

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

GABRIEL TESCHE ROMAN

**IMUNOGLOBULINAS SÉRICAS G COMO MARCADORES DE PROGNÓSTICO E
IMUNOPARALISIA EM SEPSE PEDIÁTRICA**

Porto Alegre

2023

GABRIEL TESCHE ROMAN

**IMUNOGLOBULINAS SÉRICAS G COMO MARCADORES DE PROGNÓSTICO E
IMUNOPARALISIA EM SEPSE PEDIÁTRICA**

A apresentação desta dissertação é requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Professor Jefferson Pedro Piva

Porto Alegre

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Roman, Gabriel Tesche
IMUNOGLOBULINAS SÉRICAS G COMO MARCADORES DE
PROGNÓSTICO E IMUNOPARALISIA EM SEPSE PEDIÁTRICA /
Gabriel Tesche Roman. -- 2023.
64 f.
Orientador: Jefferson Pedro Piva.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. UTI pediátrica. 2. sepse. 3. imunoglobulina G.
4. hipogamaglobulinemia. 5. imunoparalisia. I. Piva,
Jefferson Pedro, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

GABRIEL TESCHE ROMAN

**IMUNOGLOBULINAS SÉRICAS G COMO MARCADORES DE PROGNÓSTICO E
IMUNOPARALISIA EM SEPSE PEDIÁTRICA**

A apresentação desta dissertação é requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Professor Jefferson Pedro Piva

Porto Alegre, 18 de dezembro de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

Professora Rita de Cássia Silveira
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Professora Patrícia Miranda Lago
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr. Cristian Tedesco Tonial
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

AGRADECIMENTOS

Ao professor Piva, que além de exemplo de médico, professor, pesquisador e liderança na minha formação, teve a paciência de um mestre nesta orientação, sempre disposto a ajudar independentemente do momento do trabalho ou tempo decorrido, e sempre com entusiasmo e otimismo.

À Natane, sem a qual talvez este trabalho não tivesse saído. Por me fazer ser o melhor que posso ser todos os dias que está ao meu lado.

RESUMO

Introdução: Vários biomarcadores têm sido propostos para monitorizar a disfunção imune induzida por sepse e diagnosticar o fenótipo de sepse com imunoparalisia, mas geralmente não estão amplamente disponíveis. **Objetivos:** descrever a população sob risco de hipogamaglobulinemia e avaliar se tal achado se relaciona com piores desfechos em sepse pediátrica, podendo servir como biomarcador de disfunção imune nestes pacientes. **Métodos:** realizamos um estudo de coorte retrospectivo de crianças de 1 mês a 18 anos com sepse admitidas em uma unidade de terapia intensiva pediátrica terciária, que tiveram mensurados os níveis totais de imunoglobulina G (IgG) séricas. Os principais critérios de exclusão foram imunodeficiência diagnosticada anteriormente e prematuridade. Baixa IgG foi definida como IgG total igual ou inferior ao 3º percentil para a idade. Dados clínicos complementares foram coletados. O desfecho primário foi a mortalidade em 28 dias da admissão na UTIP. Outros desfechos incluíram mortalidade em 60 e 180 dias da admissão na UTIP, tempo de permanência na UTIP e hospitalar, necessidade de terapias de suporte intensivo e readmissão à UTIP. **Resultados:** Entre 3624 crianças admitidas na UTIP durante os 4,5 anos do estudo, 253 admissões preencheram os critérios. A idade média foi de 25 meses [7-90], sendo que 113 (44,7%) admissões apresentaram baixos valores de IgG sérica. Gênero e escore PIM-2 não diferiram entre aqueles com IgG baixa e alta. Pacientes com IgG baixa tiveram uma maior prevalência de infecções nosocomiais (74,3 x 37,9%; $p < 0,01$) e condições crônicas complexas. IgG baixa também foi associada a mais disfunções orgânicas e disfunção hematológica (60,2 x 37,1%; $p < 0,01$). Na análise multivariada, malignidade e condições crônicas complexas mantiveram uma razão de chances significativa para associação com IgG baixa. Não houve diferença entre os grupos nos desfechos de mortalidade em 28 e 60 dias da admissão, tempo de permanência, readmissão e necessidade de terapias intensivas. No entanto, IgG baixa foi associada a uma taxa de mortalidade mais alta em 180 dias (24,8 x 13,6%; $p = 0,03$). **Conclusão:** há uma interação complexa entre os níveis baixos de IgG, disfunções orgânicas e condições crônicas complexas em crianças com sepse. Descrevemos uma população em risco para níveis baixos de IgG relacionados à sepse. Como esse achado foi associada a piores resultados de morbidade e mortalidade em nosso estudo, ela poderia servir como biomarcador para a imunoparalisia.

Palavras-chave: UTI Pediátrica. Sepse. Inflamação. Imunoglobulina G. Hipogamaglobulinemia. Imunoparalisia.

ABSTRACT

Introduction: Several biomarkers have been proposed to monitor sepsis induced immune dysfunction and diagnose immunoparalysis sepsis phenotype. **Objectives:** to describe a population at risk for hypogammaglobulinaemia and evaluate whether this finding relates to worse outcomes at pediatric sepsis, serving as a biomarker of immune dysfunction in these patients. **Methods:** we conducted a retrospective cohort study of children aged 1 month to 18 years old with sepsis admitted to a tertiary PICU, who had total serum IgG levels measured. Main exclusion criteria were previously diagnosed immunodeficiency and prematurity. Low IgG was defined as total serum IgG equal or lower to 3rd percentile for age. Complementary clinical data was collected. Primary outcome was mortality within 28 days of PICU admission. Other outcomes included mortality within 60 and 180 days of PICU admission, PICU and hospital length of stay and need for intensive care support therapies and PICU readmission. **Results:** Among 3624 children admitted to the PICU during the 4.5 years of the study, 253 admissions met study criteria. Median age was 25 months [7-90]. 113 (44.7%) admissions had low IgG. Gender and PIM-2 score did not differ between those with low and high IgG. Those with low IgG had higher prevalence of nosocomial infections (74.3 x 37.9%; $p < 0.01$) and complex chronic conditions. Low IgG was also associated with more organ dysfunctions and hematologic dysfunction (60.2 x 37.1%; $p < 0.01$). On multivariate analysis, malignancy and complex chronic conditions had significant odds-ratio for association with low IgG. There was no difference between groups for the outcomes of mortality within 28 and 60 days of admission, length of stay, readmission and intensive care therapies needed. However, low IgG was associated with higher mortality rate at 180 days (24.8 x 13.6%; $p = 0.03$). **Conclusion:** there is a complex interplay of low IgG levels, organic dysfunctions and complex chronic conditions in children with sepsis. We described a population at risk for sepsis related low IgG levels. As this finding was associated with worse morbidity and mortality outcomes in our study, it could serve as biomarker for immunoparalysis.

Keywords: Pediatric ICU. Sepsis. Inflammation. Immunoglobulin G. Hypogammaglobulinaemia. Immunoparalysis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fisiopatologia e evolução temporal da resposta imune na sepse	18
Figura 2 – Elementos celulares do sistema imune inato e adaptativo.....	19
Figura 3 – Mecanismos propostos de disfunção imune na sepse	25
Figura 4 – Papel das imunoglobulinas G, A e M na resposta inata e adaptativa	27
Figura 5 – Submissão do artigo à revista <i>Frontiers in Pediatrics</i>	44
Figure 1. Kaplan-Meyer for survival probabilities by IgG group.....	59
Supplementary Figure 1. Patients included flowchart.....	62
Supplementary Figure 2. IgG distribution by percentile for age.....	62

LISTA DE TABELAS

Table 1. Population characteristics by IgG group.	53
Table 2. Complex chronic conditions by number and categories. N (% of total).....	54
Table 3. Organic dysfunctions by IgG group.	55
Table 4. Factors associated with low IgG.	56
Table 5. Outcomes by IgG group.	57
Table 6. Factors associated with mortality at 180 days.	58
Supplementary Table 1. Oncological and transplant admissions.	60
Supplementary Table 2. Primary site of infection as sepsis source.....	60
Supplementary Table 3. Class of identified pathogens as sepsis cause.	61
Supplementary Table 4. Laboratory results by IgG group.	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APC	Antigen presenting cell
C3	Complement component 3
C4	Complement component 4
CARS	Compensatory anti-inflammatory syndrome
CCC	Condições complexas crônicas
CD	Cluster of differentiation
CD4	Cluster of differentiation 4
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CNC	Circulating neutrophil count
CRBSI	Catheter related blood stream infection
CRP	C-reactive protein
ECMO	Extra corporeal membrane oxygenation
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HLA-DR	Human leukocyte antigen-DR
HLH	Hemophagocytic lymphohistiocytosis
Ig	Imunoglobulina
IgA	Imunoglobulina A
IgD	Imunoglobulina D
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IFN- γ	Interferon gama
IL	Interleucina
IL-1Ra	Interleukin-1 receptor antagonist
IQR	Interquartile range
IVIG	Intravenous immunoglobulin
LCBI	Laboratory confirmed bloodstream infection
LPS	Lipopolissacarídeos
LOS	Length of stay
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
MHC II	Major histocompatibility complex II

MODS	Multiple organ dysfunction syndrome
NET	Neutrophil extracellular trap
NK	Natural killer
OR	Odds ratio
PAS	Pressão arterial sistólica
PAM	Pressão arterial média
PAMPs	Pathogen-associated molecular patterns
PCR	Proteína C reativa
PD-1	Programmed cell death protein 1
pH	Potencial hidrogeniônico
PICU	Pediatric intensive care unit
PIM-2	Pediatric index of mortality
RNI	Razão normal internacionalizada
RR	Relative risk
RRT	Renal replacement therapy
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCR	T cell receptor
TGF- β	Tumor growth factor beta
Th	T helper cell
TLR	Receptores toll-like
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TSR	Terapia de substituição renal
UTIN	Unidade de terapia intensiva neonatal
UTIP	Unidade de terapia intensiva pediátrica
VIS	Vasoactive inotropic score
VM	Ventilação mecânica

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Alfa
β	Beta
C	Celsius
γ	Gama
CO ₂	Gás carbônico
°	Graus
h	Hora
Hg	Mercúrio
O ₂	Oxigênio
%	Percentual

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 EPIDEMIOLOGIA DA SEPSE.....	16
2.2 FISIOPATOLOGIA DA SEPSE.....	17
2.2.1 Síndrome da resposta inflamatória sistêmica	17
2.2.2 Síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória	21
2.3 IMUNOPARALISIA NA SEPSE.....	22
2.3.1 Linfócitos B na imunoparalisia	25
2.4 IMUNOGLOBULINAS.....	26
2.5 HIPOGAMAGLOBULINEMIA NA SEPSE.....	27
2.6 REVERTENDO A IMUNOPARALISIA DA SEPSE.....	28
3 JUSTIFICATIVA	30
4 HIPÓTESES	31
5 OBJETIVOS	32
5.1 OBJETIVO GERAL.....	32
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
6 METODOLOGIA	33
6.1 DELINEAMENTO.....	33
6.2 LOCAL.....	33
6.3 POPULAÇÃO.....	33
6.4 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS.....	33
6.5 VARIÁVEIS.....	34
6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	35
6.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	36
REFERÊNCIAS	37
7 RESULTADOS	44
7.1 ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA “FRONTIERS IN PEDIATRICS”.....	44
8 CONCLUSÕES	63
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	64
ANEXO A	65

1 INTRODUÇÃO

Sepse é uma síndrome complexa, definida como uma condição ameaçadora de vida por uma resposta inflamatória exacerbada secundária a um agente infeccioso (GOLDSTEIN; GIROIR; RANDOLPH, 2005; WEISS *et al.*, 2020). Apesar de síndrome clínica descrita desde a Grécia antiga (PIVA; GARCIA, 2016), ainda representa importante causa de mortalidade e morbidade mundial, objetivada pela Organização Mundial da Saúde em 2017 como prioridade de esforços em busca de melhora de prevenção, diagnóstico e manejo (WORLD HEALTH ORGANISATION (WHO), 2017).

Avanços no diagnóstico e tratamento de sepsis levaram à redução da mortalidade ao longo das últimas décadas (TAN *et al.*, 2019), sobretudo no quadro inicial. Contudo, estima-se que 70% das mortes relacionadas à sepsis ocorram após o terceiro dia de doença (HOTCHKISS; MONNERET; PAYEN, 2013), de forma que avanço do conhecimento da fisiopatologia de todo o espectro da sepsis ainda se faz necessário para o manejo e prevenção das mortes tardias – após 30 dias do quadro inicial – e morbidade prolongada (HOTCHKISS; OPAL, 2010). Ao longo da última década, o entendimento da doença evoluiu de um paradigma de inflamação excessiva para o de um equilíbrio delicado entre pró (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica) e anti-inflamação (Síndrome da Resposta Anti-inflamatória Compensatória) (DELANO; WARD, 2016). Alguns sobreviventes da tempestade inflamatória inicial progridem para uma disfunção imune com predomínio de fatores anti-inflamatórios, que quando prolongada, torna-se imunoparalisia (HALL, M. W. *et al.*, 2017; HOTCHKISS; MONNERET; PAYEN, 2013).

A imunoparalisia foi descrita tanto em adultos quanto em crianças e está associada a aumento do risco de infecções nosocomiais, tempo de internação e mortalidade (BERMEJO-MARTIN *et al.*, 2016; HALL, M. W. *et al.*, 2011, 2017; HOTCHKISS; MONNERET; PAYEN, 2013). Até um terço das crianças com disfunção de múltiplos órgãos (MODS) por sepsis tem imunoparalisia como fenótipo de apresentação da sepsis (CARCILLO *et al.*, 2019), de maneira que se discute a necessidade de uma “imunomonitorização” dos pacientes críticos pediátricos, assim como se monitoram outros sistemas orgânicos no ambiente de Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) (HALL, M. W.; MUSZYNSKI, 2016). Diversos biomarcadores de disfunção imune estão sendo utilizados para definir imunoparalisia,

representando diferentes processos dentro do continuum da resposta imune inata à adaptativa (BERMEJO-MARTIN *et al.*, 2016). Cada um destes representa um alvo em potencial para novas imunoterapias. Entretanto, a maioria destes marcadores não está amplamente disponível para uso clínico, nem suas respectivas opções terapêuticas.

