo 3

- Figura 3.1** – Boxplot representando a distribuição dos valores de ferritina entre os grupos estudadosp. 60
- Figura 3.2** – Probabilidade (estimada em modelo de regressão logística ordinal) de pertencer a um determinado grupo segundo valores de ferritinap. 61
- Figura 3.3** – Boxplot representando a distribuição dos valores do índice ferritina entre os grupos estudadosp. 62
- Figura 3.4** – Probabilidade (estimada em modelo de regressão logística ordinal) de pertencer a um determinado grupo segundo valores de índice ferritinap. 63
- Figura 3.5** – Boxplot representando a distribuição dos valores de proteína C reativa entre os grupos estudadosp. 64
- Figura 3.6** – Probabilidade (estimada em modelo de regressão logística ordinal) de pertencer a um determinado grupo segundo valores de proteína C reativap. 65

- Figura 3.7** – Boxplot representando a distribuição dos valores de ferritina entre pacientes que foram ao óbito e sobreviventesp. 66
- Figura 3.8** – Boxplot representando a distribuição dos valores do índice ferritina entre pacientes que foram ao óbito e sobreviventesp. 67
- Figura 3.9** – Boxplot representando a distribuição dos valores de proteína C reativa entre pacientes que foram ao óbito e sobreviventesp. 68

LISTA DE TABELAS

Capítulo 1

- Tabela 1.1** – Definições de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), infecção, sepse, sepse grave e choque sépticop. 06
- Tabela 1.2** – Variáveis laboratoriais e de sinais vitais específicas para a idadep. 07
- Tabela 1.3** – Critérios para disfunção de órgãosp. 08

Capítulo 2

- Tabela 2.1** – Valores de referência para ferritina na infância e na adolescênciap. 45

Capítulo 3

- Tabela 3.1** – Descrição da idade e do sexo dos pacientes nos grupos estudadosp. 57
- Tabela 3.2** – Descrição dos valores observados para ferritina, índice ferritina e proteína C reativa dos pacientes nos grupos estudadosp. 58
- Tabela 3.3** – Risco relativo para ocorrência de óbito segundo valores de ferritina e proteína C reativap. 69

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|------------------|--|
| ACCP | <i>American College of Chest Physicians</i> Colégio Americano de Pneumologistas |
| AIQ | amplitude interquartil |
| AST | aspartato aminotransferase |
| dL | decilitro |
| DMT1 | <i>divalent metal transporter</i> proteína transportadora metal divalente |
| DNA | <i>desoxirribonucleic acid</i> ácido desoxirribonucleico |
| Fe | ferro |
| FiO ₂ | fração inspirada de oxigênio |
| h | hora |
| HSL | Hospital São Lucas |
| IF | índice ferritina |
| IL | interleucina |
| IP-10 | proteína indutora de interferon |
| kg | quilograma |
| L | litro |
| mEq | miliequivalente |
| mg | miligrama |
| min | minuto |
| mL | mililitro |
| mm | milímetro |

| | |
|-------------------|--|
| mmHg | milímetros de mercúrio |
| ng | nanograma |
| O ₂ | oxigênio |
| PaCO ₂ | pressão parcial de dióxido de carbono |
| PaO ₂ | pressão parcial de oxigênio |
| PCR | proteína C reativa |
| PUCRS | Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul |
| RNI | relação de normatização internacional |
| s | segundos |
| SAA | proteína amilóide A sérica |
| SCCM | <i>Society of Critical Care Medicine</i> Sociedade de Terapia Intensiva |
| SIRS | <i>systemic inflammatory response syndrome</i> síndrome da resposta inflamatória sistêmica |
| SPSS | <i>statistical package for the social sciences</i> pacote estatístico para ciências sociais |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TNF | <i>tumor necrosis factor</i> fator de necrose tumoral |
| UTI | unidade de terapia intensiva |
| °C | graus Celsius |
| % | percentagem |
| < | menor |
| > | maior |
| ≤ | menor ou igual |
| ≥ | maior ou igual |

RESUMO

Objetivo: Comparar os níveis séricos de ferritina entre crianças sem e com quadro infeccioso, grave ou não, buscando pontos discriminadores.

Métodos: Foi realizado um estudo em duas fases. Primeiramente, um estudo transversal controlado no qual foi considerada a condição clínica como sendo a exposição (fator em estudo) e as dosagens séricas de ferritina e de proteína C reativa, os desfechos. Em seguida, procedeu-se a realização de um estudo de coorte histórico (baseado em registros de prontuários) para estimação da taxa de ocorrência de óbitos nos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. O estudo foi realizado no Hospital São Lucas, localizado em Porto Alegre, Brasil, com pacientes com idade entre um mês e 18 anos. De junho de 2008 a junho 2010, as dosagens séricas de ferritina e de proteína C reativa foram coletadas dos pacientes divididos em três grupos: sem infecção (pacientes em pré-operatório de cirurgia pediátrica eletiva), com sepse (pacientes da Emergência Pediátrica) e com sepse grave/choque séptico (pacientes da UTI Pediátrica). 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 147 pacientes distribuídos nos três grupos: 41 pacientes no grupo sem infecção, 39 no grupo com sepse e 67 no grupo com sepse grave/choque séptico. Os níveis de ferritina, proteína C reativa e índice ferritina mostraram-se mais elevados

conforme o grau de severidade. As medianas da ferritina encontradas para os pacientes sem infecção, sepse e sepse grave/choque séptico foram 29 ng/mL, 101 ng/mL e 287 ng/mL, respectivamente ($P < 0,001$). Valores de ferritina acima de 760 ng/mL estão relacionados a uma alta probabilidade de sepse grave/choque séptico. Estimou-se um risco relativo de 3,41 para ocorrência de óbito nos pacientes com ferritina acima de 500 ng/mL e risco relativo de 5,06 para índice de ferritina acima de 1.7. Não houve relação entre estimativa de mortalidade e proteína C reativa num ponto de corte de 8 mg/dL.

Conclusões: A ferritina é um exame laboratorial facilmente exequível para a rotina do pediatra. Mostrou relação com o nível de severidade da sepse e com a probabilidade de óbito.

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

ABSTRACT

Objective: To compare the serum ferritin levels between children with and without the infection, severe or not, seeking discriminators points.

Methods: A study in two phases was carried out. First, a cross-sectional study in which the clinical condition was considered as exposure (study factor) and serum ferritin and C-reactive protein, the outcomes. Then a study of historic cohort study (based on patient records) was conducted to estimate the rate of deaths in patients admitted to the Pediatric Intensive Care Unit. The study was conducted at Hospital São Lucas, in Porto Alegre, Brazil, with patients aged between one month and 18 years old. From June 2008 to June 2010, serum ferritin and C-reactive protein were collected from the patients divided into three groups: no infection (patients in preoperative of elective pediatric surgery), sepsis (Pediatric Emergency patients) and with severe sepsis/septic shock (patients in the pediatric ICU). A correction index was applied in agreement to the values of reference of ferritin, the ferritin index, which corresponds to the ratio between observed serum ferritin and maximum normal value of serum ferritin according to age and gender.

Results: The study included 147 patients divided in three groups: 41 patients in the group without infection, 39 in the group with sepsis and 67 in the group with severe sepsis/septic shock. The levels of ferritin, C-reactive protein and ferritin index were shown to be higher according to the degree of severity. The median ferritin found for patients without infection, sepsis and severe sepsis/septic shock was 29 ng/mL, 101

ng/mL and 287 ng/mL, respectively ($P < 0.001$). Ferritin values above 760 ng/mL are related to a high likelihood of severe sepsis/septic shock. It was estimated a relative risk of 3.41 for the occurrence of death in patients with serum ferritin above 500 ng/mL and relative risk of 5.06 for ferritin index above 1.7. There was no relationship between estimate of mortality and C-reactive protein in a cutoff of 8 mg/dL.

Conclusions: Ferritin is a laboratory test easily feasible for routine pediatrician. It showed a relationship to the level of severity of sepsis and the probability of death.

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

A sepse é a causa mais comum de morbidade e mortalidade em unidades de terapia intensiva (UTI) pediátrica^{1,2}. O diagnóstico da sepse pode ser difícil porque os achados clínicos e laboratoriais são semelhantes àqueles presentes em diferentes níveis de severidade da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (*SIRS – systemic inflammatory response syndrome*) causada por doenças infecciosas ou não infecciosas. Além disso, sinais de sepse como taquicardia, taquipnéia e febre necessitam de interpretação especial em crianças devido à ampla variabilidade da normalidade dependendo da idade do paciente. Por isso, o diagnóstico precoce da sepse é mais difícil na criança do que no adulto.

É muito importante que os pediatras tenham ferramentas que reconheçam e diagnostiquem a sepse precocemente, de maneira que terapias efetivas para o tratamento da infecção possam ser rapidamente implementadas. Um marcador que consiga distinguir sepse de infecção localizada e *SIRS* de causa não infecciosa seria de grande utilidade clínica. Os marcadores tradicionais como temperatura corporal, frequência cardíaca, frequência respiratória ou contagem de leucócitos são inespecíficos^{3,4}.

Em 2001, durante a conferência internacional para definições de sepse foram introduzidos a proteína C reativa (PCR) e a procalcitonina como

marcadores inflamatórios nos critérios diagnósticos de sepse⁴. Contudo, na conferência de 2005, nenhum marcador bioquímico confirmou robustez suficiente para ser incorporado à definição geral de sepse. Na ocasião foi estabelecido o ponto de corte como valores duas vezes acima do normal para ambos os parâmetros. Em 2007, Garcia e colegas publicaram os resultados da relação entre os níveis de ferritina sérica e o desfecho final em crianças sépticas no Brasil. As crianças foram divididas em três grupos baseados nos níveis de ferritina: menor que 200 ng/mL, entre 200-500 ng/mL, e maior que 500 ng/mL. Foram observados níveis de mortalidade de 30%, 10%, e 60%, respectivamente. Todavia os pacientes já se apresentavam em estado grave (sepse severa e choque séptico) e não há descrição dos níveis de ferritina com as diferentes estratificações da resposta inflamatória, infecciosa ou não⁵.

1.1.1. Sepse

1.1.1.1. Definições

Em 1992 foi publicado pela Sociedade de Terapia Intensiva (*Society of Critical Care Medicine – SCCM*) em conjunto com o Colégio Americano de Pneumologistas (*American College of Chest Physicians – ACCP*) a introdução do conceito de *SIRS*. Nessa publicação, *SIRS* correspondia à descrição de um processo inflamatório não específico ocorrendo em adultos após um trauma, infecção, queimaduras, pancreatites e outras doenças.

Sepse foi definida como a presença de *SIRS* associada à infecção⁶. Para a população pediátrica, várias modificações foram sugeridas e publicadas^{7,8}. O consenso internacional pediátrico para definição de seps e disfunção orgânica foi realizado em 2002 em San Antonio, Estados Unidos. No encontro, os critérios da *SIRS* em adultos foram modificados para o uso pediátrico e as definições de seps, seps grave e choque séptico para a população pediátrica foram revisadas^{9,10}. Os sinais vitais e os dados laboratoriais para as faixas etárias específicos foram incorporados às definições de *SIRS* e seps em crianças¹¹. As principais modificações na definição de *SIRS* incluíram elevação de temperatura ou anormalidades nos leucócitos como requisitos indispensáveis. Isso porque a taquicardia e a taquipnéia são sinais comuns em várias doenças pediátricas e, portanto, insuficientes para o diagnóstico. A bradicardia pode ser sinal de *SIRS* no recém-nascido (0 dia a 1 semana), mas não em crianças mais velhas. Esses conceitos foram discutidos e revisados por um painel de especialistas e publicados em 2005. A Tabela 1.1 lista os conceitos de *SIRS*, infecção, seps, seps grave e choque séptico em pediatria, e a Tabela 1.2, os pontos de corte específicos para a idade em cada critério⁹.

A seps é caracterizada por infecção confirmada (cultura positiva) ou fortemente suspeitada associada a duas ou mais das condições consideradas para *SIRS*. A infecção pode ser de origem bacteriana, viral, fúngica ou riquetsial. A definição de seps chegou a ser ampliada para incluir os marcadores de resposta inflamatória do hospedeiro frente a uma infecção, como a PCR e a procalcitonina¹². Entretanto, a falta de especificidade e a alta sensibilidade encontradas com esses marcadores fez

com que os mesmos fossem excluídos da definição de sepse⁹. A definição de sepse grave corresponde à sepse mais uma das seguintes situações: disfunção orgânica cardiovascular, síndrome da disfunção respiratória aguda, ou duas ou mais disfunções orgânicas (respiratória, renal, neurológica, hematológica ou hepática). A Tabela 1.3 lista os critérios de disfunção orgânica.

Tabela 1.1 – Definições de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (*SIRS*), infecção, sepse, sepse grave e choque séptico.

SIRS

Presença de pelo menos 2 dos 4 critérios seguintes, necessariamente um deles tendo que ser temperatura anormal ou alteração na contagem de leucócitos

- temperatura corporal $> 38,3^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$)

- frequência cardíaca > 2 desvios-padrão acima do valor normal para a idade na ausência de estímulo externo, uso crônico de medicamento ou estímulo doloroso; ou elevação persistente por um período de 30 min a 4 h sem explicação; OU para crianças menores de 1 ano de idade: bradicardia, definida como a média de frequência cardíaca $<$ percentil 10 para a idade na ausência de estímulo vagal externo, uso de drogas β -bloqueadoras ou doença cardíaca congênita; ou depressão persistente por um período > 30 min sem causa aparente

- frequência respiratória média > 2 desvios-padrão acima do normal para a idade ou ventilação mecânica por um processo agudo não relacionado a doença neuromuscular de base ou anestesia geral

- contagem de leucócitos elevada ou diminuída para a idade (não secundária à leucopenia induzida por quimioterapia) ou mais de 10% de neutrófilos imaturos

Infecção

Infecção suspeita ou comprovada (por cultura positiva, coloração tecidual ou teste de reação em cadeia da polimerase) causada por qualquer patógeno OU uma síndrome clínica associada a uma alta probabilidade de infecção. Evidência de infecção inclui achados positivos no exame físico, em exames de imagem ou testes laboratoriais (isto é, leucócitos em fluido corporal estéril, víscera perfurada, radiografia de tórax compatível com pneumonia, petéquias ou púrpura, ou púrpura fulminante).

Sepse

SIRS na presença de ou como resultado de uma infecção suspeitada ou comprovada.

Sepse grave

Sepse associada a um dos seguintes: disfunção orgânica cardiovascular OU síndrome da disfunção respiratória aguda OU duas ou mais disfunções orgânicas outras como definido na Tabela 3.

Choque séptico

Sepse e disfunção cardiovascular como definido na Tabela 1.3.

Tabela 1.2 – Variáveis laboratoriais e de sinais vitais específicas para a idade.

| Idade | Frequência Cardíaca (bat/min) | | Frequência Respiratória (mov/min) | Leucócitos (x10 ³ mm) | Pressão Sistólica (mmHg) |
|-------------|----------------------------------|-------------|---|-------------------------------------|--------------------------------|
| | Taquicardia | Bradycardia | | | |
| 0 dia-1 sem | > 180 | < 100 | > 50 | > 34 | < 65 |
| 1 sem-1 mês | > 180 | < 100 | > 40 | > 19,5 ou < 5 | < 75 |
| 1 mês-1 ano | > 180 | < 100 | > 34 | > 17,5 ou < 5 | < 100 |
| 2-5 anos | > 140 | < 90 | > 22 | > 15,5 ou < 6 | < 94 |
| 6-12 anos | > 130 | NA | > 18 | >13,5 ou <4,5 | < 105 |
| 13-18 anos | > 110 | NA | > 14 | > 11 ou < 4,5 | < 117 |

NA, não aplicável.

Tabela 1.3 – Critérios para disfunção de órgãos.**Disfunção cardiovascular**

Apesar da administração de bolus ≥ 40 ml/kg em 1 h de solução isotônica intravenosa:

- diminuição na pressão sangüínea $<$ percentil 5 para a idade ou pressão sistólica $<$ 2 desvios-padrão abaixo do normal para a idade
OU
- necessidade de droga vasoativa para manter a pressão sangüínea normal
OU
- dois dos seguintes: acidose metabólica inexplicada (déficit de base $>$ 5 mEq/l); lactato arterial aumentado mais de 2 vezes o limite superior do normal; oligúria (débito urinário $<$ 0,5 ml/kg/h); enchimento capilar prolongado ($>$ 5 s); variação da temperatura corporal periférica $>$ 3°C

Disfunção respiratória

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ na ausência de doença cardíaca cianótica ou doença pulmonar preexistente
OU
- $\text{PaCO}_2 > 20$ mmHg da PaCO_2 de base
OU
- necessidade provada ou $>$ 50% de FiO_2 para manter a saturação $\text{O}_2 \geq 92\%$
OU
- necessidade de ventilação mecânica invasiva ou não-invasiva

Disfunção neurológica

- escore de coma de Glasgow ≤ 11
OU
- variação aguda no estado mental com uma diminuição no escore da escala de Glasgow ≥ 3 pontos do valor de base anormal

Disfunção hematológica

- contagem de plaquetas $<$ 80.000/mm³ ou uma diminuição de 50% na contagem de plaquetas do valor mais alto registrado nos últimos 3 dias (para pacientes hematológicos/oncológicos crônicos)
OU
- RNI $>$ 2

Disfunção renal

- creatinina sérica ≥ 2 vezes o limite superior para a idade ou um aumento de 2 vezes na creatinina basal

Disfunção hepática

- bilirrubina total ≥ 4 mg/dl (não aplicável para recém-nascidos)
OU
- AST 2 vezes acima do limite superior para a idade

PaO_2 , pressão parcial de oxigênio; FiO_2 , fração inspirada de oxigênio; PaCO_2 , pressão parcial de dióxido de carbono; RNI, relação de normatização internacional; AST, aspartato aminotransferase.

