

Vanessa Soares Lanzotti^{1,2}, Pedro Póvoa^{3,4},
Márcio Soares¹, José Roberto Lapa e Silva²,
Arnaldo Prata Barbosa^{1,2}, Jorge Ibrain Figueira
Salluh¹

Uso de biomarcadores na sepse pediátrica: revisão de literatura

Use of biomarkers in pediatric sepsis: literature review

1. Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
2. Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
3. NOVA Medical School, Universidade Nova de Lisboa - Lisboa, Portugal.
4. Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental - Lisboa, Portugal.

RESUMO

A despeito dos avanços nos últimos anos, a sepse ainda é uma das principais causas de internação e mortalidade em lactentes e crianças. A presença de biomarcadores na resposta a um insulto infeccioso resulta em seu uso na triagem, no diagnóstico, no prognóstico (estratificação de risco), na monitorização da resposta terapêutica e no uso racional de antibióticos (duração adequada, por exemplo). Os estudos sobre

biomarcadores na sepse em crianças são ainda relativamente escassos. Esta revisão aborda o uso de biomarcadores na sepse em pacientes pediátricos, com ênfase em proteína C-reativa, procalcitonina, interleucinas 6, 8 e 18, gelatinase dos neutrófilos humanos e proadrenomedulina, que podem ser úteis na abordagem da sepse pediátrica.

Descritores: Sepse; Biomarcadores; Criança; Unidades de terapia intensiva pediátrica

INTRODUÇÃO

A sepse é uma das principais causas de internação em unidades de terapia intensiva pediátrica.^(1,2) Na última década, uma série de iniciativas objetivaram não apenas uma melhor compreensão e clareza dos conceitos de sepse,^(3,4) mas também a redução da sua morbimortalidade, por meio de diagnóstico e instituição de antibioticoterapia mais precocemente, e de diretrizes específicas para o tratamento da sepse pediátrica.⁽⁵⁾ A despeito destas medidas e da menor mortalidade da sepse em crianças, quando comparada aos pacientes adultos, o impacto da sepse na faixa etária pediátrica permanece elevado.⁽⁴⁾ Segundo a Organização Mundial Saúde (OMS), a sepse permanece como uma das mais importantes causas de morte em lactentes e crianças em países desenvolvidos e em desenvolvimento.⁽⁴⁾

Em reconhecimento a esta complexidade da sepse e das inadequadas conceituações clínicas, foi desenvolvida e proposta, no consenso de sepse publicado em 2003, uma abordagem conceitual diferente, baseada em um sistema análogo ao do estadiamento oncológico TNM: o conceito PIRO, acrônimo de *Predisposição, Insulto, Resposta e Disfunção Orgânica*.⁽⁶⁾ O estadiamento da sepse nestes quatro domínios possibilitaria a estratificação de seu tratamento por meio da individualização do mesmo em cada domínio.⁽⁷⁾ Atualmente, sabe-se que a resposta do hospedeiro é variável e individual, e que envolve o aumento de biomarcadores e biomedadores que participam da resposta inflamatória ao insulto infeccioso. A resposta específica de qualquer paciente depende do foco da infecção, do patógeno causador da infecção e do hospedeiro (predisposição genética e doenças coexistentes), com diferentes respostas a níveis local, regional e sistêmico.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 14 de julho de 2016
Aceito em 9 de agosto de 2016

Autor correspondente:

Jorge Ibrain Figueira Salluh
Rua Diniz Cordeiro, 30
CEP: 22281-100 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil
E-mail: jorgesalluh@gmail.com

Editor responsável: Jefferson Pedro Piva

DOI: 10.5935/0103-507X.20160080

A sabida presença destes biomarcadores na resposta a um insulto infeccioso levanta a possibilidade de seu uso, de acordo com potenciais utilizações clínicas, que incluem: triagem, diagnóstico, prognóstico (estratificação de risco), monitorização da resposta terapêutica e uso racional de antibióticos (duração adequada, por exemplo) (Figura 1).

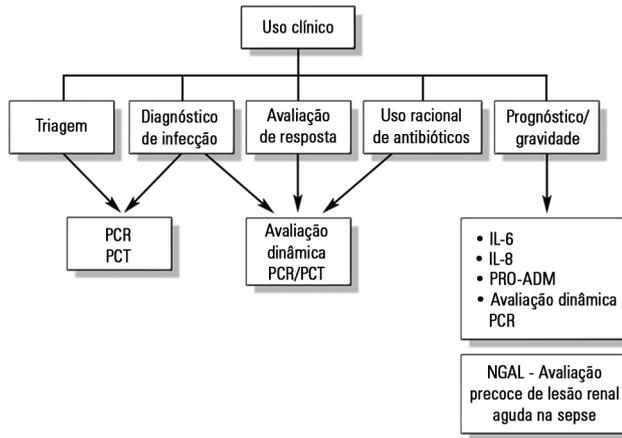


Figura 1 - Biomarcadores na sepse pediátrica. PCR - proteína C-reativa; PCT - procalcitonina; IL-6 - interleucina 6; IL-8 - interleucina 8; NGAL - gelatinase dos neutrófilos humanos.

O biomarcador^(8,9) pode ser definido como uma característica passível de ser medida objetivamente e avaliada como indicador de processos biológicos normais, processos patológicos e/ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica.

As evidências do uso de biomarcadores vêm sendo estudadas e confirmam que seu uso deve ser criterioso, devendo-se compreender sua indicação, utilização e aplicabilidade, associada à avaliação clínica.^(10,11) Este artigo de revisão examina o uso de biomarcadores na sepse em pacientes pediátricos. Foi feita uma revisão de literatura buscando-se os unitermos *biomarkers AND children AND pediatric AND sepsis* na base de dados MEDLINE/PubMed (<http://www.pubmed.gov>) até o dia 1º de maio de 2016, sem limites de língua. Foram encontradas 274 publicações, incluindo artigos originais e de revisão.

O uso dos biomarcadores com finalidades de triagem e diagnóstico vem sendo estudado há mais tempo. Atualmente já há biomarcadores que identificam precocemente distúrbios com pior prognóstico, com uma melhor correlação com a gravidade clínica, sendo promissor seu uso como estratificadores de risco e de prognóstico. Os estudos na faixa etária pediátrica, no entanto, ainda são escassos, se compararmos com os já realizados em adultos e até mesmo na população neonatal. Alguns biomarcadores (Quadro 1) vêm sendo mais estudados nesta faixa etária e serão aqui abordados.