As imunoglobulinas (Ig) são a via final de diversos processos de transição da resposta imune inata para adaptativa. Hipogamaglobulinemia é comum em sepse, sendo imunoglobulina G (IgG) baixa o achado mais comum, presente em até 70% dos pacientes adultos (SHANKAR-HARI *et al.*, 2015). Apesar de descrita dentro das disfunções imunes em sepse, há escassa literatura avaliando seu valor prognóstico na sepse pediátrica e como marcador de imunoparalisia.

Da mesma forma que é possível atuar diferentemente sobre marcadores distintos de imunoparalisia, há a possibilidade de intervir sobre hipogamaglobulinemia utilizando infusão de preparados de imunoglobulina endovenosa (IVIG). Apesar de tal medicamento ter resultados conflitantes em sepse adulta e pediátrica (ALEJANDRIA *et al.*, 2013; EL-NAWAWY *et al.*, 2005; OHLSSON; LACY, 2015; YANG *et al.*, 2019), seu uso nunca foi avaliado em populações específicas – p.ex. com imunoparalisia ou hipogamaglobulinemia, sendo ainda discutido um potencial benefício (AUBRON; BERTEAU; SPARROW, 2019).

Assim, este trabalho visa investigar a possível relevância de hipogamaglobulinemia na sepse pediátrica, descrevendo as características da população com tal achado e sua relação com prognóstico.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA SEPSE

Sepse ainda é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em crianças (WEISS *et al.*, 2020). Estima-se que globalmente 8% das admissões em UTIP sejam por sepsis, com 30% desenvolvendo síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (WEISS *et al.*, 2015).

Além disso, a incidência de sepsis pediátrica tem aumentado significativamente, passando de 92,7 em 2006 para 158,7 casos em 100.000 crianças em 2012, com metade destes ocorrendo em neonatos de baixo peso (SCHULLER; HSU; THOMPSON, 2017). Contudo, a maioria ocorre em países em desenvolvimento, usualmente por causas preveníveis (por exemplo, por vacinas) e parte significativa não chega às unidades de terapia intensiva por falta ou distribuição inadequada de recursos e dificuldade de acesso ao sistema de saúde (DE SOUZA *et al.*, 2022). No Brasil, 25% das crianças admitidas na UTIP tem o diagnóstico de sepsis, com mortalidade próxima a 20% (DE SOUZA *et al.*, 2021), sendo infecções comunitárias a causa mais comum. Contudo, o risco de óbito por sepsis nosocomial é de 3 vezes da maior que de origem comunitária, podendo representar tanto a gravidade do quadro quanto dificuldade de acesso a tecnologias e tratamentos mesmo em ambiente de terapia intensiva.

Apesar do aumento da incidência, a mortalidade global de sepsis pediátrica tem diminuído nas últimas décadas, inclusive nos países em desenvolvimento: de cerca de 55% na década de 90 para próximo de 23% em 2014, aproximando-se da prevalência em países desenvolvidos (também em redução) de cerca de 10% no mesmo ano (TAN *et al.*, 2019). Esta melhora de sobrevivência deve-se principalmente a um aumento do diagnóstico e à conscientização da gravidade e importância do quadro através de campanhas e organizações - por exemplo a “*Surviving Sepsis Campaign*” (WEISS *et al.*, 2020) - levando a uma padronização e melhoria do atendimento inicial. Em unidades de emergência pediátrica da América Latina, apesar de baixa adesão a todo “pacote” de tratamento inicial, a mortalidade de 10% provavelmente reflete adequada instituição das medidas iniciais mais importantes preconizadas, como rápido uso de fluidos para ressuscitação e início de antibióticos (FUSTIÑANA *et al.*, 2022).

O aumento na sobrevivência, leva, contudo, a um aumento de uma população vulnerável, uma vez que 17% dos sobreviventes apresentam sequelas a médio e longo prazo (WEISS *et al.*, 2015). Estes pacientes muitas vezes desenvolvem condições complexas crônicas com aumento do tempo de internação, risco aumentado para novos episódios de sepse grave e óbito e aumento do consumo dos recursos de saúde (RECH *et al.*, 2022; SILBER *et al.*, 2019).

2.2 FISIOPATOLOGIA DA SEPSE

A fisiopatologia da sepse é complexa e ainda pobremente compreendida (Figura 1). No cerne do entendimento da síndrome está a ocorrência de uma resposta inflamatória descontrolada – síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) - levando rapidamente à disfunção orgânica e óbito (BOSMANN; WARD, 2013). Tão importante é essa hiperinflamação que faz parte de todos os critérios diagnósticos e maioria dos escores prognósticos para sepse (MENON *et al.*, 2022).

Conduto, a evolução do entendimento da fisiopatologia nas últimas décadas levou a identificação e descrição de uma resposta anti-inflamatória presente desde o início do quadro como mecanismo de “*feedback*” negativo em tentativa de conter os danos de inflamação descontrolada – a síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória (CARS) (JARCZAK; KLUGE; NIERHAUS, 2021). Tal resposta também pode ser danosa, principalmente se prolongada.

2.2.1 Síndrome da resposta inflamatória sistêmica

SIRS pode ser desencadeada por qualquer insulto grave que não ocasione imediatamente à morte. No contexto de sepse, secundária a uma infecção, a resposta inflamatória local somada a uma resposta sistêmica de grau leve a moderado são fisiológicos e necessários para a proteção do organismo – tanto a temperatura elevada quando a produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) facilitam o combate e eliminação dos microrganismos infecciosos (AGBEKO; KLEIN; PETERS, 2016).

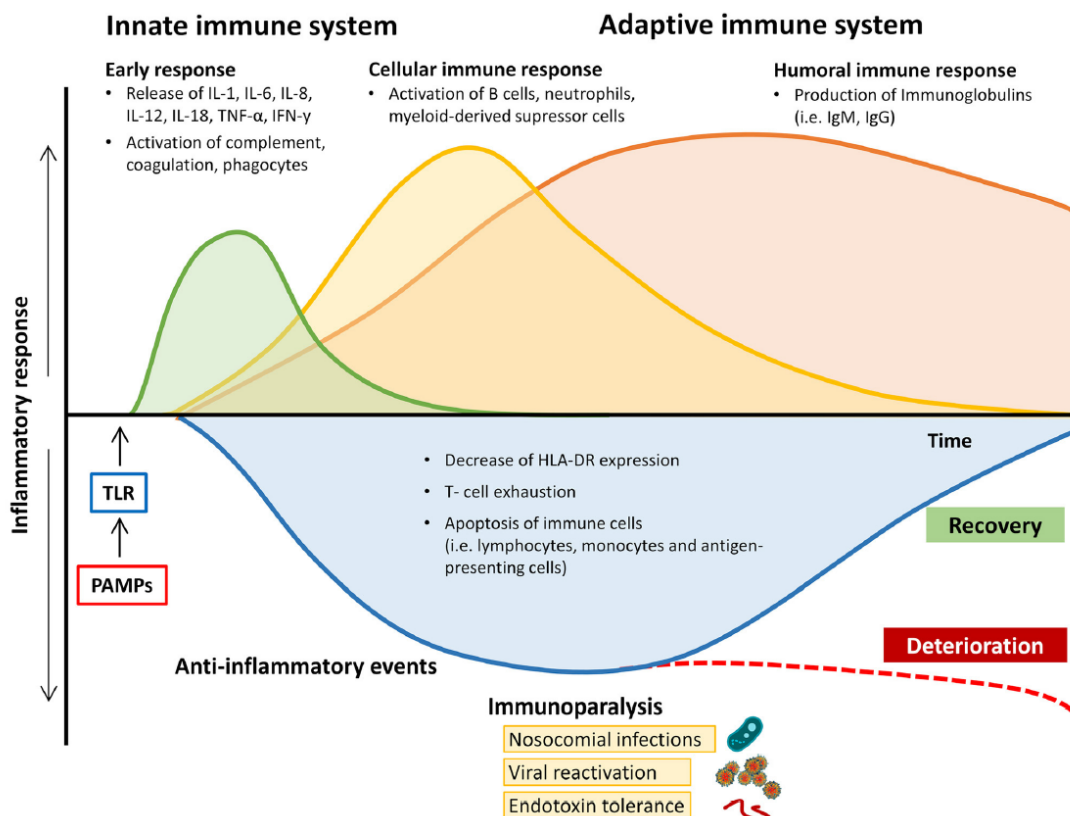


Figura 1 – Fisiopatologia e evolução temporal da resposta imune na sepse
Fonte: Jarczak (2021)

O modelo original de inflamação na sepse era a resposta imunológica às endotoxinas – lipopolissacarídeos (LPS) encontrados nas paredes celulares de bactérias gram-negativas. Quando reconhecidas por macrófagos com receptores “*toll-like*” (TLR), estimulam a produção de diversas citocinas inflamatórias, como TNF- α , interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6) (FAIX, 2013). Estas, por sua vez, efetuam ações celulares, como ativação neutrofílica e plaquetária (Figura 2), que respondem com produção e liberação de mais citocinas inflamatórias para ativação de todo sistema imune inato e o sistema complemento; e ações teciduais, como vasodilatação com influxo de leucócitos e oxigênio, promovendo a propagação da inflamação visando erradicar o agente infeccioso (MUSZYNSKI; THAKKAR; HALL, 2016). A resposta exagerada, com produção excessiva de citocinas (a chamada “tempestade de citocinas”) leva ao dano tecidual e manifestações sistêmicas com prejuízo orgânico à distância (BLINE; HALL, 2021). Além disso, a ativação descontrolada do sistema imune inato estimula a ativação em grande escala do sistema imune adaptativo. Macrófagos, através de moléculas apresentadoras de antígenos como HLA-DR,

ativam linfócitos T CD4, que perpetuam a inflamação com citocinas ainda mais potentes, como interleucina-2 (IL-2) e interferon gama (IFN- γ) (BLINE; HALL, 2021).

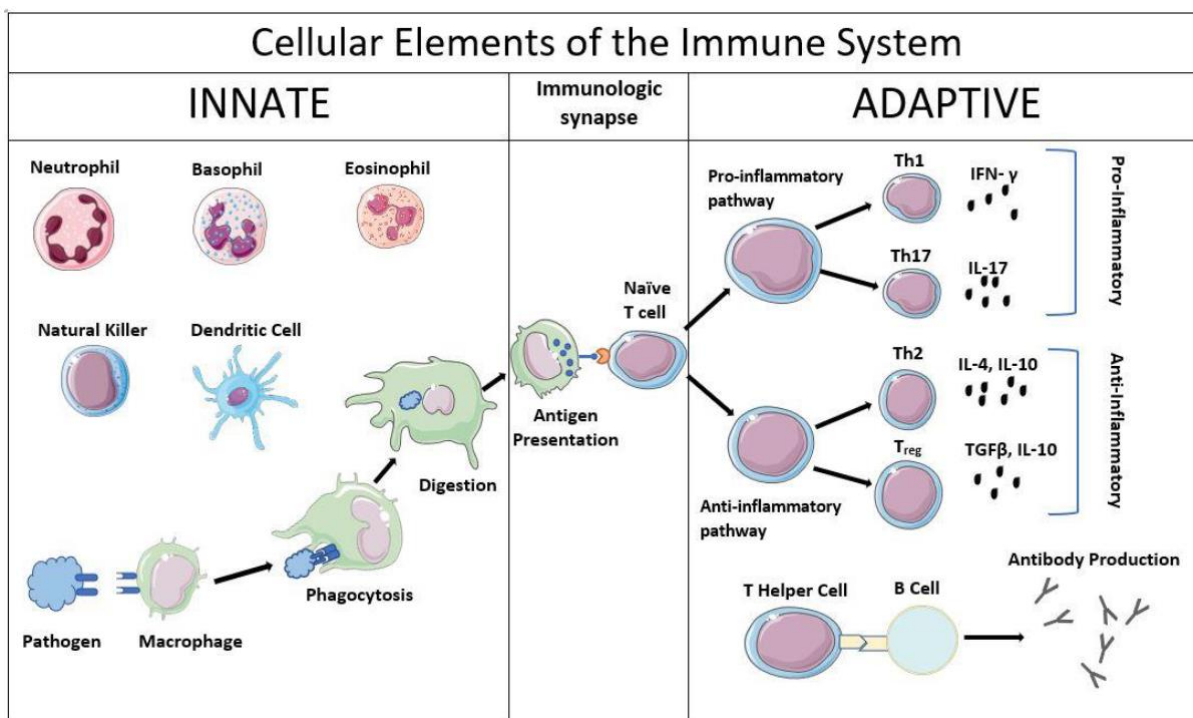


Figura 2 – Elementos celulares do sistema imune inato e adaptativo
Fonte: Bline (2021)

Este perfil de citocinas pró-inflamatórias relaciona-se com severidade e mortalidade na sepse. Aumento de IL-6 foi observada em não sobreviventes, além de ter boa acurácia para diferenciação entre etiologia viral e bacteriana da sepse (FAIX, 2013; GRONDMAN *et al.*, 2020). Outros marcadores inflamatórios, geralmente estimulados pelas interleucinas, também se encontram elevados e tem valor diagnóstico e prognóstico em sepse, além de mais fácil aferição na prática clínica (GRONDMAN *et al.*, 2020). Proteína C reativa (PCR), com produção aumentada pela IL-6, auxilia na diferenciação de SIRS não infecciosa e sepse (KOFOED *et al.*, 2007); pró-calcitonina tem valor como indicador de resposta ao tratamento antimicrobiano, possibilitando cursos mais curtos da medicação (PENG *et al.*, 2019); e ferritina, outra proteína de fase aguda liberada por hepatócitos e macrófagos secundariamente a inflamação, associa-se com maior mortalidade quando elevada (TONIAL *et al.*, 2021). Efetivamente, a ferritina tem sido tão associada a um perfil de inflamação exagerada que é critério diagnóstico para síndrome de ativação macrófágica (também chamada linfohistiocitose hemofagocítica) secundária à sepse, condição que representa o

extremo do fenótipo de hiperinflamação (CARCILLO *et al.*, 2017a; DEMIRKOL *et al.*, 2012).

