

Antonius Hocky Pudjiadi¹, Fatimah Saidah¹,
Fatima Safira Alatas¹

Correlação entre níveis de sindecano 1, escore PELOD-2 e mortalidade em sepse pediátrica

Correlation between syndecan-1 level and PELOD-2 score and mortality in pediatric sepsis

1. Department of Child Health, Cipto Mangunkusumo Hospital, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia - Jakarta, Indonésia.

RESUMO

Objetivo: Analisar a correlação entre a lesão do glicocálix medida pelo nível sérico de sindecano 1 e as disfunções de órgãos avaliadas com o escore PELOD-2, assim como avaliar sua associação com a mortalidade em sepse pediátrica.

Métodos: Realizou-se um estudo prospectivo observacional em um hospital terciário público. Sessenta e oito pacientes pediátricos, com diagnóstico de sepse segundo os critérios da *International Pediatric Sepsis Consensus Conference*, foram consecutivamente recrutados. Nos dias 1 e 5, realizaram-se dosagens dos níveis séricos de sindecano 1 e avaliação dos componentes do escore PELOD-2. Os pacientes foram seguidos por até 28 dias após o diagnóstico de sepse.

Resultados: Em geral, o nível de sindecano 1 estava aumentado em todos os participantes, com nível significativamente mais elevado nos pacientes em choque ($p = 0,01$). O nível de sindecano 1 no dia 1 teve correlação positiva com o escore

PELOD-2 no dia 1 e coeficiente de correlação de 0,35 ($p = 0,003$). Nos primeiros 5 dias após o diagnóstico de sepse, as alterações nos níveis de sindecano 1 tiveram correlação positiva com modificações no escore PELOD-2, com coeficiente de correlação de 0,499 ($p < 0,001$). Com utilização de um ponto de corte dos níveis de sindecano 1 no dia 1 ≥ 430 ng/mL, a disfunção de órgãos (escore PELOD-2 ≥ 8) pôde ser predita com área sob a curva de 74,3%, sensibilidade de 78,6% e especificidade de 68,5% ($p = 0,001$).

Conclusão: O nível de sindecano 1 no dia 1 teve correlação com o escore PELOD-2 no dia 1, porém não se associou com a mortalidade aos 28 dias. A disfunção de órgãos (PELOD-2 ≥ 8) pôde ser predita pelo nível de sindecano 1 nas primeiras 24 horas de sepse, sugerindo seu significativo envolvimento na fisiopatologia da disfunção de órgãos associada à sepse.

Descritores: Glicocálix; Mortalidade; Escores de disfunção orgânica; Sepse; Sindecana-1; Criança

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 4 de março de 2021

Aceito em 14 de agosto de 2021

Autor correspondente:

Antonius Hocky Pudjiadi
Department of Child Health
Cipto Mangunkusumo Hospital
Faculty of Medicine, Universitas Indonesia
Jl. Salemba Raya No. 6
Jakarta 10430 - Indonésia
E-mail: ahpudjiadi@gmail.com

Editor responsável: Arnaldo Prata-Barbosa

DOI: 10.5935/0103-507X.20210083

INTRODUÇÃO

A sepse pediátrica tem incidência global estimada de 1,2 milhão de casos ao ano,⁽¹⁾ respondendo por 4% das internações e 8% das internações na unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica em todo o mundo.⁽²⁻⁶⁾ A sepse pediátrica responde por cerca de 25% da mortalidade hospitalar.⁽⁵⁾ Disfunção de múltiplos órgãos (DMO) e choque séptico são as principais causas de mortalidade na sepse.⁽⁷⁻⁹⁾

Os principais eventos fisiopatológicos que levam ao choque séptico e à DMO na sepse estão intimamente relacionados com a disfunção endotelial.



A camada glicocálix endotelial reveste a parte luminal dos vasos e desempenha importante papel na manutenção da homeostasia vascular, como a regulação da permeabilidade endotelial e a migração de leucócitos, também inibindo a coagulação intravascular.⁽¹⁰⁻¹²⁾ A lesão da camada do glicocálix do endotélio vascular tem sido descrita como um dos principais eventos fisiopatológicos no desenvolvimento do choque e da DMO, em razão do aumento do extravasamento capilar e da formação de microtrombos, causando eventualmente hipoperfusão tissular.⁽¹³⁻¹⁵⁾

