

---

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E  
SAÚDE DA CRIANÇA**

CRISTIAN TEDESCO TONIAL

**DESEMPENHO DE MARCADORES DE SEPSE PEDIÁTRICA E SUA  
RELAÇÃO COM A GRAVIDADE.**

Orientador: Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia

Porto Alegre  
2015

---

---

CRISTIAN TEDESCO TONIAL

**DESEMPENHO DE MARCADORES DE SEPSE PEDIÁTRICA E SUA RELAÇÃO  
COM A GRAVIDADE.**

Dissertação apresentada como requisito para  
obtenção do grau de Mestre em Medicina/Pediatria  
pelo Programa de Pós-Graduação da Faculdade de  
Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio  
Grande do Sul

Orientador: Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia

Porto Alegre

2015

---

---

## DADOS DE CATALOGAÇÃO

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

T665d Tonial, Cristian Tedesco

Desempenho de marcadores de sepse pediátrica e sua relação com a gravidade / Cristian Tedesco Tonial. – Porto Alegre, 2015.

79 f. : il.

Diss. (Mestrado em Pediatria) – Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Faculdade de Medicina, PUCRS.

Orientador: Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia.

1. Medicina. 2. Pediatria. 3. Sepse. 4. Choque Séptico.  
5. Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica. I. Garcia, Pedro Celiny Ramos. II. Título.

CDD 618.92944

Ficha Catalográfica elaborada por Vanessa Pinent

CRB 10/1297

---

---

CRISTIAN TEDESCO TONIAL

**DESEMPENHO DE MARCADORES DE SEPSE PEDIÁTRICA E SUA RELAÇÃO  
COM A GRAVIDADE.**

Dissertação apresentada como requisito para  
Obtenção do grau de Mestre Medicina/Pediatria  
pelo Programa de Pós-Graduação da Faculdade de  
Medicina da Pontifícia Universidade Católica do rio  
Grande do Sul

Aprovada em: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof. Dr. Jefferson Pedro Piva

---

Prof. Dr. Humberto Holmer Fiori

---

Prof. Dr. Paulo Roberto Einloft - suplente

Porto Alegre  
2015

---

---

*Dedico esta obra a minha amada namorada Júlia Victora. Fiel incentivadora de todos os meus sonhos, sempre carinhosa e dedicada. Quando a vida criou dificuldades, foi ela quem me encorajou a continuar e seguir em frente.*

*A minha madrastra Heloísa, meus irmãos Emmanuelle e Michel, pelo apoio incondicional.*

*Em especial, aos meus pais Nilva e Antônio (In memoriam) que não puderam, em vida, comemorar comigo mais esta conquista. Entretanto, onde eles estiverem, sei que se sentem orgulhosos.*

---

---

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia, por confiar no meu potencial e por me proporcionar uma fantástica imersão no mundo acadêmico. Trabalhar ao seu lado todo dia como colega na UTIP é uma experiência muito gratificante e um aprendizado contínuo. Profissional que me espelha, extremamente ético e dedicado, não poupa esforços para ensinar tudo que aprendeu nesses quase 40 anos de pediatria, intensivismo e pesquisa de ponta. Obrigado Dr. Celiny, por incentivar jovens pesquisadores como eu.

Aos meus professores Dr. Paulo Einloft, Dr. Francisco Bruno e Dr. Jeferson Piva pelos anos de aprendizado e convivência, contribuindo de forma significativa para a minha formação como pediatra intensivista.

Aos meus colegas: Greice Birck, Camila Toscan, Tiago Dalcin, Roberta Lenz, Rafael David, Aline Acatrolli, Rosirene Dall’Agnese, Felipe Kalil, Felipe Cabral, Renata Athayde e, em especial, a Mestre Caroline Abud Drumond Costa pelo companheirismo e, principalmente, paciência nestes dois anos de pós-graduação.

À cardiologista pediátrica Dr. Louise Schweitzer que acompanhou todo andamento do estudo, executando os exames de ecocardiograma.