Proteína C-reativa

A proteína C-reativa (PCR), um dos biomarcadores utilizados há mais tempo na sepse pediátrica, é uma proteína de fase aguda, inespecífica, que aumenta 4 - 6 horas após um gatilho inflamatório (infeccioso ou não) e tem um tempo de duplicação de 8 horas, com picos de 36 a 50 horas. Apresenta meia-vida de 19 horas. Seus níveis caem rapidamente com a resolução da inflamação, e geralmente encontra-se elevada em infecções bacterianas invasivas.⁽¹²⁾

Em relação ao seu uso como biomarcador diagnóstico, quando considerado em dosagem única, sua sensibilidade e especificidade são limitadas para diferenciação entre infecção bacteriana grave e infecção benigna ou não bacteriana, na emergência pediátrica, por exemplo. Em uma revisão sistemática sobre a acurácia diagnóstica da PCR para detecção de infecção bacteriana em crianças não hospitalizadas com febre, a sensibilidade e a especificidade estimadas foram, respectivamente, de 77% e 79%.⁽¹³⁾ No entanto, seu valor preditivo aumenta com a dosagem seriada, que pode ser útil, desta forma, no manejo terapêutico. As dosagens seriadas com níveis de PCR mantidos elevados ou crescentes após 48 horas de antibioticoterapia sugerem falha de tratamento.⁽¹²⁾

Estudos em neonatos e lactentes jovens apontam que aumentos menores de 10mg/L em valores de PCR coletados em intervalos de 24 horas são úteis na exclusão do diagnóstico de infecção e/ou sepse suspeita,^(12,14) possibilitando a descontinuação de antibioticoterapia em pacientes selecionados e evitando o uso desnecessário de antibiótico por período mais prolongado.

Estudo recente em pacientes neonatais sépticos, demonstrou que o uso seriado da PCR nas primeiras 48 horas de antibioticoterapia podem ajudar a prever se o agente etiológico causador é sensível ao esquema antibiótico utilizado, sendo, portanto, bom preditor da adequação da terapêutica antibiótica empírica. A queda da PCR neste período identificou se o organismo era sensível com sensibilidade de 89% e especificidade de 80%.⁽¹⁵⁾

Devido à sua limitada especificidade, o uso combinado da PCR com outros biomarcadores vem sendo testado.⁽¹³⁾ Estudos em crianças com neutropenia febril incluíram a avaliação da PCR como preditor de sepse grave nestes pacientes. Quando combinado com outro biomarcador, como a interleucina 8 (IL-8), seus níveis aumentados parecem ser um bom preditor diagnóstico nas primeiras 24 horas.⁽¹⁶⁾ Quando comparado, no entanto, isoladamente, com outros biomarcadores (como a interleucina 6 - IL-6 e procalcitonina - PCT) nestes pacientes com câncer e neutropenia febril, sua acurácia para diagnóstico de infecção bacteriana grave (sepse/sepse grave) é inferior.⁽¹⁷⁾

Quadro 1 - Principais biomarcadores na sepse pediátrica

Biomarcador	Por que usar?	Limitações
PCR	Facilmente disponível e com baixo custo Picos 36 - 50 horas após gatilho inflamatório Uso seriado para avaliação de resposta terapêutica Sem alterações em situações de imunossupressão, disfunção renal e uso de corticosteroides	Sensibilidade e especificidade variáveis para detecção de infecção bacteriana (mais baixas quando em dosagem única) Baixa acurácia
PCT	Picos 24 - 36 horas após gatilho inflamatório Mais específica para infecção bacteriana	Sensibilidade e especificidade variáveis Níveis séricos alterados em casos de disfunção renal Faltam estudos multicêntricos e de prognóstico e estratificação de risco Custo mais elevado
IL-6 e IL-8	Acurácia aumentada quando combinada com outros biomarcadores Boa correlação com gravidade Uso promissor em pacientes pediátricos com câncer e neutropenia febril	Poucos estudos na população pediátrica
Adrenomedulina (proADM)	Correlação com gravidade e potencial uso como estratificador de risco Promissor marcador de diagnóstico de infecção em pacientes neutropênicos febris	Estudos ainda escassos na população pediátrica Ainda não disponível para uso na prática clínica
NGAL	Promissor biomarcador de lesão renal aguda (disfunção orgânica) Aumento precoce em casos de insuficiência renal aguda (48 horas antes do aumento da creatinina) Introdução precoce de medidas de proteção renal	Falta validação em pacientes pediátricos com choque séptico (baixa especificidade como preditor de lesão renal) Pouco disponível para uso na prática clínica

PCR - proteína C-reativa; PCT - procalcitonina; IL-6 - interleucina 6; IL-8 - interleucina 8; NGAL - gelatinase dos neutrófilos humanos.

Estudos em adultos criticamente enfermos, sobretudo em pacientes com pneumonia comunitária grave, têm demonstrado que o acompanhamento dos valores seriados da PCR e sua variação durante os primeiros 5 a 7 dias de evolução clínica em resposta a antibioticoterapia, tem melhor valor como preditor prognóstico do que o uso apenas de seus valores absolutos.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Considerando-se que a dosagem de PCR já é utilizada de forma abrangente na prática clínica há muitos anos, com acesso fácil, de baixo custo e disponível na maioria das unidades de saúde, ela se reafirma como importante biomarcador de resposta ao tratamento antibiótico, quando analisado de forma dinâmica, merecendo uma avaliação semelhante em pacientes pediátricos, algo que já vem sendo reportado, ainda que de forma preliminar.⁽²¹⁾

É importante lembrar que, por não ser um biomarcador específico para distinção de infecção *versus* inflamação, ou para distinguir agentes infecciosos específicos, seu uso, como nos demais biomarcadores, deve estar sempre associado à avaliação clínica do paciente na beira do leito, utilizando-se também de critérios clínicos para tomada de decisões. Seu uso associado também a outros biomarcadores, quando disponíveis, como a PCT, a IL-6 e a IL-8, também é promissor para aumentar sua especificidade em diagnóstico de infecções^(16,17) e, portanto, para avaliar mudanças de condutas terapêuticas, como a troca de antibioticoterapia.

No entanto, apesar de sua baixa especificidade, a PCR tem outras características peculiares que trazem vantagens em seu uso em pacientes criticamente enfermos, entre

elas:⁽²²⁾ parece ser pouco afetada pelo uso de corticosteroides sistêmicos se a causa da elevação for infecciosa, suas concentrações não são alteradas por imunossupressão (como, por exemplo, em pacientes adultos criticamente enfermos com sepse e neutropenia) e, ainda, não é influenciada por disfunção renal e nem pelas técnicas dialíticas, como ocorre em outros biomarcadores, como a PCT.^(22,23)

Assim, mesmo sendo um biomarcador inflamatório dos mais conhecidos há muitas décadas, o uso da PCR de forma dinâmica e criteriosa, associada com critérios clínicos e/ou outros biomarcadores, tem grande valor e merece ser considerado de modo sistemático na avaliação do tratamento da sepse (Quadro 2).