Apesar desta ampla gama de alterações bioquímicas, o diagnóstico de SIRS ainda é clínico, com critérios estabelecidos em pediatria em 2005 (GOLDSTEIN; GIROIR; RANDOLPH, 2005):

- SIRS – Presença de pelo menos 2 dos abaixo, sendo obrigatório: alteração de temperatura ou contagem leucocitária:
 - Presença de temperatura central $>38,5^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$
 - Taquicardia maior que 2 desvios padrões acima do normal para idade na ausência de estímulo externo ou uso de medicamentos (ou, para menores de 1 ano, bradicardia menor que o percentil 10 para idade na ausência de estímulo vagal ou medicamentoso)
 - Taquipneia maior que 2 desvios padrões acima do normal para a idade ou necessidade de ventilação mecânica sem relação com doença neuromuscular ou sedação
 - Leucocitose ou leucopenia para a idade (não secundários à quimioterapia) ou $>10\%$ de neutrófilos imaturos
- Sepses – SIRS na presença de infecção comprovada ou suspeita

Estes critérios não foram revisados no último “*Surviving Sepsis Campaign*” (WEISS *et al.*, 2020), sendo apenas reforçadas as definições dos quadros mais graves de choque séptico (sepsis levando a disfunção cardiovascular) e sepsis associada a disfunção orgânica (infecção severa levando a disfunção de qualquer sistema orgânico). As alterações clínicas encontradas na sepsis refletem a ação sistêmica (e à distância do foco infeccioso original) de toda a ativação imunológica desregulada e sua consequente gravidade clínica, com dano tecidual por ação direta do sistema imune ou secundários a alterações de permeabilidade capilar, lesão endotelial, déficit de perfusão tecidual ou inibição de processos celulares pelas citocinas inflamatórias (JARCZAK; KLUGE; NIERHAUS, 2021).

Tendo em vista esses processos fisiopatológicos, terapias visando inibir a resposta inflamatória foram investigadas nos anos 90, porém com resultados majoritariamente insatisfatórios (ZENI; FREEMAN; NATANSON, 1997).

2.2.2 Síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória

Tais achados de ineficácia de medicamentos anti-inflamatórios na sepse iniciaram a investigação e entendimento da ocorrência de uma resposta anti-inflamatória concomitante, denominada CARS (BONE; GRODZIN; BALK, 1997). Enquanto uma parcela dos pacientes morre da resposta inflamatória excessiva inicial, outros retornam para a homeostasia através do estímulo anti-inflamatório endógeno e suporte terapêutico (AGBEKO; KLEIN; PETERS, 2016).

A CARS se caracteriza por elevação de citocinas anti-inflamatórias, como interleucina-10 (IL-10) e fator de crescimento tumoral (TGF), e aumento em linfócitos T regulatórios, de papel inibitório da resposta imune. Tais achados são seguidos por morte leucocitária, tanto por exaustão após ativação inicial (neutrófilos), quanto por apoptose induzida (linfócitos) (HALL, M., 2019). Desta forma, o organismo impede a inflamação descontrolada e seus prejuízos secundários.

Contudo, a CARS também pode ser exacerbada e impedir a resposta apropriada à infecção de forma precoce, levando a complicações clínicas. Mella e colegas identificaram que lactentes com menor capacidade de resposta à infecção por vírus sincicial respiratório, caracterizada por menor produção de citocinas inflamatórias TNF- α , IL-6 e interleucina-8 (IL-8) após 24 horas de internação, enquanto níveis da IL-10 mantinham-se inalterados, se associou a maior gravidade de doença e tempo de internação prolongado (MELLA *et al.*, 2013).

Diversos outros estudos observaram que alterações precoces de marcadores da resposta imune inata ou adaptativa na sepse relacionam-se com piores desfechos. Neves e colegas observaram que menor expressão de HLA-DR na superfície de macrófagos nos dias 1 a 3 de sepse se associou com risco de infecções nosocomiais e maior tempo de internação hospitalar (NEVES *et al.*, 2023). Também avaliando resposta inata, a diminuição da capacidade de macrófagos de produzir TNF- α após estímulo por LPS em sangue *ex-vivo* em 48 horas do início da sepse se relacionou com maior tempo de MODS (MUSZYNSKI *et al.*, 2018).

No mesmo estudo, a disfunção precoce da resposta imune adaptativa demonstrou resultados similares: a diminuição da capacidade de linfócitos de produção de IFN- γ induzida por fitohemaglutinina em sangue *ex-vivo* apresentou risco 20% maior de MODS prolongada. O mesmo autor já havia descrito que em crianças com choque séptico a mesma diminuição de produção de IFN- γ nos primeiros 2 dias

de doença se relacionara com ocorrência de infecções nosocomiais, assim como a menor produção de IL-2 e interleucina-4 (IL-4) (MUSZYNSKI *et al.*, 2014). A relação também foi verdadeira para menor produção de IL-10 *ex-vivo*, porém os pacientes com choque séptico apresentaram maior nível de IL-10 sérica, reforçando a hipótese de alterações precoces persistentes. Além de disfunção linfocitária, há descrição de linfopenia persistente nos primeiros 5 dias de sepse, correlacionando-se a um risco 3 vezes maior para MODS e mortalidade (PODD *et al.*, 2023). Curiosamente, os pacientes com linfopenia também apresentaram PCR e ferritina mais elevados que o grupo com contagens linfocitárias normais, demonstrando uma resposta imune desordenada.

Apesar dos achados bioquímicos, a CARS é muito menos evidente clinicamente que a SIRS, uma vez que a ausência de resposta imune não gera sintomas, mas leva principalmente a infecções indolentes (BLINE; HALL, 2021). Ao passo que a inflamação descontrolada da SIRS leva à morte precoce, a CARS prolongada evolui para imunoparalisia, contribuindo para as mortes tardias da sepse (DELANO; WARD, 2016; HOTCHKISS; MONNERET; PAYEN, 2013).

2.3 IMUNOPARALISIA NA SEPSE

As observações de um pico bimodal de mortalidade na sepse, com mortes tardias ocorrendo após 60 dias relacionadas a incapacidade do organismo de controlar foco infeccioso, suscetibilidade a infecções nosocomiais e achados bioquímicos persistentes de disfunção imune inata e adaptativa levaram a caracterização e descrição da síndrome de imunoparalisia secundária à sepse (DELANO; WARD, 2016). O momento de transição de CARS para imunoparalisia não é bem definido na literatura, mas estudos iniciais em adultos identificaram OR de 6,5 para óbito quando a medida do HLA-DR estava baixa em pacientes com choque séptico a partir do 3º dia de internação, correlação ausente no 1º dia do quadro (MONNERET *et al.*, 2006). Medidas de HLA-DR baixas a partir do 3º e persistentes no 6º dia de choque séptico também correlacionaram-se com risco aumentado para infecção nosocomial em graus constantes (LANDELLE *et al.*, 2010). De forma semelhante, Grimaldi e colegas encontraram associação entre redução de contagem de células dendríticas com infecção nosocomial em adultos com choque séptico que

tornou-se mais consistente no transcorrer do 1º para o 7º dia de doença (GRIMALDI *et al.*, 2011).

Em crianças, Hall e colaboradores optaram por definir imunoparalisia como diminuição da resposta induzida de TNF- α por LPS em sangue *ex-vivo* após o 3º dia de MODS induzida por sepse, achado que teve relação importante com infecção nosocomial (RR de 3,3) e óbito (RR 5,8) (HALL, M. W. *et al.*, 2011). A queda da expressão de HLA-DR em macrófagos dos dias 3-5 em relação aos dias 5-7 de evolução da sepse também teve forte relação com mortalidade em crianças com sepse severa, com OR de 7 (MANZOLI *et al.*, 2016). Assim, reforça-se a ideia de disfunção imune persistente como pelo menos após o 3º dia de doença, bem como evidencia-se um aumento da morbidade proporcional ao tempo da disfunção imune.

A imunoparalisia foi melhor caracterizada recentemente em 2 estudos por Carcillo e colegas onde foram explorados e descritos fenótipos em crianças com sepse e MODS (CARCILLO *et al.*, 2017b, 2019). Utilizando a mesma definição de Hall *et al.* para imunoparalisia como a ocorrência de MODS (2 ou mais disfunções orgânicas) associada à diminuição da resposta induzida de TNF- α por LPS a partir do 3º dia, observou-se uma prevalência de 21% deste fenótipo em crianças com sepse na UTIP, ou 30% dos pacientes com MODS. Além disto, pacientes com imunoparalisia tiveram risco de óbito 22 vezes maior quando comparados tanto com pacientes sem MODS, e o dobro em relação a pacientes com MODS sem a imunoparalisia ou outros fenótipos. É interessante também o fato de que esse grupo de pacientes, a despeito da imunoparalisia, tiveram elevação importante de ferritina (mediana de 663 ng/ml) e 18% apresentou fenótipo de síndrome de ativação macrófagica concomitante, demonstrando uma total desregulação do sistema imunológico.

Acredita-se que a imunossupressão pela sepse seja multifatorial, com três categorias gerais de processos levando a sua ocorrência e influenciando sua gravidade: fatores relacionados ao paciente, à doença e ao tratamento. (GREATHOUSE; HALL, 2016). Dentre fatores ligados ao paciente, a herança genética por polimorfismos e alterações epigenéticas parecem conferir maior risco para uma imunossupressão mais pronunciada. Alguns tipos de lesões críticas (por exemplo, traumatismo cranioencefálico) ou patógenos ("*Staphylococcus aureus*") também se relacionam com menor capacidade de resposta imune posterior. Por fim, diversas terapêuticas utilizadas no ambiente hospitalar e de terapia intensiva predispõe a imunoparalisia por terem efeitos imunomoduladores. Estes efeitos podem ser

inicialmente desejados, como medicamentos imunossupressores pós-transplante ou para doenças autoimunes; ou indesejados, como, por exemplo, benzodiazepínicos levando à liberação de cortisol, ou transfusões de hemácias e furosemida inibindo a produção de citocinas (HALL, M., 2019). Até mesmo aqueles medicamentos com efeito imunossupressor inicialmente necessário podem levar à disfunção imune inadvertida, ao inibir indiretamente a resposta imune adaptativa pela imunossupressão da imunidade inata, por exemplo.

Diversos mecanismos foram propostos e observados para explicar a fisiopatologia da imunoparalisia (Figura 3), com essencialmente todas etapas do contínuo da resposta imune podendo ser afetadas (JARCZAK; KLUGE; NIERHAUS, 2021). A menor capacidade de produzir TNF- α após desafio por LPS e menor expressão de HLA-DR descrita aqui anteriormente demonstram alterações macrofágicas na sepse, que apresentam menor capacidade de quimiotaxia e ativação das demais células imunes inatas e incapacidade de apresentação antigênica para ativação da resposta imune adaptativa. A diminuição de HLA-DR também é observada em células dendríticas, as principais apresentadoras de antígeno do sistema imune, que ainda adicionam à imunossupressão ao aumentarem sua produção de IL-10 anti-inflamatória (BERMEJO-MARTIN *et al.*, 2016). A disfunção neutrocitária ocorre principalmente por alterações dos mecanismos de apoptose – em excesso, com neutropenia, ou não existente, com neutrófilos senescentes e hiporreativos – levando ao aumento compensatório de neutrófilos imaturos, que não apresentam adequada diapedese e migração tecidual nem capacidade de causar dano oxidativo aos patógenos para sua eliminação (DELANO; WARD, 2016). Da forma semelhante, linfócitos “*natural killer*” (NK) tem número e função reduzidos na sepse, com menor capacidade de produção de IFN- γ ao estímulo *ex-vivo*, similar à anergia macrofágica.

Todos estes defeitos levam a menor ativação do braço adaptativo da resposta imune, que também sofre disfunções próprias. Linfopenia por mais de 7 dias foi descrita em crianças com sepse e MODS e se associou a maior risco de infecções nosocomiais e óbito (OR 6,8) (FELMET *et al.*, 2005). Ela pode resultar por diversos mecanismos convergentes, como menor produção de linfócitos pela medula óssea, efluxo de linfócitos para tecidos infectados com consequente morte no combate ao patógeno, e aumento de apoptose induzida pelas citocinas na sepse (FINFER *et al.*, 2023). Mais especificamente, há aumento da apoptose de linfócitos T CD4, importantes maestros e ativadores da resposta imune, que já ocorre naturalmente

para inibir a inflamação ao término da infecção (DELANO; WARD, 2016) – associada à já ativação reduzida destes pelas células dendríticas disfuncionais. Contudo, linfócitos T regulatórios, potentes inibidores imunológicos, são mais resistentes à apoptose, acentuando a imunossupressão (BERMEJO-MARTIN *et al.*, 2016).