Prévios estudos conduzidos em ratos demonstraram degradação do glicocálix na sepse induzida por lipopolissacarídeos.⁽¹⁴⁾ A camada do glicocálix endotelial é composta principalmente por glicosaminoglicanos, proteoglicanos, glicoproteínas da membrana e proteínas plasmáticas. As proteínas âncoras transmembranas, sindecanos, são os principais proteoglicanos que mantêm a integridade do glicocálix,⁽¹⁶⁾ e seus níveis têm sido utilizados para medir a degradação do glicocálix. Estudos clínicos prévios demonstraram que um nível sérico elevado de sindecano 1 se associa com extravasamento capilar e marcadores inflamatórios elevados, tendo correlação com a gravidade da sepse.^(9,15,17)

A perturbação do glicocálix endotelial subsequentemente leva a um aumento da permeabilidade vascular, contribuindo para a falência de órgãos e mortalidade. Isso tem sido descrito em muitos ensaios com pacientes adultos.^(10,11,18) Contudo, até aqui, a relação entre o desarranjo do glicocálix e a morbidade e mortalidade na sepse pediátrica permanece inexplorada. A evidência do envolvimento do glicocálix na sepse pediátrica pode ser uma oportunidade para melhoria do diagnóstico, do prognóstico ou de aspectos terapêuticos para melhora dos desfechos da sepse em crianças.

Assim, o objetivo foi investigar o papel da degradação do glicocálix, por meio da mensuração dos níveis de sindecano 1, na sepse pediátrica e sua associação com a gravidade da sepse. Investigou-se também o valor prognóstico dos níveis de sindecano 1 como medida da disfunção de órgãos avaliada por meio do escore *Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2* (escore PELOD-2) e mortalidade em 28 dias.

MÉTODOS

Realizamos um estudo prospectivo observacional na UTI pediátrica, unidade de emergência e enfermaria de pediatria do *Cipto Mangunkusumo Hospital*, em Jacarta, Indonésia, entre março de 2019 e março de 2020. O estudo foi submetido à revisão pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da *Universitas Indonesia*, recebendo aprovação sob número 0066/UN2. F1/ETIK/2019, em janeiro de 2019.

Incluíram-se 68 pacientes pediátricos, todos com prévia obtenção de consentimento dos pais. Os critérios de inclusão foram pacientes com idade entre 1 mês e 18 anos e diagnóstico de sepse. Esse diagnóstico foi estabelecido segundo os critérios de 2005 da *International Pediatric Sepsis Consensus Conference*,⁽¹⁹⁾ e, como marcador de sepse, utilizou-se um nível de procalcitonina acima de 2ng/mL.^(20,21) Definiu-se sepse grave como aquela com presença de pelo menos uma disfunção de órgão, com base no índice de falência de órgãos modificado desenvolvido por Doughty et al.⁽²²⁾ Definiu-se choque séptico como sepse com disfunção cardiovascular. A categoria de sepse para cada paciente foi determinada por pelo menos dois médicos atendentes não envolvidos na equipe do estudo, utilizando os critérios descritos.

Excluíram-se do estudo os casos pós-operatórios, pacientes com doença imunológica, neoplasias malignas, nefropatia crônica ou cardiopatia cianótica, assim como pacientes transferidos da UTI pediátrica de outros hospitais. Os níveis séricos de sindecano 1 e o escore PELOD-2 foram avaliados nos dias 1 e 5 após o diagnóstico de sepse. Os pacientes inscritos foram seguidos por até 28 dias para verificação da sobrevivência. O estado nutricional foi avaliado com uso do peso corpóreo real/peso corpóreo ideal para a estatura real e categorizado segundo o escore Z. O local da infecção foi determinado por parâmetros clínicos, laboratoriais ou radiológicos para apoio diagnóstico de uma infecção em particular. As disfunções significantes de órgãos foram definidas como escore PELOD-2 \geq 8 conforme previamente relatado por Schlapbach et al.⁽²³⁾

Foram colhidas amostras de sangue por punção venosa dentro de 24 horas e subsequentemente dentro de 5 x 24 horas após o diagnóstico de sepse. As amostras de sangue para sindecano 1 foram centrifugadas a 1000g por 10 minutos, e o soro foi transferido para tubos de Eppendorf e armazenado a -80°C até a análise no final do estudo. As amostras foram testadas em duplicata. As amostras acima da faixa de detecção do *kit* foram diluídas e reavaliadas, conforme necessário. A quantificação de sindecano 1 foi realizada por ELISA com utilização do *kit Syndecan-1 (CD138) Human ELISA* (número do catálogo RGP009R, BioVendor, Brno, República Checa) em laboratório parceiro Prodia. O escore PELOD-2 foi avaliado por pelo menos dois residentes de pediatria não pertencentes à equipe do estudo, visando reduzir vieses de observação. Os exames laboratoriais para avaliação do PELOD-2 incluíram exames para dosagem de lactato, creatinina sérica, pressão parcial de oxigênio (PaO₂) e pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂), assim como contagens em sangue periférico, realizados no laboratório clínico do hospital.