Procalcitonina

A PCT, precursor do hormônio calcitonina, é secretada em pacientes saudáveis pelas células C neuroendócrinas da tireoide, com níveis séricos mínimos nessas situações. Porém, durante uma infecção sistêmica, ela é secretada por vários outros tecidos, com aumento considerável do nível sérico. Por este motivo, vem sendo considerada um biomarcador confiável para diferenciar a sepse de uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) não infecciosa. A PCT pode ser útil na determinação do uso ou não de antibiótico,⁽²⁴⁾ já que, durante uma infecção viral, é atenuada pelo interferon gama (IFN- γ), estando relacionada a infecções bacterianas. Valores menores que 0,5ng/mL seriam sugestivos de inflamação sem etiologia infecciosa e maiores que 2,0ng/mL sugestivos de sepse, considerando-se

Quadro 2 - Principais publicações do uso da proteína C-reativa em infecção/sepse pediátrica

Autores	Tipo de publicação	Principais resultados	Conclusão
McWilliam et al. ⁽¹²⁾	Revisão narrativa	Dosagem única de PCR não é sensível ou específica o suficiente para identificar infecção bacteriana grave PCR aumentada sugere infecção bacteriana grave e requer maior investigação	Uso seriado de PCR é útil na avaliação de resposta ao tratamento antimicrobiano Valores de PCR que falham em cair ou continuam a subir após 48 horas de antibiótico sugerem falha de tratamento
Sanders et al. ⁽¹³⁾	Revisão sistêmica	Acurácia diagnóstica da PCR para infecção bacteriana em crianças não hospitalizadas com febre - sensibilidade 77% e especificidade 79% Aumento do valor preditivo com dosagem seriada	PCR é útil (de forma moderada e independente) no diagnóstico e exclusão de infecção bacteriana grave Sensibilidade moderada (77%) significa que PCR não pode ser usada para excluir todas as infecções bacterianas Dosagem seriada é mais útil
Santolaya et al. ⁽¹⁶⁾	Coorte prospectivo	447 episódios de neutropenia febril de alto risco - 17% com diagnóstico de sepse grave Combinação de 3 fatores (idade > 12 anos, PCR > 90mg/L e IL-8 > 300pg/mL) na admissão e/ou 24 horas após identificou risco para sepse grave (RR 6,7)	Validação de modelo de predição de risco para sepse grave em pacientes com neutropenia febril de alto risco nas primeiras 24 horas de admissão Proposta de incorporação deste modelo na avaliação inicial do paciente e manejo mais seletivo de crianças com risco para sepse grave
Kitanovski et al. ⁽¹⁷⁾	Coorte prospectivo - 47 crianças	18 de 90 episódios de neutropenia febril foram classificados como bacteremia/sepse Nos dias 1 e 2, a PCR e outros biomarcadores tiveram baixa à moderada acurácia diagnóstica para sepse e não houve diferença significativa entre os biomarcadores Na sepse grave a acurácia diagnóstica da PCR foi menor que a da IL-6 e PCT	Na admissão e 24 horas após, a acurácia diagnóstica da PCR sozinha para sepse grave em crianças com neutropenia febril foi mais baixa que as da PCT e IL-6
Lanziotti et al. ⁽²¹⁾	Coorte prospectivo (resultados preliminares) - 57 crianças	Dos 57 pacientes, 50 classificados de acordo com um padrão de resposta da PCR na primeira semana de antibioticoterapia na sepse pediátrica A mortalidade na UTI pediátrica foi significativamente diferente de acordo com o padrão de resposta da PCR. Pacientes com queda de PCR tiveram mortalidade menor que aqueles que não tiveram queda na PCR	Avaliação sequencial da PCR (razão da PCR) é útil na identificação precoce dos pacientes com prognóstico ruim Avaliação da resposta da PCR nos primeiros 7 dias de tratamento antibiótico pode ser útil no reconhecimento de uma evolução clínica individual, influenciando na tomada de decisão na beira do leito

PCR - proteína C-reativa; IL-8 - interleucina-8; RR - risco relativo; IL-6 - interleucina-6; PCT - procalcitonina; UTI - unidade de terapia intensiva.

as máximas sensibilidade e especificidade.⁽²⁵⁾ No entanto, outros estudos, em adultos, publicados anteriormente,⁽²⁶⁾ utilizam valores discrepantes destes, considerando provável infecção bacteriana e necessidade de antibioticoterapia valores de PCT acima de 0,25 a 0,5ng/mL. É importante lembrar que tais valores também têm variado com a evolução dos métodos de detecção da PCT.

A elevação dos níveis de PCT ocorre, geralmente, de forma mais precoce que a PCR, com picos em torno de 24 - 36 horas. Alguns estudos em pacientes pediátricos criticamente enfermos^(27,28) demonstraram que sua acurácia na detecção de infecção bacteriana é melhor, sobretudo quando comparada com a PCR; no entanto sua sensibilidade e especificidade variam.

Metanálise publicada em 2014 sobre o uso da PCT na avaliação de lactentes febris (7 estudos; 2.317 pacientes), como teste diagnóstico de infecções bacterianas graves, demonstrou que valores séricos menores que 0,3ng/dL podem ser úteis para excluir infecções graves, como teste adicional à avaliação clínica, permanecendo esta como fator fundamental para a determinação da conduta terapêutica nestes pacientes.⁽²⁹⁾

Sabe-se que o julgamento clínico ainda permanece como a ferramenta mais valiosa para definirmos o início de antibiótico em um paciente, no entanto, ao longo do curso da doença, ele se torna mais inespecífico e, por vezes, tardio para tomadas de decisões em relação ao tratamento antimicrobiano.⁽²³⁾ Neste contexto, o uso de biomarcadores tem importante papel, e o uso da PCT tem sido largamente estudada neste aspecto. Diversos estudos têm demonstrado que o uso seriado da PCT pode ser um bom indicador de quando suspender o antibiótico com segurança em pacientes pediátricos com sepse.^(28,30) Desta forma, seu uso pode ser vantajoso para redução do tempo de tratamento antimicrobiano, podendo contribuir para a redução de resistência bacteriana aos antibióticos, assim como efeitos adversos destes medicamentos, como a nefro e ototoxicidade. Em pacientes adultos, os estudos sobre o uso da PCT para orientar a suspensão de antibioticoterapia são mais numerosos, mas, mesmo nesta população, há limitações nestes estudos,⁽²³⁾ como a heterogeneidade nos protocolos de uso da PCT, elevada taxa de pacientes excluídos, elevado tempo de antibiótico nos pacientes dos grupos controles e falta de mais informações relacionadas a prognósticos, como tempo de internação e mortalidade.

Estudos envolvendo a dosagem sérica de PCT na admissão do paciente e sua dosagem seriada ao longo da internação têm sido realizados para correlacionar este biomarcador com gravidade de doença, falência múltipla de órgãos e mortalidade, sendo considerada um possível marcador de prognóstico.^(27,28,30,31,32)

Em um coorte em hospital terciário americano, com 78 crianças com critérios para sepse e choque séptico, e 12 crianças graves sem sepse, a PCT persistentemente elevada em crianças com sepse bacteriana estava relacionada com desfecho ruim.⁽³¹⁾ Em outro estudo prospectivo observacional em uma unidade de terapia intensiva pediátrica em São Paulo envolvendo 689 pacientes⁽³³⁾ admitidos em 2 anos, sendo 59 crianças com critérios de sepse e 65 de choque séptico, os níveis plasmáticos de PCT à admissão permitiram a diferenciação entre sepse e choque séptico. Tais resultados sugerem validade do uso da PCT no diagnóstico auxiliar de quadros sépticos em crianças e sua utilidade como indicador de gravidade dos pacientes, podendo ser útil, por exemplo, na indicação de internação de pacientes na unidade de terapia intensiva pediátrica ou não.