A todos funcionários e médicos residentes da UTIP, enfermeiras Alessandra Rossato, Aline Pierotto, Iolanda Braga, Suelen Fernandes e Paloma Salomão, pela ajuda na aplicação do protocolo do estudo.

Aos funcionários do Centro de Pesquisa Clínica, secretário Matteus Mota Leal e farmacêutico Leonardo Thomaz Pacheco pelo auxílio no processamento dos exames, inclusive nos finais de semana.

Aos professores do programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança por todos os ensinamentos transmitidos nas aulas da pós-graduação.

Às secretárias Carla Rothmann, Adriane Madruga e Ana Paula da Silva por toda disponibilidade, simpatia e convivência.

---

---

## RESUMO

**Introdução:** A sepse é uma condição sistêmica, de intensa inflamação, desencadeada por um agente infeccioso que serve como o “gatilho” de todo processo. Achar ferramentas que possibilitem para o profissional da área da saúde antecipar ou acompanhar uma evolução desfavorável é de suma importância no ambiente da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP). Por conta disso, diversos marcadores de sepse têm sido estudados. O objetivo deste estudo é avaliar o desempenho de marcadores de sepse pediátrica e sua relação com a gravidade.

**Métodos:** Estudo de coorte prospectivo, de pacientes internados na UTIP de um hospital universitário do período de março a dezembro de 2014. Foram incluídos todos os pacientes com suspeita de sepse que possuíam entre 28 dias e 18 anos, que estavam necessitando ventilação mecânica por mais de 48 horas e suporte cardiovascular através de drogas vasoativas. Foram coletados níveis séricos de proteína C reativa (PCR), ferritina, contagem de leucócitos, triglicerídeos (TGC), colesterol total, colesterol LDL (LDL), Hormônio de crescimento (GH) e Fator de crescimento semelhante a insulina (*Insulin-like Growth Factor 1* ou IGF-1) no primeiro dia (D0), 24 horas (D1) e 72 horas (D3) após o recrutamento. Também foi calculado o *Pediatric Index of Mortality 2* (PIM2) no primeiro dia de internação na UTIP. No D1 e no D3 os pacientes foram submetidos a ecocardiograma transtorácico, para determinação da Fração de Ejeção (FE) e da Fração de Encurtamento (FEnc) do ventrículo esquerdo. Os desfechos avaliados foram tempo de internação hospitalar e UTIP; duração da ventilação mecânica (VM) e horas livres de VM; duração do uso de inotrópicos e escore máximo de inotrópicos; PIM2 e mortalidade. Foi considerado como significativo um  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Durante o período de estudo houveram 337 internações. Um total de 20 pacientes completaram o protocolo do estudo. Em relação às características demográficas, clínicas e laboratoriais no recrutamento, notamos que apenas a ferritina estava mais elevada (média e desvio padrão de  $454,4 \pm 309,7$  versus  $91,9 \pm 6$  ng/mL;  $p=0,005$ ) nos pacientes mais graves (PIM2  $\geq 6\%$ ). Pacientes com disfunção cardíaca pelo ecocardiograma no D1 tiveram maior tempo de internação hospitalar ( $p = 0,047$ ), de UTIP ( $p = 0,020$ ), VM total ( $p = 0,011$ ), escore de inotrópico máximo ( $p = 0,001$ ), PIM2 ( $p < 0,001$ ) e menor tempo livre de VM ( $p = 0,020$ ). Pacientes com ferritina elevada no D0 também tiveram menor tempo livre de ventilação ( $p = 0,046$ ), maior escore de inotrópico máximo ( $p = 0,009$ ) e PIM2 ( $p < 0,001$ ). O PIM2 também diferenciou os pacientes mais graves com menor tempo livre de VM ( $p= 0,012$ ) e maior escore de inotrópico máximo ( $p = 0,033$ ). Os 2 pacientes que morreram durante o estudo possuíam disfunção cardíaca pelo ecocardiograma, ferritina e PIM2 elevados.

**Conclusão:** Dentre os marcadores analisados, a disfunção cardíaca pelo ecocardiograma (FE  $< 55\%$  e FEnc  $< 28\%$ ), a ferritina ( $\geq 300$  ng/ml) e o (PIM2  $\geq 6\%$ ) obtiveram o melhor desempenho como marcadores de gravidade em pacientes pediátricos com sepse.