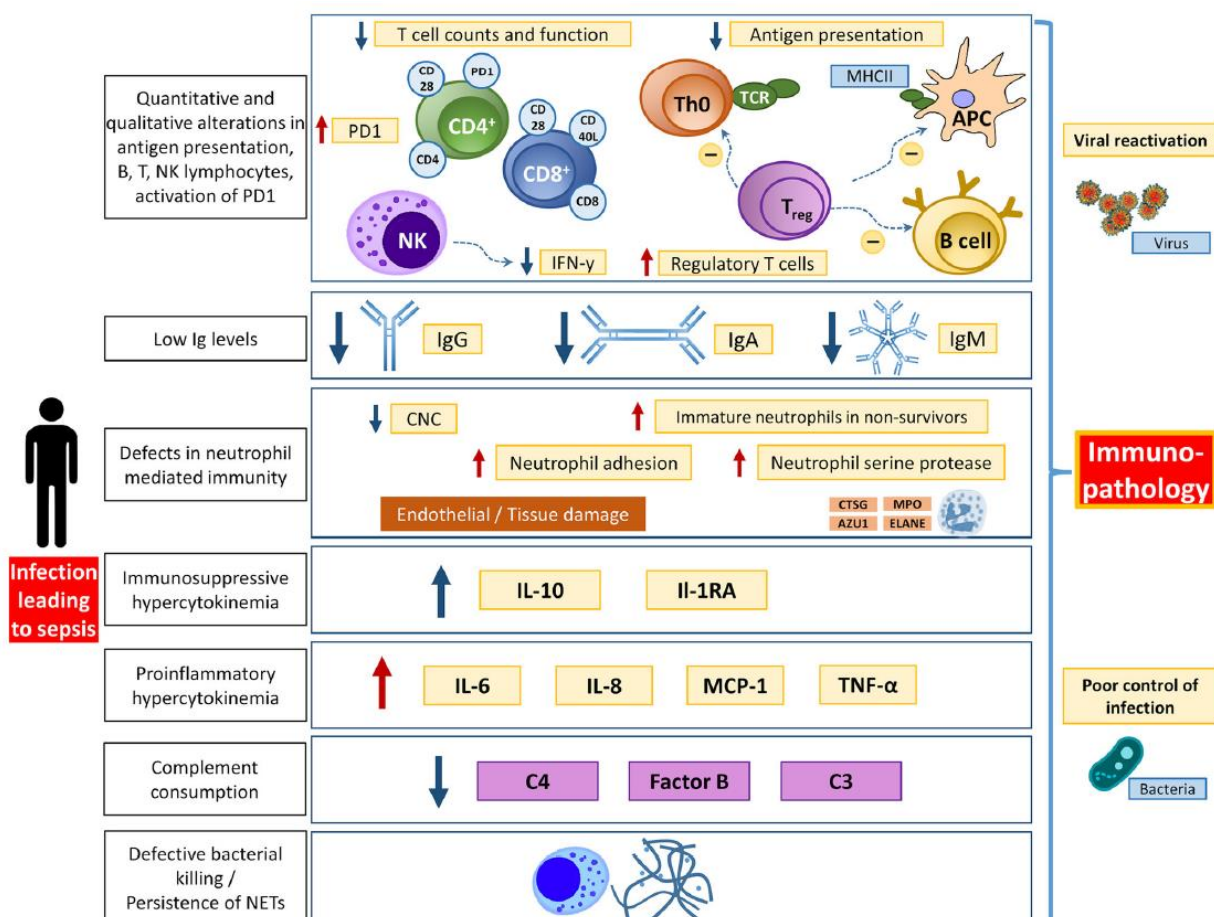


Figura 3 – Mecanismos propostos de disfunção imune na sepse
Fonte: Jarczak (2021)

2.3.1 Linfócitos B na imunoparalisia

Os linfócitos B são importantes células do sistema imune, atuando tanto como reguladores quanto efetores de diferentes mecanismos da resposta imune inata (MAURI; BOSMA, 2012). A população total de linfócitos B também se encontra reduzida na sepse e pode prever chance de sobrevivência (KRAUTZ *et al.*, 2018; MONSERRAT *et al.*, 2013). Além disso, subpopulações destas células responsáveis por produção de diferentes citocinas inflamatórias estão alteradas na sepse em relação a controles saudáveis (JARCZAK; KLUGE; NIERHAUS, 2021). Recentemente, uma subpopulação de linfócitos B com função imune inata, como apresentação de antígenos e produção de GM-CSF, foi descrita, e a redução de sua

atividade impede a eliminação de patógenos e precipita choque séptico em modelos animais (RAUCH *et al.*, 2012). Contudo, uma de suas funções mais importantes frente uma infecção é a produção de imunoglobulinas, a qual muitas vezes encontra-se alterada na sepse (DONG *et al.*, 2023).

2.4 IMUNOGLOBULINAS

As imunoglobulinas – ou anticorpos – são proteínas que atuam na defesa do organismo contra patógenos. Produzidas exclusivamente pelos linfócitos B, em parte por ativação própria deste através de seus receptores de superfície que identificam antígenos externos, mas principalmente após ativação por um linfócito T auxiliar ativado por uma célula reconhecedora de antígenos (usualmente macrófagos ou células dendríticas). Desta forma, as Ig representam um ponto de convergência final dos braços inato e adaptativo da resposta imune, sendo altamente específicas e eficazes no combate à infecção. Por esta função primordial de identificação e conexão a antígenos estranhos ao hospedeiro, representam 20% do peso das proteínas plasmáticas, e vertebrados invariavelmente morrem de infecção se não forem capazes de sintetizar anticorpos (ALBERTS *et al.*, 2002).

Após ligarem-se ao antígeno, a imunoglobulinas executam diversas funções (Figura 4): inativam o patógeno; estimulam a ativação do sistema complemento; promovem fagocitose através da opsonização; e neutralizam exo e endotoxinas (JARCZAK; KLUGE; NIERHAUS, 2021).

Há 5 tipos principais de Ig: IgG, IgM, IgA, IgE e IgD, cada uma com formatação molecular diferente para executar uma função específica (AZIZ; IHEANACHO; HASHMI, 2023). Contudo, nos quadros de infecção grave, as funções da IgG, IgM e IgA são mais relevantes.

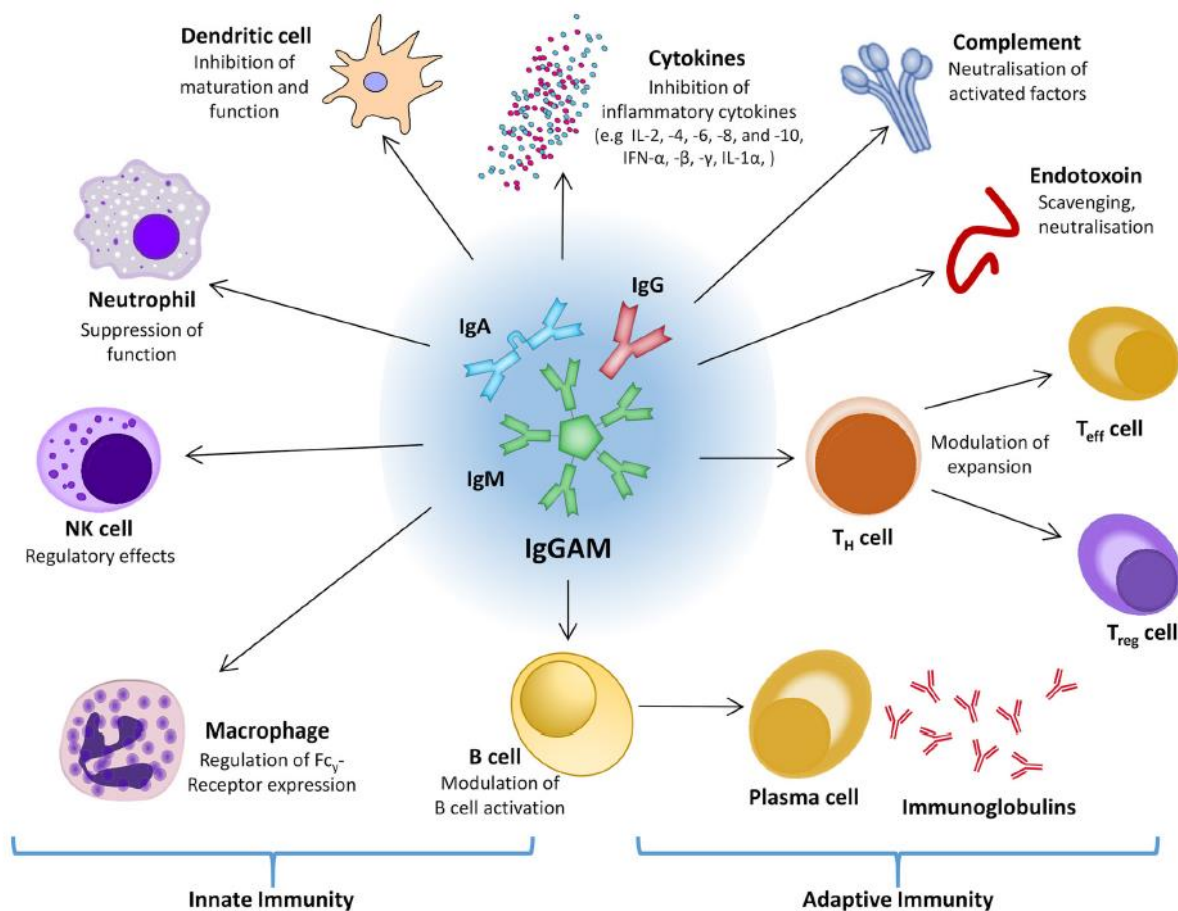


Figura 4 – Papel das imunoglobulinas G, A e M na resposta inata e adaptativa
Fonte: Jarczak (2021)

2.5 HIPOGAMAGLOBULINEMIA NA SEPSE

A prevalência de hipogamaglobulinemia varia de 30 a 70% dos pacientes adultos no dia do diagnóstico de sepse (SHANKAR-HARI *et al.*, 2015), variando conforme ponto de corte para sua definição. Dentre os subtipos, níveis baixos de IgG são os mais comumente encontrados, em até 58% dos casos. A relação causa ou consequência ainda não é bem estabelecida, mas entre os mecanismos propostos estão: menor produção por linfócitos B disfuncionais, consumo pelo sistema complemento e inativação do patógeno, catabolismo, vazamento capilar secundário à disfunção endotelial com sequestro em tecidos inflamados, hemodiluição após expansão volêmica (BERMEJO-MARTIN *et al.*, 2016; JARCZAK; KLUGE; NIERHAUS, 2021),

Níveis baixos de imunoglobulinas em infecções graves e sepse tem se relacionado com piores desfechos em adultos. Em pacientes com choque séptico de origem comunitária, pacientes com hipogamaglobulinemia G no primeiro dia de

doença mantiveram estes níveis baixos até após resolução da sepse e apresentaram mais frequentemente síndrome de angústia respiratória aguda e óbito (TACCONE *et al.*, 2009). Níveis mais baixos de IgG no primeiro dia de doença, mas não de IgA ou IgM, também se relacionaram com quadros mais graves de pneumonia da comunidade e risco dobrado para óbito (DE LA TORRE *et al.*, 2016). Ao encontro destes achados, Prucha e colegas, mesmo encontrando prevalências menores de hipogamaglobulinemia na sepse severa – 25% para IgG e 13% para IgM –, encontraram maior mortalidade em pacientes com choque séptico e menores níveis de IgG ou IgM sérica, mas esta relação na sepse severa somente foi observada para hipogamaglobulinemia G (PRÚCHA *et al.*, 2013). Este efeito pareceu ser “dose dependente”, com pontos de corte menores para IgG tendo maior risco de óbito.

Entretanto, quando os resultados foram sumarizados em duas meta-análises distintas, a associação de hipogamaglobulinemia G com mortalidade foi controversa, mantendo-se apenas quando analisados estudos com populações sem imunodeficiência prévia (SHANKAR-HARI *et al.*, 2015); ao passo que, desta vez, níveis mais baixos de IgM se relacionaram com menor chance de sobrevivência (KRAUTZ *et al.*, 2018). Talvez uma melhor definição do ponto de corte ou avaliação de múltiplas Ig concomitantemente seja necessária: Bermejo-Martín e colaboradores encontraram, em pacientes com sepse grave, OR de 2,5 para óbito em 28 dias quando o subtipo de IgG1 estava abaixo do percentil 3 (BERMEJO-MARTÍN *et al.*, 2014). Este OR se acentuou para 5,3 ao se considerar pacientes com baixos níveis séricos de IgG1, IgM e IgA concomitantes.

2.6 REVERTENDO A IMUNOPARALISIA DA SEPSE

A importância da caracterização da imunoparalisia e seus mecanismos vem da ideia de abordagem terapêutica focada em reverter as disfunções imunes específicas observadas. Diversas opções terapêuticas, cada uma mirando um componente da fisiopatologia da imunoparalisia, foram propostas (DELANO; WARD, 2016; HALL, M. W. *et al.*, 2017), com algumas já com eficácia comprovada e outras em estudo (CARCILLO *et al.*, 2019). Por exemplo, baixa medida de HLA-DR como marcador de apresentação antigênica deficiente pode ser tratado com GM-CSF (HALL, M. W. *et al.*, 2011; VENET *et al.*, 2013), levando a reversão da resposta deficiente de TNF- α por LPS no 7º dia do tratamento e resultando em menos infecções nosocomiais. A

depleção e disfunção de linfócitos T pode ser revertida com interleucina-7 (IL-7) (DELANO; WARD, 2016). Medidas simples também já foram descritas com bons resultados, como a simples suspensão da medicação imunossupressora em pacientes transplantados com sepse, levando à resolução da infecção sem perda do enxerto (MUSZYNSKI; THAKKAR; HALL, 2016).

Neste contexto, postula-se que uso de infusões de IVIG poderia ser benéfico para pacientes com hipogamaglobulinemia (AUBRON; BERTEAU; SPARROW, 2019).

3 JUSTIFICATIVA

Há carência de estudos avaliando hipogamaglobulinemia em sepse na população pediátrica. Os níveis de imunoglobulinas séricas são de fácil avaliação como marcadores de disfunção imune, de forma que sua associação com desfechos em sepse pode fornecer ferramentas para prognóstico e estimativa de gravidade e de cuidados que o paciente necessitará.

Uma vez identificado um nível específico de imunoglobulina sérica relacionado a piores desfechos (óbito ou falência multiorgânica), poder-se-ia supor um nicho de tratamento para o uso de IVIG.

4 HIPÓTESES

1. Há um perfil específico da população de pacientes pediátricos com sepse na UTIP que apresenta hipogamaglobulinemia.
2. Pacientes pediátricos com sepse na UTIP e hipogamaglobulinemia apresentam piores desfechos.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os níveis séricos de IgG em pacientes pediátricos com sepse na UTIP.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir o perfil da população com hipogamaglobulinemia G e possíveis fatores associados a esta condição.
- Verificar a associação entre hipogamaglobulinemia G com mortalidade, tempo de internação e necessidade de diferentes suportes terapêuticos intensivos.

6 METODOLOGIA

6.1 DELINEAMENTO

Estudo de coorte observacional retrospectivo.

6.2 LOCAL

UTI pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

6.3 POPULAÇÃO

Foram avaliadas as admissões de pacientes de 1 mês a 18 anos incompletos admitidos na UTI pediátrica de janeiro de 2017 a julho de 2022 com diagnóstico de sepse conforme definição do “*International Pediatric Sepsis Consensus Conference*” (GOLDSTEIN; GIROIR; RANDOLPH, 2005) - SIRS na presença de infecção suspeita ou confirmada – que tiveram IgG sérica dosada. Na UTIP do HCPA, IgG sérica era dosada a critério da equipe assistente quando pacientes com sepse apresentavam evolução arrastada ou não favorável após alguns dias de tratamento e suporte intensivo; desde meados de 2020, passou a ser dosada quase uniformemente em todos pacientes com sepse, mas ainda a critério da equipe. Foram avaliados também os pacientes admitidos na UTIP por outro motivo inicial que vieram a desenvolver sepse, bem como readmissões por sepse do mesmo paciente, quando houve dosagem de IgG sérica nestas admissões.