Uma coorte publicada em 2015 com 82 crianças com diagnóstico de meningite demonstrou que os níveis séricos de PCT estão relacionados com a gravidade do paciente com meningite bacteriana, e que a queda da PCT em resposta ao tratamento foi um bom preditor de prognóstico favorável.⁽³⁴⁾ No mesmo ano, foi publicada metanálise que demonstrou que a PCT tem elevada acurácia na diferenciação das meningites bacteriana e viral em crianças, com sensibilidade de 96% e especificidade de 89%.⁽³⁵⁾

Outra metanálise publicada em 2015 envolvendo o uso da PCT para diagnóstico de infecção em pacientes pediátricos, agora para pielonefrite aguda, demonstrou que valores de PCT maiores ou iguais a 1,0ng/mL apresentavam melhor desempenho diagnóstico (91% de especificidade) quando comparados a um valor maior ou igual a 0,5ng/mL (76% de especificidade e 86% de sensibilidade).⁽³⁶⁾

O uso da PCT como preditor de sepse e bacteremia em crianças com câncer e neutropenia febril também vem sendo feito, e sua acurácia em alguns estudos é melhor que a da PCR. Os valores de PCT parecem não ser alterados pelo uso de quimioterapia e corticosteroides, sendo seu uso encorajado, nos últimos anos, para estratificação destes pacientes oncológicos com neutropenia febril.^(22,37,38)

Estudos ainda escassos vêm sendo realizados sobre o uso da PCT em situações em que é importante diferenciar um quadro de SRIS e sepse, como em pós-operatório de cirurgias cardíacas,^(39,40) nos quais o uso de antibióticos pode potencializar a nefrotoxicidade em pacientes

submetidos à circulação extracorpórea intraoperatória. O uso da PCT em grandes queimados também vêm sendo verificado, mas, nesta população de crianças queimadas, sua utilização como preditor de infecção ou mortalidade ainda é limitada.^(41,42)

Há poucas evidências do uso da PCT como preditora de prognóstico em crianças, mas recente coorte prospectiva monocêntrica de 62 crianças com diagnóstico de SRIS e sepse demonstrou que valores maiores de PCT foram encontrados em pacientes com escore *Pediatric Logistic Organ Dysfunction* (PELOD) maiores ou iguais a 12, quando comparadas aos pacientes com PELOD abaixo de 12, nos primeiros 5 dias de admissão. Este estudo demonstrou que os níveis de PCT estavam relacionados à gravidade e à disfunção orgânica em pacientes com sepse, sem demonstrar relação, no entanto, com a mortalidade.⁽⁴³⁾

O uso da PCT na estratificação de risco e na predição de prognóstico e/ou mortalidade vem sendo cada vez mais avaliado, mas ainda faltam estudos mais robustos em pacientes pediátricos. Os estudos existentes são, em sua maioria, de único centro e incluem um número pequeno de pacientes. Os níveis de evidência existentes até o momento (Quadro 3) ainda não nos permitem colocar a PCT como biomarcador a ser utilizado de rotina na prática clínica, como estratificador de risco e preditor de prognóstico, ou até mesmo para guiar tempo de antibioterapia e tomadas de decisão na beira do leito. É fundamental a realização de estudos com maior número de pacientes, multicêntricos, preferencialmente, em regiões distintas do mundo. É importante lembrar que o custo da PCT é ainda relativamente elevado, sendo o *Kryptor* o único método disponível para sua dosagem, o qual não está disponível em muitas unidades de saúde, sobretudo em países em desenvolvimento.

Interleucina 6

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que também vem sendo estudada há muitos anos em adultos como um biomarcador no diagnóstico de sepse, porém foram realizados poucos estudos em pacientes pediátricos. Seus níveis séricos estão mais elevados em crianças com diagnóstico de sepse quando comparados a pacientes apenas com inflamação sistêmica não infecciosa,^(43,44) sendo sua acurácia diagnóstica aumentada quando combinada com outros marcadores diagnósticos, como a PCR, por exemplo.⁽⁴³⁾ Além disso, o aumento da IL-6 está associado a casos de maior gravidade dentre as crianças com sepse,⁽⁴⁵⁾ sendo seu uso na prática clínica um bom preditor de sepse grave.

Quadro 3 - Principais publicações do uso da procalcitonina em infecção/sepse pediátrica

Autores	Tipo de publicação	Métodos e principais resultados	Conclusão
Rey et al. ⁽²⁷⁾	Coorte prospectivo observacional	359 pacientes-dia incluídos no estudo Avaliação de uso de PCT, PCR e contagem de leucócitos para classificação de: ausência de infecção, SRIS, infecção localizada, sepse, sepse grave e choque séptico Área sobre a curva ROC para diagnóstico e sepse foi 0,532 para contagem de leucócitos, 0,75 para PCR e 0,912 para PCT	PCT é um melhor marcador diagnóstico para sepse em pacientes criticamente enfermos do que a PCR PCT e PCR podem ser úteis como ferramenta clínica para estratificação de gravidade de pacientes com SRIS
Fioretto et al. ⁽²⁸⁾	Coorte prospectivo	87 pacientes (46 pacientes com diagnóstico de sepse e 41 pacientes com diagnóstico de choque séptico) Dosagem de PCT e PCR na admissão e 12 horas após	PCT foi melhor que PCR para diagnóstico de sepse e choque séptico, principalmente na admissão e está relacionada à gravidade de doença
England et al. ⁽²⁹⁾	Revisão sistemática	7 estudos com 2.317 pacientes Avaliação do uso de PCT no diagnóstico e infecção bacteriana grave em lactentes jovens (≤ 3 meses de vida) 5 dos 7 estudos utilizaram mesmo valor de <i>cut-off</i> (0,3ng/mL) RR para diagnóstico de infecção bacteriana grave com PCT aumentada foi de 3,97 RR para diagnóstico de infecção bacteriana grave utilizando-se predição clínica foi de 30,6 (pacientes sem tratamento antibiótico) e 8,75 (pacientes em uso de antibiótico)	Valores de PCT < 0,3ng/mL podem ser úteis na exclusão de infecção bacteriana grave, como teste adicional à predição clínica, permanecendo esta como fator fundamental para a orientação da conduta terapêutica nestes pacientes
Arkader et al. ⁽³⁰⁾	Coorte prospectivo observacional	Cinéticas de PCT e PCR estudadas em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com <i>bypass</i> cardiopulmonar (Grupo 1- SRIS) e em pacientes com sepse bacteriana confirmada (Grupo 2) A área sob a curva ROC foi de 0,99 para PCT e 0,54 para PCR	PCT foi capaz de diferenciar pacientes com SRIS e sepse e a PCR não Concentrações de PCT variaram de acordo com a evolução da sepse
Han et al. ⁽³¹⁾	Coorte prospectivo	87 pacientes com sepse e choque séptico 12 pacientes criticamente enfermos sem critérios para sepse Valores de PCT mostraram-se elevados em pacientes com sepse bacteriana nos dias 1 e 3 de admissão na UTI pediátrica Valores de PCT persistentemente elevados foram encontrados em pacientes com sepse bacteriana que apresentaram persistente falência de múltiplos órgãos e naqueles que morreram; mas não em pacientes com sepse não bacteriana (fúngica, viral ou sepse com cultura negativa)	PCT encontra-se persistentemente elevada em crianças com sepse bacteriana e prognóstico ruim
Hu et al. ⁽³⁴⁾	Coorte prospectivo	Investigação da relação entre NS de PCT e prognóstico em crianças com meningite bacteriana 82 pacientes incluídos Paciente com meningite bacteriana apresentaram maiores NS de PCT do que aqueles com meningite viral NS PCT foram significativamente mais elevados em pacientes com sepse grave e choque séptico do que em pacientes com sepse não grave e sem sepse Observou-se queda dos NS de PCT em pacientes com boa resposta ao tratamento antibiótico NS PCT foram significativamente maiores em pacientes que morreram em relação aos sobreviventes	NS PCT está relacionado com gravidade de doença em crianças com meningite bacteriana Uma queda de PCT após tratamento pode significar prognóstico favorável
Henry et al. ⁽³⁵⁾	Revisão sistemática	8 estudos foram incluídos (616 pacientes) NS PCT apresentou elevada acurácia na diferenciação da etiologia diagnóstica da meningite em crianças com sensibilidade de 96% e especificidade de 89% Em 6 estudos, a PCT foi superior à PCR em acurácia	NS PCT tem elevada acurácia para diferenciação de meningite bacteriana e viral em crianças
Hatzistilianou et al. ⁽³⁷⁾	Coorte prospectivo	Avaliação dos valores de PCT, PCR, TNF- α , IL-1b, IL-8 e TNF-receptor II no diagnóstico rápido e precoce de infecção em pacientes com leucemia linfóide aguda e neutropenia febril e na distinção de infecção bacteriana e viral NS dos biomarcadores foram coletados na admissão e nos 7 dias consecutivos NS de PCT foram significativamente diferentes entre episódios bacterianos e não bacterianos, com sensibilidade de 94% e especificidade de 96,5%	NS sequenciais de PCT podem ser úteis na predição de sepse grave em pacientes com leucemia linfóide aguda e neutropenia febril
Zurek et al. ⁽⁴³⁾	Coorte prospectivo	62 pacientes (0-19 anos) com SRIS ou sepse foram incluídos Gravidade medida por meio do uso do PELOD NS PCT foram dosados de dia 1 a dia 5 da admissão e valores significativamente mais elevados de PCT foram encontrados em pacientes com PELOD > 12 quando comparados àqueles com PELOD < 12	NS de PCT de dia 1 a dia 5 de admissão na UTI pediátrica estão relacionados a gravidade e disfunção multiorgânica em crianças com SRIS/sepse