Adaptado de Goldstein B. e colaboradores⁹.

O choque séptico é caracterizado como sepse associada à hipotensão mesmo após ressuscitação volumétrica adequada, somada à presença de hipoperfusão^{13,14}. No entanto, essa definição ainda parece problemática. Diferentemente dos adultos, as crianças podem estar em estado de choque sem a presença de hipotensão sistêmica. Assim, o delineamento entre sepse grave e choque séptico em crianças pode ser artificial e essas duas definições podem descrever uma mesma síndrome clínica¹¹. Carsillo e colaboradores definiram o choque séptico em pediatria como taquicardia (a qual pode estar ausente em pacientes hipotérmicos) com sinais de diminuição de perfusão incluindo a diminuição dos pulsos periféricos quando comparados ao pulso central, alteração do sensório, preenchimento capilar maior que 2 segundos, extremidades moteadas ou frias ou diminuição do débito urinário. A hipotensão é então considerada um sinal tardio de choque descompensado em criança¹⁵.

1.1.1.2. Epidemiologia

A sepse é a principal causa de morte de lactentes e crianças.

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. Em 2002, Einloft e colegas relataram os resultados de um estudo transversal que avaliou a mortalidade em pacientes com sepse grave e choque séptico internados na UTI pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS, que foi de 28,8%¹. Em 2005, Sundarajan e colegas publicaram os resultados de um estudo epidemiológico realizado no segundo

principal estado da Austrália. O índice de mortalidade encontrado nos pacientes com sepse grave foi de 32,7%¹⁷.

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 um ano e em adultos na oitava década de vida^{16,17}. Angus e colaboradores publicaram um estudo que mostrou uma incidência de sepse de 2,26 para cada 100 admissões hospitalares nos Estados Unidos¹⁸. 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 ano¹⁹.

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 grave, e 3% desses evoluem para choque séptico, a mais grave complicação da sepse²⁰. Esses valores estão em consonância com um recente estudo que mostrou um alto risco de crianças com *SIRS* desenvolverem sepse¹⁰. Um estudo realizado por Paulo Carvalho e colegas, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, mostrou que a prevalência de *SIRS* em pacientes internados na UTI é bastante elevada (68%). Desses casos, em torno de dois terços dos pacientes apresentavam uma causa infecciosa²

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 séptico²¹.

O custo americano anual estimado com crianças sépticas é de 2,3 bilhões de dólares, o que faz da sepse grave um significativo problema de saúde pública^{11,22}.

1.1.1.3. Biomarcadores

Uma ampla variedade de marcadores biológicos tem sido proposta no estudo da sepse, muito mais do que em qualquer outra patologia. Por exemplo, um estudo em pacientes com infarto do miocárdio revelou 14 biomarcadores adequados para o diagnóstico e determinação do prognóstico²³. Em pacientes com doença de Alzheimer, somente 8 marcadores foram identificados²⁴. Na sepse, 178 biomarcadores têm sido avaliados, a sua maioria em estudos clínicos²⁵. Essa ampla diferença deve estar relacionada à fisiopatologia complexa da sepse, que envolve muitos mediadores da inflamação, mas também outros mecanismos fisiopatológicos²⁶. Coagulação, complementos, sistema de ativação ao contato, inflamação e apoptose estão envolvidos no processo de sepse e marcadores para cada parte têm sido estudados. Dentre esses, as proteínas de fase agudas são provavelmente as mais avaliadas. A procalcitonina tem sido muito utilizada nos últimos anos. A especificidade e a sensibilidade da procalcitonina para o diagnóstico de sepse são relativamente baixas (geralmente abaixo de 90%), independente do ponto de corte utilizado^{27,28}. A procalcitonina também está elevada em outras situações associadas à resposta inflamatória, tais como trauma, cirurgia de grande porte e cirurgia cardíaca^{29,30,31}. A PCR, por sua vez, quase sempre é descrita como inferior à

procalcitonina em termos de capacidade de diagnosticar sepse. Por outro lado, devido a sua fácil disponibilidade, ela é usada de forma mais frequente na prática clínica. Níveis elevados de PCR estão correlacionados a um maior risco de falência orgânica e morte³² e o estudo de sua variabilidade durante o curso da sepse pode ser útil na avaliação da resposta terapêutica³³.

Outro grupo de substâncias que tem chamado a atenção como biomarcadores em potencial são as citocinas. As citocinas são importantes mediadores na fisiopatologia da sepse, e a maioria é produzida rapidamente após o início do quadro séptico. Os níveis de fator de necrose tumoral (TNF – *tumor necrosis factor*) e interleucina-10 (IL) aumentaram dentro das primeiras 24 horas em um estudo clínico³⁴. Entretanto, as concentrações de citocinas sanguíneas são erráticas e não está clara a relação do seu tempo de curso e o tempo de curso da sepse, o que torna sua interpretação difícil^{34,35}. Na sepse neonatal, o valor diagnóstico das interleucinas (IL-6 e IL-1b) e do TNF é limitado pelo momento da coleta da amostra sanguínea, que deve ser realizada o mais precoce possível diante da suspeita de sepse³⁶. A IL-12 se mostrou elevada em neonatos com sepse e a dosagem da proteína indutora de interferon (IP-10) foi maior em neonatos com sepse e enterocolite necrosante do que em neonatos que tinham somente enterocolite necrosante^{37,38}.

A fosfolipase-2 do grupo II mostrou alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de bacteremia em pacientes adultos criticamente enfermos num período inferior a 24 horas de sua admissão³⁹. O CD64 mostrou também uma alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico precoce de sepse em adultos, mas não conseguiu diferenciar com clareza

infecções bacterianas de infecções virais e infecções sistêmicas de infecções localizadas⁴⁰. Já o marcador de neutrófilo por imunofenotipagem, CD11b, conseguiu distinguir neonatos sépticos de pacientes com possível infecção com uma boa sensibilidade e especificidade⁴¹.

Existem três biomarcadores que se mostraram úteis para excluir o diagnóstico de sepse por apresentarem um alto valor preditivo negativo: a procalcitonina (99% utilizando-se um ponto de corte de 0,2 ng/mL); o tempo de tromboplastina parcial ativado em forma de onda (96%); e os produtos de degradação da fibrina (100% para sepse por germes Gram-negativo pelo método ELISA). Todavia, em ambos os estudos o padrão-ouro para o diagnóstico de sepse foi a presença de hemocultura positiva, e sabemos que a mesma pode permanecer negativa em muitos pacientes com sepse^{42,43,44}.

1.1.2. Metabolismo do Ferro e Ferritina

O metabolismo do ferro pode ser visto como um círculo fechado envolvendo a transferrina circulante, a medula óssea, os eritrócitos e os macrófagos reticuloendoteliais. A maioria do ferro no corpo é encontrada nesse círculo. Entretanto, uma pequena quantidade é absorvida e perdida através da mucosa intestinal. Adicionalmente, o ferro em excesso é armazenado no fígado. No músculo, o ferro é incorporado à mioglobina (Figura 1.1).

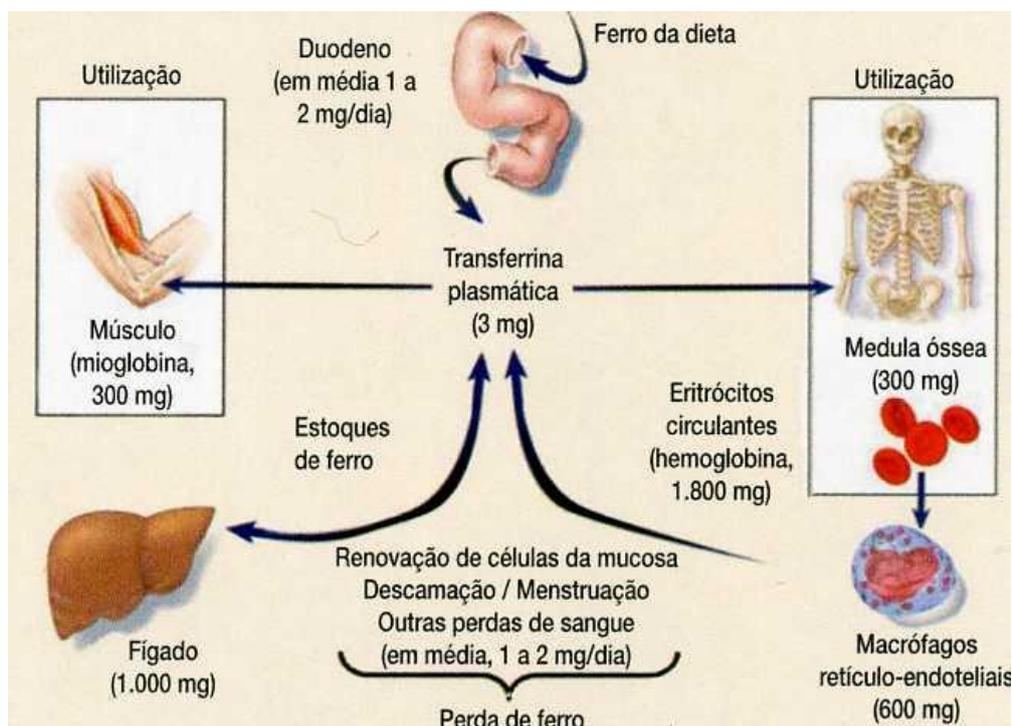


Figura 1.1 – Metabolismo do ferro.

A maioria do ferro é integrada nas proteínas de globina, que facilitam o transporte de oxigênio através do corpo. O ferro também é crítico na conversão de oxigênio em energia celular, servindo como componente chave na cadeia de transferência de elétrons. Além disso, o ferro é utilizado como um co-fator enzimático em numerosas outras reações. Por exemplo, a conversão dos nucleotídeos de ribose em nucleotídeos de desoxirribose é um processo dependente de ferro catalisado pela ribonucleotídeo redutase e necessária para a replicação de DNA e divisão celular. Todavia, o ferro pode ser altamente tóxico facilitando a formação de radicais livres. Por isso, mecanismos cuidadosos de regulação evoluíram para o transporte de ferro através das barreiras biológicas, distribuição através do corpo e estocagem em uma forma inerte até que ele seja utilizado⁴⁵.

A regulação do balanço sistêmico de ferro ocorre exclusivamente no sítio de absorção, já que não existe um processo fisiológico para a sua excreção. A maioria da absorção do ferro ocorre através dos enterócitos no intestino delgado proximal (Figura 1.2). Ali o ferro é transportado através da membrana celular pela proteína transportador metal divalente (DMT1), que transfere o ferro (e outros metais divalentes) através da membrana apical para a célula por um processo ligado ao próton. Antes do transporte, o ferro necessita estar no estado ferroso (Fe^{2+}). A conversão do ferro não-heme inorgânico da dieta em Fe^{2+} é facilitada pelas ferrirreductases presentes na borda em escova do enterócito. A absorção do ferro heme é menos entendida, embora transportadores de heme tenham sido recentemente descobertos. Os níveis de DMT1 são elevados em resposta à deficiência de ferro, aumentando dessa forma a absorção celular^{45,46,47,48}.

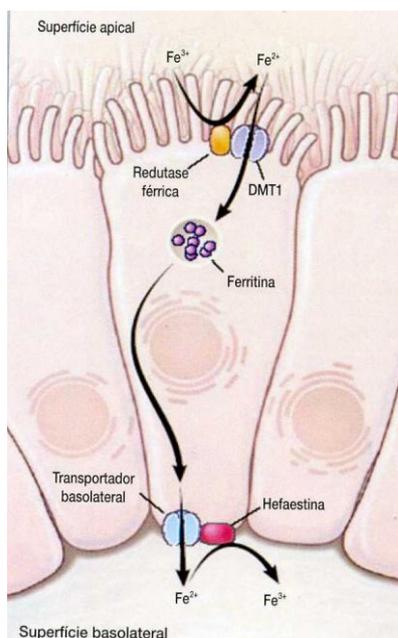


Figura 1.2 – Transporte intestinal do ferro não-heme. A borda em escova apical da célula, de frente ao lúmen intestinal, é mostrada no topo da figura, e a superfície baso lateral na base.

Embora parte do ferro absorvido permaneça presente dentro do enterócito como ferritina, a maioria é transportada para outros locais do corpo. A ferroportina é uma bomba de fluxo de ferro que media a exportação do ferro do enterócito. Antes do transporte do ferro para fora da célula, o ferro intracelular precisa ser convertido na sua forma férrica (Fe^{3+}). Isto ocorre com a ajuda da hefaestina ou ceruloplasmina, ambas as quais possuem atividade de ferroxidase ($\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$). Dentro do intestino, ambas as proteínas são ativas, enquanto que no fígado (maior local de estoque de ferro) a ceruloplasmina é quem faz o trabalho pesado. O ferro é então carregado para a transferrina, o primeiro transportador de ferro na circulação. Quando ligado à transferrina, o Fe^{3+} é solúvel e não reativo, sendo assim permitida sua entrada no sistema circulatório^{45,49}.

O primeiro consumidor do ferro é a medula óssea, onde as células vermelhas necessitam de grande quantidade de ferro para atender a demanda da produção de hemoglobina contendo ferro. Dentro da medula óssea, os precursores eritróides expressam receptores de transferrina nas suas superfícies. No momento em que ocorrer a ligação da transferrina saturada de ferro ao seu receptor, o complexo sofrerá endocitose. O ambiente ácido dos endossomos libera o ferro da transferrina. O ferro livre é subsequentemente reduzido para a sua forma ferrosa (Fe^{2+}) pela Steap3 e transportado para fora do endossomo em direção ao citoplasma pela DMT1. A transferrina vazia e os receptores de transferrina retornam à superfície da célula onde num pH neutro são dissociados e reentram na circulação⁵⁰.

A regulação do controle da absorção do ferro, retenção e exportação ocorrem sob efeito de um efector humoral comum que coordena a absorção intestinal e a reciclagem do ferro no macrófago. A hepcidina é um peptídeo de 25 aminoácidos que tem atividade antimicrobiana intrínseca, mas também exerce papel fundamental no metabolismo do ferro. É produzida no fígado, clivada de uma molécula precursora maior e secretada no plasma. A hepcidina circulante se liga à ferroportina expressa nos enterócitos e macrófagos levando à internalização da ferroportina na célula e à sua degradação nos lisossomos⁵¹. Num contexto inflamatório, a IL-6 se liga aos seus receptores nos hepatócitos, disparando a cascata JAK/STAT3, que leva à ligação da Steap3 ativada num elemento distinto na região promotora de hepcidina⁵².

A apoferritina forma uma concha esférica no qual o ferro férrico é estocado como um mineral ferrihidrito. A apoferritina se refere à forma livre de ferro da proteína que, quando passa a conter ferro, chama-se de holoferitina ou simplesmente ferritina. A concha de apoferritina é composta de 24 subunidades. As subunidades são de dois tipos: H (encontrada principalmente no coração e rim) e L (fígado e baço) (Figura 1.3). A razão dessas subunidades varia amplamente dependendo do tecido, e pode ser modificada em condições inflamatórias e infecciosas. Cada apoproteína tem um peso molecular em torno de 450.000 daltons. O monômero L contém 174 aminoácidos e peso molecular de 18.500 daltons; o monômero H tem 182 aminoácidos e peso molecular de 21.000 daltons. As subunidades 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 íons⁵³.

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 ferritina⁵⁴.