Foram critérios de exclusão: pacientes com imunodeficiências congênitas ou adquiridas previamente diagnosticadas; prematuros com idade gestacional corrigida pós-concepcional <44 semanas; ter recebido IVIG no mês anterior a dosagem na UTIP; transferência para outro hospital impossibilitando avaliar os desfechos do paciente; uso de terapia de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO).

6.4 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

Foi realizado “query” junto ao serviço de tecnologia da informação do hospital que retornou todos os pacientes com dosagem de IgG e internação na UTIP dentro

do período avaliado. Os prontuários foram revisados para avaliar os critérios de inclusão (admissão na UTIP com IgG dosada durante a internação na UTIP e diagnóstico de sepse conforme critérios acima), bem como a presença das variáveis (abaixo). Os dados foram coletados dos prontuários eletrônicos dos pacientes e transcritos para planilha do Google Sheets vinculada a uma conta no domínio “@hcpa.edu.br”. A coleta foi toda realizada por uma única pessoa (o mestrando). Cada paciente teve um número de identificação único atribuído, ficando apenas este número visível na planilha de dados. A relação número de identificação e prontuário/nome do paciente foi preservada apenas na planilha do “*query*” original. Os dados foram coletados como variáveis quantitativas contínuas sempre que possível, sendo posteriormente trabalhados via Google Sheets e no programa R para transformação categórica conforme necessário.

6.5 VARIÁVEIS

A variável primária em estudo são os níveis séricos IgG coletados durante a internação na UTIP, classificados conforme percentil para idade (FUJIMURA, 1991). A metodologia laboratorial é realizada por imunoturbidimetria.

Demais variáveis analisadas foram: foco infeccioso; patógenos identificados como causadores de infecção; origem da infecção conforme critérios do CDC (CDC - CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2015); condições complexas crônicas (CCC) (FEUDTNER *et al.*, 2014); baixo peso para idade (peso menor que percentil 10 para idade) (CENTER FOR DISEASE CONTROL, 2001); e os seguintes marcadores inflamatórios, quando coletados na mesma semana da dosagem de IgG (\pm 3 dias desta) durante quadro de sepse da admissão: leucócitos totais e linfócitos (menor valor disponível), PCR e ferritina (maior valor disponível); e disfunções orgânicas desenvolvidas durante a admissão na UTIP. Para fins operacionais, disfunções orgânicas foram definidas como:

a) Cardiovascular: hipotensão com PAS ou PAM \leq p5 para idade (ROSNER *et al.*, 2008), necessidade de droga vasoativa ou inotrópica, ou déficit de perfusão tecidual (tempo de enchimento capilar \geq 5 segundos, lactatemia $>$ 2 mmol/L, acidose metabólica com déficit de base $>$ 5 mEq/L sem outra explicação, oligúria $<$ 0,5 ml/kg/h).

b) Respiratória: necessidade de oxigênio suplementar para manter saturação de O₂ >92%, hipercapnia ≥50 mmHg de pCO₂ com pH <7,35, ou necessidade de ventilação mecânica não invasiva ou invasiva.

c) Neurológica: rebaixamento do sensório com escala de coma de Glasgow ≤11 (Anexo) na ausência de déficit neurológico prévio.

d) Renal: aumento de creatinina ≥0,3 mg/dL ou 1,5x em relação ao basal, ou oligúria <0,5 ml/kg/h na ausência de déficit de perfusão tecidual, ou necessidade de terapia de substituição renal.

e) Hepática: bilirrubina total sérica ≥3 mg/dL na ausência de colestase prévia, ou aumento de alanino aminotransferase (ALT/TGP) >2x normal para idade.

f) Hematológica: plaquetopenia <80000/mm³ ou queda 50% de contagem prévia para pacientes onco/hematológicos, ou razão normal internacionalizada de tempo de protrombina (RNI) >2 na ausência de insuficiência hepática.

O desfecho primário avaliado foi mortalidade em 28 dias após admissão na UTIP. Os desfechos secundários avaliados foram mortalidade em 60 e 180 dias após admissão na UTIP, obtidos a partir de revisão de prontuário com data de óbito ou ligação para família na ausência de registro de óbito ou acompanhamento hospitalar após esses períodos; tempo de internação na UTIP; tempo de internação hospitalar; necessidade de readmissão na UTIP na mesma internação hospitalar, após internação em UTI neonatal (UTIN) na mesma internação hospitalar, ou em menos de 14 dias após a alta hospitalar; “*vasoactive-inotropic score*” (VIS) (MCINTOSH *et al.*, 2017) máximo no dia da coleta de IgG; necessidade de ventilação mecânica invasiva (VM); tempo de VM; necessidade de terapia de substituição renal (TSR); desfecho combinado de mortalidade em 28 dias, necessidade de VM e/ou TSR; e diagnóstico de linfocitose hemofagocítica durante internação na UTIP, conforme critérios do HLH-2004 (BERGSTEN *et al.*, 2017).

6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística descritiva foi realizada no Google Sheets e a análise estatística inferencial no programa R através do “R Studio” versão 4.2.2. As variáveis categóricas foram comparadas através do teste qui-quadrado ou risco relativo. A normalidade de variáveis contínuas foi avaliada com o teste de Shapiro-Wilk, e a igualdade de variâncias com o teste F. As variáveis contínuas com distribuição normal

e variância homogênea foram comparadas através do teste T de Student não pareado, enquanto as contínuas de variância desigual foram comparadas usando o teste T de Welch. As variáveis contínuas sem distribuição normal foram comparadas através do teste U de Mann-Whitney. A associação de baixos níveis séricos de IgG e os desfechos de mortalidade em 28, 60 e 180 dias foram avaliados também por meio de análise multivariada a fim de controlar para possíveis fatores confundidores. Análise de sobrevida também foi realizada através de curva de Kaplan-Meyer. Resultados com valor $p < 0,05$ bicaudal foram considerados estatisticamente significativos. Estudo piloto prévio estimou $N=200$ para poder de 80% em detectar diferença de mortalidade de 30% entre os grupos.

6.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Uma vez que se trata de um estudo não intervencionista e sem alterações/influências na rotina de tratamento dos pacientes, houve o entendimento de não necessidade da obtenção de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

A dispensa do TCLE se fundamenta por ser um estudo descritivo retrospectivo, que empregou apenas as informações de prontuários médicos em que todos os dados foram analisados e apresentados em grupos, sem identificação nominal dos participantes da pesquisa, não envolvendo a utilização de material biológico e tampouco dados sobre temas delicados onde possa haver um possível julgamento moral. Além disso, como trata-se de um estudo sem intervenções clínicas, sem exames motivados pela pesquisa e sem influência na rotina de tratamento dos participantes da pesquisa ou nos atendimentos do serviço, entendemos que não há adição de riscos ou prejuízos aos pacientes avaliados.

A dispensa do TCLE foi autorizada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, local do estudo.

O estudo apresenta como risco a possibilidade de quebra de confidencialidade dos dados dos pacientes. Contudo, os dados serão armazenados de forma sigilosa sob plataforma autorizada e em domínio do hospital, analisados de forma anônima, e os resultados apresentados de forma agregada, sem possibilidade de identificação nominal dos pacientes incluídos.

REFERÊNCIAS

AGBEKO, R. S.; KLEIN, N. J.; PETERS, M. J. The Immune System. *In*: NICHOLS, D. G.; SHAFFNER, D. H. (org.). **Rogers' textbook of pediatric intensive care**. 5th. ed. [S. l.]: Wolters Kluwer, 2016. p. 1289–1304.

ALBERTS, B. *et al.* B Cells and Antibodies. *In*: MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL. 4th. ed. [S. l.]: New York: Garland Science, 2002.

ALEJANDRIA, M. M. *et al.* Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 2013, n. 9, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001090.pub2>

AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS. COMMITTEE ON TRAUMA. **Advanced Trauma Life Support®**, **ATLS®. Student Course Manual**. [S. l.: s. n.], 2018. ISSN 13652044.

AUBRON, C.; BERTEAU, F.; SPARROW, R. L. Intravenous immunoglobulin for adjunctive treatment of severe infections in ICUs. **Current Opinion in Critical Care**, [s. l.], v. 25, n. 5, p. 417–422, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000639>

AZIZ, M.; IHEANACHO, F.; HASHMI, M. F. Physiology, Antibody. *In*: STATPEARLS[INTERNET]. [S. l.]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

BERGSTEN, E. *et al.* Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: Long-Term results of the cooperative HLH-2004 study. **Blood**, [s. l.], v. 130, n. 25, p. 2728–2738, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-788349>

BERMEJO-MARTIN, J. F. *et al.* Defining immunological dysfunction in sepsis: A requisite tool for precision medicine. **Journal of Infection**, [s. l.], v. 72, n. 5, p. 525–536, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.01.010>

BERMEJO-MARTÍN, J. F. *et al.* Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: A synergistic team influencing survival in sepsis. **Journal of Internal Medicine**, [s. l.], v. 276, n. 4, p. 404–412, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1111/joim.12265>

BLINE, K. E.; HALL, M. W. Immune function in critically ill septic children. **Pathogens**, [s. l.], v. 10, n. 10, p. 1–10, 2021. Available at: <https://doi.org/10.3390/pathogens10101239>

BONE, R. C.; GRODZIN, C. J.; BALK, R. A. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. **Chest**, [s. l.], v. 112, n. 1, p. 235–243, 1997. Available at: <https://doi.org/10.1378/chest.112.1.235>

BOSMANN, M.; WARD, P. A. The inflammatory response in sepsis. **Trends in Immunology**, [s. l.], v. 34, n. 3, p. 129–136, 2013. Available at:

<https://doi.org/10.1016/j.it.2012.09.004>

CARCILLO, J. A. *et al.* A Multicenter Network Assessment of Three Inflammation Phenotypes in Pediatric Sepsis-Induced Multiple Organ Failure. **Pediatric Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 20, n. 12, p. 1137–1146, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002105>

CARCILLO, J. A. *et al.* A Systemic Inflammation Mortality Risk Assessment Contingency Table for Severe Sepsis*. **Pediatric Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 143–150, 2017a. Available at: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001029>

CARCILLO, J. A. *et al.* Three Hypothetical Inflammation Pathobiology Phenotypes and Pediatric Sepsis-Induced Multiple Organ Failure Outcome. **Pediatric Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 513–523, 2017b. Available at: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001122>

CDC - CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Identifying Healthcare-associated Infections (HAI) for NHSN Surveillance. http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/2PSC_IdentifyingHAIs_NHSNcurrent.pdf, [s. l.], v. 2015, n. April, p. 1–14, 2015.

CENTER FOR DISEASE CONTROL. **Clinical Growth Charts**. [S. l.], 2001. Available at: https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm#Set1. Acesso em: 20 dez. 2022.

DE LA TORRE, M. C. *et al.* Serum levels of immunoglobulins and severity of community-acquired pneumonia. **BMJ Open Respiratory Research**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 1–8, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2016-000152>

DE SOUZA, Daniela C. *et al.* Challenges and health-care priorities for reducing the burden of paediatric sepsis in Latin America: a call to action. **The Lancet Child and Adolescent Health**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 129–136, 2022. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00341-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00341-2)

DE SOUZA, Daniela Carla *et al.* The epidemiology of sepsis in paediatric intensive care units in Brazil (the Sepsis PREvalence Assessment Database in Pediatric population, SPREAD PED): an observational study. **The Lancet Child and Adolescent Health**, [s. l.], v. 5, n. 12, p. 873–881, 2021. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00286-8](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00286-8)

DELANO, M. J.; WARD, P. A. Sepsis-induced immune dysfunction: Can immune therapies reduce mortality? **Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 126, n. 1, p. 23–31, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1172/JCI82224>

DEMIRKOL, D. *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**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. R52, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1186/cc11256>

DONG, X. *et al.* Insights into the Roles of B Cells in Patients with Sepsis. **Journal of Immunology Research**, [s. l.], v. 2023, 2023. Available at: <https://doi.org/10.1155/2023/7408967>

EL-NAWAWY, A. *et al.* Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: A prospective study in a pediatric intensive care unit. **Journal of Tropical Pediatrics**, [s. l.], v. 51, n. 5, p. 271–278, 2005. Available at: <https://doi.org/10.1093/tropej/fmi011>

FAIX, J. D. Biomarkers of sepsis. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, [s. l.], v. 50, n. 1, p. 23–36, 2013. Available at: <https://doi.org/10.3109/10408363.2013.764490>

FELMET, K. A. *et al.* Prolonged Lymphopenia, Lymphoid Depletion, and Hypoprolactinemia in Children with Nosocomial Sepsis and Multiple Organ Failure. **The Journal of Immunology**, [s. l.], v. 174, n. 6, p. 3765–3772, 2005. Available at: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.6.3765>

FEUDTNER, C. *et al.* Pediatric complex chronic conditions classification system version 2: Updated for ICD-10 and complex medical technology dependence and transplantation. **BMC Pediatrics**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 1–7, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-199>

FINFER, S. *et al.* Lymphopenia in sepsis—an acquired immunodeficiency? **Immunology and Cell Biology**, [s. l.], v. 101, n. 6, p. 535–544, 2023. Available at: <https://doi.org/10.1111/imcb.12611>

FUJIMURA, M. D. **Níveis Séricos das Subclasses de Imunoglobulina G em crianças normais e nefróticas**. 1991. - USP, São Paulo, SP, 1991.

FUSTIÑANA, A. *et al.* Adherence to Pediatric Sepsis Treatment Recommendations at Emergency Departments. **Pediatric Emergency Care**, [s. l.], v. 38, n. 9, p. e1496–e1502, 2022. Available at: <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000002801>

GOLDSTEIN, B.; GIROIR, B.; RANDOLPH, A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. **Pediatric Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 6, n. 1, 2005. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6>

GREATHOUSE, K. C.; HALL, M. W. Critical Illness–Induced Immune Suppression: Current State of the Science. **American Journal of Critical Care**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 85–92, 2016. Available at: <https://doi.org/10.4037/ajcc2016432>

GRIMALDI, D. *et al.* Profound and persistent decrease of circulating dendritic cells is associated with ICU-acquired infection in patients with septic shock. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 37, n. 9, p. 1438–1446, 2011. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2306-1>

GRONDMAN, I. *et al.* Biomarkers of inflammation and the etiology of sepsis.