PCT - procalcitonina; PCR - proteína C-reativa; SRIS - síndrome da resposta inflamatória sistêmica; RR - risco relativo; NS - nível sérico; TNF- α - fator de necrose tumoral alfa; IL-1b - interleucina 1 beta; IL-8 - interleucina 8; e TNF-receptor II - fator de necrose tumoral receptor II; PELOD: *Pediatric Logistic Organ Dysfunction score*.

A IL-6 também vem sendo estudada em crianças com diagnóstico de câncer e neutropenia febril, apresentando-se como um marcador diagnóstico de bacteremia e sepse clínica de elevada acurácia nestes pacientes.^(16,17)

Seu uso, no entanto, ainda é limitado na prática clínica, não apenas pela pouca disponibilidade e pelo alto custo, mas também pela falta de estudos mais robustos, que justifiquem seu uso sobretudo na população pediátrica.

Interleucina 8

A IL-8 é uma citocina pró-inflamatória que pode prever a sobrevivência em crianças criticamente enfermas. Responsável pela quimiotaxia e pela ativação de neutrófilos, pode ser usada como biomarcador de estratificação de risco. Em estudo de expressão genômica em pacientes pediátricos com choque séptico,⁽⁴⁶⁾ o aumento da IL-8 foi observado em crianças com choque séptico que não sobreviveram comparadas às sobreviventes, tomando como base dados de mortalidade em 28 dias. O mesmo autor publicou⁽⁴⁷⁾ estudo que demonstrou que níveis séricos de IL-8 menores ou iguais a 220pg/mL (dosada nas primeiras 24 horas de admissão) podem prever a sobrevivência de uma criança com choque séptico com 95% de probabilidade. Desta forma, a IL-8 poderia ser utilizada para excluir pacientes de baixo risco de estudos clínicos de intervenção.

A IL-8 também parece ser um potencial estratificador de risco em pacientes pediátricos oncológicos com neutropenia febril. Estudo prospectivo de coorte realizado recentemente demonstrou que níveis séricos baixos de IL-8 prediziam baixo risco de bacteremia, com sensibilidade de 90% e valor preditivo negativo de 98%. Mais estudos são necessários para confirmar estes dados.⁽⁴⁸⁾ Da mesma forma, níveis de IL-8 maiores que 300pg/mL associados a aumento de PCR e idade maior que 12 anos foram relacionados a maior risco de gravidade em pacientes pediátricos com câncer e neutropenia febril.⁽⁴⁹⁾

É importante ressaltar que estudo em pacientes adultos demonstrou que a IL-8 nesta população, por outro lado, não parece ser um bom biomarcador de estratificação, mostrando que a realização de estudos que considerem a faixa etária é fundamental.⁽⁵⁰⁾

Interleucina 18

A interleucina-18 (IL-18) é uma citocina pró-inflamatória produzida pelos macrófagos ativados, que participa da indução da imunidade celular. Níveis elevados de IL-18 são encontrados em doenças de origem inflamatória como, por exemplo, artrite reumatoide, infecções neonatais e sepse.⁽⁵¹⁻⁵³⁾ Estudos na população adulta têm mostrado

que concentrações elevadas de IL-18 estão associadas com prognóstico ruim em pacientes sépticos.⁽⁵³⁾ Apesar de ser um potencial biomarcador diagnóstico e de estratificação de risco, pouquíssimos estudos foram publicados, sobretudo na população pediátrica, sendo necessário o desenvolvimento de mais estudos neste campo.

As interleucinas citadas apresentam grande variabilidade de concentrações e ainda não são utilizadas de maneira rotineira na maioria das unidades de terapia intensiva adulta e pediátrica, sendo seu uso praticamente restrito a pesquisa. A realização de mais estudos, sobretudo multicêntricos, sobre seu uso como biomarcadores na sepse pediátrica é fundamental para melhor compreensão de sua utilidade e a possibilidade de seu emprego na prática clínica. As IL-6 e IL-8 parecem ser promissoras, sobretudo na estratificação de pacientes pediátricos com neutropenia febril, potencialmente mais graves que pacientes previamente hígidos com infecções bacterianas graves.