O tamanho mínimo da amostra para avaliar a correlação entre os níveis de sindecano 1 e o escore PELOD-2 foi de 42 pacientes, enquanto o tamanho mínimo da amostra para avaliar a associação entre os níveis de sindecano 1 e a mortalidade foi de 40 pacientes. O tamanho da amostra foi calculado com utilização de um nível de significância de 5%, poder de 80% e coeficiente de correlação previsto de 0,4, com base em estudo prévio em pacientes adultos.⁽²⁴⁾ Os dados faltantes por qualquer outra razão que não óbito com menos de 5 dias (avaliação antes do dia 5 dos níveis de sindecano 1 e escore PELOD-2) foram excluídos da análise. A análise estatística foi realizada com uso do programa de computador *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) IBM, versão 24.0 (IBM Corp, Armonk, Estados Unidos). O teste de normalidade da amostra foi realizado com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados não paramétricos são apresentados como a mediana com faixa interquartil (IQR) de 25% a 75%. Realizou-se análise de Spearman para avaliar a correlação dos níveis de sindecano 1 e do escore PELOD-2. A significância estatística das diferenças entre dados quantitativos não paramétricos foi determinada com utilização do teste U de Mann-Whitney. Utilizou-se uma curva ROC para avaliar a eficácia dos níveis de sindecano 1 para prever a ocorrência de disfunção significativa de órgãos. Utilizou-se o índice de Youden para determinar o melhor ponto de corte. Considerou-se significativo valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, foram triados 85 pacientes, sendo 17 deles excluídos (nove por não terem sepse comprovada e oito por cumprirem critérios para exclusão). No total, foram incluídos na análise 68 pacientes. Dezoito pacientes morreram antes do quinto dia, deixando apenas 50 pacientes disponíveis para a avaliação do dia 5. Dados completos de sobrevivência foram obtidos para os 68 pacientes. A maioria dos participantes tinha idades entre 1 mês e 1 ano (52,9%) e sistema respiratório como o local da infecção primária (66,2%). Os níveis séricos medianos de sindecano 1 nos dias 1 e dia 5 foram, respectivamente, de 362,5ng/mL (IQR 196 - 811,5ng/mL) e 293ng/mL (IQR 175,5 - 542ng/mL). Observaram-se disfunções de um ou mais órgãos em 65% dos participantes no dia 1 e em 28% deles no dia 5. A mortalidade aos 28 dias entre a população deste estudo foi de 48,53%. As características basais completas são apresentadas na tabela 1. Ocorreu aumento no nível de sindecano 1 em todos os participantes, com nível significativamente mais alto encontrado nos pacientes com choque séptico ($p = 0,023$; Tabela 2). Houve correlação positiva entre níveis de sindecano 1 no dia 1 e escores PELOD-2 no dia 1, com coeficiente de correlação de 0,35 ($p = 0,003$; intervalo de confiança de 95% - IC95% 0,12 - 0,54; Figura 1). Modificações nos níveis de sindecano 1 em 5 dias tiveram correlação positiva com modificações no escore PELOD-2, com coeficiente de correlação de 0,499 ($p < 0,001$; IC95% 0,26 - 0,68; Figura 1).