Biochemical Society Transactions, [s. l.], v. 48, n. 1, p. 1–14, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1042/BST20190029>

HALL, M. Immune Modulation in Pediatric Sepsis. **Journal of Pediatric Intensive Care**, [s. l.], v. 08, n. 01, p. 042–050, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676607>

HALL, M. W. *et al.* Immunoparalysis and nosocomial infection in children with multiple organ dysfunction syndrome. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 37, n. 3, p. 525–532, 2011. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2088-x>

HALL, M. W. *et al.* Immunoparalysis in Pediatric Critical Care. **Pediatric Clinics of North America**, [s. l.], v. 64, n. 5, p. 1089–1102, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.06.008>

HALL, M. W.; MUSZYNSKI, J. A. Immune Modulation and Immunotherapy in Critical Illness. *In*: NICHOLS, D. G.; SHAFFNER, D. H. (org.). **Rogers' textbook of pediatric intensive care**. 5th. ed. [S. l.]: Wolters Kluwer, 2016. p. 1345–1354.

HOTCHKISS, R. S.; MONNERET, G.; PAYEN, D. Immunosuppression in sepsis: A novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 260–268, 2013. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70001-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70001-X)

HOTCHKISS, R. S.; OPAL, S. Immunotherapy for sepsis - A new approach against an ancient foe. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 363, n. 1, p. 87, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr1004371>

JARCZAK, D.; KLUGE, S.; NIERHAUS, A. Sepsis—Pathophysiology and Therapeutic Concepts. **Frontiers in Medicine**, [s. l.], v. 8, n. May, p. 1–22, 2021. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.628302>

KOFOED, K. *et al.* Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections. **Critical Care**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 1–10, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1186/cc5723>

KRAUTZ, C. *et al.* Reduced circulating B cells and plasma IgM levels are associated with decreased survival in sepsis - A meta-analysis. **Journal of Critical Care**, [s. l.], v. 45, p. 71–75, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.01.013>

LANDELLE, C. *et al.* Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 36, n. 11, p. 1859–1866, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1962-x>

MANZOLI, T. F. *et al.* Prolonged suppression of monocytic human leukocyte antigen-DR expression correlates with mortality in pediatric septic patients in a

pediatric tertiary Intensive Care Unit. **Journal of Critical Care**, [s. l.], v. 33, p. 84–89, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.01.027>

MAURI, C.; BOSMA, A. Immune regulatory function of B cells. **Annual Review of Immunology**, [s. l.], v. 30, p. 221–241, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074934>

MCINTOSH, A. M. *et al.* Validation of the vasoactive-inotropic score in pediatric sepsis. **Pediatric Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 18, n. 8, p. 750–757, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001191>

MELLA, C. *et al.* Innate immune dysfunction is associated with enhanced disease severity in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. **The Journal of infectious diseases**, [s. l.], v. 207, n. 4, p. 564–573, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1093/infdis/jis721>

MENON, K. *et al.* Criteria for Pediatric Sepsis - A Systematic Review and Meta-Analysis by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. **Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 50, n. 1, p. 21–36, 2022. Available at: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005294>

MONNERET, G. *et al.* Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 32, n. 8, p. 1175–1183, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0204-8>

MONSERRAT, J. *et al.* Early alterations of B cells in patients with septic shock. **Critical Care**, [s. l.], v. 17, n. 3, p. R105, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1186/cc12750>

MUSZYNSKI, J. A. *et al.* Early adaptive immune suppression in children with septic shock: A prospective observational study. **Critical Care**, [s. l.], v. 18, n. 4, p. 1–10, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1186/cc13980>

MUSZYNSKI, J. A. *et al.* Early immune function and duration of organ dysfunction in critically ill children with sepsis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 198, n. 3, p. 361–369, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2006OC>

MUSZYNSKI, J. A.; THAKKAR, R.; HALL, M. W. Inflammation and innate immune function in critical illness. **Current Opinion in Pediatrics**, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 267–273, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000352>

NEVES, F. L. *et al.* Immunoparalysis in critically ill children. **Immunology**, [s. l.], v. 168, n. 4, p. 597–609, 2023. Available at: <https://doi.org/10.1111/imm.13595>

OHLSSON, A.; LACY, J. B. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], n. 3, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001239.pub6>

PENG, F. *et al.* Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in

severely critically ill patients: A meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 85, p. 158–166, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.05.034>

PIVA, J. P.; GARCIA, P. C. R. Sepsis: From the stone age to nowadays without a precise definition. **Pediatric Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 17, n. 8, p. 794–795, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000885>

PODD, B. S. *et al.* Early, Persistent Lymphopenia Is Associated With Prolonged Multiple Organ Failure and Mortality in Septic Children. **Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 51, n. 00, p. 1–11, 2023. Available at: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005993>

PRŮCHA, M. *et al.* Presence of hypogammaglobulinemia - a risk factor of mortality in patients with severe sepsis, septic shock, and SIRS. **Prague medical report**, [s. l.], v. 114, n. 4, p. 246–257, 2013. Available at: <https://doi.org/10.14712/23362936.2014.14>

RAUCH, P. J. *et al.* Innate response activator B cells protect against microbial sepsis. **Science**, [s. l.], v. 335, n. 6068, p. 597–601, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1215173>

RECH, L. *et al.* Epidemiology and outcomes of septic shock in children with complex chronic conditions in a developing country PICU. **Jornal de Pediatria**, [s. l.], v. 98, n. 6, p. 614–620, 2022. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2022.03.005>

ROSNER, B. *et al.* Determination of blood pressure percentiles in normal-weight children: Some methodological issues. **American Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 167, n. 6, p. 653–666, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1093/aje/kwm348>

SCHULLER, K. A.; HSU, B. S.; THOMPSON, A. B. The Rate of Sepsis in a National Pediatric Population, 2006 to 2012. **Clinical Pediatrics**, [s. l.], v. 56, n. 11, p. 1001–1007, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1177/0009922817702940>

SHANKAR-HARI, M. *et al.* Endogenous IgG hypogammaglobulinaemia in critically ill adults with sepsis: systematic review and meta-analysis. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 41, n. 8, p. 1393–1401, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3845-7>

SILBER, J. H. *et al.* Comparing Resource Use in Medical Admissions of Children with Complex Chronic Conditions. **Medical Care**, [s. l.], v. 57, n. 8, p. 615–624, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000001149>

TACCONE, F. S. *et al.* γ -Globulin levels in patients with community-acquired septic shock. **Shock**, [s. l.], v. 32, n. 4, p. 379–385, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181a2c0b2>

TAN, B. *et al.* Global Case-Fatality Rates in Pediatric Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Pediatrics**, [s. l.], v. 173, n. 4, p. 352–361, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.4839>

TONIAL, C. T. *et al.* Performance of prognostic markers in pediatric sepsis. **Jornal de Pediatria**, [s. l.], v. 97, n. 3, p. 287–294, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.07.008>

VENET, F. *et al.* Monitoring the immune response in sepsis: A rational approach to administration of immunoadjuvant therapies. **Current Opinion in Immunology**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 477–483, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2013.05.006>

WEISS, S. L. *et al.* Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. **American journal of respiratory and critical care medicine**, [s. l.], v. 191, n. 10, p. 1147–1157, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.201412-2323OC>

WEISS, S. L. *et al.* Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 21, n. 2, p. e52–e106, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05878-6>

WORLD HEALTH ORGANISATION (WHO). Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. **Executive Board 140th session Provisional agenda item 7.2 EB140/12**, [s. l.], v. 140, n. 12, p. 1–6, 2017.

YANG, Y. *et al.* Evaluation of the Effect of Intravenous Immunoglobulin Dosing on Mortality in Patients with Sepsis: A Network Meta-analysis. **Clinical Therapeutics**, [s. l.], v. 41, n. 9, p. 1823-1838.e4, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.06.010>

ZENI, F.; FREEMAN, B.; NATANSON, C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock. **Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 25, n. 7, p. 1095–1100, 1997. Available at: <https://doi.org/10.1097/00003246-199707000-00001>

7 RESULTADOS

7.1 ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA “FRONTIERS IN PEDIATRICS”

The screenshot shows the 'My Frontiers' user interface. At the top, there are navigation tabs: OVERVIEW, MY SUBMISSIONS (selected), MY INBOX, and MY INVOICES. Below the tabs, the 'My Submissions' section is displayed. It includes a search bar, filters for Status (All) and Article types (All), and a progress bar showing 1 All, 0 In Preparation, 0 Initial Validation, 0 Editorial Assignment, 0 Independent Review, 1 Interactive Review, 0 Review Finalized, and 0 Accepted. The main submission is listed as 'In Interactive Review' and 'Original Research'. The article title is 'Low serum immunoglobulin G as predictor of morbidity and mortality in pediatric sepsis', marked as 'DELAYED'. The authors are Gabriel Tesche Roman, Cinara Andreolio, and Jefferson Piva. The handling editor is Mohammad Jobayer Chisti. The journal is 'Frontiers in Pediatrics: Pediatric Critical Care'. Submission dates are 03/09/2023 and the interactive review date is 10/10/2023.

Figura 5 – Submissão do artigo à revista Frontiers in Pediatrics

Low serum immunoglobulin G as predictor of morbidity and mortality in pediatric sepsis

Authors: Gabriel Tesche Roman^{1*}, Cinara Andreolio², Jefferson Pedro Piva^{1,2}

¹Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil

²Departamento de Emergência e Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

***Correspondence:**

Gabriel Tesche Roman
gab.roman@gmail.com

Keywords: child, pediatric ICU, sepsis, inflammation, immunoglobulin G, hypogammaglobulinaemia, immunoparalysis

Abstract

Introduction: Several biomarkers have been proposed to monitor sepsis induced immune dysfunction and diagnose immunoparalysis sepsis phenotype, but they are usually not widely available. We aim to evaluate if hypogammaglobulinaemia G is associated with worse outcomes of pediatric sepsis in the PICU and therefore could be a biomarker for sepsis induced immune dysfunction. **Materials and methods:** we conducted a retrospective cohort study of children aged 1 month to 18 years old with sepsis admitted to a tertiary PICU, who had total serum IgG levels measured. Main exclusion criteria were previously diagnosed immunodeficiency and prematurity. Low IgG was defined as total serum IgG equal or lower to 3rd percentile for age. Complementary clinical data was collected. Primary outcome was mortality within 28 days of PICU admission. Other outcomes included mortality within 60 and 180 days of PICU admission, PICU and hospital length of stay and need for intensive care support therapies and readmission. **Results:** Among 3624 children admitted to the PICU during the 4.5 years of the study, 253 admissions met study criteria. Median age was 25 months [7-90]. 113 (44.7%) admissions had low IgG. Gender and PIM-2 score did not differ between those with low and high IgG. Those with low IgG had higher prevalence of nosocomial infections (74.3 x 37.9%) and complex chronic conditions. Low IgG was also associated with more organ dysfunctions and hematologic dysfunction (60.2 x 37.1%). On multivariate analysis, malignancy and complex chronic conditions had significant odds-ratio for association with low IgG. There was no difference between groups for the outcomes of mortality within 28 and 60 days of admission, length of stay, readmission and intensive care therapies needed. However, low IgG was associated with higher mortality rate at 180 days (24.8 x 13.6%), and lower survival probability at Kaplan-Meier analysis. **Conclusion:** there is a complex interplay of low IgG levels, organic dysfunctions and complex chronic conditions in children with sepsis. We described a population at risk for sepsis related low IgG levels. As this finding was associated with worse morbidity and mortality outcomes in our study, it could serve as biomarker for immunoparalysis.

1. Introduction

Sepsis is one of the leading causes of morbidity and mortality in children (1), accounting for 8% of admissions to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU). Severe cases have a mortality rate of 19% in developed countries, which can rise up to 40% in developing countries (1,2). Furthermore, survivors often experience prolonged morbidity (3).

It is estimated that 70% of sepsis-related deaths occur after the third day of illness (4), highlighting the need for a better understanding of the pathophysiology across the entire spectrum of sepsis to manage and prevent late mortality and morbidity (5). Over the past decade, the understanding of sepsis has evolved from a paradigm of excessive inflammation to that of a delicate balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory responses (6). Some survivors of the initial inflammation progress to immune dysfunction characterized by a predominance of anti-inflammatory factors, which, when prolonged, results in immunoparalysis (4,7).

Immunoparalysis has been associated with an increased risk of hospital acquired infections, prolonged hospitalization, and mortality (4,7–9). Up to one-third of children with multiple organ dysfunction due to sepsis present immunoparalysis as a phenotype of sepsis (10), raising the discussion about the need for "immunomonitoring" of critically ill pediatric patients, similar to the monitoring of other organ systems in the PICU setting (11).

Several biomarkers of immune dysfunction are being used to define immunoparalysis, representing different processes within the continuum of the innate-to-adaptive immune response (8) – e.g. low levels of human leukocyte antigen-DR (HLA-DR) as a marker of impaired antigen presentation. Each of these biomarkers represents a potential target for novel

immunotherapies, some of which have shown promising results (9,12). However, most of these biomarkers are not widely available for clinical use, nor are their respective therapeutic options.

Immunoglobulins serve as the final pathway for various transitions from the innate to the adaptive immune response. Hypogammaglobulinemia is common in sepsis, with low IgG being the most frequent finding, present in up to 70% of patients (13). Several pathophysiological mechanisms have been proposed, including B cell dysfunction with reduced production, endothelial leakage, consumption, among others (6,8). Although IgG levels are more consistently associated with worse outcomes compared to IgM (14–16), studies in adults have yielded conflicting results (13), with scarce data in pediatrics.

Therefore, our objective was to evaluate the profile of serum IgG in pediatric sepsis and identify the population at risk for hypogammaglobulinemia. Additionally, we aim to investigate the potential association between low IgG and adverse outcomes.

2. Materials and methods

We performed a retrospective cohort study at a tertiary Brazilian PICU. Were included children (between 1 month and 18 years old), admitted to the PICU from January 2017 to July 2022, who were diagnosed with sepsis according to the criteria defined by the International Pediatric Sepsis Consensus Conference (17) and in which total serum IgG levels was measured based on the attending staff's criteria. Additionally, admissions for other initial diagnoses that later developed sepsis and had IgG levels measured, as well as readmissions, were also included in the study. Considering that it is retrospective study, involving the analysis of data reported in the medical chart, the local ethics committee waived the requirement for the informed consent.

Were excluded patients with previously diagnosed congenital or acquired immunodeficiencies, premature infants with corrected post-conceptual age <44 weeks, patients who received intravenous immunoglobulin G (IVIG) in the previous month prior to IgG measurement in the PICU, patients transferred to another hospital that made it impossible to assess patient outcomes, and use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy.