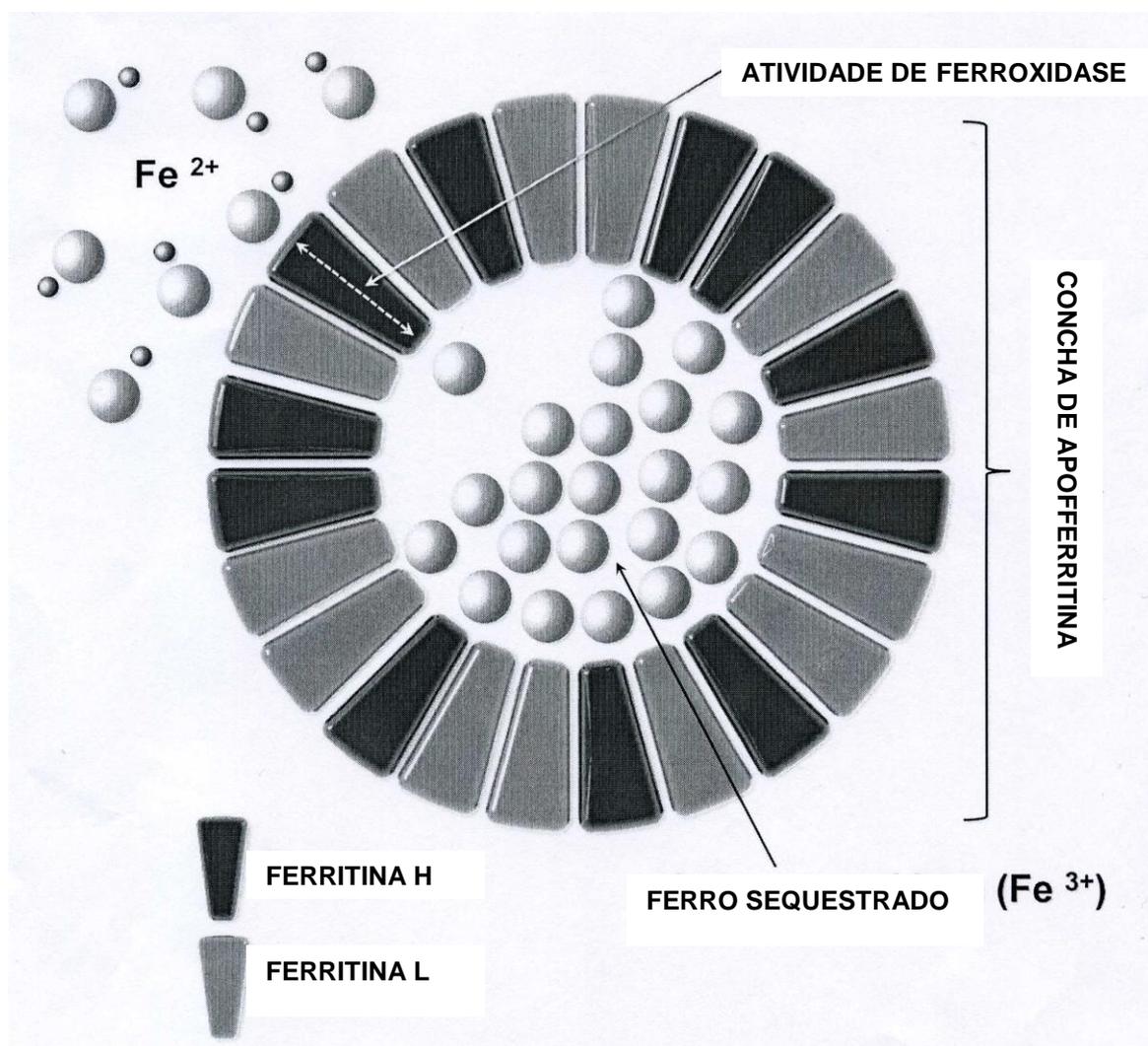


Figura 1.3 – Estrutura da ferritina.

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 IL-1 e de TNF. As citocinas também induzem a síntese de ferritina indiretamente por aumentarem a incorporação de ferro pelos hepatócitos^{54,55}. Por isso, a ferritina é considerada uma proteína de fase aguda.

A relação dos níveis de ferritina em pacientes criticamente enfermos e os resultados clínicos foram descritos em adultos. Níveis elevados de ferritina foram associados à severidade da doença em pacientes internados em UTI cirúrgica⁵⁶. Em adultos com politrauma, a elevação da ferritina foi associada a um risco aumentado de desenvolver falência de múltiplos órgãos e síndrome da insuficiência respiratória aguda⁵⁷. Em 2007, Garcia Pedro Celiny Ramos e colegas publicaram o primeiro trabalho relacionando ferritina elevada (acima de 500 ng/dL) e ocorrência de óbito. É neste trabalho que é formulado pelos autores o índice ferritina, uma adequação da ferritina para a idade e o gênero do paciente, e que também se mostrou associada a uma maior taxa de óbitos quando acima de 1.7⁵⁸.

1.1.2. Outras 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^{59 60}.

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 patofisiológicos⁶⁰. As citocinas IL-1, FNT e IL-6 são as principais estimuladoras da produção da maioria das proteínas de fase aguda⁶¹.

A seguir, descrevemos as principais proteínas de fase aguda identificadas na literatura médica como biomarcadores.

Proteína Amilóide A Sérica (SAA)

A proteína amiloide A sérica (SAA) é uma apolipoproteína que rapidamente se liga a lipoproteína de alta densidade após a sua síntese, influenciando o metabolismo do colesterol durante os estados inflamatórios, causando adesão e quimiotaxia das células fagocíticas e dos linfócitos⁶⁰. Em alguns pacientes com inflamação crônica, o efeito em rede da produção

aumentada de SAA pode ser deletéria devido à deposição tecidual de seus fragmentos e o desenvolvimento de amiloidose sistêmica⁶².

Um estudo recente mostrou uma associação na elevação dos valores da SAA e PCR em 29 pacientes com choque séptico desenvolvido no período pós-operatório. No entanto, não foi observada uma diferença estatística significativa nos valores destas proteínas em pacientes que sobreviveram e nos que foram ao óbito⁶³.

Ceruloplasmina

A ceruloplasmina é uma glicoproteína que contém cobre e possui atividades enzimáticas. É produzida no fígado e contém cerca de 90% do cobre sérico total.

Em um estudo que avaliou o comportamento da ceruloplasmina e outras proteínas na ocorrência de sepse grave, houve uma relação entre a elevação de ceruloplasmina e disfunção hepática⁶⁴.

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 proteína C reativa (PCR)⁶⁰.

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 microorganismos⁶⁵.

A síntese da PCR ocorre no fígado, estimulada principalmente pela IL-6, mas também pelo TNF e pela IL-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 horas⁶⁵.

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*^{65,66}. 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^{65,67,68}.

Alguns estudos realizados com a população pediátrica revelam PCR tem pouca utilidade diagnóstica quando comparada a parâmetros hematológicos^{69,70}. Porém, em crianças com suspeita de sepse neonatal, duas mensurações de PCR com diferenças de 24 horas e que sejam menor de 10 mg/L são úteis na exclusão de sepse⁶⁸.

Procalcitonina

A procalcitonina é um pró-hormônio da calcitonina, produzida normalmente pelas células C da tireóide. É formada por 116 aminoácidos, e sua concentração plasmática em indivíduos saudáveis geralmente é menor que 0,1 ng/mL⁷¹. Na vigência de processos inflamatórios, uma produção extra tireoidiana ocorre e os níveis aumentam após 3-4 horas, atingindo o pico em 6 horas, com um platô de até 24 horas, e pode permanecer elevado por até 48 horas.

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 graves⁷². Ugarte e colaboradores mostraram que pacientes com choque séptico apresentavam níveis de procalcitonina muito mais elevados do que pacientes com sepse⁷¹.

A maioria dos estudos relata que a procalcitonina e a PCR possuem alta sensibilidade no diagnóstico precoce de sepse⁷³. Entretanto, em alguns estudos a procalcitonina apresentou maior sensibilidade, enquanto em outros, a PCR apresentou maior sensibilidade^{4,74,75,76,77,78}.

Em estudos realizados em crianças, a procalcitonina também apresenta alta sensibilidade e especificidade nos casos de infecção bacteriana^{78,79}. Um estudo publicado por Fioretto e colegas em UTI pediátrica mostrou que pacientes com choque séptico apresentavam níveis de procalcitonina mais elevados do que os pacientes com sepse⁸⁰. Todavia, em neonatos o uso de procalcitonina como marcador de infecção bacteriana é complicado por alguns fatores: (a) recém-nascidos com síndrome da angústia respiratória, instabilidade hemodinâmica, asfixia perinatal, hemorragia intracraniana, pneumotórax ou após parada cardiorrespiratória 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 PCR⁷⁸.

Glicoproteína Ácida Alfa 1

É uma glicoproteína produzida principalmente no fígado. Mostrou relação entre sobreviventes e não sobreviventes em pacientes com choque séptico⁸¹.

Hepcidina

A hepcidina é um peptídeo sintetizado no fígado que atua como regulador central na homeostase do ferro. A sua expressão está aumentada na sobrecarga de ferro e em inflamações, e diminuída na depleção de ferro e nas hipoxemias⁸². Mostrou-se aumentada em pacientes sépticos em comparação com indivíduos saudáveis e com insuficiência renal⁸³.

Proteína Ligante de Lipopolissacarídeo

Níveis elevados da proteína ligante de lipopolissacarídeo foram relacionados à ocorrência de bacteremia por germes Gram-negativo em pacientes neutropênicos febris⁸⁴. Porém, os resultados de um estudo mais recente, realizado em pacientes em UTI cirúrgica, mostraram que a dosagem da proteína ligante de lipopolissacarídeo pode diferenciar pacientes sem infecção de pacientes com sepse grave, mas não pôde distinguir dos pacientes com sepse sem disfunção orgânica. Também não houve diferença dos valores encontrados em infecções por germes Gram-negativo e Gram-positivo⁸⁵.

Pentraxina 3

A pentraxina 3 (PTX3) é um membro da família pentraxina, recentemente descoberta. É referida com uma pentraxina longa e contém um domínio único não encontrado na PCR (uma pentatraxina curta). A sua produção ocorre principalmente nas células endoteliais, células musculares lisas vasculares, macrófagos e neutrófilos em resposta a um estímulo inflamatório. Níveis elevados da PTX3 em pacientes criticamente doentes estão associados à gravidade (num gradiente de resposta inflamatória sistêmica à choque séptico) e a resultados clínicos desfavoráveis⁸⁶.

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. Consequentemente, 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

Avaliar o valor da ferritina como biomarcador de sepse grave/choque séptico em crianças.

1.3.2. Específicos

- Verificar a exequibilidade da utilização da ferritina como marcador de resposta inflamatória sistêmica em suas diferentes estratificações em crianças criticamente doentes
- Estimar a taxa de mortalidade de pacientes em unidade de terapia intensiva com diferentes níveis de ferritina, índice ferritina e proteína C reativa.

1.5. Referências Bibliográficas

1. Einloft PR, Garcia PC, Piva JP, et al . Perfil epidemiológico de dezesseis anos de uma unidade de terapia intensiva pediátrica. Rev Saúde Pública 2002; 36: 728-33.
2. Carvalho PRA, Feldens L, Seitz EE, et al. Prevalence of systemic inflammatory syndromes at a tertiary pediatric intensive care unit. J Pediatr 2005; 81: 143-8.
3. Melendez E, Bachur R. Advances in the emergency management of pediatric sepsis. Curr Opin Pediatr 2006; 18: 245-53.
4. Rey C, Los Arcos M, Concha A, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. Intensive Care Medicine 2007; 33: 477-84.
5. Garcia PCR, Longhi F, Branco RG, et al. Ferritin levels in children with severe sepsis and septic shock. Acta Paediatrica 2007; 96: 1829-31.
6. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. Crit Care Med 1992; 20: 724-6.
7. Sullivan JS, Kilpatrick L, Costarino AT Jr, et al. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. J Pediatr 1992; 120: 510-5.

8. Spack L, Havens PL, Griffith OW. Measurements of total plasma nitrite and nitrate in pediatric patients with the systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1997; 25: 1071-8.
9. 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: 2-8.
10. Pavare J, Grope I, Gardovska D. Prevalence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in hospitalized children: a point prevalence study. *BMC Pediatrics* 2009; 9: 1-6.
11. Brilli RJ, Goldstein B. Pediatric sepsis definitions: past, present, and future. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: S6-S8.
12. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACC/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-6.
13. Martinot A, Leclerc F, Cremer R, et al. Sepsis in neonates and children: definitions, epidemiology, and outcome. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13: 277-81.
14. Jafari HS, McCracken Jr. GH. Sepsis and septic shock: a review for clinicians. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 739-48.
15. Carcillo JA, Fields AI. Task Force Committee Members: clinical practice variables for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30: 1365-78.
16. Ribeiro AM, Moreira JLB. Epidemiologia e etiologia da sepse na infância. *J Pediatr* 1999; 75: 39-44.

17. Sundararajan V, Maclsaac CM, Presneill JJ, et al. Epidemiology of sepsis in Victoria, Australia. *Crit Care Med* 2005; 33: 71-80.
18. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-10.
19. 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: 1546-54.
20. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005; 365: 63-78.
21. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28: 108-21.
22. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: S3-S5.
23. Penttila I, Penttila K, Rantanen T. Laboratory diagnosis of patients with acute chest pain. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 187-97.
24. Tang BL, Kumar R. Biomarkers of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37: 406-10.
25. Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37: 2290-8.
26. Marshall 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: 1560-7.

27. 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.
28. Suprin E, Camus C, Gacouin A, et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med* 2000; 26: 1232-8.
29. 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: 185-8.
30. Meisner M, Tsclaikowsky K, Hutzler A, et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24: 680-4.
31. Hensel M, Volk T, Docke WD, et al. Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary bypass. *Anesthesiology* 1998; 89: 93-104.
32. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123: 2043-9.
33. Schmidt X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection* 2008; 36: 213-9.
34. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, et al. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993; 103: 565-75.
35. Wu HP, Chen CK, Chung K, et al. Serial cytokine levels in patients with severe sepsis. *Inflamm Research* 2009; 58: 385-93.

36. Procianoy RS, Silveira RC. The role of sample collection timing on interleukin-6 levels in early-onset neonatal sepsis. *J Pediatr* 2004; 80: 407-10.
37. Sherwin C, Broadbent R, Young S, et al. Utility of interleukin-12 and interleukin-10 in comparison with other cytokines and acute-phase reactants in the diagnosis of neonatal sepsis. *Am J Perinatol* 2008; 25: 629-36.
38. Ng PC, Li K, Chui KM, et al. IP-10 is an early diagnostic marker for identification of late-onset bacterial infection in preterm infants. *Pediatr Res* 2007; 61: 93-8.
39. Rintala EM, Aittoniemi J, Laine S, et al. Early identification of bacteremia by biochemical markers of systemic inflammation. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61: 523-30.
40. Nuutila J, Hohenthal U, Laitinen I, et al. Simultaneous quantitative analysis of FcγRI (CD64) expression on neutrophils and monocytes: a new, improved way to detect infections. *J Immunol Methods* 2007; 328: 189-200.
41. Nupponen I, Andersson S, Jarvenpää AL, et al. Neutrophil CD11b expression and circulating interleukin-8 as diagnostic markers for early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics* 2001; 108: 12.
42. Liaudat S, Dayer E, Praz G, et al. Usefulness of procalcitonin serum level for diagnosis of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Care Med* 2001; 20: 524-7.

43. Zakariah AN, Cozzi SM, Van Nuffelen M, et al. Combination of biphasic transmittance waveform with blood procalcitonin levels for diagnosis of sepsis in acutely ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36: 1507-12.
44. Deitcher SR, Eisenberg PR. Elevated concentrations of cross-linked fibrin degradation products in plasma. An early marker gram-negative bacteremia. *Chest* 1993; 103: 1107-12.
45. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341: 1986-95.
46. Andrews NC, Schmidt PJ. Iron homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2007; 69: 69-85.
47. Andrews NC. Understanding heme transport. *N Engl J Med* 2005; 353: 2508-9.
48. Anderson GJ, Frazer DM. Hepatic iron metabolism. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 420-32.
49. Heeney MM, Andrews NC. Iron homeostasis and inherited iron overload disorders: an overview. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18: 1379-403.
50. Ohgami RS, Campagna DR, MacDonald A, Fleming MD. The Steap proteins are metallo-reductases. *Blood* 2006; 108: 1388-94.
51. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI, et al. Heparin in iron overload disorders. *Blood* 2005; 105: 4103-5.
52. Nemeth E, Roetto A, Garozzo G, et al. Heparin is decreased in TFR2 hemochromatosis. *Blood* 2005; 105: 1803-6.
53. Frey RF, Donlin MJ, Bashkin JK. Ferritin molecular – graphics tutorial. *J Chem Edu* 1998; 75.

54. Jurado RL. Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 888-95.
55. Baynes R, Bezwoda W, Bothwell T, et al. 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.
56. Bobbio-Pallavicini F, Verde G, Spriano P, et al. Body iron status in critically ill patients: significance of serum ferritin. *Intensive Care Med* 1989; 15: 171-8.
57. Sharkey RA, Donnelly SC, Connelly KG, et al. Initial serum ferritin levels in patients with multiple trauma and the subsequent development of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1506-9.
58. Garcia PCR, Longhi F, Branco RG, et al. Ferritin levels in children with severe sepsis and septic shock. *Acta Paediatric* 2007; 96: 1829-31.
59. Díaz J, Arribas JM, Vallina E, et al. Reactantes de fase aguda em la sepsis. *Rev Clin Esp* 1992; 191: 473-7.
60. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54.
61. Bistrian BR. Acute phase proteins and the systemic inflammatory response. *Crit Care Med* 1999; 27: 452-3.
62. Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin in Hematol* 2000; 7: 64-9.