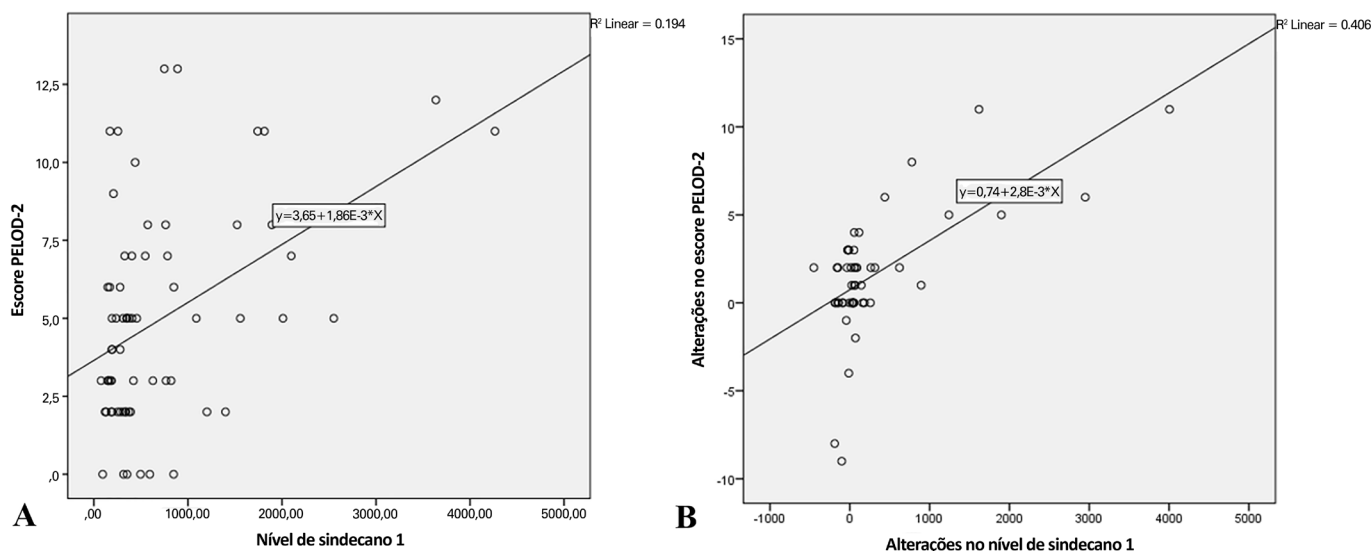


Figura 1 - (A) Correlação entre o nível de sindecano 1 no dia 1 e Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 no dia 1 ($r = 0,35$; $p = 0,003$). (B) Correlação entre as alterações em 5 dias nos níveis de sindecano 1 e escores Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 ($r = 0,499$; $p < 0,001$).

PELOD-2 - Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2.

Tabela 1 - Características basais dos participantes

Características	Nível de sindecano 1 (ng/mL)		Valor de p
	Não sobreviventes (n = 33)	Sobreviventes (n = 35)	
Sexo masculino/feminino	19 (57,58)/14 (42,42)	23 (65,71)/12 (34,29)	0,660
Faixa etária			0,116
1 mês a 1 ano	19 (57,58)	17 (48,57)	
> 1 - 5 anos	8 (24,24)	12 (34,29)	
> 5 - 10 anos	1 (3,03)	5 (14,29)	
> 10 - < 18 anos	5 (15,15)	1 (2,86)	
Estado nutricional			0,387
Obesidade	1 (3,03)	0	
Sobrepeso	0	2 (5,71)	
Normal	16 (48,48)	21 (60,00)	
Subnutrido	8 (24,24)	5 (14,29)	
Desnutrição grave	8 (24,24)	7 (20,00)	
Ressuscitação hídrica	13 (39,39)	10 (28,57)	0,493
Ventilação mecânica	23 (69,70)	15 (42,86)	0,047*
Uso de vasoativos	15 (45,45)	11 (31,43)	0,347
Transfusão de hemoderivados	25 (75,76)	20 (57,14)	0,172
Cirurgia	12 (36,36)	9 (25,71)	0,492
Local da infecção			0,741
Trato respiratório	20 (60,61)	25 (71,43)	
Gastrointestinal	7 (21,21)	7 (20,00)	
Sistema nervoso central	3 (9,09)	2 (5,71)	
Trato urinário	2 (6,06)	1 (2,86)	
Pele	1 (3,03)	0	
Comorbidades (por sistema)†			0,437
Nenhuma	5 (15,15)	9 (25,71)	
Cardiovascular	10 (30,30)	8 (22,86)	
Gastrenterológica e hepatobiliar	10 (30,30)	12 (34,29)	
Neoplasia	0	1 (2,86)	
Anomalias congênitas/doenças genéticas/síndromes	10 (30,30)	5 (14,29)	
Neurológica/neuromuscular	8 (24,24)	6 (17,14)	
Respiratória	1 (3,03)	1 (2,86)	
Hematológica/imunológica	0	1 (2,86)	
Urinária	0	1 (2,86)	
Nutricional e metabólica	9 (27,27)	7 (20,00)	
Lactato sérico no dia 1‡	2,65 (1,70 - 4,83)	1,80 (1,20 - 3,30)	0,053
Procalcitonina no dia 1‡	12,16 (5,65 - 30,97)	16,08 (3,22 - 33,30)	0,300
Proteína C-reativa no dia 1 C‡	73,50 (10,23 - 171,15)	41,10 (13,73 - 114,35)	0,183
Escore PELOD-2 dia 1‡	5 (2 - 6)	3 (2 - 5)	0,005*
Escore PELOD-2 dia 2‡	5 (2 - 7)	0 (0 - 3)	0,001*

PELOD-2 - *Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2*. Dados categóricos foram analisados utilizando o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher (se alguma contagem celular < 5). Resultados expressos como n (%) ou mediana (intervalo interquartil). * p < 0,05; † um mesmo paciente pode ter apresentado diversas condições; ‡ valor de p para o teste de Mann-Whitney.