The primary exposure variable evaluated in this study was total serum IgG levels, which were classified according to age-dependent percentiles (18). Cut-off point was the 3rd percentile for age. The laboratory methodology used for IgG measurement was immunoturbidimetry. Other variables analyzed in the study included the infection source, identified pathogens causing infection, complex chronic conditions (19), low weight for age (weight below the 10th percentile for age) (20), as well as the following inflammatory markers collected within the same week as the IgG measurement: total leukocytes, lymphocytes, C-reactive protein (CRP), ferritin, and organ dysfunctions developed during the PICU admission. Organic dysfunctions were primarily defined following the criteria outlined in the International Pediatric Sepsis Consensus Conference (17). For renal dysfunction, an additional criterion was used as the need for renal replacement therapy.

The primary outcome assessed was mortality within 28 days of PICU admission. Secondary outcomes were mortality within 60 and 180 days of PICU admission; PICU and hospital length of stay; need for readmission to the PICU during the same hospitalization or readmission within 14 days after hospital discharge. Other secondary outcomes include the maximum vasoactive-inotropic score (VIS) (21) on the day of IgG collection, need for invasive mechanical ventilation (MV), duration of MV, need for renal replacement therapy (RRT), combined outcome of mortality at 28 days, need for MV and/or RRT, and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) during the PICU admission, according to the HLH-2004 criteria (22).

Descriptive statistics analysis was performed using Google Sheets and R version 4.2.2 (RStudio 2023.03.0 - Build 386). Categorical variables were compared using the chi-square

test. The normality of variable distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test, and equality of variances was assessed using the F-test. Continuous variables with a normal distribution were compared using the Student's t-test, while those with unequal variances were compared using Welch's t-test. Non-normally distributed continuous variables were compared using the Mann-Whitney U test. The association between low serum IgG levels and significant outcomes in the univariate analysis were further assessed in a multivariate analysis of fitting generalized linear model to control for potential confounding factors. Survival analysis was performed using Kaplan-Meier curves. Results with a p-value <0.05 were considered statistically significant. A previous pilot study estimated a sample size of N=200 to achieve a power of 80% to detect a mortality difference of 30% between the groups.

3. Results

Between January 2017 and July 2022, 3624 children were admitted to the PICU. The serum levels of IgG were evaluated in 480 of them (13.2%). Among these admissions, 340 (70%) met the criteria for sepsis (see Supplementary Figure 1). After excluding cases with missing data, our analysis included 253 admissions involving 232 patients. The median age was 25 months [7 - 90], with 53.8% being males (Table 1). Among the admissions, 140 (55.3%) had total serum IgG levels above the 3rd percentile (High IgG group), while 113 (44.7%) had levels at or below the 3rd percentile (Low IgG group).

There were no differences between the groups in terms of age, gender proportions, PIM-2 scores, or prevalence of low weight for age. The median time to IgG measurement after sepsis diagnosis was 3 days [1 - 6], without difference between the groups. As expected, the median total IgG level was significantly lower in the Low IgG group, and the percentiles for age distribution can be found in Supplementary Figure 2.

The Low IgG group had a significantly higher prevalence of recent glucocorticoid use and a higher likelihood of having a hospital-acquired infection (74.3% vs. 37.9%, $p < 0.001$). This group also had a higher prevalence of Complex Chronic Conditions (CCCs) (Table 1) and a higher incidence of multiple concomitant CCCs (see Table 2). Low serum IgG levels were more frequent in patients with malignancies (35.4% vs. 10.7%), those who underwent transplantation (31.0% vs. 8.6%) (Table 2 and Supplementary Table 1), and children with gastrointestinal diseases.

Patients with low IgG showed a higher number of organic dysfunctions (Table 3), with 77% of them presenting 3 or more dysfunctions. Among specific organ systems, respiratory dysfunction was the most common overall (93.3%), and the groups differed only in terms of hematologic dysfunction, with a higher prevalence observed in the Low IgG group (60.2% vs. 37.1%).

Patients in the High IgG group had higher rates of respiratory infections (58.6% vs. 37.2%), while patients in the Low IgG group had higher rates of infections with an unknown source (15.9% vs. 6.4%) (Supplementary Table 2). There were no differences between the groups in terms of other infection sites or the class of identified pathogens (Supplementary Table 3). *Pseudomonas aeruginosa* was the most commonly identified pathogen in both groups, followed by respiratory syncytial virus, and *Staphylococcus aureus* in the High IgG group, and *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the Low IgG group.

The Low IgG group presented lower leukocyte and lymphocyte counts, but without difference between the groups regarding lymphopenia rates. There were also no differences in C-reactive protein (CRP) or ferritin values (Supplementary Table 4).

A linear binomial regression model was constructed to estimate the risk factors associated with low IgG levels, using variables that showed significant associations in the univariable analysis (Table 4). While categories of malignancy and 3 or more CCCs remained significantly associated with low IgG levels, separate categories of transplantation,

glucocorticoid use, and organic dysfunctions lost their association with the risk of low IgG levels.

We did not observe any differences between the groups regarding the mortality rates at 28 and 60 days after admission. However, the mortality rate at 180 days was significantly higher in the Low IgG group (Table 5). This association was no longer significant after controlling for confounders using linear binomial regression (Table 6); however, Kaplan-Meier survival analysis still showed a significantly lower survival probability for the Low IgG group (

Figure 1).

As for secondary outcomes, there were no differences in terms of readmissions, PICU length of stay, or hospital length of stay (Table 5), nor for HLH occurrence (high IgG 6,4% x low IgG 4,4%). Admissions with low IgG had a higher vasoactive inotropic score at 48 hours, but there was no increased need for other organ supports, such as mechanical ventilation (MV), duration of mechanical ventilation, or renal replacement therapy (RRT). The combined outcome of mortality at 28 days, the need for MV, and the need for RRT also did not differ between the IgG groups.

A higher proportion of patients in the Low IgG group received intravenous immunoglobulin (IVIG), which is a common practice among the attending PICU staff (Table 1). The median overall dose of IVIG administered was 427 mg/kg [400 - 555.5].

4. Discussion

In this retrospective cohort study with 253 PICU admissions of patients with sepsis, low serum IgG levels were a common finding (44.7%) that was associated with long term mortality as seen in the Kaplan-Meier survival analysis, even though PIM-2 at admission was similar between groups. The Low IgG group of patients also had higher morbidity, as shown by a higher number of organ dysfunctions during their sepsis course.

During the study period, a total of 3624 patients were admitted to our tertiary PICU, with an overall mortality rate of 5%. Out of all admissions, 16% (480) had their total IgG levels measured as part of immunological evaluation during critical illness and multiple organ dysfunction. This high number reflects the specific characteristics of our population as a pediatric hepatic and hematopoietic cell transplantation center, where a significant portion of patients undergo immunosuppression. However, despite being an academic public hospital and currently ranked as the 4th best in Brazil (23), we do not have routine access to advanced immune monitoring techniques such as HLA-DR expression or LPS-induced TNF- α response outside of research settings.

Carcillo and others (10) found that among pediatric patients with sepsis, the immunoparalysis associated with multiple organ failures phenotype occurred in 21%, defined through ex vivo whole blood endotoxin-stimulated TNF- α measurement. In our study, 2 or more organ dysfunctions occurred in over 80% of the low IgG admissions. This suggests that low IgG could potentially serve as a more sensitive marker of morbidity and immune dysfunction, as well as a more accessible one, when compared to traditional criteria for immunoparalysis.

Among specific dysfunctions, hematologic was the only one associated with low IgG, and the Low IgG group had lower total leukocyte and lymphocyte counts. This suggests that reduced IgG production is an underlying pathophysiological mechanism for low IgG in sepsis. Previous studies have already demonstrated that sepsis leads to lasting decreases in B-cell count and function impairment (24,25). Similarly, lymphopenia has been associated with multiple organ dysfunction and mortality in sepsis in both adults and children (26,27). Although the Low IgG group had a slightly higher VIS, there was no association with increased cardiovascular dysfunction, indicating vascular leakage may not play an important role for lowering IgG as otherwise thought (8).

This higher rate of hematologic dysfunction could be attributed to the elevated prevalence of oncological patients within our study population (21.7%). Notably, malignancy was also more frequently observed among low IgG admissions. The presence of gastrointestinal and transplantation dysfunctions as the only other specific Complex Chronic Conditions (CCCs) associated with low IgG can be explained by our center's specialization in hepatic and hematologic transplantation. Nevertheless, the Low IgG group exhibited a higher number of CCCs. It is well-established that children with complex chronic conditions experience increased morbidity and severity in the context of septic shock, leading to extended hospital stays (28,29). Low IgG levels could therefore serve as both a mediator and a consequence of these outcomes.

We did not observe any significant associations between low serum IgG levels and longer length of stay or higher readmission rates, which would typically be expected due to the higher prevalence of CCC and immune dysfunction (4). However, our findings indicate that low IgG levels were associated with nosocomial infections, which aligns with current literature (9,30). These prolonged and more insidious infections may also explain why the Low IgG group had a higher proportion of cases with an unknown primary sepsis source. The increasing number of admissions of children with CCCs and immune dysfunction could contribute to the fact that one-third of pediatric sepsis cases originate from infections acquired in the ward setting (3). Furthermore, although higher IgG levels were associated with respiratory-related sources of sepsis, this association could not be attributed to a higher likelihood of less severe respiratory viral infections, as there was no difference between the groups regarding the identification of primary pathogens.

Several findings lost statistical significance in the multivariate analysis, likely due to the correlation between variables and their interaction effects. However, solid and hematological malignancies maintained a significant odds ratio (OR), as did a high number of complex chronic conditions. This highlights the increased vulnerability and predisposition to a sepsis phenotype with immunoparalysis in this population. Similarly, low IgG levels lost significant correlation with mortality in the multivariate analysis. Nevertheless, the difference persists in the Kaplan-Meier survival analysis, with a decline in survival occurring after the 200-day mark (compared to our primary outcome of 180 days). Therefore, low IgG may serve as a marker of the already described long-term morbidity and mortality in sepsis (31).

While the use of intravenous immunoglobulin preparations (IVIg) has shown conflicting results in pediatric sepsis (32–35), its use has never been evaluated in specific populations. There is already ongoing discussion regarding its potential benefits for those with hypogammaglobulinaemia (36). Our findings identifying increased morbidity and risks in this population highlights the importance of studying targeted interventions, like precision medicine approaches used for other markers of immune dysfunction.

Our study has some limitations. Firstly, it is a retrospective cohort study of patient admissions that had IgG measured as per our local PICU practice. This practice tends to prioritize patients with more severe clinical courses, which may introduce bias to our results. While it is expected that patients with less severe sepsis would have higher IgG levels, other factors can influence the adaptive immune response and the production or loss of IgG. However, both groups in our study had similar PIM-2 scores, indicating no significant difference in severity between them. Additionally, since our data was retrieved from patient charts, there were instances of missing laboratory data and inferred clinical information from physician notes. Specifically, the assessment of neurological dysfunction was not always explicitly documented in the registered neurological evaluations. This could have introduced some variability and imprecision in our analysis. Furthermore, it is common practice in our unit to administer IVIg to patients with low IgG levels. Although IVIg has not been shown to improve outcomes in sepsis (33), the use of this immunomodulation therapy in our specific population with IgG deficiency could have influenced the observed outcomes. Lastly, as a single-center

study, our population consisted largely of oncological and transplant patients. Therefore, the generalizability of our findings to other settings may be limited. The reported prevalence of low IgG levels and the severity of outcomes may differ in populations with different compositions and characteristics.

In conclusion, our findings suggest a complex interplay between low IgG levels below the 3rd percentile for age, organic dysfunctions, and Complex Chronic Conditions (CCCs) in children with sepsis, leading to increased long-term mortality and nosocomial infections. This adds to the already significant burden experienced by chronically critically ill children during their hospital stay. Further studies are warranted to fully understand the extent of morbidity and mortality associated with these factors. However, our study identified a population at risk for low IgG levels, highlighting its role as a marker of immune dysfunction.

5. Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

6. Author Contributions

GTR: conceptualization, project administration, methodology, investigation, data curation, formal analysis, writing

CA: investigation, data curation, validation, writing

JPP: conceptualization, project administration, methodology, supervision, validation, writing

7. References

1. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, Nadel S, Schlapbach LJ, Tasker RC, Argent AC, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med* (2020) 21:e52–e106. doi: 10.1007/s00134-019-05878-6
2. Tan B, Wong JJM, Sultana R, Koh JCJW, Jit M, Mok YH, Lee JH. Global Case-Fatality Rates in Pediatric Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* (2019) 173:352–361. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.4839
3. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, Singhi SC, Erickson S, Roy JA, Bush JL, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med* (2015) 191:1147–1157. doi: 10.1164/rccm.201412-2323OC
4. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: A novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis* (2013) 13:260–268. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70001-X
5. Hotchkiss RS, Opal S. Immunotherapy for sepsis - A new approach against an ancient foe. *N Engl J Med* (2010) 363:87. doi: 10.1056/NEJMcibr1004371
6. Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: Can immune therapies reduce mortality? *J Clin Invest* (2016) 126:23–31. doi: 10.1172/JCI82224
7. Hall MW, Greathouse KC, Thakkar RK, Sribnick EA, Muszynski JA. Immunoparalysis in Pediatric Critical Care. *Pediatr Clin North Am* (2017) 64:1089–1102. doi: 10.1016/j.pcl.2017.06.008
8. Bermejo-Martin JF, Andaluz-Ojeda D, Almansa R, Gandía F, Gómez-Herreras JI, Gomez-Sanchez E, Heredia-Rodríguez M, Eiros JM, Kelvin DJ, Tamayo E. Defining immunological dysfunction in sepsis: A requisite tool for precision medicine. *J Infect* (2016) 72:525–536. doi: 10.1016/j.jinf.2016.01.010