63. Civarelli DD, Vieira JE, Benseñor FEM. Comparison of C-reactive protein and serum amyloid A protein in septic shock patients. *Mediators of Inflammation* 2008; 2008: 1-5.
64. Chiarla C, Giovannini I, Siegel JH. Patterns of correlation of plasma ceruloplasmin in sepsis. *J Surg Res* 2008; 144: 107-10.
65. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235-43.
66. Sierra R, Rello J, Bailén MA, 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.
67. Póvoa P, Almeida E, Moreira P, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1052-6.
68. McWilliam S, Riordan A. How to use: C-reactive protein. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010; 95: 55-8.
69. Manucha V, Rusia U, Sikka M, et al. Utility of haematological parameters and C-reactive protein in the detection of neonatal sepsis. *J Paediatr Child Health* 2002; 38: 459-64.
70. 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.
71. 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.
72. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-8.

73. Somech R, Zakuth V, Assia A, et al. Procalcitonin correlates with C-reactive protein as an acute-phase reactant in pediatric patients. *IMAJ* 2000; 2: 147-50.
74. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, et al. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C-reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999; 81: 417-21.
75. Balci C, Sungurtekin H, Gürses E, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Critical Care* 2003; 7: 85-90.
76. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1166-9.
77. Guven H, Altintop L, Baydin A, et al. Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. *Am J Emerg Med* 2002; 20: 202-6.
78. 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.
79. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; 128: 570-3.
80. Fioretto JR, Borin FC, Bonatto RC, et al. Procalcitonin in children with sepsis and septic shock. *J Pediatr* 2007; 83: 323-8.
81. Linden Brinkman-van der EC, van Ommen EC, van Dijk W. Glycosylation of alpha 1-acid glycoprotein in septic shock: changes in degree of branching and in expression of sialyl Lewis(x) group. *Glycoconj* 1996; 13: 27-31.

82. Ulukol B, Orhon FS, Hanoluk A, Aker N. Serum pro-hepcidin levels and relationship with ferritin in healthy non-anaemic infants. *Acta Haematol* 2007; 118: 70-2.
83. Li H, Rose MJ, Tran I, et al. Development of a method for the sensitive and quantitative determination of hepcidin in human serum using LC-MS/MS. *J Pharmacol Toxic Methods* 2009; 59: 171-80.
84. Oude Nijhuis CS, Vellenga E, Daenen SM, et al. Lipopolysaccharide-binding protein: a possible diagnostic marker for Gram-negative bacteremia in neutropenic cancer patients. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2157-61.
85. Sakr Y, Burgett U, Nacul FE, et al. Lipopolysaccharide binding protein in a surgical intensive care unit: a marker of sepsis? *Crit Care Med* 2008; 36: 2014-22.
86. Muller B, Peri G, Torri V, et al. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 1404-7.

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

Foi realizado um estudo em duas fases. Primeiramente realizamos um estudo transversal controlado no qual se considerou a condição clínica como sendo a exposição (fator em estudo) e as dosagens séricas de ferritina e de proteína C reativa (PCR) e o índice ferritina (IF), os desfechos. Em seguida procedeu-se a realização de um estudo de coorte histórico (baseado em registros de prontuários) no qual se fez o acompanhamento dos pacientes internados na UTI Pediátrica para estimarmos a taxa de ocorrência de óbitos.

2.1.2. Local de Realização

O estudo foi realizado no Hospital São Lucas (HSL) da PUCRS, localizado em Porto Alegre, no período de junho de 2008 a junho de 2010. As unidades onde houve coleta de pacientes foram: Emergência Pediátrica, UTI Pediátrica e ambulatório de Cirurgia Pediátrica.

A Emergência Pediátrica atende tanto pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) quanto pacientes de convênios privados, num total de cerca de 5.000 atendimentos/mês. A unidade possui 13 leitos para observação.

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.

O ambulatório de Cirurgia Pediátrica também atende pacientes oriundos do SUS e de convênios privados, num total de cerca de 300 consultas por mês, sendo que a maioria das consultas é referenciada pela Secretaria Municipal de Saúde.

A equipe médica das três unidades é formada por professores da universidade, com mestrado e/ou doutorado; por médicos assistentes, e por médicos residentes, realizando formação específica em Pediatria, Terapia Intensiva ou Cirurgia Pediátrica.

2.1.3. Cálculo da Amostra

Para um alfa de 0,05 e poder de 90% e propondo detectar diferenças nas médias entre os grupos de magnitude $\geq 0,85$, foi calculado que seriam

necessários 31 pacientes por grupo. Considerado que as variáveis estudadas (ferritina, proteína C reativa e índice ferritina) apresentam uma distribuição assimétrica, optou-se por realizar um aumento de 20% no tamanho de amostra. Deste modo estimou-se que o tamanho de amostra mínimo necessário para realização do estudo seria de pelo menos 37 pacientes por grupo.

2.1.4. Pacientes

Foram incluídas todas as crianças com idade entre um mês e 18 anos admitidas na emergência pediátrica com quadro clínico de infecção, compatíveis com sepse, conforme Tabela 1.1¹; além daquelas admitidas na UTI Pediátrica durante o período do estudo que tenham apresentado diagnóstico inicial ou evolutivo de sepse grave ou choque séptico conforme conceitos descritos na Tabela 1.3. Os valores laboratoriais e de sinais vitais foram ajustados para a idade conforme a Tabela 1.2. Também foram incluídas as crianças atendidas no ambulatório de Cirurgia Pediátrica que estavam em avaliação pré-operatória para cirurgias eletivas.

Os pacientes foram obtidos num processo de recrutamento seqüencial obedecendo a uma taxa máxima de captação de nove pacientes por mês. Essa taxa de captação máxima foi implementada levando em consideração as restrições logísticas da equipe envolvida na condução do estudo. No período de junho de 2008 a junho de 2010, entraram no estudo aproximadamente 3 pacientes por mês, captados da UTI Pediátrica,

totalizando 67. No período de março de 2008 a maio de 2010, entraram no estudo cerca de 3 pacientes por mês, captados do ambulatório de Cirurgia Pediátrica, totalizando 41. E no período de janeiro a junho de 2010, foram captados aproximadamente 6 pacientes por mês na Emergência Pediátrica, totalizando 39.

Os critérios de exclusão incluíram: evidência de infecção por *Plasmodium falciparum*; história familiar ou diagnóstico prévio de síndrome hemofagocítica; ter recebido sangue nos últimos 4 meses, suspeita ou hepatite comprovada e presença de patologia associada que reconhecidamente afete os níveis de ferritina.

Após a seleção inicial dos pacientes pelas equipes médicas de cada unidade, o autor foi comunicado e, baseado nos critérios supracitados, incluiu os pacientes no estudo. O termo de consentimento informado e a verificação do resultado dos exames laboratoriais foram realizados pelo próprio autor.

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;

2.1.5.2. Variáveis de Desfecho

Foram utilizados como variáveis de desfecho a PCR, a ferritina sérica, o IF e o óbito.

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 negativos aqueles menores de 0,3 mg/dL, independente da idade².

Ferritina Sérica

A coleta da amostra de sangue (2 mL) para a dosagem da ferritina sérica foi realizada depois de estabelecido o diagnóstico de sepse, sepse grave ou choque séptico, no momento em que foi coletada amostra para os exames de rotina realizados nesses pacientes. Os pacientes do grupo sem infecção tiveram a coleta realizada durante a avaliação pré-operatória para a cirurgia eletiva proposta. 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 foi patrocinado pelo autor.

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)³.

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 |
| 13-60 meses | 6-24 | 6-24 |
| 61-108 meses | 10-55 | 10-55 |
| 109-168 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.

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.

2.2. Análise Estatística

Os dados quantitativos, devido a sua assimetria, foram descritos por mediana, amplitude interquartil (percentil 25 a percentil 75) e valores mínimo e máximo.

Os dados categóricos foram descritos por contagens e percentuais. Na comparação dos dados quantitativos entre dois grupos, usamos o teste U de Mann-Whitney. Quando foram considerados três grupos, utilizamos o teste de Kruskal-Wallis. Para localização de diferenças, utilizamos o procedimento de Finner-Bonferroni sobre o teste de U de Mann-Whitney.⁴

Para a representação gráfica da distribuição dos valores de ferritina, IF e PCR, usamos o gráfico de *Boxplot*⁵.

Para estimar a probabilidade de pertencer a um determinado grupo clínico, segundo os valores de ferritina, IF e PCR, utilizamos a técnica de regressão logística ordinal. Este modelo foi baseado na pressuposição que existe entre os 3 grupos estudados uma classificação ordinal e crescente de gravidade clínica: sem infecção, sepse e sepse grave/choque séptico.

Adicionalmente, utilizamos pontos de corte específicos e estimamos as taxas de ocorrência de óbito acima e abaixo desses valores, obtendo risco relativo, seus respectivos intervalos de confiança e sua significância estatística segundo o teste exato de Fisher⁶.

O nível de significância adotado neste estudo foi de $\alpha = 0,05$. Os dados foram processados e analisados com o auxílio dos programas: SPSS versão 18 e Sigma Plot versão 11.

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 09/04800 – 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. 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: 2-8.
2. 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.
3. 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.
4. Relaxing model assumptions. In: Kirkwood BR and Sterne JA eds. *Essential Medical Statistics*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2009. p. 343-54.
5. Displaying the data. In: Kirkwood BR and Sterne JA eds. *Essential Medical Statistics*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2009. p.15-30.
6. Comparasion of two means: confidence intervals, hypothesis tests and P-values. In: Kirkwood BR and Sterne JA eds. *Essential Medical Statistics*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2009. p.58-70.

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 xiv e xvi, respectivamente. Não foram inseridos nesse capítulo para evitar repetições desnecessárias no texto.

Título do artigo

Ferritina como marcador de resposta inflamatória sistêmica em crianças criticamente doentes

Título em inglês

Ferritin as a marker of systemic inflammatory in critically ill children

Título abreviado

Ferritina como marcador inflamatório

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

Dr. Dani Laks

Avenida Ipiranga 6690/708 – Jardim Botânico – Porto Alegre – RS

CEP 90.610-000

Fone 55 (51) 3320-5041

Contagem total de palavras

3.086

Introdução

A ferritina é uma proteína armazenadora de ferro essencial para a sua homeostase. É ela que disponibiliza o ferro para os processos celulares críticos, ao mesmo tempo em que protege os lipídios, o ácido desoxirribonucléico (DNA) e as proteínas dos efeitos tóxicos do ferro livre^{1,2}. Em condições inflamatórias, ocorre uma diversão do tráfico de ferro da circulação para os sítios de estocagem do sistema reticuloendotelial, podendo ocasionar hiperferritinemia³. A ferritina é considerada também uma proteína de fase aguda, ou seja, uma proteína cuja concentração plasmática aumenta ou diminui pelo menos 25% durante um processo inflamatório⁴. Isso foi bem demonstrado há vários anos por Elin e colegas. Voluntários hígidos ao receber uma única injeção de endotoxina bacteriana ou eticolanolona esteróide indutora de febre, desenvolveram uma rápida queda nos níveis de ferro sérico e um aumento nos níveis de ferritina sérica, que durou pelo menos 10 dias⁵.

Na doença grave secundária à sepse, a resposta inflamatória é desencadeada e níveis altos de citocinas pró-inflamatórias são liberadas em fases iniciais da doença⁶. O aumento de interleucina-6, interleucina-8 e fator de necrose tumoral ocasiona a alteração de alguns parâmetros hematológicos, tais como número de leucócitos e velocidade de hemossedimentação e estimula a síntese de algumas proteínas, como ferritina, proteína C reativa (PCR) e procalcitonina. Uma vez que a sepse grave é uma causa comum de morte em lactentes e crianças, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento, é muito importante que os

clínicos tenham ferramentas que possibilitem o reconhecimento precoce e o prognóstico dessa condição^{7,8,9}. Em pediatria, existem vários trabalhos argumentando o valor da PCR e da procalcitonina dentro desse contexto, mas pouco se sabe do papel da ferritina^{10,11}. Nosso grupo publicou em 2007 o primeiro trabalho mostrando uma relação de hiperferritinemia e gravidade em pacientes com sepse grave e choque séptico em pediatria¹². No atual estudo, examinamos o valor da ferritina e da proteína C reativa em crianças sem e com quadro infeccioso, grave ou não, buscando pontos discriminadores.

Métodos

Realizamos um estudo transversal controlado seguido de um estudo de coorte histórico durante 24 meses (junho/2008 a junho/2010), no Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre, Brasil. O estudo foi aprovado pelo Comitê Científico e de Ética da instituição e as crianças foram incluídas no estudo após a assinatura de termo de consentimento informado por um dos pais. Foram incluídos pacientes de 1 mês a 18 anos oriundos de três setores: ambulatório de Cirurgia Pediátrica (pacientes sem infecção), Emergência Pediátrica (pacientes com sepse) e Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrica (pacientes com sepse grave/choque séptico). Na inclusão foi respeitada uma taxa de captação média de aproximadamente 6 pacientes por mês, chegando a um total de 147 pacientes. Os diagnósticos de sepse, sepse grave e choque séptico foram baseados nas

recomendações do Colégio Americano de Pneumologistas (*American College of Chest Physicians – ACCP*) e pela Sociedade de Terapia Intensiva (*Society of Critical Care Medicine – SCCM*)⁴ adaptadas para crianças¹³. Ou seja: sepse correspondeu à infecção documentada ou suspeitada associada a duas ou mais condições consideradas para síndrome da resposta inflamatória sistêmica (*SIRS*); sepse grave caracterizou-se como sepse associada à disfunção cardiovascular ou respiratória ou pelo menos duas disfunções de outros órgãos, e choque séptico envolveu presença de hipotensão mesmo após ressuscitação volumétrica adequada, ou necessidade de utilização de fármacos vasopressores ou inotrópicos, somada à presença de hipoperfusão. Os critérios de exclusão incluíram: evidência de infecção por *Plasmodium falciparum*; história familiar ou diagnóstico prévio de síndrome hemofagocítica; ter recebido sangue nos últimos 4 meses, suspeita ou hepatite comprovada e presença de patologia associada que reconhecidamente afete os níveis de ferritina.

A ferritina sérica e a PCR foram medidas no momento do diagnóstico do quadro infeccioso e, no caso dos pacientes sem infecção, durante a consulta de avaliação pré-operatória para cirurgia eletiva. A dosagem de ferritina sérica foi feita pelo método de quimioluminescência (Immulate 2000, DPC/Médlab; Diagnostics Products Corp., Medlab Produtos Médico-Hospitalares Ltda, São Paulo, Brasil). A PCR foi medida através de nefelometria utilizando o equipamento BN II. O índice ferritina (IF) foi calculado usando a razão observada do valor da ferritina encontrada pelo valor superior da normalidade ajustada para a idade e o gênero. Para os meninos de 1-6 meses, 7-12 meses, 13-60 meses, 61-108 meses e 109-168

meses os valores respectivos foram 410, 80, 24, 55 e 70 ng/mL. Para as meninas, os valores para os mesmos intervalos etários foram 340, 45, 24, 55 e 40 ng/mL ¹⁴.

A análise estatística foi realizada com o auxílio dos programas SPSS versão 18 e Sigma Plot versão 11. Os dados quantitativos devido a sua assimetria foram descritos por mediana, amplitude interquartil (percentil 25 a percentil 75) e valores mínimo e máximo. Os dados categóricos foram descritos por contagens e percentuais. Na comparação dos dados quantitativos entre dois grupos, usamos o teste U de Mann-Whitney. Quando foram considerados três grupos, utilizamos o teste de Kruskal-Wallis. Para localização de diferenças, utilizamos o procedimento de Finner-Bonferroni sobre o teste de U de Mann-Whitney. Para estimar a probabilidade de pertencer a um determinado grupo clínico, segundo os valores de ferritina, IF e PCR, utilizamos a técnica de regressão logística ordinal. Este modelo foi baseado na pressuposição que existe entre os três grupos estudados uma classificação ordinal e crescente de gravidade clínica: sem infecção, sepse e sepse grave/choque séptico.

Adicionalmente utilizamos pontos de corte específicos e estimamos as taxas de ocorrência de óbito acima e abaixo desses valores, obtendo risco relativo, seus respectivos intervalos de confiança e sua significância estatística segundo o teste exato de Fisher. O nível de significância adotado neste estudo foi de $\alpha = 0,05$.