Tabela 2 - Comparação dos níveis de sindecano 1 no dia 1 em pacientes com diferentes categorias clínicas

	n (%)	Nível de sindecano 1 (ng/mL)		Valor de p
		Mediana	IQR	
Sepse grave				0,193
Sim	51 (75)	391	208 - 1.089	
Não	17 (25)	342	192 - 545	
Choque séptico				0,023*
Sim	31 (45,6)	546	252 - 1.742	
Não	37 (54,4)	342	191,5 - 545	
Mortalidade em 28 dias				0,23
Sim	33 (48,5)	404	278,5 - 849	
Não	35 (51,5)	327	184 - 767	

IQR - intervalo interquartil. * p < 0,05.

O nível de sindecano 1 no dia 5 não teve correlação significativa com o escore PELOD-2 no dia 5 ($p = 0,6$). Não houve diferença nos níveis de sindecano 1 no dia 1 entre os pacientes que sobreviveram e os que não sobreviveram no período de seguimento de 28 dias ($p = 0,23$; Tabela 2). O nível de sindecano 1 no dia 1 não foi capaz de prever a mortalidade em 28 dias ($p = 0,229$; área sob a curva - ASC 0,585; IC95% 0,448 - 0,722). Não houve associação entre modificações nos níveis de sindecano 1 dentro de 5 dias e mortalidade aos 28 dias ($p = 0,4$). Foi realizada uma análise de curva ROC para determinar o melhor ponto de corte para o nível de sindecano 1 no dia 1 para prever disfunção de órgão significativa. O ponto de corte para o nível de sindecano 1 no dia 1 ≥ 430 ng/mL conseguiu prever disfunção de órgão significativa (escore PELOD-2 ≥ 8) com uma ASC de 74,3%, sensibilidade de 78,6%, especificidade de 68,5%, valor preditivo positivo de 39,3% e valor preditivo negativo de 92,5% ($p = 0,001$; IC95% 0,58 - 0,89) (Figura 2).

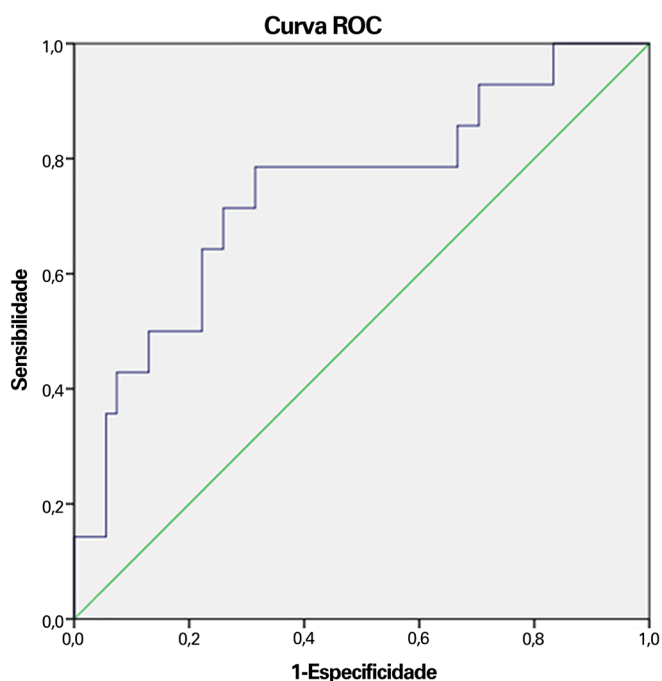


Figura 2 - Análise da curva ROC dos níveis de sindecano 1 no dia 1 para predição de disfunção de órgãos significativa nas primeiras 24 horas após o diagnóstico de sepse (área sob a curva de 0,743).

DISCUSSÃO

Dosaram-se os níveis de sindecano 1 nos dias 1 e 5 como marcador de lesão do glicocálix e o escore PELOD-2 como ferramenta para avaliar a gravidade da disfunção de órgãos na sepse pediátrica, tendo identificado que estes se correlacionam.

Observaram-se níveis elevados de sindecano 1 para todos os participantes, com níveis significativamente mais altos de sindecano 1 no grupo de pacientes com choque séptico. Os níveis de sindecano 1 não tiveram associação com a mortalidade aos 28 dias, porém foram capazes de prever a ocorrência de disfunção grave de órgãos.