**Palavras-chave:** Sepse, choque séptico, marcadores de gravidade, ecocardiograma, desfecho, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.

---

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Sepsis is a systemic condition of intense inflammation, caused by an infectious agent that serves as the "trigger" of the entire process. Finding tools that allow the healthcare professional to anticipate or accompany an adverse outcome is important in the setting of the Pediatric Intensive Care Unit (PICU). Because of this, several sepsis markers have been studied. The objective of this study is to evaluate the progress and performance of pediatric sepsis markers and their relation with severity.

**Methods:** A prospective cohort study of patients admitted to the PICU of a university hospital from March to December 2014. We included all patients with suspected sepsis who had between 28 days and 18 years, and were requiring mechanical ventilation for more than 48 hours and cardiovascular support by vasoactive drugs. We collected serum levels of C-reactive protein (CRP), ferritin, leukocyte count, triglycerides (TGC), total cholesterol, LDL cholesterol (LDL), growth hormone (GH) and Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) on the first day (D0), 24 hours (D1) and 72 hours (D3) after recruitment. The Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2) was obtained on the first day of admission in the PICU. Patients underwent transthoracic echocardiography to determine the ejection fraction (EF) and shortening fraction (FENC) of the left ventricle on D1 and D3. The outcome measures were length of hospitalization, PICU stay; duration of mechanical ventilation (MV) and ventilator-free hours; duration of use of inotropic and maximum score of inotropic agents; PIM2 and mortality. A value of  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results:** During the study period there were 337 hospitalizations. A total of 20 patients completed the study protocol. In terms of demographic, clinical and laboratory characteristics in recruitment, we noted that only ferritin was higher (mean and standard deviation,  $454.4 \pm 309.7$  versus  $91.9 \pm 6$  ng / ml,  $p = 0.005$ ) in severe patients ( $PIM2 \geq 6\%$ ). Patients with cardiac dysfunction by echocardiography in D1 had higher hospital stay ( $p = 0.047$ ), PICU stay ( $p = 0.020$ ), duration of mechanical ventilation ( $p = 0.011$ ), maximum inotropic score ( $p = 0.001$ ), PIM2 ( $p < 0.001$ ) and lower ventilator-free hours ( $p = 0.020$ ). Patients with elevated ferritin levels in D0 had also less ventilator-free hours ( $p = 0.046$ ), higher maximum inotropic score ( $p = 0.009$ ) and PIM2 ( $p < 0.001$ ). The PIM2 differentiated the most severely ill patients by less ventilator-free hours ( $p = 0.012$ ) and higher maximum inotropic score ( $p = 0.033$ ). The 2 patients who died during the study had cardiac dysfunction by echocardiography, hyperferritinemia and elevated PIM2.

**Conclusion:** Among the analyzed markers, cardiac dysfunction by echocardiogram (ejection fraction  $< 55\%$  and FENC  $< 28\%$ ), ferritin ( $\geq 300$  ng / ml) and ( $PIM2 \geq 6\%$ ) had the best performance as markers of severity in pediatric patients with sepsis.

**Key words:** Sepsis, septic shock, severity markers, echocardiography, outcome, Pediatric Intensive Care Unit.

---



---

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### CAPÍTULO II

<b>Figura 1.</b> Etiologia da SHF.....	27
<b>Figura 2.</b> Hemofagocitose de macrófagos.....	29
<b>Figura 3.</b> Tratamento convencional da SHF.....	35

### CAPÍTULO III

<b>Gráfico 1.</b> Representação gráfica da média e desvios-padrão dos resultados do Ecocardiograma (FE e FEnc) no D1 e D3.....	58
<b>Gráfico 2.</b> Representação gráfica da média e desvios padrão do GH no D0, D1 e D3 na amostra estudada.....	60
<b>Gráfico 3.</b> Representação gráfica da média e desvios padrão do Colesterol total (Col total), LDL e TGC no D0, D1 e D3.....	61
<b>Gráfico 4.</b> Representação da mediana e IIQ da Ferritina, e médias e desvios-padrão da PCR e Contagem de leucócitos no recrutamento, primeiro e terceiro dia do estudo.....	62
<b>Gráfico 5.</b> Representação gráfica da percentagem das disfunções orgânicas, extratificadas pela gravidade ( $PIM2 \geq 6\%$ ), no período do estudo. ....	64