Resultados

Foram arroladas para o estudo 147 crianças, que foram distribuídas em três grupos: grupo sem infecção, com uma mediana de idade de 56 meses; grupo com sepse, com uma mediana de idade de 12 meses; e grupo com sepse grave ou choque séptico, com uma mediana de idade de 9 meses. Houve uma predominância do sexo masculino muito parecida nos três grupos (Tabela 3.1).

Tabela 3.1 – Descrição da idade e do sexo dos pacientes nos grupos estudados

| Característica | Sem Infecção n = 41 | Sepse n = 39 | SG/CS n = 67 | P |
|------------------------|------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| Idade, mediana (meses) | 56 ^a | 12 ^b | 9 ^b | 0,017 |
| AIQ (P25 a P75) | (36 a 72) | (6 a 74) | (4 a 41) | |
| Sexo masculino, nº (%) | 28 (68,3) | 25 (64,1) | 41 (61,2) | 0,757 |

SG/CS: sepse grave ou choque séptico. AIQ: amplitude interquartil (Percentil 25 a Percentil 75). Letras-índice não coincidentes representam diferenças estatisticamente significativas no procedimento de Finner-Bonferroni.

No grupo com sepse grave/choque séptico foram incluídas 67 crianças, que apresentaram as medianas de ferritina, IF e PCR mais elevadas, sendo que as diferenças entre os grupos apresentaram significância estatística (Tabela 3.2).

Tabela 3.2 – Descrição dos valores observados para ferritina, índice de ferritina e proteína C reativa dos pacientes nos grupos estudados

| Característica | Sem Infecção n = 41 | Sepse n = 39 | SG/CS n = 67 | P |
|---------------------|------------------------|--------------------|--------------------|--------|
| Ferritina, ng/mL | | | | |
| mediana | 29,0 ^a | 101,0 ^b | 287,0 ^c | <0,001 |
| AIQ (P25 a P75) | (20,1 a 40,5) | (50,8 a 236,1) | (147,0 a 763,3) | |
| Índice de ferritina | | | | |
| mediana | 0,6 ^a | 1,3 ^b | 2,8 ^c | <0,001 |
| AIQ (P25 a P75) | (0,4 a 1,0) | (0,6 a 3,8) | (0,9 a 10,0) | |
| PCR, mg/dL | | | | |
| mediana | 0,5 ^a | 1,8 ^b | 6,5 ^c | <0,001 |
| AIQ (P25 a P75) | (0,5 a 0,5) | (1,0 a 6,8) | (2,7 a 18,1) | |

SG/CS: sepse grave ou choque séptico. AIQ: amplitude interquartil (Percentil 25 a Percentil 75). Letras-índice não coincidentes representam diferenças estatisticamente significativas no procedimento de Finner-Bonferroni.

Os níveis de ferritina se mostraram mais elevados no grupo com sepse grave/choque séptico. Na Figura 3.1, estão indicados alguns pontos diferenciais como, por exemplo, o P75 do grupo sem infecção (41 ng/mL), o P75 do grupo com sepse (236 ng/mL), e o P75 do grupo com sepse grave/choque séptico (763 ng/mL). Houve significância estatística entre os três grupos analisados. Utilizando-se o modelo de regressão logística ordinal, verificamos que valores de ferritina até 100 ng/mL não conseguem diferenciar os grupos. Entretanto, a partir de um valor próximo à mediana (287 ng/mL) ocorre um aumento significativo na probabilidade do paciente pertencer ao grupo de sepse grave/choque séptico, confirmando os achados mostrados na Figura 3.1. A partir deste ponto, há um deslocamento da curva para cima dos pacientes deste grupo. Acima de aproximadamente 760 ng/mL de ferritina, torna-se provável que o paciente apresente uma situação clínica mais severa. As curvas dos pacientes do grupo sem infecção e sepse comportam-se de maneira muito semelhante a partir do ponto em que ocorre o deslocamento da curva dos pacientes do grupo sepse grave/choque séptico (Figura 3.2).

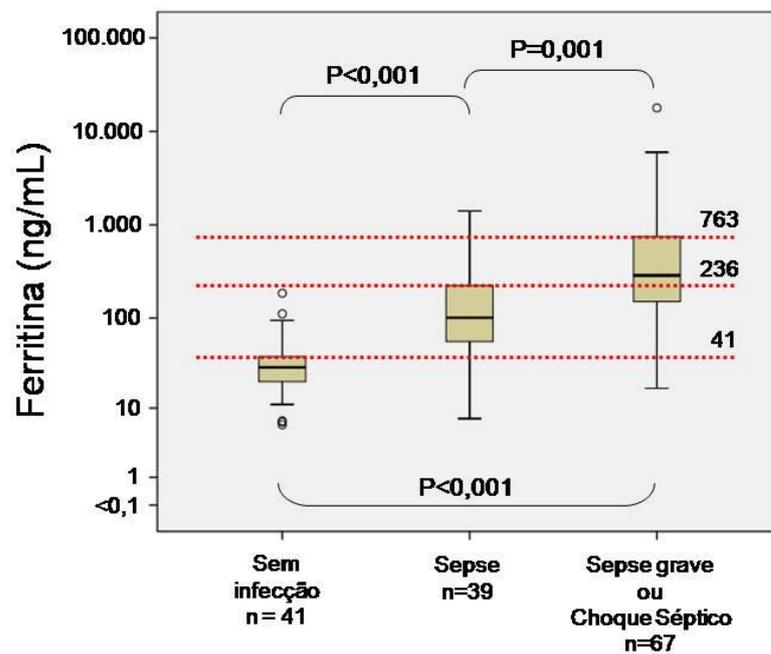


Figura 3.1 – Boxplot representando a distribuição dos valores de ferritina entre os grupos estudados

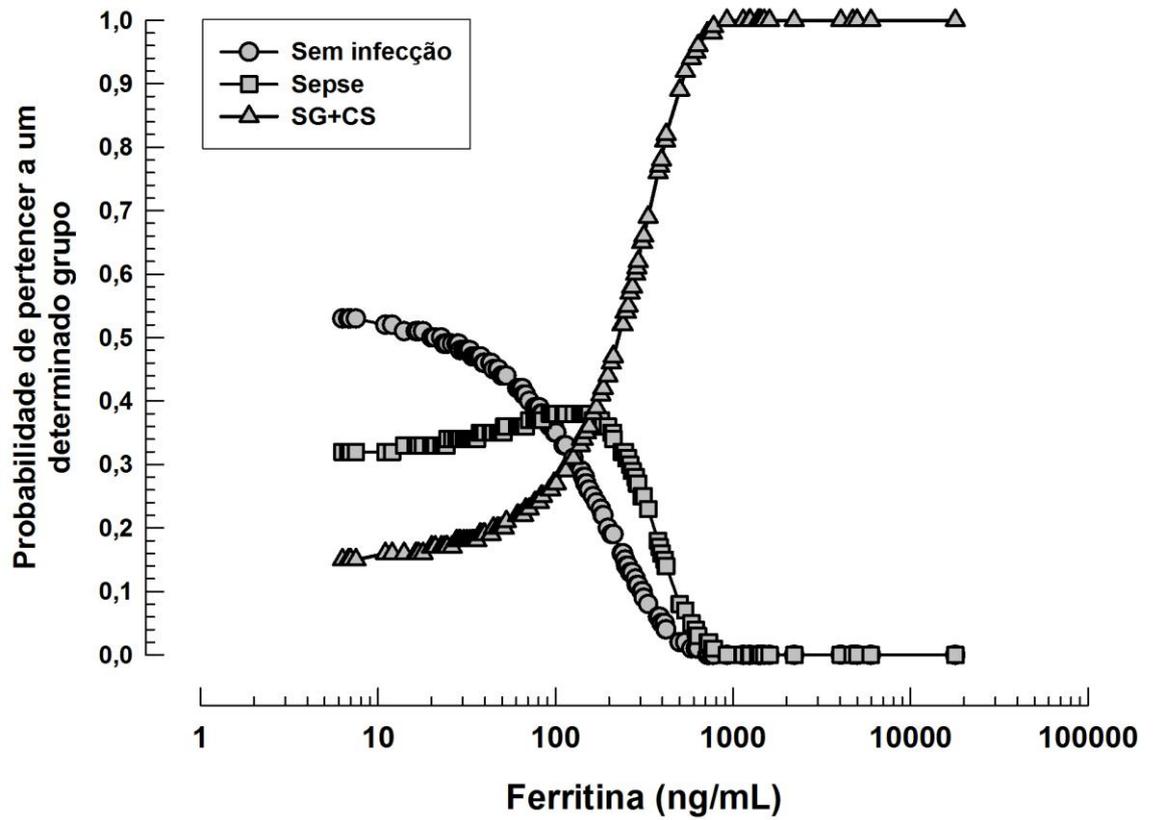


Figura 3.2 – Probabilidade (estimada em modelo de regressão logística ordinal) de pertencer a um determinado grupo segundo valores de ferritina.

A análise da distribuição dos valores do IF mostra valores mais elevados deste índice no grupo com sepse grave/choque séptico de maneira estatisticamente significativa, semelhante ao que ocorre na análise da ferritina. A comparação deste índice entre os grupos com sepse e sem infecção não mostrou significância estatística clássica (Figura 3.3).

A probabilidade de pertencer ao grupo de sepse grave/choque séptico aumenta a partir do valor do IF de 4 de maneira substancial quando ocorre um deslocamento da curva do grupo com sepse grave ou choque séptico dos demais grupos. A partir de 10, já não há praticamente chance do paciente se apresentar sem infecção ou com sepse (Figura 3.4).

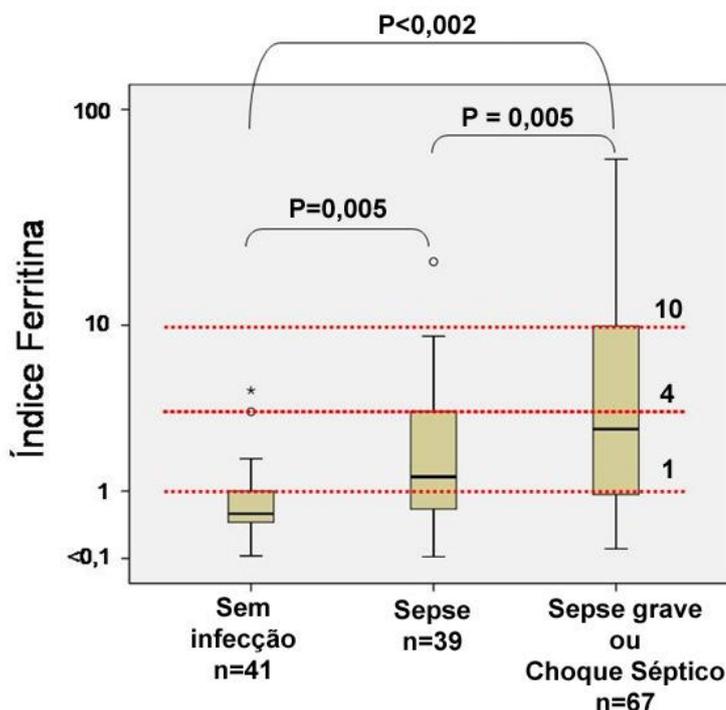


Figura 3.3 – Boxplot representando a distribuição dos valores do índice ferritina entre os grupos estudados

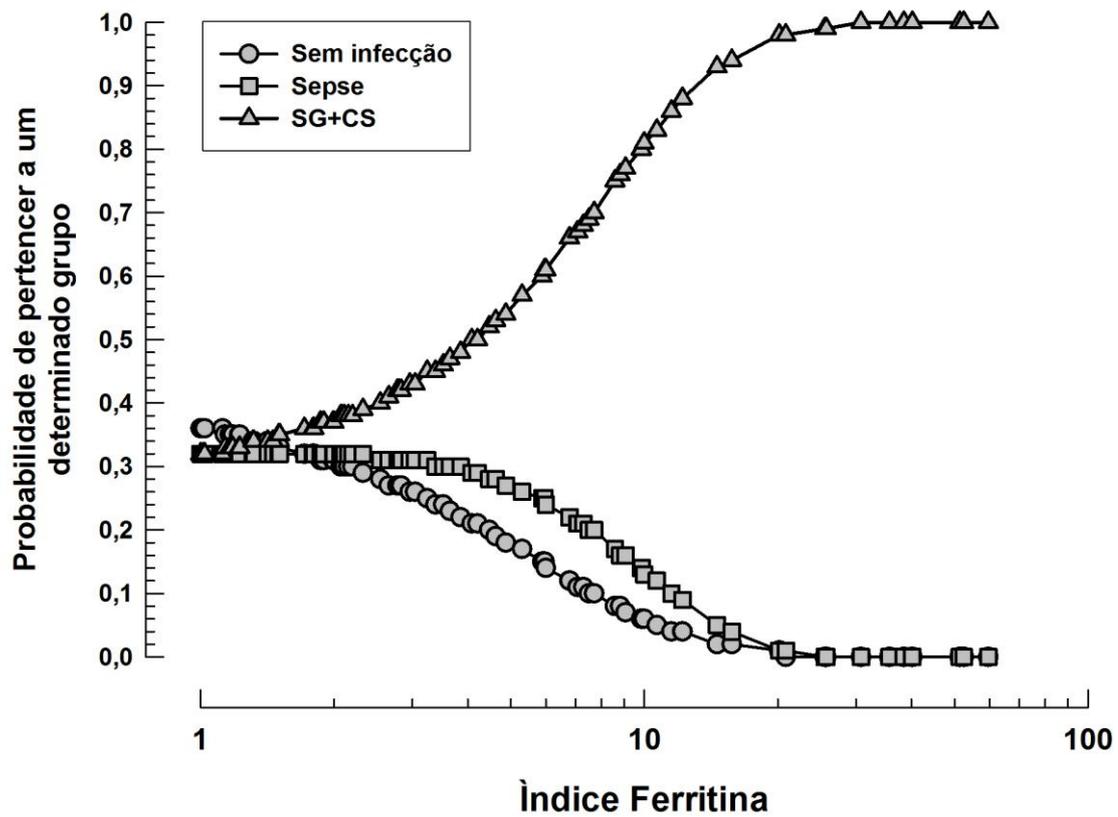


Figura 3.4 – Probabilidade (estimada em modelo de regressão logística ordinal) de pertencer a um determinado grupo segundo valores de índice ferritina.

A análise da distribuição dos valores de PCR nos permite verificar valores mais elevados para o grupo de sepse grave/choque séptico. O percentil 75 deste grupo foi 18 mg/dL, enquanto o percentil 75 do grupo com sepse foi 7 mg/dL. O resultado encontrado no grupo sem infecção foi muito homogêneo, com valores baixos (Figura 3.5). A chance de pertencer ao grupo de sepse grave/choque séptico aumenta de maneira substancial após 8 mg/dL e, acima de 10 mg/dL, a probabilidade é muito elevada para que o paciente pertença a essa categoria (Figura 3.6).