Os pacientes tiveram nível mediano de sindecano 1 no dia 1 de 362,5ng/mL, com variações na faixa entre 76 e 4265ng/mL. Até aqui há poucos estudos disponíveis relativos ao sindecano 1 na população pediátrica. Um estudo realizado por Saragih et al. relatou que o nível médio de sindecano 1 em crianças saudáveis foi de 27,7ng/mL, sendo que um nível acima de 41,42ng/mL (90º percentil) indica acentuada degradação do glicocálix.⁽²⁵⁾ Este estudo sugere que o sindecano 1 se encontrava aumentado para todos os pacientes com sepse inscritos no estudo. Isso concorda com diversos estudos em pacientes adultos, que relataram níveis aumentados de componentes do glicocálix durante a sepse, como sindecano 1 e hialuronano.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ Mais ainda, encontrou-se um nível significativamente mais alto de sindecano 1 no dia 1 em pacientes com choque séptico ($p = 0,02$), semelhante ao identificado em estudos prévios envolvendo pacientes adultos com sepse.^(16,17,26) Esses resultados sugerem que a perturbação do glicocálix contribui de forma significativa para a fisiopatologia da sepse pediátrica e se associa com o desenvolvimento de choque séptico. A degradação do glicocálix exacerba a inflamação, aumenta a permeabilidade vascular e perturba o reflexo de dilatação da parede vascular, resultando em choque séptico.⁽¹¹⁾

Foi identificada uma correlação positiva entre os níveis de sindecano 1 no dia 1 e os escore PELOD-2. Essa correlação entre alterações do glicocálix e disfunção de órgãos na sepse foi previamente relatada para pacientes adultos.^(16,24) Anand et al. relataram correlação positiva entre os níveis de sindecano 1 nas primeiras 24 horas de sepse e disfunção de órgãos, conforme avaliada com o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA; $r = 0,437$).⁽²⁴⁾ Kohler et al. também relataram correlação entre o nível de sindecano 1 e o SOFA e o *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) nas primeiras 24 horas ($r = 0,476$ e $0,425$, respectivamente).⁽¹⁸⁾ Neste estudo, também se observou uma correlação moderada entre alterações nos níveis de sindecano 1 e modificações no escore PELOD-2 em 5 dias. Essas correlações entre o nível de sindecano 1 e os escores de disfunção de órgãos dão suporte ao papel da degradação do glicocálix na morbidade da falência de órgãos na sepse, tanto de pacientes adultos quanto pediátricos.

Este estudo relata que o nível de sindecano 1 no dia 5 e o escore PELOD-2 no dia 5 não tiveram correlação significativa ($p = 0,6$). Isso discorda dos achados de Anand et al., cujos estudos relataram correlações positivas entre níveis de componentes do glicocálix e o SOFA, que permaneceram significantes nos dias 1, 3, 5 e 7 após o diagnóstico de sepse.⁽²⁴⁾ Contudo, observou-se tendência concomitante decrescente tanto para os níveis de sindecano 1 quanto do escore PELOD-2 nos 5 dias deste estudo. A diminuição do escore PELOD-2 ocorreu mais cedo do que a queda nos níveis de sindecano 1. Isso pode ser confundido pelo efeito terapêutico de diversas intervenções administradas aos pacientes, como antibióticos, albumina, transfusões de sangue, que afetam os componentes do escore PELOD-2 e não aliviam diretamente a lesão do glicocálix endotelial.

A mediana dos níveis de sindecano 1 no dia 1 não teve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que sobreviveram e os que não sobreviveram no período de seguimento de 28 dias ($p = 0,23$). Na análise de subgrupos daqueles cujos níveis de sindecano 1 aumentaram, também não foram identificadas qualquer associação significativa com a mortalidade aos 28 dias ($p = 0,4$). Diferentemente destes achados, estudo prévio, conduzido por Anand et al., relatou associações significantes entre os níveis de sindecano 1 nos dias 1, 3, 5 e 7 e a mortalidade em 30 dias.⁽²⁴⁾ Isso pode ser devido ao efeito de confusão causado pela presença de doenças de base ou comorbidades, efeitos de distintas terapias e vieses provocados pelas diferentes causas de óbito na sepse que possam ter afetado esses resultados. Este estudo foi conduzido em um hospital terciário de referência. Os pacientes apresentaram alta heterogeneidade, com casos clínicos complicados por doenças congênitas, doenças crônicas, síndromes e problemas nutricionais. Tais condições podem direta e/ou indiretamente afetar a evolução da doença e a resposta ao tratamento, influenciando a mortalidade geral. Mais ainda, nunca se estudaram os efeitos de cada uma das comorbidades sobre a lesão do glicocálix endotelial. Assim, no presente estudo, não se pode concluir sobre a associação entre os níveis de sindecano 1 no dia 1 e a mortalidade aos 28 dias.