Gelatinase dos neutrófilos humanos

A gelatinase dos neutrófilos humanos (NGAL - *Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) é um promissor biomarcador de lesão renal aguda. A NGAL urinária foi validada como biomarcador precoce de lesão renal aguda. Em estudo de coorte prospectivo⁽⁵⁴⁾ envolvendo 140 crianças (1 mês a 21 anos de idade), no qual a insuficiência renal aguda foi graduada pelo pRIFLE (*Pediatric modified Risk Injury, Failure, Loss, End stage Kidney Disease*), as concentrações de NGAL urinária aumentaram com a piora do pRIFLE na lesão renal aguda 2 dias antes do aumento do nível sérico de creatinina. Este estudo traz uma nova possibilidade para o diagnóstico precoce e a prevenção da lesão renal aguda em pacientes pediátricos gravemente enfermos.⁽⁵⁵⁾

Por outro lado, a NGAL sérica ainda não foi validada como um biomarcador de lesão renal aguda em pacientes pediátricos com choque séptico. Wheeler et al. demonstraram que a NGAL sérica tem elevada sensibilidade, porém é inespecífica como preditor de lesão renal aguda nestes pacientes, sendo necessários mais estudos.⁽⁵⁶⁾

Estudo de coorte observacional realizado com crianças criticamente enfermas demonstrou ainda que a NGAL urinária não é alterada pela sepse, ratificando seu papel como preditor de lesão renal aguda. Em pacientes com sepse, no entanto, a NGAL sérica sozinha não é capaz de diferenciar pacientes com lesão renal aguda daqueles sem.⁽⁵⁷⁾

Na população adulta, porém, estudo recente em pacientes com sepse mostrou que a NGAL plasmática parece

ter elevada sensibilidade como preditor diagnóstico de lesão renal aguda.⁽⁵⁸⁾

Como promissores biomarcadores precoces de lesão renal aguda, a NGAL urinária (já validada como preditor precoce de lesão renal aguda) e a NGAL sérica (ainda considerada inespecífica nesta predição) poderiam, na prática clínica, determinar a introdução mais precoce de medidas protetoras renais, como a substituição de antibióticos nefrotóxicos, a instituição de restrição hídrica e até mesmo de hemodiálise ou hemofiltração, contribuindo com melhores prognósticos nos pacientes criticamente enfermos com sepse e disfunção renal. Os estudos sobre seu uso nestes pacientes são ainda escassos, e há a necessidade de realizar estudos mais robustos.

Adrenomedulina (proadrenomedulina)

Biomarcador inovador, a adrenomedulina (ADM) é um peptídeo produzido por diversos tecidos durante um estresse fisiológico e apresenta atividade anti-inflamatória, antimicrobiana e vasorreguladora. Apesar de promissor, é rapidamente metabolizado na circulação, sendo, dessa forma, de difícil dosagem. Assim, seu precursor proadrenomedulina (proADM ou o similar *midregional-proADM* - MR-proADM), por ser mais estável e mais fácil de medir, vem se tornando um biomarcador mais interessante. O aumento da ADM na sepse estaria explicado por dois mecanismos: (1) por ser um peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, tem sua síntese aumentada durante infecções graves; e (2) as endotoxinas bacterianas e as citocinas proinflamatórias levam a um aumento da expressão gênica da ADM em vários tecidos.⁽⁵⁹⁾ Além disso, um metabolismo renal diminuído pode ser parcialmente responsável pelo aumento dos níveis séricos de proADM em infecções.^(59,60) Estudo observacional realizado em 95 pacientes pediátricos com sepse demonstrou que os níveis séricos de MR-proADM em pacientes sépticos em uso de ventilação mecânica e inotrópicos eram significativamente maiores, existindo correlação deste biomarcador com gravidade e potencial uso como estratificador de risco e prognóstico, tendo maior valor preditivo positivo para prognóstico (mortalidade intra-hospitalar) do que a PCT e a PCR.⁽⁶¹⁾

Recentemente, foi verificado o uso da ADM como novo marcador de infecção em pacientes oncológicos com quadros de neutropenia febril. O nível sérico da ADM encontrava-se aumentado em pacientes neutropênicos febris com infecção microbiologicamente documentada quando comparado aos seus valores em pacientes com infecção clínica apenas ou febre de origem indeterminada. No entanto, quando comparada à PCR e à PCT como preditor

de gravidade, a última demonstrou maior correlação que os outros dois biomarcadores.⁽⁶²⁾ Em adultos, a ADM vem sendo mais amplamente estudada, não apenas na sepse, mas em infecções específicas, como a pneumonia comunitária grave.^(63,64)

Novos estudos são necessários em crianças para avaliar o desempenho da ADM como biomarcador na sepse e em infecções de modo geral, de modo a estabelecer de forma mais clara seu papel não apenas como marcador diagnóstico, mas também como estratificador de risco e prognóstico na prática clínica.

Papel dos biomarcadores na estratificação de risco da sepse pediátrica

O uso de biomarcadores na estratificação de risco de pacientes pediátricos com sepse é promissor, porém desafiador. Não há, até o momento, um biomarcador isolado capaz de predizer com completa certeza um desfecho específico para cada paciente. Levando em consideração a complexidade da resposta imune de cada hospedeiro e a diversidade genética populacional, é bastante improvável que um biomarcador sozinho venha a ter a capacidade de identificar e estratificar todos os pacientes pediátricos com sepse.

Uma estratégia de estratificação de risco envolvendo múltiplos biomarcadores pode ser necessária. Modelos de múltiplos biomarcadores já vêm sendo utilizados em adultos; Wong et al. publicaram um modelo de multibiomarcadores para estratificação de risco do choque séptico pediátrico, o PERSEVERE (*PEdiatRiC SEpsis biomarker Risk model*). Doze biomarcadores foram previamente escolhidos e dosados em 220 crianças nos Estados Unidos, nas primeiras 24 horas de admissão.⁽⁶⁵⁾ A partir daí, um modelo de risco para estimar a mortalidade em crianças com choque séptico utilizando cinco biomarcadores (*C-C chemokine ligand 3* - CCL3; *IL- 8*; *heat shock protein 70 kDa 1B* - HSPA1B; *granzyme B* - GZMB e *matrix metalloproteinase 8* - MMP8) foi criado e validado com potenciais aplicações para estratificação e seleção de pacientes para ensaios clínicos (para excluir e incluir pacientes com baixos e altos risco de morte, respectivamente), tomadas de decisão individual e esforços de melhoria de qualidade no tratamento do choque séptico.⁽⁶⁶⁾ A validação deste modelo PERSEVERE foi feita por um coorte multicêntrico realizado em diferentes unidades de terapia intensiva pediátrica nos Estados Unidos, selecionando-se 182 crianças com choque séptico. Estes pacientes tiveram estes cinco biomarcadores testados nas primeiras 24 horas de apresentação clínica do choque, e a acurácia do modelo de

múltiplos biomarcadores para risco de mortalidade em 28 dias foi testada nestes pacientes, por meio de testes estatísticos. A mortalidade no coorte estudado foi de 13,3%, compatível com os percentuais descritos na literatura de mortalidade em sepse pediátrica, e a sensibilidade e a especificidade do PERSEVERE para predição de mortalidade foram, respectivamente, de 83% e 75%, com valor preditivo positivo de 34%, porém com um valor preditivo negativo de 97%.⁽⁶⁶⁾ Este estudo demonstrou a possibilidade de prever o desfecho nestes pacientes pediátricos por meio do uso de biomarcadores, comprovando o valor prognóstico dos mesmos. No entanto ainda é incerto se sua utilização seria capaz de orientar tratamentos e efetivamente modificar o desfecho de pacientes pediátricos com choque séptico.