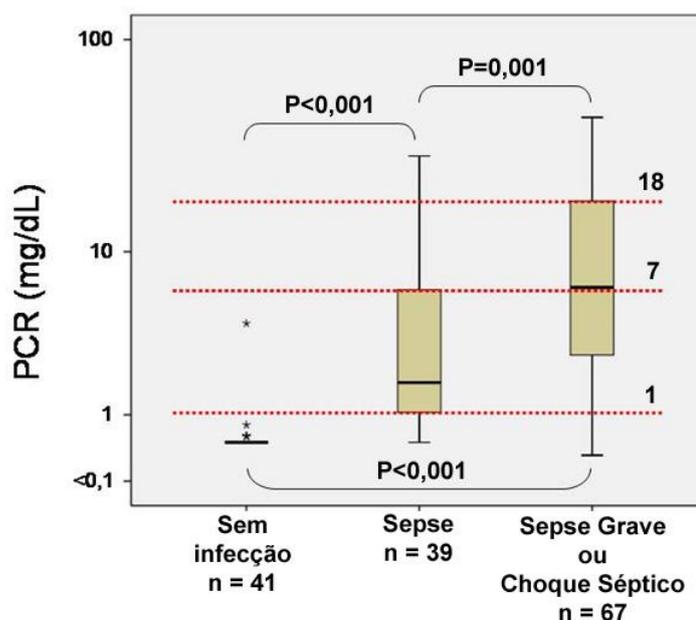


Figura 3.5 – Boxplot representando a distribuição dos valores de proteína C reativa entre os grupos estudados

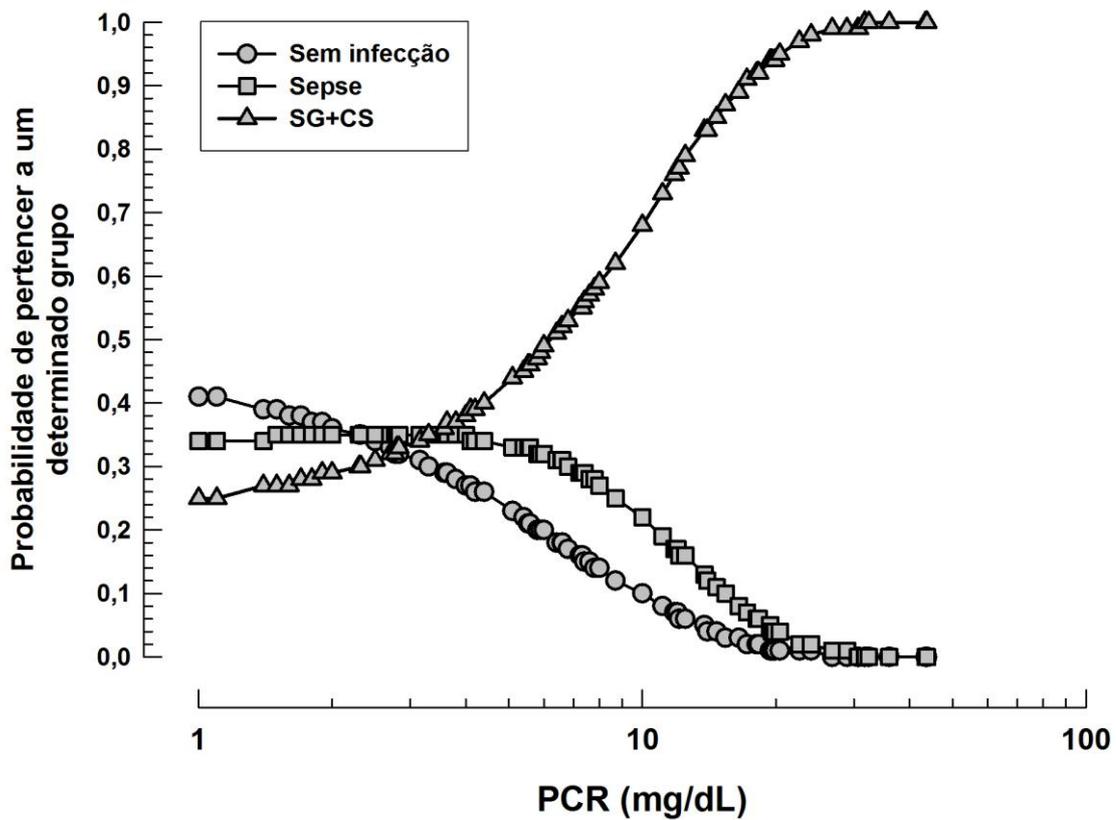


Figura 3.6 – Probabilidade (estimada em modelo de regressão logística ordinal) de pertencer a um determinado grupo segundo valores de proteína C reativa (PCR).

A análise dos óbitos no grupo com sepse grave/choque séptico mostrou que os pacientes que sobreviveram apresentavam níveis menores de ferritina. Dos 67 pacientes analisados, 19 evoluíram para óbito. A mediana dos valores de ferritina para esse grupo foi de 777 ng/mL (p25-p75 = 283-1.605 ng/mL). Os sobreviventes apresentaram uma mediana de 238 ng/mL (p25-p75 = 122-527 ng/mL). Houve diferença estatística entre os grupos ($P = 0,004$) (Figura 3.7).

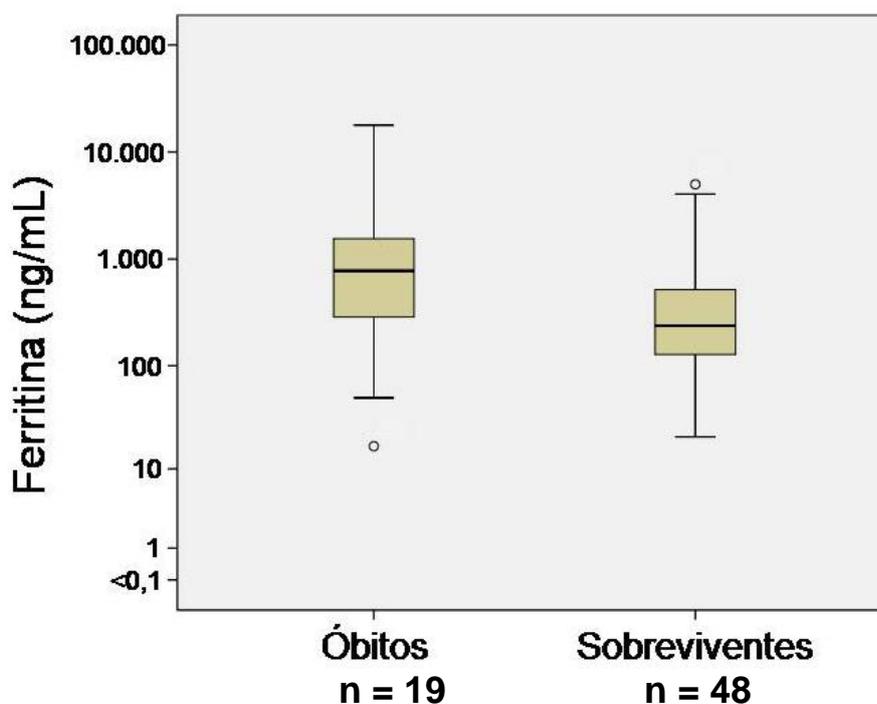


Figura 3.7 – Boxplot representando a distribuição dos valores de ferritina entre pacientes que foram ao óbito e sobreviventes

A análise do IF nos pacientes que evoluíram ao óbito mostrou-se semelhante à análise realizada com a ferritina. A mediana dos valores do IF dos pacientes que foram a óbito foi de 7,7 (p25-p75 = 2,2-30,8). Os sobreviventes apresentaram uma mediana de 2,0 (p25-p75 = 0,7-8,3). Houve diferença estatística entre os grupos (P = 0,004) (Figura 3.8).

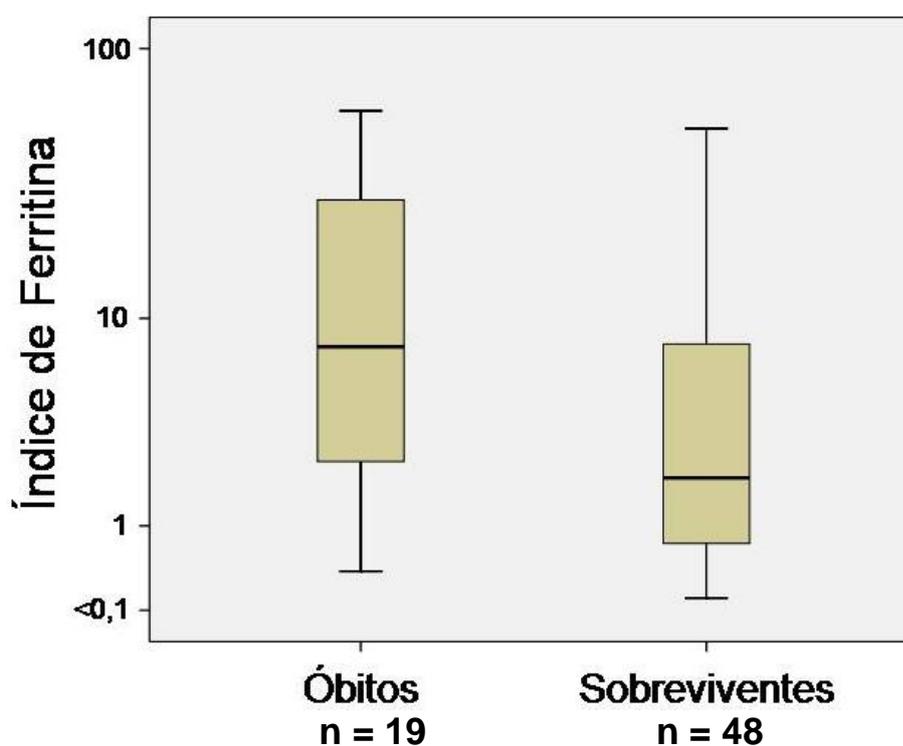


Figura 3.8 – Boxplot representando a distribuição dos valores do índice ferritina entre pacientes que foram ao óbito e sobreviventes

A análise da PCR não mostrou diferença estatística entre os pacientes que foram a óbito e os sobreviventes ($P = 0,702$). A mediana dos valores da PCR dos pacientes que foram a óbito foi de 6,58 mg/dL (p25-p75 = 3,63-17 mg/dL). Os sobreviventes apresentaram uma mediana de 6,3 mg/dL (p25-p75 = 2,3-19,1 mg/dL) (Figura 3.9).

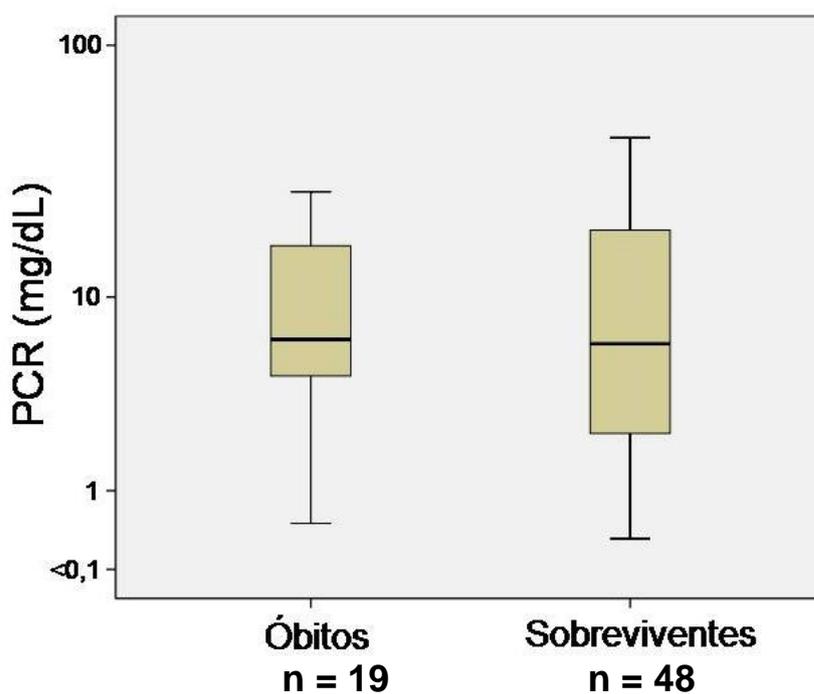


Figura 3.9 – Boxplot representando a distribuição dos valores da proteína C reativa entre pacientes que foram ao óbito e sobreviventes

Metade dos pacientes com ferritina acima de 500 ng/mL evoluíram ao óbito, enquanto apenas cerca de 15% das 41 crianças com menos de 500 ng/mL de ferritina evoluíram ao óbito. O risco relativo da ferritina para o óbito foi de 3,41, sendo estatisticamente significativo. O mesmo não foi observado com a PCR, utilizando-se como ponto de corte 8 mg/dL (Tabela 3.3).

Tabela 3.3 – Risco relativo para ocorrência de óbito segundo valores de ferritina e proteína C reativa

| Variável | n | Óbito | | RR | IC95% | P |
|----------------------------|----|-------|------|------|--------------|-------|
| | | nº | % | | | |
| Ferritina, ng/mL | | | | | | |
| ≥500 | 26 | 13 | 50,0 | 3,41 | 1,49 a 7,86 | 0,002 |
| <500 | 41 | 6 | 14,6 | – | | |
| Índice de Ferritina | | | | | | |
| ≥1,7 | 42 | 17 | 40,5 | 5,06 | 1,27 a 20,09 | 0,005 |
| <1,7 | 25 | 2 | 8,0 | | | |
| PCR, mg/dL | | | | | | |
| ≥8 | 27 | 7 | 25,9 | 0,82 | 0,27 a 2,44 | 0,787 |
| <8 | 40 | 12 | 30,0 | – | | |

RR: risco relativo, IC: intervalo de confiança

Discussão

Nosso estudo demonstra, pela primeira vez, pontos de corte na medida da ferritina em crianças com infecção. Valores da ferritina acima de 280 ng/dL estão relacionados a uma alta probabilidade de doença mais grave (sepse grave/choque séptico) e ferritina acima de 700 ng/dL praticamente afasta outras possibilidades. Pacientes com quadro infeccioso menos grave (sepse), apresentaram mediana da ferritina em torno de 100 ng/dL, enquanto pacientes sem infecção apresentaram mediana de apenas 29 ng/dL. Níveis de ferritina acima de 500 ng/dL foram relacionados a uma estimativa maior de mortalidade, com risco relativo de 3,41 ($P=0,002$).

Há vários estudos relacionando proteínas de fase aguda como a PCR e a procalcitonina à severidade de um quadro infeccioso em crianças e adultos^{15,16}. Todavia, pouco se sabe sobre o papel da ferritina, igualmente uma proteína de fase aguda, nesse contexto.

Para a classificação de sepse nas crianças estudadas, utilizamos as definições da conferência internacional para definição de sepse, revisadas e adaptadas para crianças em 2005^{13,17}. As medidas de ferritina foram coletadas tão logo existisse alto nível de suspeição de infecção em atividade. Encontramos valores de ferritina mais elevados nos pacientes com sepse grave/choque séptico. Medidas que giram em torno da mediana do grupo sepse (100 ng/mL) são pouco informativos, porém a partir da mediana do grupo sepse severa/choque séptico (287 ng/mL), a probabilidade de estarmos frente a um quadro infeccioso grave aumentou significativamente. Estes dados estão em consonância com os achados na literatura de estudos

em pacientes adultos^{3,18}. Allen e colegas publicaram recentemente os resultados de um estudo no qual exaltam a facilidade com que o teste de ferritina pode ser realizado e as vantagens de sua rápida resposta (em nosso trabalho o resultado do teste era fornecido no máximo 24 horas após a sua coleta). O estudo avaliou níveis elevados de ferritina e ocorrência de linfocitose hemofagocítica, uma síndrome letal caracterizada por febre, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, anormalidade funcional da célula natural killer (NK), elevados níveis de interleucina-2 solúvel e ferritina acima de 500 ng/dL. Nesse estudo retrospectivo, a mediana da ferritina em pacientes com infecção bacteriana foi de 972 ng/dL, enquanto a mediana dos pacientes com hemofagocitose foi de 15.830 ng/dL. De 330 pacientes com ferritina acima de 550 ng/dL, 10 foram diagnosticados com linfocitose hemofagocítica e os autores concluíram que níveis de ferritina acima de 10.000 ng/dL são específicos e sensíveis para o diagnóstico da síndrome¹⁹. Em nosso estudo apenas um paciente apresentou ferritina acima de 10.000 ng/dL. Em carta ao editor, a Dra. Leticia Castillo argumenta, por sua vez, que existe uma importante sobreposição das manifestações clínicas e inflamatórias nos pacientes com sepse (e suas diferentes estratificações) com a linfocitose hemofagocítica e recomenda cuidados ao fixar um diagnóstico da síndrome fagocítica baseado na hiperferritinemia²⁰.

Em nosso trabalho também pudemos estimar a probabilidade de um determinado paciente pertencer ao grupo sem infecção, sepse e sepse grave/choque séptico de acordo com o cálculo do IF e PCR. Tanto o nível de IF como o de PCR mostraram-se mais elevados no grupo mais grave.

Valores de IF acima de 4 e PCR acima de 8 mg/dL parecem ser pontos de corte plausíveis para identificar os pacientes com sepse grave/choque séptico. Não há relatos na literatura para que possamos comparar os resultados encontrados do IF. Em relação à PCR, nossos resultados mostraram que também houve diferença significativa dos valores encontrados nos pacientes dos três grupos estudados. Podemos sugerir que pacientes com PCR maior do que 10 mg/dL têm uma grande probabilidade de apresentar sepse grave/choque séptico. Esses resultados são diferentes dos encontrados na literatura, que não conseguiram diferenciar os pacientes com sepse daqueles com choque séptico através do valor da PCR. Porém, assim como nos trabalhos publicados, também não encontramos relação entre a PCR e a ocorrência de óbito^{15,16,21}. Todavia observamos uma estimativa de óbito aumentada em pacientes com ferritina acima 500 ng/dL e, nos pacientes com o IF acima de 1,7, o risco relativo para o óbito chegou a 5,06 (P = 0,005).

Houve limitações em nosso trabalho. Os diagnósticos de sepse foram baseados em dados clínicos, uma vez que não obtivemos a identificação bacteriológica dos germes envolvidos. Além disso, medidas laboratoriais adicionais do perfil do ferro, tais como ferro sérico e saturação da transferrina, não foram coletadas. Também não fizemos exames específicos para descartar síndrome hemofagocítica nos pacientes com ferritina acima de 10.000 ng/mL, mas como encontramos apenas um paciente com ferritina acima desse valor, a análise estatística não teve prejuízo. Por fim, existem vários trabalhos mostrando que a procalcitonina é um biomarcador melhor

do que a PCR para avaliação de sepse^{10,16,22}, porém é um exame que não está disponível em nosso meio.