Analisou-se o uso dos níveis de sindecano 1 no dia 1 para prever disfunção significativa de órgãos (escore PELOD-2 ≥ 8) com utilização de análise de curvas ROC. Utilizando o ponto de corte ideal para o nível de sindecano 1 no dia 1 de $\geq 430\text{ng/mL}$, a presença de disfunção de órgão significativa foi predita com sensibilidade de 78,6%, especificidade de 68,5%, valor preditivo positivo de 39,3% e valor preditivo negativo de 92,5% ($p = 0,001$; IC95% 0,58 - 0,89).

Como sepse é hoje definida como disfunção de órgão com risco à vida, causada por resposta desregulada do hospedeiro à infecção, escores de disfunção de órgãos, como o PELOD-2, na população pediátrica, tornaram-se úteis na avaliação da sepse em crianças. Como os níveis de sindecano 1 têm bom valor preditivo para disfunção de órgãos significativa, clinicamente o uso de sindecano 1 em pacientes pediátricos pode ser útil na estratificação de pacientes com sepse com base na gravidade e como orientação terapêutica para evitar tratamento excessivo.

Até aqui, este é o primeiro estudo relacionado à degradação do glicocálix na sepse pediátrica. Entretanto, este estudo tem algumas limitações que devem ser abordadas. Sua natureza de centro único e a heterogeneidade dos pacientes neste estudo, como previamente comentado, pode ter afetado o desfecho clínico de cada participante. Mais ainda, o sindecano 1 foi medido apenas nos dias 1 e 5 após o diagnóstico de sepse. Esse marco temporal se baseou no diagnóstico clínico, o que pode ter deixado de perceber quadros precoces ou tardios da real evolução da sepse. Recomenda-se que os futuros estudos sejam realizados em condições multicêntrica e com amostras maiores. Também recomenda-se comparar o uso de outros marcadores de lesão do glicocálix, como hialuronano e heparan-sulfato, para comparar a validade de cada um para prever disfunção de órgãos e/ou mortalidade na sepse pediátrica. Finalmente, devem ser investigadas as diferentes cinéticas da lesão do glicocálix na sepse pediátrica com comorbidades de base, assim como os efeitos de diferentes tratamentos sobre a lesão do glicocálix.

CONCLUSÃO

Foi observada degradação do glicocálix em todos os pacientes pediátricos deste estudo. Ocorreu correlação positiva entre os níveis de sindecano 1 e o escore PELOD-2 nas primeiras 24 horas após o diagnóstico de sepse. As modificações nos níveis de sindecano 1 dentro dos 5 dias se correlacionaram positivamente com alterações no escore PELOD-2. Nem os níveis de sindecano 1 no dia 1, nem as alterações nos níveis de sindecano 1 em 5 dias se associaram com a mortalidade aos 28 dias. Demonstrou-se que a degradação do glicocálix, em algum grau, desempenha um papel na fisiopatologia da disfunção de órgãos na sepse pediátrica.

Declaração de disponibilidade de dados

Os dados que dão suporte aos achados do presente estudo podem ser fornecidos pelo autor correspondente, A. H. Pudjiadi, em resposta a solicitações razoáveis.

AGRADECIMENTOS

Especiais agradecimentos ao Prof. Hindra Irawan Satari, MD., MTrop Paed, Ph.D., Piprim B. Yanuarso, MD., e Klara Yulianti, MD., que compartilharam suas ideias a respeito do estudo. Agradecimentos especiais a Raditya Dewangga, MD., e Ardiles Varian, MD., por seu apoio e ajuda na edição deste manuscrito em inglês.

Contribuição dos autores

A. H. Pudjiadi - concepção, metodologia, análise dos dados, redação, revisão da versão final.

F. Saidah - concepção, coleta e análise de dados, redação.

F. S. Alatas - concepção, análise de dados, revisão da versão final.

ABSTRACT

Objective: To analyze the correlation between glycocalyx disruption measured via the serum syndecan-1 level and organ dysfunctions assessed by the PELOD-2 score and to evaluate its association with mortality in pediatric sepsis.

Methods: We performed a prospective observational study in a tertiary public hospital. Sixty-eight pediatric patients diagnosed with sepsis according to International Pediatric Sepsis Consensus Conference criteria were consecutively recruited. We performed measurements of day 1 and day 5 serum syndecan-1 levels and PELOD-2 score components. Patients were followed up to 28 days following sepsis diagnosis.