Recentemente, estudo demonstrou que o uso de um painel de biomarcadores formado pela angiopoietina-1, angiopoietina-2 e bicarbonato era melhor preditor de gravidade em pacientes pediátricos sépticos do que seu uso isolado.⁽⁶⁷⁾

O uso concomitante de múltiplos biomarcadores para a estratificação de risco no paciente pediátrico com sepse

é promissor na melhor estratificação de gravidade destes pacientes e estimativa de mortalidade, como também uma melhor seleção de pacientes para inclusão em ensaios clínicos, facilitando a realização de mais estudos nesta faixa etária de pacientes, ainda escassos nesta área.

CONCLUSÃO

O uso de biomarcadores na sepse pediátrica é promissor, ainda que sua utilização deva estar sempre correlacionada à clínica. O uso combinado de biomarcadores, neste contexto, pode aumentar a sensibilidade e a especificidade de diagnóstico e do prognóstico na sepse, quando comparado ao uso de um único biomarcador. Biomarcadores, como a proteína C-reativa e a procalcitonina, têm demonstrado papel importante na prática clínica - a proteína C-reativa em especial para a avaliação da resposta ao tratamento antibiótico, quando avaliada de forma dinâmica. A procalcitonina pode orientar a introdução ou a suspensão de antibióticos em pacientes com infecção clínica grave, porém deve-se considerar suas limitações, como falsos-negativos, dosagem sérica influenciada por disfunção renal e estudos clínicos com ampla exclusão de pacientes.

ABSTRACT

Despite advances in recent years, sepsis is still a leading cause of hospitalization and mortality in infants and children. The presence of biomarkers during the response to an infectious insult makes it possible to use such biomarkers in screening, diagnosis, prognosis (risk stratification), monitoring of therapeutic response, and rational use of antibiotics (for example, the determination of adequate treatment length). Studies of

biomarkers in sepsis in children are still relatively scarce. This review addresses the use of biomarkers in sepsis in pediatric patients with emphasis on C-reactive protein, procalcitonin, interleukins 6, 8, and 18, human neutrophil gelatinase, and proadrenomedullin. Assessment of these biomarkers may be useful in the management of pediatric sepsis.

Keywords: Sepsis; Biomarkers; Child; Intensive care units, pediatric

REFERÊNCIAS

- Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, Singhi SC, Erickson S, Roy JA, Bush JL, Nadkarni VM, Thomas NJ; Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(10):1147-57. Erratum in *Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study.* [*Am J Respir Crit Care Med.* 2016]
- Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, Hall M, Simon HK, Hebbard KB. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(9):828-38.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1):2-8. Review.
- Kissoon N, Carcillo JA, Espinosa V, Argent A, Devictor D, Madden M, Singhi S, van der Voort E, Latour J; Global Sepsis Initiative Vanguard Center Contributors. World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: Global Sepsis Initiative. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(5):494-503.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):165-228.

6. Opal SM. Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(3 Suppl):S55-60.
7. Rabello LS, Rosolem MM, Leal JV, Soares M, Lisboa T, Salluh JI. Entendendo o conceito PIRO: da teoria à prática clínica - Parte 1. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009;21(4):425-31.
8. Marshall JC, Reinhart K; International Sepsis Forum. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37(7):2290-8. Review.
9. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95.
10. Salluh JI, Bozza PT. Biomarkers of sepsis: lost in translation? *Crit Care Med*. 2008;36(7):2192-4.
11. Kaplan JM, Wong HR. Biomarker discovery and development in pediatric critical care medicine. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(2):165-73.
12. McWilliam S, Riordan A. How to use: C-reactive protein. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2010;95(2):55-8.
13. Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, Coulthard M, Doust J. Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever. *J Pediatr*. 2008;153(4):570-4.
14. Hengst JM. The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. *Adv Neonatal Care*. 2003;3(1):3-13. Review.
15. Patil S, Dutta S, Attri SV, Ray P, Kumar P. Serial C reactive protein values predict sensitivity of organisms to empirical antibiotics in neonates: a nested case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016 Apr 29. [Epub ahead of print].
16. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Venegas M, O'Ryan M, et al. Prospective validation of a risk prediction model for severe sepsis in children with cancer and high-risk febrile neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(12):1318-23.
17. Kitanovski L, Jazbec J, Hojker S, Derganc M. Diagnostic accuracy of lipopolysaccharide-binding protein for predicting bacteremia/clinical sepsis in children with febrile neutropenia: comparison with interleukin-6, procalcitonin, and C-reactive protein. *Support Care Cancer*. 2014;22(1):269-77.
18. Póvoa P, Salluh JI. Use of biomarkers in sepsis: many questions, few answers. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(1):1-2.
19. Póvoa P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH; Portuguese Community-Acquired Sepsis Study Group SACIUCl. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Crit Care*. 2011;15(4):R169.
20. Coelho LM, Salluh JI, Soares M, Bozza FA, Verdeal JC, Castro-Faria-Neto HC, et al. Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *Crit Care*. 2012;16(2):R53.
21. Lanzotti VS, Póvoa P, Pulcheri L, Meirelles PZ, Guimarães G, Mendes AS, et al. C-reactive protein ratio response patterns in pediatric sepsis: a cohort study - preliminary results. *Intensive Care Med Exp*. 2015;3(Suppl 1):A787.
22. Salluh JI, Lisboa T. C-reactive protein in community-acquired sepsis: you can teach new tricks to an old dog. *Crit Care*. 2011;15(5):186.
23. Salluh JI, Nobre V, Póvoa P. Using procalcitonin to guide antimicrobial duration in sepsis: asking the same questions will not bring different answers. *Crit Care*. 2014;18(3):142.
24. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):426-35.
25. Pierce R, Bigham MT, Giuliano JS Jr. Use of procalcitonin for the prediction and treatment of acute bacterial infection in children. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(3):292-8. Review.
26. Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(5):575-87.
27. Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martinez P, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2007;33(3):477-84.
28. Fioretto JR, Martin JG, Kurokawa CS, Carpi MF, Bonatto RC, de Moraes MA, et al. Comparison between procalcitonin and C-reactive protein for early diagnosis of children with sepsis and septic shock. *Inflamm Res*. 2010;59(8):581-6.
29. England JT, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Use of serum procalcitonin in evaluation of febrile infants: a meta-analysis of 2317 patients. *J Emerg Med*. 2014;47(6):682-8.
30. Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Júnior RR, Carcillo JA, Leone C, et al. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child*. 2006;91(2):117-20.
31. Han YY, Doughty LA, Kofos D, Sasser H, Carcillo JA. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4(1):21-5.
32. Li Z, Wang H, Liu J, Chen B, Li G. Serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and procalcitonin can reflect sepsis severity and predict prognosis: a prospective cohort study. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:641039.
33. Fioretto JR, Borin FC, Bonatto RC, Ricchetti SM, Kurokawa CS, de Moraes M, et al. Procalcitonin in children with sepsis and septic shock. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(4):323-8.
34. Hu R, Gong Y, Wang Y. Relationship of serum procalcitonin levels to severity and prognosis in pediatric bacterial meningitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015;54(12):1141-4.
35. Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Vikse J, Tomaszewski KA, Walocha JA. Procalcitonin as a serum biomarker for differentiation of bacterial meningitis from viral meningitis in children: evidence from a meta-analysis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(8):749-64.
36. Zhang H, Yang J, Lin L, Huo B, Dai H, He Y. Diagnostic value of serum procalcitonin for acute pyelonephritis in infants and children with urinary tract infections: an updated meta-analysis. *World J Urol*. 2016;34(3):431-41.
37. Hatzistilianou M, Rekliti A, Athanassiadou F, Catriu D. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in neutropenic febrile children with acute lymphoblastic leukemia. *Inflamm Res*. 2010;59(5):339-47.
38. Reyna-Figueroa J, Lagunas-Martínez A, Martínez Matsumoto P, Madrid-Marina V. [Procalcitonin as a diagnostic biomarker of sepsis in children with cancer, fever and neutropenia: literature review]. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(1):46-52. Spanish.
39. Arkader R, Troster EJ, Abellan DM, Lopes MR, Júnior RR, Carcillo JA, et al. Procalcitonin and C-reactive protein kinetics in postoperative pediatric cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18(2):160-5.
40. McMaster P, Park DY, Shann F, Cochrane A, Morris K, Gray J, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein and immature-to-total neutrophil ratio as markers of infection after cardiopulmonary bypass in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(2):217-21.
41. Mann EA, Wood GL, Wade CE. Use of procalcitonin for the detection of sepsis in the critically ill burn patient: a systematic review of the literature. *Burns*. 2011;37(4): 549-58.
42. Rosanova MT, Tramonti N, Taicz M, Martiren S, Basílico H, Signorelli C, et al. Assessment of C-reactive protein and procalcitonin levels to predict infection and mortality in burn children. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(1):36-41.
43. Zurek J, Vavrina M. Procalcitonin biomarker kinetics to predict multiorgan dysfunction syndrome in children with sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Iran J Pediatr*. 2015;25(1):e324.
44. Huang SY, Tang RB, Chen SJ, Chung RL. Serum interleukin-6 level as a diagnostic test in children with sepsis. *J Chin Med Assoc*. 2003;66(9):523-7.