---

---

## LISTA DE TABELAS

### CAPÍTULO II

<b>Tabela 1.</b> Exames iniciais de investigação na SHF. ....	32
<b>Tabela 2.</b> Critérios diagnósticos da SHF.....	34
<b>Tabela 3.</b> Esquema de tratamento proposto para SHF.....	37

### CAPÍTULO III

<b>Tabela 1.</b> Características gerais da amostra no recrutamento.....	57
<b>Tabela 2.</b> Resultado do Ecocardiograma (Eco Car) FE e FEnc no primeiro (D1) e terceiro dia (D3) do estudo .....	58
<b>Tabela 3.</b> Disfunção cardíaca pelo Ecocardiograma no primeiro dia (D1) pós-recrutamento e desfechos .....	59
<b>Tabela 4.</b> GH no recrutamento e no primeiro e terceiro dia do estudo .....	60
<b>Tabela 5.</b> Colesterol total, LDL e TGC no D0, D1 e D3 .....	61
<b>Tabela 6.</b> Ferritina, PCR e Contagem de leucócitos no D0, D1 e D3 .....	63
<b>Tabela 7.</b> Hiperferritinemia no recrutamento e desfechos .....	63
<b>Tabela 8.</b> PIM2 no primeiro dia de internação na UTIP e desfechos .....	65

---

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ACTH</b>	<i>Adrenocorticotropic hormone</i> ou Hormônio Adrenocorticotrófico
<b>ECR</b>	Ensaio Clínico Randomizado
<b>EV</b>	Endovenoso
<b>FE</b>	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
<b>FEnc</b>	Fração de Encurtamento
<b>GH</b>	<i>Growth Hormone</i> ou Hormônio do Crescimento
<b>IGF-1</b>	<i>Insulin-like Growth Factor 1</i>
<b>IIQ</b>	Intervalo Interquartil
<b>IL-1</b>	Interleucina 1
<b>LDL</b>	Lipoproteína de baixa densidade
<b>NK</b>	<i>Natural Killer</i>
<b>PCR</b>	Proteína C Reativa
<b>PF</b>	Plasmaferese
<b>PIM2</b>	Índice Pediátrico de Mortalidade 2
<b>PRES</b>	Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível
<b>rIGF-1</b>	Fator de crescimento semelhante à insulina recombinante
<b>SAM</b>	Síndrome da Ativação dos Macrófagos
<b>SDMO</b>	Síndrome de Disfunção Múltipla de Órgãos
<b>SDRA</b>	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
<b>SHF</b>	Síndrome Hemofagocítica
<b>SIRS</b>	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>

---

---

**TGC** Triglicerídeos

**UTIP** Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

**VM** Ventilação Mecânica

---

## SUMÁRIO

<b>CAPITULO I</b> .....	<b>15</b>
1.1 INTRODUÇÃO .....	14
1.2 JUSTIFICATIVA .....	17
1.3 OBJETIVOS.....	18
1.3.1 Objetivo geral.....	18
1.3.2 Objetivos específicos .....	18
1.4 REFERÊNCIAS.....	19
<b>CAPITULO II</b> .....	<b>21</b>
2.1 ARTIGO DE REVISÃO .....	22
<b>CAPITULO III</b> .....	<b>49</b>
3.1 ARTIGO ORIGINAL .....	50
<b>CAPITULO IV</b> .....	<b>73</b>
4.1 CONCLUSÕES.....	74
<b>APÊNDICE</b> .....	<b>75</b>
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	76

---

---

## **APRESENTAÇÃO DOS CAPÍTULOS**

### **CAPÍTULO I**

Composto de uma introdução, descreve sobre o tema do estudo e sobre a importância dos marcadores de gravidade na sepse, em seguida a justificativa e os objetivos do estudo.