Concluimos que a ferritina é um importante biomarcador para sepse e tem relação com estimativa de mortalidade nestes pacientes. Estudos futuros que a comparem com a PCR e a procalcitonina devem ser realizados.

Referências Bibliográficas

1. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV. Ferritin for the clinician. *Blood Rev* 2009; 23: 95-104.
2. Jurado RL. Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 888-95.
3. Bobbio-Pallavicini F, Verde G, Spriano P, et al. Body iron status in critically ill patients: significance of serum ferritin. *Intensive Care Med* 1989; 15: 171-8.
4. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54.
5. Elin RJ, Wolff SM, Finch CA. Effect of induced fever on serum iron and ferritin concentrations in man. *Blood* 1977; 49: 147-53.
6. Miura E, Silveira RC, Procianoy RS. Sepse neonatal: diagnóstico e tratamento. *J Pediatr* 1999; 75: S57-S62.
7. Mangia CMF, Kisoovon N, Carcillo JA. Sepsis and septic shock: a global overview. *J Pediatr Infect Dis* 2009; 4: 71-6.

8. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: S3-S5.
9. Melendez E, Bachur R. Advances in the emergency management of pediatric sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 245-53.
10. Rey C, Los Arcos M, Concha A, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Medicine* 2007; 33: 477-84.
11. McWilliam S, Riordan A. How to use: C-reactive protein. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010; 95: 55-8.
12. Garcia PCR, Longhi F, Branco RG, et al. Ferritin levels in children with severe sepsis and septic shock. *Acta Paediatrica* 2007; 96: 1829-31.
13. 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: 2-8.
14. 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.
15. 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: 190-5.
16. Simon L, Saint-Louis P, Amre DK, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset

of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9: 407-13.

17. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACC/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-6.
18. Sharkey RA, Donnelly SC, Connelly KG, et al. Initial serum ferritin levels in patients with multiple trauma and the subsequent development of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1506-9.
19. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 1227-35.
20. Castillo L. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 710-7.
21. Fioretto JR, Martin JG, Kurokawa CS, et al. Comparison between procalcitonin and C-reactive protein for early diagnosis of children with sepsis or septic shock. *Inflamm Res* 2010.
22. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010; 4: 1-18.

Carta de Submissão

Ferritina como marcador de resposta inflamatória sistêmica em crianças criticamente doentes

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,

Dani Laks

Pedro Celiny Ramos Garcia

Capítulo 4
CONCLUSÕES

Conclusões

Os resultados obtidos neste estudo permitem as seguintes conclusões:

1. A ferritina tem valor como biomarcador de sepse em criança e propomos com pontos de corte valores acima de 280 ng/dL para pacientes com sepse severa/choque séptico e 100 ng/dL para pacientes com sepse.
2. A ferritina é um teste laboratorial exeqüível, amplamente disponível e de fácil utilização para a rotina do pediatra, podendo ser utilizada como biomarcador de resposta inflamatória sistêmica em infecções.
3. Há uma maior probabilidade de ocorrência de óbito quando a ferritina ultrapassa 500 ng/dL em pacientes criticamente enfermos e infectados internados em unidade de cuidados intensivos pediátricos.

ANEXO

Termo de Consentimento Informado
FERRITINA COMO MARCADOR DE RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA EM CRIANÇAS
CRITICAMENTE DOENTES

O (A) seu (sua) filho (a) está apresentando o quadro clínico de uma infecção **OU** está apenas realizando coleta de exames para um procedimento cirúrgico eletivo.

É importante que se possa reconhecer precocemente manifestações que indiquem gravidade em um quadro infeccioso, pois a infecção pode causar a morte da criança. Sabemos que existem substâncias presentes no sangue que aumentam ou diminuem na presença de infecção e que se encontram associadas à resolução favorável ou não da doença (chamamos essas substâncias de marcadores prognósticos). Então, o objetivo deste estudo é de analisar as substâncias ferritina e proteína C reativa, que devem se encontrar aumentadas em crianças com infecção. 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 precocemente. Como se pressupõem que crianças sem infecção apresentam níveis de ferritina e de proteína C reativa normais, é importante avaliar seus níveis também nessas crianças, para podermos compará-los aos níveis encontrados nas crianças com infecção.

Para dosar a ferritina e a proteína C reativa, é preciso 2 mL de sangue, que serão retirados no mesmo momento da coleta de amostras sanguíneas para a realização dos exames realizados rotineiramente no atendimento do paciente. 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 Dr. Dani Laks através do telefone 9678-0948. 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 | ORIGEM | IDADE | GENERO | PESO | INFECCAO | PREOP | FERRITINA | IFERRO | PCR | LEUC | BASTOES | OBITO |
|----------|---------------------|--------|--------|-------|----------|------------------|-----------|--------|------|----------|---------|-------|
| 2521 | CIRURGIA PEDIATRICA | 60,00 | 1,00 | 33,00 | | AMIGDALA | 23,50 | 0,43 | 0,60 | 3400,00 | 1016,00 | 99,00 |
| 2558 | CIRURGIA PEDIATRICA | 42,00 | 1,00 | 16,00 | | CISTO DERMOIDE | 7,00 | 0,29 | 0,50 | 8300,00 | 83,00 | 99,00 |
| DK6591 | CIRURGIA PEDIATRICA | 48,00 | 1,00 | 16,00 | | HERNIA | 43,00 | 1,79 | 0,50 | 7100,00 | 71,00 | 99,00 |
| DK6587 | CIRURGIA PEDIATRICA | 72,00 | 2,00 | 41,00 | | ORELHA ABANO | 64,00 | 1,16 | 0,50 | 5500,00 | 55,00 | 99,00 |
| DK7380 | CIRURGIA PEDIATRICA | 36,00 | 1,00 | 18,00 | | HERNIA | 36,00 | 1,50 | 0,50 | 8500,00 | 0,00 | 99,00 |
| DI4205 | CIRURGIA PEDIATRICA | 84,00 | 1,00 | 22,00 | | POSTECTOMIA | 29,00 | 0,53 | 0,50 | 8600,00 | 0,00 | 99,00 |
| DK6736 | CIRURGIA PEDIATRICA | 36,00 | 2,00 | 15,00 | | AMIGDALA | 35,00 | 1,46 | 0,50 | 11300,00 | 226,00 | 99,00 |
| DK4769 | CIRURGIA PEDIATRICA | 36,00 | 1,00 | 17,50 | | HIPOSPADIA | 24,50 | 1,02 | 0,60 | 4500,00 | 180,00 | 99,00 |
| DB6918 | CIRURGIA PEDIATRICA | 48,00 | 1,00 | 23,00 | | HERNIA | 111,00 | 4,63 | 0,80 | 6940,00 | 0,00 | 99,00 |
| DK8972 | CIRURGIA PEDIATRICA | 72,00 | 1,00 | 25,00 | | FIMOSE | 37,60 | 0,68 | 0,50 | 7200,00 | 360,00 | 99,00 |
| DK8581 | CIRURGIA PEDIATRICA | 60,00 | 1,00 | 21,00 | | FIMOSE | 31,70 | 0,58 | 0,50 | 11700,00 | 0,00 | 99,00 |
| DK8725 | CIRURGIA PEDIATRICA | 72,00 | 2,00 | 20,00 | | HERNIA | 38,00 | 0,69 | 0,50 | 7700,00 | 144,00 | 99,00 |
| 2538 | CIRURGIA PEDIATRICA | 22,00 | 1,00 | 15,00 | | AMIGDALA | 14,00 | 0,58 | 0,50 | 10500,00 | 20,00 | 99,00 |
| 2539 | CIRURGIA PEDIATRICA | 48,00 | 1,00 | 20,00 | | AMIGDALA | 20,00 | 0,83 | 0,50 | 8100,00 | 36,00 | 99,00 |
| 2540 | CIRURGIA PEDIATRICA | 13,00 | 1,00 | 34,00 | | ADENOIDES | 24,00 | 1,00 | 0,60 | 4000,00 | 1890,00 | 99,00 |
| DK7306 | CIRURGIA PEDIATRICA | 60,00 | 2,00 | 20,00 | | HERNIA ING. | 26,10 | 0,47 | 0,50 | 7900,00 | 158,00 | 99,00 |
| DK2925 | CIRURGIA PEDIATRICA | 6,00 | 1,00 | 7,50 | | HERNIA ING. | 11,00 | 0,03 | 0,50 | 11800,00 | 118,00 | 99,00 |
| 754006 | CIRURGIA PEDIATRICA | 132,00 | 1,00 | 38,50 | | CRIPTORQUIDIA | 37,80 | 0,54 | 0,50 | 6100,00 | 61,00 | 99,00 |
| DK7985 | CIRURGIA PEDIATRICA | 60,00 | 1,00 | 23,50 | | CRIPTORQUIDIA | 94,20 | 1,71 | 0,50 | 10100,00 | 110,00 | 99,00 |
| 755482 | CIRURGIA PEDIATRICA | 56,00 | 2,00 | 20,00 | | HERNIA EPIG. | 84,50 | 3,52 | 4,20 | 12700,00 | 635,00 | 99,00 |
| 754015 | CIRURGIA PEDIATRICA | 57,00 | 2,00 | 19,00 | | CISTO DERMOIDE | 22,70 | 0,95 | 0,50 | 6600,00 | 132,00 | 99,00 |
| DI4453 | CIRURGIA PEDIATRICA | 87,00 | 1,00 | 20,00 | | FREIO LINGUA | 30,30 | 0,55 | 0,50 | 6300,00 | 0,00 | 99,00 |
| DD3970 | CIRURGIA PEDIATRICA | 46,00 | 2,00 | 18,00 | | HERNIA ING. | 21,00 | 0,88 | 0,50 | 13200,00 | 182,00 | 99,00 |
| DI5707 | CIRURGIA PEDIATRICA | 18,00 | 1,00 | 13,00 | | CRIPTORQUIDIA | 6,80 | 0,28 | 0,50 | 10400,00 | 208,00 | 99,00 |
| 758017 | CIRURGIA PEDIATRICA | 67,00 | 2,00 | 24,00 | | HERNIA EPIG. | 37,50 | 0,68 | 0,50 | 7000,00 | 245,00 | 99,00 |
| 755488 | CIRURGIA PEDIATRICA | 38,00 | 2,00 | 12,00 | | HERNIA ING. | 34,00 | 1,42 | 0,50 | 11300,00 | 113,00 | 99,00 |
| 755725 | CIRURGIA PEDIATRICA | 4,00 | 1,00 | 5,60 | | HERNIA ING. | 43,00 | 0,10 | 0,50 | 7000,00 | 70,00 | 99,00 |
| DL3083 | CIRURGIA PEDIATRICA | 13,00 | 1,00 | 11,00 | | HERNIA ING. | 6,30 | 0,26 | 0,60 | 8300,00 | 83,00 | 99,00 |
| DL2112 | CIRURGIA PEDIATRICA | 65,00 | 2,00 | 22,00 | | HERNIA | 28,50 | 0,52 | 0,50 | 9900,00 | 99,00 | 99,00 |
| DL2145 | CIRURGIA PEDIATRICA | 38,00 | 1,00 | 13,00 | | CRIPTO | 14,00 | 0,58 | 0,50 | 11300,00 | 226,00 | 99,00 |
| DD1221 | CIRURGIA PEDIATRICA | 60,00 | 1,00 | 21,00 | | HERNIA | 24,30 | 0,44 | 0,50 | 6700,00 | 67,00 | 99,00 |
| DK8760 | CIRURGIA PEDIATRICA | 40,00 | 2,00 | 16,00 | | HERNIA EPIG | 12,00 | 0,50 | 0,50 | 7800,00 | 0,00 | 99,00 |
| 753104 | CIRURGIA PEDIATRICA | 144,00 | 1,00 | 38,50 | | HERNIA UMBILICAL | 27,70 | 0,40 | 0,50 | 5100,00 | 51,00 | 99,00 |
| 753307 | CIRURGIA PEDIATRICA | 73,00 | 2,00 | 39,00 | | AMIGDALA | 65,00 | 1,18 | 0,50 | 4100,00 | 0,00 | 99,00 |
| DL5542 | CIRURGIA PEDIATRICA | 2,00 | 1,00 | 5,20 | | HERNIA | 185,00 | 0,45 | 0,50 | 7400,00 | 148,00 | 99,00 |
| DL5770 | CIRURGIA PEDIATRICA | 72,00 | 2,00 | 17,50 | | AMIGDALA | 47,40 | 0,86 | 0,50 | 8300,00 | 0,00 | 99,00 |
| DL5837 | CIRURGIA PEDIATRICA | 12,00 | 1,00 | 9,50 | | FREIO LINGUA | 17,90 | 0,75 | 0,50 | 13900,00 | 278,00 | 99,00 |

| REGISTRO | ORIGEM | IDADE | GENERO | PESO | INFECCAO | PREOP | FERRITINA | IFERRO | PCR | LEUC | BASTOES | OBITO |
|----------|---------------------|--------|--------|-------|------------|---------------|-----------|--------|-------|----------|---------|-------|
| REGISTRO | ORIGEM | IDADE | GENERO | PESO | INFECCAO | PREOP | FERRITINA | IFERRO | PCR | LEUC | BASTOES | OBITO |
| DL4369 | CIRURGIA PEDIATRICA | 10,00 | 1,00 | 9,00 | | HERNIA | 51,40 | 0,64 | 0,50 | 8400,00 | 1688,00 | 99,00 |
| DK4566 | CIRURGIA PEDIATRICA | 120,00 | 1,00 | 35,00 | | ENXERTO OSSEO | 20,10 | 0,29 | 0,50 | 6000,00 | 0,00 | 99,00 |
| DK4968 | CIRURGIA PEDIATRICA | 84,00 | 1,00 | 28,00 | | POSTECTOMIA | 30,30 | 0,55 | 0,50 | 6300,00 | 0,00 | 99,00 |
| 853566 | CIRURGIA PEDIATRICA | 96,00 | 1,00 | 32,00 | | HEMANGIOMA | 16,30 | 0,30 | 0,50 | 5400,00 | 108,00 | 99,00 |
| 756770 | EMERGÊNCIA | 108,00 | 2,00 | 18,00 | BCP | | 99,00 | 1,80 | 0,70 | 11000,00 | 660,00 | 99,00 |
| 757076 | EMERGÊNCIA | 12,00 | 2,00 | 9,50 | BCP | | 61,00 | 2,54 | 0,50 | 6100,00 | 183,00 | 99,00 |
| 755880 | EMERGÊNCIA | 9,00 | 2,00 | 7,00 | BCP | | 126,00 | 2,80 | 1,10 | 5400,00 | 54,00 | 99,00 |
| 726886 | EMERGÊNCIA | 3,00 | 1,00 | 6,40 | BCP | | 153,00 | 0,37 | 1,80 | 15800,00 | 632,00 | 99,00 |
| 756174 | EMERGÊNCIA | 6,00 | 2,00 | 9,00 | BCP | | 71,00 | 0,21 | 2,50 | 13500,00 | 1215,00 | 99,00 |
| 755481 | EMERGÊNCIA | 2,00 | 2,00 | 3,50 | MENINGITE | | 309,00 | 0,91 | 12,00 | 11200,00 | 2464,00 | 99,00 |
| 735080 | EMERGÊNCIA | 24,00 | 1,00 | 12,00 | BCP | | 47,70 | 1,99 | 6,80 | 9000,00 | 450,00 | 99,00 |
| 756853 | EMERGÊNCIA | 69,00 | 2,00 | 22,00 | AMIGDALITE | | 50,80 | 0,92 | 11,80 | 19700,00 | 2364,00 | 99,00 |
| 757567 | EMERGÊNCIA | 2,00 | 2,00 | 4,30 | PNA | | 262,60 | 0,77 | 4,40 | 16400,00 | 164,00 | 99,00 |
| 754732 | EMERGÊNCIA | 13,00 | 1,00 | 9,50 | ITR | | 211,70 | 8,82 | 1,70 | 7800,00 | 312,00 | 99,00 |
| 757645 | EMERGÊNCIA | 16,00 | 2,00 | 9,00 | BCP | | 31,60 | 1,32 | 2,00 | 10400,00 | 520,00 | 99,00 |
| 757643 | EMERGÊNCIA | 9,00 | 1,00 | 8,00 | PNA | | 149,30 | 1,87 | 14,00 | 18700,00 | 1216,00 | 99,00 |
| 588686 | EMERGÊNCIA | 109,00 | 1,00 | 26,00 | APENDICITE | | 39,90 | 0,73 | 0,60 | 8200,00 | 0,00 | 99,00 |
| 692291 | EMERGÊNCIA | 149,00 | 1,00 | 42,00 | ITR | | 139,80 | 2,00 | 2,80 | 1700,00 | 34,00 | 99,00 |
| 676134 | EMERGÊNCIA | 97,00 | 1,00 | 40,00 | BCP | | 268,20 | 4,88 | 22,60 | 21300,00 | 2343,00 | 99,00 |
| 756238 | EMERGÊNCIA | 4,00 | 1,00 | 8,50 | BCP | | 43,40 | 0,11 | 0,90 | 6100,00 | 183,00 | 99,00 |
| 744969 | EMERGÊNCIA | 12,00 | 1,00 | 10,00 | ITR | | 17,90 | 0,75 | 0,70 | 8600,00 | 602,00 | 99,00 |
| 756854 | EMERGÊNCIA | 1,00 | 1,00 | 4,50 | ITR | | 394,60 | 0,96 | 0,80 | 8500,00 | 85,00 | 99,00 |
| 742678 | EMERGÊNCIA | 60,00 | 1,00 | 18,00 | GEA | | 39,20 | 0,71 | 0,50 | 11400,00 | 114,00 | 99,00 |
| 580981 | EMERGÊNCIA | 127,00 | 2,00 | 42,00 | ITR | | 92,90 | 2,32 | 1,80 | 10500,00 | 0,00 | 99,00 |
| 727608 | EMERGÊNCIA | 22,00 | 1,00 | 11,00 | BCP | | 77,80 | 3,24 | 1,40 | 12300,00 | 1107,00 | 99,00 |
| 746470 | EMERGÊNCIA | 88,00 | 2,00 | 22,00 | BCP | | 246,00 | 4,47 | 1,40 | 7100,00 | 923,00 | 99,00 |
| 535000 | EMERGÊNCIA | 134,00 | 1,00 | 29,00 | BCP/OMA | | 420,00 | 6,00 | 10,00 | 13500,00 | 1890,00 | 99,00 |
| 757273 | EMERGÊNCIA | 1,00 | 1,00 | 4,50 | ITR | | 236,10 | 0,58 | 1,10 | 7600,00 | 152,00 | 99,00 |
| 757748 | EMERGÊNCIA | 25,00 | 2,00 | 11,00 | BCP | | 180,00 | 7,50 | 28,90 | 12900,00 | 1935,00 | 99,00 |
| 757899 | EMERGÊNCIA | 2,00 | 1,00 | 4,00 | BCP | | 32,90 | 0,08 | 1,00 | 12700,00 | 1270,00 | 99,00 |
| 734060 | EMERGÊNCIA | 1,30 | 1,00 | 4,60 | BCP | | 7,50 | 0,02 | 1,60 | 8900,00 | 89,00 | 99,00 |
| 709953 | EMERGÊNCIA | 120,00 | 1,00 | 28,00 | BCP | | 35,00 | 0,50 | 8,70 | 14500,00 | 1595,00 | 99,00 |
| 701675 | EMERGÊNCIA | 72,00 | 1,00 | 22,00 | BCP | | 212,00 | 3,85 | 8,00 | 20700,00 | 207,00 | 99,00 |
| 744882 | EMERGÊNCIA | 7,00 | 1,00 | 7,30 | ITR | | 61,20 | 0,77 | 1,60 | 9100,00 | 1183,00 | 99,00 |
| 1107736 | EMERGÊNCIA | 74,00 | 1,00 | 17,00 | ITU | | 162,90 | 2,96 | 0,60 | 9500,00 | 0,00 | 99,00 |
| 743591 | EMERGÊNCIA | 9,00 | 1,00 | 10,00 | ITR | | 68,00 | 0,85 | 6,00 | 19800,00 | 990,00 | 99,00 |
| 526766 | EMERGÊNCIA | 120,00 | 1,00 | 20,00 | BCP | | 1409,00 | 20,13 | 5,80 | 13300,00 | 800,00 | 99,00 |