Results: Overall, the syndecan-1 level was increased in all subjects, with a significantly higher level among septic shock patients ($p = 0.01$). The day 1 syndecan-1 level was

positively correlated with the day 1 PELOD-2 score with a correlation coefficient of 0.35 ($p = 0.003$). Changes in syndecan-1 were positively correlated with changes in the PELOD-2 score, with a correlation coefficient of 0.499 ($p < 0.001$) during the first five days. Using the cutoff point of day 1 syndecan-1 ≥ 430 ng/mL, organ dysfunction (PELOD-2 score of ≥ 8) could be predicted with an AUC of 74.3%, sensitivity of 78.6%, and specificity of 68.5% ($p = 0.001$).

Conclusion: The day 1 syndecan-1 level was correlated with the day 1 PELOD-2 score but not 28-day mortality. Organ dysfunction (PELOD-2 ≥ 8) could be predicted by the syndecan-1 level in the first 24 hours of sepsis, suggesting its significant pathophysiological involvement in sepsis-associated organ dysfunction.

Keywords: Glycocalyx; Mortality; Organ dysfunction scores; Sepsis, Syndecan-1; Child

REFERÊNCIAS

1. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kisson N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3):223-30.
2. Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, Scott H, Brady PW, Paul R, et al. Pediatric severe sepsis in U.S. children's hospitals. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(9):798-805.
3. Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL. Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics*. 2007;119(3):487-94.
4. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, Hall M, Simon HK, Hebbar KB. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(9):828-38.
5. 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.
6. Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J, MacLaren G, Festa M, Schibler A, Slater A; ANZICS Paediatric Study Group. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002-13: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(1):46-54.
7. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MS, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):e52-e106.
8. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014;311(13):1308-16.
9. Vincent JL, Nelson DR, Williams MD. Is worsening multiple organ failure the cause of death in patients with severe sepsis? *Crit Care Med*. 2011;39(5):1050-5.
10. Chappel D, Bruegger D, Potzel J, Jacob M, Brettner F, Vogeser M, et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit Care*. 2014;18(5):538.
11. Becker BF, Jacob M, Leipert S, Salmon AH, Chappel D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(3):389-402.
12. Bruegger D, Jacob M, Rehm M, Loetsch M, Welsch U, Conzen P, et al. Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycocalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(5):H1993-9.
13. Ward BJ, Donnelly JL. Hypoxia induced disruption of the cardiac endothelial glycocalyx: implications for capillary permeability. *Cardiovasc Res*. 1993;27(3):384-9.
14. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol*. 2008;83(3):536-45.
15. Marechal X, Favory R, Joulin O, Montaigne D, Hassoun S, Decoster B, et al. Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress. *Shock*. 2008;29(5):572-6.

16. Sallisalmi M, Tenhunen J, Yang R, Oksala N, Pettila V. Vascular adhesion protein-1 and syndecan-1 in septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(3):316-22.
17. Steppan J, Hofer S, Funke B, Brenner T, Henrich M, Martin E, et al. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx. *J Surg Res*. 2011;165(1):136-41.
18. Kohler M, Kaufmann I, Briegel J, Jacob M, Goeschl J, Rachiner W, et al. The endothelial glycocalyx degenerates with increasing sepsis severity. *Crit Care*. 2011;15(Suppl 3):P22.
19. 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.
20. Trippella G, Galli L, De Martino M, Lisi C, Chiappini E. Procalcitonin performance in detecting serious and invasive bacterial infections in children with fever without apparent source: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(11):1041-57.
21. Bustos B R, Padilla P O. [Predictive value of procalcitonin in children with suspected sepsis]. *Rev Chil Pediatr*. 2015;86(5):331-6. Spanish.
22. Doughty L, Clark RS, Kaplan SS, Sasser H, Carcillo J. sFas and sFas ligand and pediatric sepsis-induced multiple organ failure syndrome. *Pediatr Res*. 2002;52(6):922-7.
23. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, MacLaren G, Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2018;44(2):179-88.
24. Anand D, Ray S, Srivastava LM, Bhargava S. Evolution of serum hyaluronan and syndecan levels in prognosis of sepsis patients. *Clin Biochem*. 2016;49(10-11):768-76.
25. Saragih RA, Pudjiadi AH, Tambunan T, Satari HI, Aulia D, Bardosono S, et al. Correlation between urinary albumin to creatinine ratio and systemic glycocalyx degradation in pediatric sepsis. *Med J Indones*. 2018;27(3):194-200.
26. Nelson A, Berkestedt I, Schmidtchen A, Ljunggren L, Bodelsson M. Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock: relation to mortality and the antibacterial actions of plasma. *Shock*. 2008;30(6):623-7.