### **CAPITULO II**

Apresenta um artigo de Revisão Narrativa intitulado: “Síndrome Hemofagocítica em Pediatria” aceito para publicação no PROTIPED (Programa de Atualização em Terapia Intensiva Pediátrica).

### **CAPÍTULO III**

Apresenta o artigo original intitulado: “Desempenho de marcadores de sepse pediátrica e sua relação com a gravidade”.

### **CAPITULO IV**

Descreve as conclusões principais dos estudos.

---

---

## **CAPITULO I**

### **INTRODUÇÃO, JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS**

---

## 1.1 INTRODUÇÃO

Na doença crítica pediátrica, a homeostase está seriamente ameaçada. O organismo reage a este desafio, montando uma resposta complexa ao estresse: inicialmente dando prioridade à fonte de energia para órgãos vitais; após aumentando a capacidade do organismo na luta contra micróbios invasores; e por último, estimulando o retorno à homeostase. Achar ferramentas que possibilitem para o profissional da área da saúde antecipar ou acompanhar uma evolução desfavorável, em qualquer doença, é de suma importância no ambiente da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP).

O exemplo clássico disso ocorre nas infecções bacterianas. Essas infecções são as maiores causas de morte dentro da UTIP. O seu diagnóstico é muitas vezes desafiador, visto que o quadro clínico das infecções causadas por diferentes agentes pode ser muito semelhante. Outras doenças que também possuem estados inflamatórios como pancreatite, trauma e vasculites, podem mimetizar um quadro de infecção bacteriana. O tratamento inadequado de condições não bacterianas com antibióticos além de inefetivo, é caro, indutor de resistência e de reações tóxicas e alérgicas<sup>1</sup>. Por conta disso, diversos marcadores biológicos são estudados nas infecções bacterianas, na sepse e no choque séptico. Dentre eles destacam-se a Proteína C Reativa (PCR), a Ferritina, a contagem de leucócitos, o perfil lipídico e os marcadores neuroendócrinos como o *Insulin-like Growth Factor 1* (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina ou IGF-1) e o *Growth Hormone* ou Hormônio de Crescimento (GH)<sup>1-7</sup>.

Dentre os biomarcadores, a ferritina ocupa importante espaço. Ela é uma proteína que regula o estoque e a homeostase do ferro no organismo. A hiperferritinemia é frequentemente encontrada em pacientes críticos como um marcador de resposta inflamatória, e é associada a gravidade em algumas doenças. A chance de óbito em um paciente com ferritina acima 3000 ng/mL chega a ser 3 vezes maior. A Hiperferritinemia está associada com condições inflamatórias como sepse, Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos (SDMO), Síndrome da Ativação

---



dos Macrófagos e Síndrome Hemofagocítica (SHF)<sup>7</sup>. A intensa inflamação que ocorre na SHF e no choque séptico é muito semelhante<sup>8</sup>. Manifestações clínicas e característica patofisiológicas destas 2 entidades estão algumas vezes sobrepostas, sendo difícil a sua diferenciação na UTIP. Alguns autores questionam se elas não seriam diferentes fenótipos do mesmo processo inflamatório<sup>8</sup>.

A sepse é uma condição sistêmica, de intensa inflamação, desencadeada por um agente infeccioso que serve como o “gatilho” de todo processo. A resposta do hospedeiro à infecção envolve uma complexa interação entre os sistemas imune, autonômico e neuroendócrino. Diversos hormônios estão envolvidos, como a vasopressina, o cortisol, a insulina e a leptina. O sistema imune também sinaliza a invasão de microrganismos modificando as vias de transmissão do nervo vago, provocando ativação do endotélio, de citocinas e de mediadores neuroinflamatórios. Essas alterações hormonais, que decorrem da cascata inflamatória endógena e também, provocada diretamente pelos microrganismos, vão levar à queda dos níveis de vasopressina, à diminuição de resposta ao Hormônio Adrenocorticotrópico (ACTH), à resistência insulínica e à hiperglicemia. Um dos mais importantes benefícios da utilização de biomarcadores na sepse é o enorme potencial de servir para estimar a gravidade da doença e o risco de morte nesta doença de alta morbi-mortalidade<sup>9</sup>.