45. Pavare J, Grope I, Kalnins I, Gardovska D. High-mobility group box-1 protein, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in children with community acquired infections and bacteraemia: a prospective study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:28.
46. Wong HR, Shanley TP, Sakthivel B, Cvijanovich N, Lin R, Allen GL, Thomas NJ, Doctor A, Kalyanaraman M, Tofil NM, Penfil S, Monaco M, Tagavilla MA, Odoms K, Dunsmore K, Barnes M, Aronow BJ; Genomics of Pediatric SIRS/Septic Shock Investigators. Genome-level expression profiles in pediatric septic shock indicate a role for altered zinc homeostasis in poor outcome. *Physiol Genomics.* 2007;30(2):146-55.
47. Wong HR, Cvijanovich N, Wheeler DS, Bigham MT, Monaco M, Odoms K, et al. Interleukin-8 as a stratification tool for interventional trials involving pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(3):276-82.
48. Cost CR, Stegner MM, Leonard D, Leavey P. IL-8 predicts pediatric oncology patients with febrile neutropenia at low risk for bacteremia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35(3):206-11.
49. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Venegas M, O'Ryan M, et al. Prospective validation of a risk prediction model for severe sepsis in children with cancer and high-risk febrile neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(12):1318-23.
50. Calfee CS, Thompson BT, Parsons PE, Ware LB, Matthay MA, Wong HR. Plasma interleukin-8 is not an effective risk stratification tool for adults with vasopressor-dependent septic shock. *Crit Care Med.* 2010;38(6):1436-41.
51. Grobmyer SR, Lin E, Lowry SF, Rivadeneira DE, Potter S, Barie PS, et al. Elevation of IL-18 in human sepsis. *J Clin Immunol.* 2000;20(3):212-5.
52. Cusumano V, Midiri A, Cusumano VV, Bellantoni A, De Sossi G, Teti G, et al. Interleukin-18 is an essential element in host resistance to experimental group B streptococcal disease in neonates. *Infect Immun.* 2004;72(1):295-300.
53. Tschöke SK, Oberholzer A, Moldawer LL. Interleukin-18: a novel prognostic cytokine in bacteria-induced sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34(4):1225-33.
54. Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2007;11(4):R84.
55. Ronco C. N-GAL: diagnosing AKI as soon as possible. *Crit Care.* 2007;11(6):173.
56. Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, Harmon K, Monaco M, Cvijanovich N, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med.* 2008;36(4):1297-303.
57. Di Nardo M, Ficarella A, Ricci Z, Luciano R, Stoppa F, Picardo S, et al. Impact of severe sepsis on serum and urinary biomarkers of acute kidney injury in critically ill children: an observational study. *Blood Purif.* 2013;35(1-3):172-6.
58. Kim H, Hur M, Cruz DN, Moon HW, Yun YM. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in critically ill patients with suspected sepsis. *Clin Biochem.* 2013;46(15):1414-8.
59. Linscheid P, Seboek D, Zulewski H, Keller U, Müller B. Autocrine/paracrine role of inflammation-mediated calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin expression in human adipose tissue. *Endocrinology.* 2005;146(6):2699-708.
60. Hirata Y, Mitaka C, Sato K, Nagura T, Tsonuda Y, Amaha K, et al. Increased circulating adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide in sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(4):1449-53.
61. Jordan I, Corniero P, Balaguer M, Ortiz J, Vila D, Velasco J, et al. Adrenomedullin is a useful biomarker for the prognosis of critically ill septic children. *Biomark Med.* 2014;8(9):1065-72.
62. Demirkaya M, Tugcu D, Akcay A, Aydogan G, Akıcı F, Salcioglu Z, et al. Adrenomedullin--A new marker in febrile neutropenia: comparison with CRP and procalcitonin. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015;32(7):482-9.
63. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Müller C, Bingisser R, Harbarth S, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Crit Care.* 2006;10(3):R96.
64. Rabello LS, Pitrowsky MT, Soares M, Póvoa P, Salluh JI. Novel biomarkers in severe community-acquired pneumonia. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2011;23(4):499-506.
65. Wong HR, Salisbury S, Xiao Q, Cvijanovich NZ, Hall M, Allen GL, et al. The pediatric sepsis biomarker risk model. *Crit Care.* 2012;16(5):R174.
66. Wong HR, Weiss SL, Giuliano JS Jr, Wainwright MS, Cvijanovich NZ, Thomas NJ, et al. Testing the prognostic accuracy of the updated pediatric sepsis biomarker risk model. *PLoS One.* 2014;9(1):e86242.
67. Wang K, Bhandari V, Giuliano JS Jr, O'Hern CS, Shattuck MD, Kirby M. Angiopoietin-1, angiopoietin-2 and bicarbonate as diagnostic biomarkers in children with severe sepsis. *PLoS One.* 2014;9(9):e108461.