| REGISTRO | ORIGEM | IDADE | GENERO | PESO | INFECCAO | PREOP | FERRITINA | IFERRO | PCR | LEUC | BASTOES | OBITO |
|----------|------------|--------|--------|-------|----------|-------|-----------|--------|-------|----------|----------|-------|
| 724468 | EMERGÊNCIA | 6,00 | 2,00 | 4,00 | BCP | | 138,30 | 0,41 | 1,50 | 5900,00 | 590,00 | 99,00 |
| 726970 | EMERGÊNCIA | 3,00 | 1,00 | 4,60 | BCP | | 250,50 | 0,61 | 0,80 | 17800,00 | 1780,00 | 99,00 |
| 710331 | EMERGÊNCIA | 20,00 | 1,00 | 6,50 | BCP | | 98,00 | 4,08 | 3,30 | 18100,00 | 1,00 | 99,00 |
| 759055 | EMERGÊNCIA | 6,00 | 1,00 | 10,00 | ITR | | 66,10 | 0,16 | 3,80 | 13700,00 | 1096,00 | 99,00 |
| 982372 | EMERGÊNCIA | 12,00 | 2,00 | 12,00 | OMA | | 101,00 | 2,24 | 1,90 | 9700,00 | 97,00 | 99,00 |
| 692353 | EMERGÊNCIA | 9,00 | 2,00 | 8,00 | BCP | | 305,40 | 6,79 | 7,60 | 18600,00 | 14,00 | 99,00 |
| 638944 | CTI | 2,00 | 1,00 | 4,20 | BCP | | 314,00 | 0,77 | 13,80 | 16400,00 | 2840,00 | 2,00 |
| 644915 | CTI | 94,00 | 1,00 | 24,00 | BCP | | 186,00 | 3,38 | 12,10 | 27000,00 | 1953,00 | 2,00 |
| 633678 | CTI | 1,00 | 1,00 | 4,10 | TGI | | 618,00 | 1,51 | 0,51 | 21800,00 | 1950,00 | 2,00 |
| 592184 | CTI | 37,00 | 1,00 | 6,80 | BCP | | 923,00 | 38,46 | 12,50 | 38400,00 | 2688,00 | 2,00 |
| 640950 | CTI | 1,00 | 2,00 | 2,70 | BCP | | 147,00 | 0,43 | 7,23 | 4100,00 | 451,00 | 2,00 |
| 624190 | CTI | 10,00 | 2,00 | 6,10 | PNA | | 44,60 | 0,99 | 0,31 | 5600,00 | 280,00 | 2,00 |
| 653436 | CTI | 3,00 | 1,00 | 6,50 | BCP | | 332,00 | 0,81 | 32,40 | 22400,00 | 4704,00 | 2,00 |
| 634916 | CTI | 6,00 | 1,00 | 3,00 | BCP | | 1139,00 | 0,00 | 3,63 | 12400,00 | 124,00 | 1,00 |
| 652457 | CTI | 4,00 | 1,00 | 5,00 | BCP | | 155,00 | 0,38 | 0,32 | 19600,00 | 196,00 | 2,00 |
| 646058 | CTI | 3,00 | 1,00 | 5,70 | BCP | | 211,00 | 0,51 | 2,32 | 45200,00 | 4520,00 | 2,00 |
| 641390 | CTI | 5,00 | 1,00 | 8,00 | BCP | | 47,20 | 0,12 | 18,30 | 6300,00 | 2016,00 | 2,00 |
| 648579 | CTI | 4,00 | 1,00 | 5,00 | BCP | | 287,00 | 0,70 | 5,40 | 40300,00 | 14105,00 | 2,00 |
| 640624 | CTI | 15,00 | 2,00 | 13,00 | BCP | | 49,70 | 2,07 | 5,58 | 6600,00 | 726,00 | 1,00 |
| 656577 | CTI | 14,00 | 1,00 | 8,00 | BCP | | 292,00 | 12,17 | 5,53 | 7600,00 | 1672,00 | 1,00 |
| 636779 | CTI | 3,00 | 1,00 | 3,30 | BCP | | 1495,00 | 0,00 | 2,77 | 25300,00 | 2530,00 | 1,00 |
| 641045 | CTI | 9,00 | 2,00 | 5,00 | BCP | | 16,90 | 0,38 | 0,68 | 16700,00 | 8016,00 | 1,00 |
| 639931 | CTI | 4,00 | 1,00 | 6,70 | BCP | | 4718,00 | 0,01 | 15,40 | 22600,00 | 4746,00 | 1,00 |
| 654738 | CTI | 72,00 | 1,00 | 17,00 | TGI | | 146,00 | 2,65 | 14,00 | 11000,00 | 2420,00 | 1,00 |
| 535061 | CTI | 66,00 | 1,00 | 14,80 | BCP | | 2210,00 | 0,04 | 6,41 | 500,00 | 0,00 | 1,00 |
| 650225 | CTI | 1,00 | 2,00 | 4,70 | PELE | | 17836,00 | 0,05 | 3,15 | 42900,00 | 10725,00 | 1,00 |
| 641607 | CTI | 6,00 | 1,00 | 7,00 | BCP | | 76,50 | 0,19 | 0,59 | 8500,00 | 425,00 | 2,00 |
| 638429 | CTI | 41,00 | 2,00 | 14,00 | BCP | | 20,90 | 0,87 | 2,83 | 30600,00 | 3060,00 | 2,00 |
| 656593 | CTI | 46,00 | 2,00 | 12,50 | BCP | | 143,00 | 5,96 | 7,32 | 13600,00 | 2040,00 | 2,00 |
| 586871 | CTI | 30,00 | 1,00 | 9,76 | BCP | | 185,00 | 7,71 | 6,58 | 11600,00 | 2784,00 | 1,00 |
| 638972 | CTI | 120,00 | 2,00 | 31,00 | BCP | | 271,00 | 6,78 | 3,58 | 12000,00 | 720,00 | 2,00 |
| 641513 | CTI | 4,00 | 2,00 | 5,00 | ITU | | 732,00 | 2,15 | 26,80 | 8300,00 | 2050,00 | 1,00 |
| 591754 | CTI | 36,00 | 1,00 | 12,50 | TGI | | 170,00 | 7,08 | 16,50 | 10500,00 | 1260,00 | 2,00 |
| 658973 | CTI | 2,00 | 2,00 | 4,00 | BCP | | 386,00 | 1,14 | 24,00 | 13000,00 | 520,00 | 2,00 |
| 657767 | CTI | 6,00 | 1,00 | 3,60 | BCP | | 777,00 | 1,90 | 18,10 | 8200,00 | 902,00 | 1,00 |
| 654783 | CTI | 6,00 | 1,00 | 3,70 | BCP | | 538,00 | 1,31 | 2,50 | 15300,00 | 150,00 | 2,00 |
| 656681 | CTI | 10,00 | 1,00 | 5,90 | BCP | | 583,00 | 7,29 | 43,50 | 25000,00 | 3000,00 | 2,00 |

| REGISTRO | ORIGEM | IDADE | GENERO | PESO | INFECCAO | PREOP | FERRITINA | IFERRO | PCR | LEUC | BASTOES | OBITO |
|----------|--------|--------|--------|-------|----------|-------|-----------|--------|-------|----------|---------|-------|
| 657221 | CTI | 4,00 | 1,00 | 4,00 | BCP | | 197,00 | 0,48 | 13,80 | 24700,00 | 1729,00 | 2,00 |
| 663187 | CTI | 3,00 | 2,00 | 3,40 | BCP | | 417,00 | 1,23 | 6,00 | 12100,00 | 353,00 | 2,00 |
| 663355 | CTI | 50,00 | 2,00 | 21,00 | BCP | | 500,00 | 20,83 | 36,00 | 22800,00 | 4104,00 | 2,00 |
| 663836 | CTI | 48,00 | 2,00 | 24,50 | TGI | | 206,00 | 8,58 | 19,60 | 30700,00 | 5833,00 | 2,00 |
| 663829 | CTI | 38,00 | 1,00 | 12,00 | BCP | | 378,00 | 15,75 | 19,90 | 20600,00 | 412,00 | 2,00 |
| 664387 | CTI | 75,00 | 1,00 | 25,00 | BCP | | 1402,00 | 0,03 | 30,60 | 40600,00 | 7600,00 | 2,00 |
| 655054 | CTI | 36,00 | 1,00 | 13,00 | BCP | | 68,00 | 2,83 | 20,40 | 11200,00 | 112,00 | 2,00 |
| 720019 | CTI | 96,00 | 2,00 | 34,00 | BCP | | 114,40 | 2,08 | 7,32 | 9600,00 | 6690,00 | 2,00 |
| 720101 | CTI | 39,00 | 1,00 | 15,00 | BCP | | 236,00 | 9,83 | 4,00 | 16600,00 | 1162,00 | 2,00 |
| 709360 | CTI | 7,00 | 2,00 | 6,00 | BCP | | 1385,00 | 30,78 | 22,60 | 10000,00 | 3900,00 | 1,00 |
| 633327 | CTI | 204,00 | 2,00 | 45,00 | BCP | | 282,60 | 7,07 | 7,40 | 31800,00 | 4770,00 | 1,00 |
| 731284 | CTI | 6,00 | 1,00 | 5,60 | ITU | | 501,10 | 1,22 | 5,90 | 19500,00 | 195,00 | 1,00 |
| 732737 | CTI | 6,00 | 2,00 | 9,80 | BCP | | 60,90 | 0,18 | 0,50 | 15400,00 | 2926,00 | 2,00 |
| 730696 | CTI | 4,00 | 1,00 | 4,50 | BCP | | 5977,80 | 14,58 | 0,50 | 5000,00 | 600,00 | 1,00 |
| 707404 | CTI | 48,00 | 1,00 | 15,00 | BCP | | 1232,80 | 51,37 | 30,70 | 7200,00 | 72,00 | 2,00 |
| 497871 | CTI | 36,00 | 1,00 | 30,00 | BCP | | 52,80 | 2,20 | 0,40 | 8700,00 | 87,00 | 2,00 |
| 735081 | CTI | 3,00 | 2,00 | 5,80 | BCP | | 282,40 | 0,83 | 14,70 | 14000,00 | 1540,00 | 2,00 |
| 643156 | CTI | 132,00 | 1,00 | 33,00 | TGI | | 412,20 | 5,89 | 5,40 | 6400,00 | 1984,00 | 2,00 |
| 728587 | CTI | 5,00 | 2,00 | 4,20 | BCP | | 716,90 | 2,11 | 1,40 | 8900,00 | 445,00 | 2,00 |
| 735706 | CTI | 120,00 | 1,00 | 47,00 | BCP | | 635,00 | 9,07 | 43,80 | 27600,00 | 1656,00 | 2,00 |
| 729433 | CTI | 5,00 | 1,00 | 8,50 | BCP | | 169,80 | 0,41 | 1,50 | 12000,00 | 480,00 | 2,00 |
| 662187 | CTI | 48,00 | 1,00 | 15,70 | BCP | | 239,70 | 9,99 | 4,00 | 6800,00 | 544,00 | 2,00 |
| 735961 | CTI | 4,00 | 1,00 | 5,60 | BCP | | 4043,90 | 9,86 | 6,60 | 12300,00 | 1353,00 | 2,00 |
| 735530 | CTI | 3,00 | 1,00 | 4,30 | BCP | | 1247,50 | 3,04 | 0,70 | 4700,00 | 47,00 | 2,00 |
| 736571 | CTI | 3,00 | 1,00 | 3,00 | BCP | | 43,10 | 0,11 | 5,10 | 14900,00 | 2384,00 | 2,00 |
| 725127 | CTI | 4,00 | 2,00 | 5,00 | BCP | | 83,00 | 0,24 | 4,10 | 9700,00 | 1,00 | 2,00 |
| 731290 | CTI | 108,00 | 2,00 | 16,00 | BCP | | 61,60 | 1,12 | 19,40 | 11300,00 | 8,00 | 2,00 |
| 719263 | CTI | 11,00 | 1,00 | 7,40 | BCP | | 81,10 | 1,01 | 1,50 | 21400,00 | 10,00 | 2,00 |
| 726566 | CTI | 3,00 | 2,00 | 3,50 | TGI | | 184,30 | 0,54 | 1,40 | 5600,00 | 1,00 | 2,00 |
| 726864 | CTI | 15,00 | 1,00 | 12,00 | BCP | | 256,00 | 10,67 | 2,70 | 19300,00 | 1,50 | 2,00 |
| 727612 | CTI | 9,00 | 2,00 | 4,00 | pele | | 1605,20 | 35,67 | 17,20 | 8400,00 | 14,00 | 1,00 |
| 726749 | CTI | 6,00 | 1,00 | 6,40 | BCP | | 763,30 | 1,86 | 11,10 | 16800,00 | 3,00 | 2,00 |
| 727437 | CTI | 132,00 | 2,00 | 48,00 | TGI | | 212,10 | 5,30 | 31,70 | 20800,00 | 2,00 | 2,00 |
| 717312 | CTI | 32,00 | 2,00 | 9,00 | ITU | | 1429,70 | 59,57 | 7,80 | 9000,00 | 0,00 | 1,00 |
| 669584 | CTI | 24,00 | 2,00 | 11,50 | BCP | | 617,00 | 25,71 | 18,20 | 4000,00 | 11,00 | 1,00 |
| 753178 | CTI | 2,00 | 1,00 | 4,00 | BCP | | 5000,00 | 12,20 | 2,30 | 16800,00 | 1680,00 | 2,00 |