Na sepse pediátrica, a disfunção miocárdica é uma das principais causas de deterioração clínica do paciente. Diferentemente do que acontece nos pacientes adultos, que possuem choque com vasodilatação e respondem bem a vasopressores, no choque pediátrico normalmente há boa resposta a inotrópicos e vasodilatadores, sugerindo que a disfunção miocárdica tenha papel mais importante neste grupo de pacientes<sup>10</sup>. A disfunção miocárdica pode estar presente em até 50% dos casos de sepse grave ou de choque séptico, ocasionando disfunção ventricular sistólica ou diastólica, e contribuindo para o agravamento do choque e para o aumento da mortalidade<sup>11</sup>.

Os mecanismos fisiopatológicos que ocasionam esta disfunção miocárdica ainda não são totalmente compreendidos, mas acredita-se que tenham relação com a hipoperfusão e a morte da célula miocárdica, além da lesão ocasionada por substâncias tóxicas liberadas na corrente sanguínea durante o choque<sup>12</sup>. Isso ocasiona uma diminuição da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FE) e uma

---

dilatação ventricular, que costumam ser reversíveis na maioria dos casos<sup>13</sup>. Por outro lado, há evidências que também existam lesões e alterações cardíacas estruturais. Uma prova disso são estudos que associam elevados níveis de troponina I, na sepse grave e no choque séptico, à mortalidade<sup>14-15</sup>. Associado a isso, um estudo em pacientes pediátricos demonstrou sequelas cardíacas definitivas em 6% de pacientes que sobreviveram após episódio de choque séptico com uso de drogas vasoativas<sup>12</sup>.

Recomenda-se a utilização do ecocardiograma no manejo do choque séptico. Através dele, realizam-se medidas que auxiliam na ressuscitação volumétrica e na escolha da melhor droga vasoativa<sup>16-17</sup>. Além disso, baixos valores de FE estão relacionados a alterações de biomarcadores de função endotelial e de inflamação<sup>18</sup>. Sendo assim, especula-se que o ecocardiograma também possa servir como um marcador de evolução e de gravidade em pacientes pediátricos com choque séptico. Em estudo prospectivo observacional com 66 pacientes adultos, Prabhu e colaboradores demonstraram que a baixa FE esteve relacionada com mortalidade em pacientes com choque séptico<sup>19</sup>. Diferentemente, em revisão sistemática, Berrios e colaboradores definiram que na sepse de pacientes adultos, a baixa FE não foi um preditor sensível ou específico de mortalidade<sup>20</sup>. Ambos trabalhos concluem que novos estudos devem ser desenvolvidos na área. No ambiente da UTIP, um estudo mostrou uma relação entre choque séptico com baixa FE e valores alterados de Troponina I, mas sem modificar a mortalidade ou tempo de ventilação mecânica<sup>11</sup>. Por tudo que foi explanado acima, em pediatria, acreditamos que existam lacunas a serem preenchidas, e por isso realizamos este trabalho.

Este trabalho foi desenvolvido a partir de uma coorte alinhada ao Ensaio Clínico Randomizado (ECR) intitulado “Ensaio clínico randomizado e controlado (Fase II) sobre o uso do fator de crescimento semelhante à insulina recombinante (rIGF-1) em doença crítica pediátrica” que se encontra em andamento, do qual foram utilizados apenas dados do grupo controle.

---

## 1.2 JUSTIFICATIVA

Existem poucos estudos que avaliam a evolução e o desempenho dos marcadores de gravidade na sepse pediátrica e no choque séptico, condições com elevada mortalidade no nosso meio. O tratamento em ambos os casos é agressivo e não é isento de efeitos colaterais graves. A escolha da terapia mais apropriada é fundamental para a cura da doença, mas também para minimizar estes efeitos deletérios, além de evitar gastos desnecessários com recursos de saúde. Justificamos a realização deste estudo para avaliar o desempenho dos marcadores de sepse pediátrica e sua relação com gravidade de doença, em especial o papel do ecocardiograma e da ferritina. O melhor conhecimento destes marcadores pode contribuir para a correta tomada de decisões pelo médico intensivista pediátrico em pacientes que estão em elevado risco de óbito.

---

### 1.3 OBJETIVOS

#### 1.3.1 Objetivo geral

Avaliar o desempenho de marcadores inflamatórios de sepse, fatores metabólicos e neuroendócrinos, assim como a função cardíaca em pacientes com sepse e estadia prolongada em UTIP.

#### 1.3.2 Objetivos específicos

Pretendemos relacionar as diversas medidas dos marcadores de sepse com desfechos de gravidade como: tempo de internação hospitalar e na UTIP; duração da ventilação mecânica (VM) e horas livres de VM; duração do uso de inotrópicos e escore máximo de inotrópicos; valor do *Pediatric Index of Mortality 2* (PIM2) e mortalidade.

---

#### 1.4 REFERÊNCIAS

1. Simon L, Gauvin F, Amre DK et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;15;39(2):206-17.
  2. Van den Berghe G. The neuroendocrine response to stress is a dynamic process. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001;15(4):405-19.
  3. Teng Chung T, Hinds CJ. Treatment with GH and IGF-1 in critical illness. *Crit Care Clin*. 2006; 22(1):29-40.
  4. Vila Pérez D, Jordan I, Esteban E et al. Prognostic factors in pediatric sepsis study, from the Spanish Society of Pediatric Intensive Care. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(2):152-7.
  5. Van Leeuwen HJ, Heezius EC, Dallinga GM et al. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2003; 31(5):1359-66.
  6. Garcia PC, Longhi F, Branco RG et al. Ferritin levels in children with severe sepsis and septic shock. *Acta Paediatr*. 2007; 96(12):1829-31.
  7. Demirkol D, Yildizdas D, Bayrakci B, et al: Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: what is the treatment? *Critical Care* 2012;16:R52.
  8. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118 (15): 4041-52.
  9. Gheorghiu V, Barbu AE, Gheorghiu ML et al. Endocrine dysfunction in sepsis: a beneficial or deleterious host response? *Germes*. 2015; 5(1):17-25.
  10. Raj S, Killinger JS, Gonzalez JA et al. Myocardial dysfunction in pediatric septic shock. *J Pediatr*. 2014; 164(1):72-77.
  11. Smeding L, Plötz FB, Groeneveld AB et al. Structural changes of the heart during severe sepsis or septic shock. *Shock*. 2012; 37(5):449-56.
  12. Knoester H, Sol JJ, Ramsodit P et al. Cardiac function in pediatric septic shock survivors. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008; 162(12):1164-8.
  13. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med*. 1984; 100(4):483-90.
-

14. Ammann P, Fehr T, Minder EI et al. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2001; 27(6):965-9.
  15. Fenton KE, Sable CA, Bell MJ et al. Increases in serum levels of troponin I are associated with cardiac dysfunction and disease severity in pediatric patients with septic shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2004; 5(6):533-8.
  16. Deep A, Goonasekera CD, Wang Y et al. Evolution of haemodynamics and outcome of fluid-refractory septic shock in children. *Intensive Care Med.* 2013; 39(9):1602-9.
  17. Ranjit S, Kissoon N. Bedside echocardiography is useful in assessing children with fluid and inotrope resistant septic shock. *Indian J Crit Care Med.* 2013 ; 17(4):224-30.
  18. Furian T, Aguiar C, Prado K et al. Ventricular dysfunction and dilation in severe sepsis and septic shock: relation to endothelial function and mortality. *J Crit Care.* 2012; 27(3):319.e9-15.
  19. Prabhu MM, Yalakala SK, Shetty R et al. Prognosis of left ventricular systolic dysfunction in septic shock patients. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9(3):OC05-8.
  20. Sevilla Berrios RA, O'Horo JC, Velagapudi V et al. Correlation of left ventricular systolic dysfunction determined by low ejection fraction and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2014; 29(4):495-9.
-