9. Hall MW, Knatz NL, Vetterly C, Tomarello S, Wewers MD, Volk HD, Carcillo JA. Immunoparalysis and nosocomial infection in children with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* (2011) 37:525–532. doi: 10.1007/s00134-010-2088-x
10. Carcillo JA, Berg RA, Wessel D, Pollack M, Meert K, Hall M, Newth C, Lin JC, Doctor A, Shanley T, et al. A Multicenter Network Assessment of Three Inflammation Phenotypes in Pediatric Sepsis-Induced Multiple Organ Failure. *Pediatr Crit Care Med* (2019) 20:1137–1146. doi: 10.1097/PCC.0000000000002105
11. Hall MW, Muszynski JA. “Immune Modulation and Immunotherapy in Critical Illness.” In: Nichols DG, Shaffner DH, editors. *Rogers’ textbook of pediatric intensive care*. Wolters Kluwer (2016). p. 1345–1354
12. Venet F, Lukaszewicz AC, Payen D, Hotchkiss R, Monneret G. Monitoring the immune response in sepsis: A rational approach to administration of immunoadjuvant therapies. *Curr Opin Immunol* (2013) 25:477–483. doi: 10.1016/j.coi.2013.05.006
13. Shankar-Hari M, Culshaw N, Post B, Tamayo E, Andaluz-Ojeda D, Bermejo-Martín JF, Dietz S, Werdan K, Beale R, Spencer J, et al. Endogenous IgG hypogammaglobulinaemia in critically ill adults with sepsis: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* (2015) 41:1393–1401. doi: 10.1007/s00134-015-3845-7
14. Průcha M, Zazula R, Herold I, Dostál M, Hyánek T, Bellingan G. Presence of hypogammaglobulinemia - a risk factor of mortality in patients with severe sepsis, septic shock, and SIRS. *Prague Med Rep* (2013) 114:246–257. doi: 10.14712/23362936.2014.14
15. Taccone FS, Stordeur P, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. γ -Globulin levels in patients with community-acquired septic shock. *Shock* (2009) 32:379–385. doi: 10.1097/SHK.0b013e3181a2c0b2
16. Bermejo-Martín JF, Rodríguez-Fernández A, Herrán-Monge R, Andaluz-Ojeda D, Muriel-Bombín A, Merino P, García-García MM, Citores R, Gandía F, Almansa R, et al. Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: A synergistic team influencing survival in sepsis. *J Intern Med* (2014) 276:404–412. doi: 10.1111/joim.12265
17. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* (2005) 6: doi: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6
18. Fujimura MD. Níveis Séricos das Subclasses de Imunoglobulina G em crianças normais e nefróticas. São Paulo, SP: USP (1991).
19. Cohen E, Kuo DZ, Agrawal R, Berry JG, Bhagat SKM, Simon TD, Srivastava R. Children with medical complexity: An emerging population for clinical and research initiatives. *Pediatrics* (2011) 127:529–538. doi: 10.1542/peds.2010-0910
20. Center for Disease Control. Clinical Growth Charts. (2001) https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm#Set1 [Accessed December 20, 2022]
21. McIntosh AM, Tong S, Deakynne SJ, Davidson JA, Scott HF. Validation of the vasoactive-inotropic score in pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med* (2017) 18:750–757. doi: 10.1097/PCC.0000000000001191
22. Bergsten E, Horne AC, Aricó M, Astigarraga I, Egeler RM, Filipovich AH, Ishii E, Janka G, Ladisch S, Lehmborg K, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: Long-Term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood* (2017) 130:2728–2738. doi: 10.1182/blood-2017-06-788349
23. Ranking dos Melhores Hospitais Públicos do Brasil. (2022). <https://www.ibross.org.br/ranking-inedito-revela-quais-sao-os-melhores-hospitais-publicos-do-brasil/>
24. Monserrat J, de Pablo R, Diaz-Martín D, Rodríguez-Zapata M, de la Hera A, Prieto A, Alvarez-Mon M. Early alterations of B cells in patients with septic shock. *Crit Care* (2013) 17:R105. doi: 10.1186/cc12750

25. Sjaastad F V., Condotta SA, Kotov JA, Pape KA, Dail C, Danahy DB, Kucaba TA, Tygrett LT, Murphy KA, Cabrera-Perez J, et al. Polymicrobial Sepsis Chronic Immunoparalysis Is Defined by Diminished Ag-Specific T Cell-Dependent B Cell Responses. *Front Immunol* (2018) 9:1–14. doi: 10.3389/fimmu.2018.02532
26. Podd, Bradley S.; Banks, Russell K.; Reeder, Ron; Holubkov, Richard; Carcillo, Joseph; Berg, Robert A.; Wessel, David; Pollack, Murray M.; Meert, Kathleen; Hall, Mark; Newth, Christopher; Lin, John C.; Doctor, Allan; Shanley, Tom; Cornell, Tim; Harrison, AG. Early, Persistent Lymphopenia Is Associated With Prolonged Multiple Organ Failure and Mortality in Septic Children. *Crit Care Med* (2023) 51:1–11. doi: 10.1097/CCM.0000000000005993
27. Drewry A, Samra N, Skrupky L, Fuller B, Compton S, Hotchkiss R. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. *Shock* (2014) 42:383–391. doi: 10.1097/SHK.0000000000000234
28. Rech L, Sousa IT e., Tonial CT, Piva JP. Epidemiology and outcomes of septic shock in children with complex chronic conditions in a developing country PICU. *J Pediatr (Rio J)* (2022) 98:614–620. doi: 10.1016/j.jpmed.2022.03.005
29. Silber JH, Rosenbaum PR, Pimentel SD, Calhoun S, Wang W, Sharpe JE, Reiter JG, Shah SA, Hochman LL, Even-Shoshan O. Comparing Resource Use in Medical Admissions of Children with Complex Chronic Conditions. *Med Care* (2019) 57:615–624. doi: 10.1097/MLR.0000000000001149
30. Muszynski JA, Nofziger R, Greathouse K, Nateri J, Hanson-Huber L, Steele L, Nicol K, Groner JI, Besner GE, Raffel C, et al. Innate immune function predicts the development of nosocomial infection in critically injured children. *Shock* (2014) 42:313–321. doi: 10.1097/SHK.0000000000000217
31. Zimmerman JJ, Banks R, Berg RA, Zuppa A, Newth CJ, Wessel D, Pollack MM, Meert KL, Hall MW, Quasney M, et al. Trajectory of mortality and health-related quality of life morbidity following community-acquired pediatric septic shock. *Crit Care Med* (2020) 48:329–337. doi: 10.1097/CCM.00000000000004123
32. Yang Y, Yu X, Zhang F, Xia Y. Evaluation of the Effect of Intravenous Immunoglobulin Dosing on Mortality in Patients with Sepsis: A Network Meta-analysis. *Clin Ther* (2019) 41:1823-1838.e4. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.06.010
33. Alejandria MM, Lansang MAD, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* (2013) 2013: doi: 10.1002/14651858.CD001090.pub2
34. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* (2015) doi: 10.1002/14651858.CD001239.pub6
35. El-Nawawy A, El-Kinany H, El-Sayed MH, Boshra N. Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: A prospective study in a pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr* (2005) 51:271–278. doi: 10.1093/tropej/fmi011
36. Aubron C, Berteau F, Sparrow RL. Intravenous immunoglobulin for adjunctive treatment of severe infections in ICUs. *Curr Opin Crit Care* (2019) 25:417–422. doi: 10.1097/MCC.0000000000000639

8. Tables

Table 1. Population characteristics by IgG group.

	Overall N admissions = 253	High IgG N admissions = 140 (55.3%)	Low IgG N admissions = 113 (44.7%)	p value*
Age (months)¹	25 [7 - 90]	21.5 [7 - 67.2]	42 [7 - 115]	0.135
Gender (masc)²	136 (53.8%)	77 (55.0%)	59 (52.2%)	0.753
PIM 2 score predicted mortality¹	2.4% [1.0% - 7.1%]	2.4% [0.9% - 6.9%]	2.4% [1.1% - 7.1%]	0.783
Total IgG (mg/dL)¹	554 [361 - 818]	796.5 [588.8 - 1047.3]	342 [254 - 492]	<0.001
Time to IgG measure (days)¹	3 [1 - 6]	3 [1 - 6]	2 [1 - 5]	0.940
Low weight for age²	83 (32.8%)	40 (28.6%)	43 (38.1%)	0.293
Use of glucocorticoids²	104 (41.1%)	49 (35.0%)	55 (48.7%)	0.039
Nosocomial Infection²	137 (54.2%)	53 (37.9%)	84 (74.3%)	<0.001
Presence of Complex Chronic Conditions²	195 (77.1%)	93 (66.4%)	102 (90.3%)	<0.001
Transplant Recipients²	47 (18.6%)	12 (8.6%)	35 (31.0%)	<0.001
Oncological Patient²	55 (21.7%)	15 (10.7%)	40 (35.4%)	<0.001
Received IVIG²	103 (40.7%)	18 (12.9%)	85 (75.2%)	<0.001

*Comparison between the High and Low IgG groups; Mann-Whitney test was used for non-normally distributed variables; chi-square test was used for proportions. ¹Median [IQR]. ²N (% of total)

Table 2. Complex chronic conditions by number and categories. N (% of total)

	Overall N admissions = 253	High IgG N admissions = 140 (55.3%)	Low IgG N admissions = 113 (44.7%)	P value*
Number of CCCs¹				
None	58 (22.9%)	47 (33.6%)	11 (9.7%)	
One	91 (36.0%)	50 (35.7%)	41 (36.3%)	
Two	59 (23.3%)	26 (18.6%)	33 (29.2%)	<0.001
Three or more	45 (17.8%)	17 (12.1%)	28 (24.8%)	
CCC category				
Neurologic and neuromuscular¹	54 (21.3%)	34 (24.3%)	20 (17.7%)	0.264
Cardiovascular²	24 (9.5%)	11 (7.9%)	13 (11.5%)	0.390
Respiratory¹	35 (13.8%)	17 (12.1%)	18 (15.9%)	0.494
Renal and urologic²	11 (4.3%)	8 (5.7%)	3 (2.7%)	0.354
Gastrointestinal¹	61 (24.1%)	25 (17.9%)	36 (31.9%)	0.015
Hematologic or immunologic²	4 (1.6%)	2 (1.4%)	2 (1.8%)	1.000
Metabolic²	16 (6.3%)	6 (4.3%)	10 (8.8%)	0.194
Other congenital or Genetic defect¹	26 (10.3%)	14 (10.0%)	12 (10.6%)	1.000
Malignancy¹	55 (21.7%)	15 (10.7%)	40 (35.4%)	<0.001
Premature and neonatal¹	38 (15.0%)	18 (12.9%)	20 (17.7%)	0.371
Technology dependence²	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0.447
Transplantation¹	47 (18.6%)	12 (8.6%)	35 (31.0%)	<0.001

*Comparison of High vs Low IgG groups. ¹Chi-square test; ²Fisher exact test. CCC, Complex chronic conditions

Table 3. Organic dysfunctions by IgG group.

	Overall N admissions = 253	High IgG N admissions = 140 (55.3%)	Low IgG N admissions = 113 (44.7%)	p value*
Absolute number of organ dysfunctions¹	3 [2 - 5]	3 [2 - 5]	4 [3 - 5]	0.014
Organ dysfunction by amount²				
None	4 (1.6%)	1 (0.7%)	3 (2.7%)	
One	24 (9.5%)	17 (12.1%)	7 (6.2%)	0.002
Two	59 (23.3%)	43 (30.7%)	16 (14.2%)	
Three of more	166 (65.6%)	79 (56.4%)	87 (77.0%)	
Dysfunction by system²				
Respiratory	236 (93.3%)	131 (93.6%)	105 (92.9%)	1.000
Cardiovascular	207 (81.8%)	112 (80.0%)	95 (84.1%)	0.502
Hematologic	120 (47.4%)	52 (37.1%)	68 (60.2%)	<0.001
Renal	118 (46.6%)	59 (42.1%)	59 (52.2%)	0.142
Neurologic	97 (38.3%)	52 (37.1%)	45 (39.8%)	0.760
Hepatic	85 (33.6%)	43 (30.7%)	42 (37.2%)	0.344

*Comparison of High vs Low IgG groups; Mann-Whitney test was used for non-normally distributed variables; chi-square test was used for proportions. ¹Median [IQR]. ²N (% of total)

Table 4. Factors associated with low IgG.

	OR* (95% CI)	p value
Hematologic Malignancy	4.7 (1.8 - 13)	0.002
Solid malignancy	8.0 (1.9 - 44.5)	0.008
Use of glucocorticoids	1.0 (0.6 - 1.9)	0.839
Hematopoietic Cells Transplant	1.1 (0.3 - 5.1)	0.849
Hepatic Transplant	2.7 (1.0 - 7.6)	0.054
No CCC[†]	0.6 (0.2 - 1.6)	0.340
Two CCCs[†]	2.0 (0.9 - 4.6)	0.093
Three or more CCCs[†]	3.2 (1.3 - 7.9)	0.010
Organic dysfunctions	1.0 (0.8 - 1.2)	0.934
Lymphopenia	1.1 (0.6 - 2.0)	0.717

*OR calculated by linear binomial regression. [†]Presence of one CCC was used as reference. Lymphopenia was defined as total lymphocyte count \leq 10th percentile for age. CCC, Complex chronic conditions

Table 5. Outcomes by IgG group.

	Overall N admissions = 253	High IgG N admissions = 140 (55.3%)	Low IgG N admissions = 113 (44.7%)	p value*
Mortality¹				
28 days	27 (10.7%)	11 (7.9%)	16 (14.2%)	0.159
60 days	39 (15.4%)	16 (11.4%)	23 (20.4%)	0.075
180 days	47 (18.6%)	19 (13.6%)	28 (24.8%)	0.034
Readmissions¹	61 (24.1%)	32 (22.9%)	29 (25.7%)	0.711
PICU LOS (days)²	11 (7 - 18)	11 (7 - 17)	11 (6 - 21)	0.814
Hospital LOS (days)²	41 (23 - 66)	38 (21 - 60.5)	44 (26 - 70)	0.084
VIS at 48h²	3 (0 - 15.5)	0 (0 - 12)	6 (0 - 20)	0.020
Need of MV¹	194 (76.7%)	108 (77.1%)	86 (76.1%)	0.965
Duration of MV (days)²	6 (1 - 12)	6 (1 - 11)	6 (1 - 13)	0.693
Need of RRT¹	27 (10.7%)	13 (9.3%)	14 (12.4%)	0.555
Combined outcome¹	199 (78.7%)	110 (78.6%)	95 (84.1%)	1.000

*Comparison of High vs Low IgG groups; Mann-Whitney test was used for non-normally distributed variables; chi-square test was used for proportions. ¹N (% of total). ²Median [IQR]. LOS, length of stay; VIS, vasoactive inotropic score; MV, mechanical ventilation; RRT, renal replacement therapy

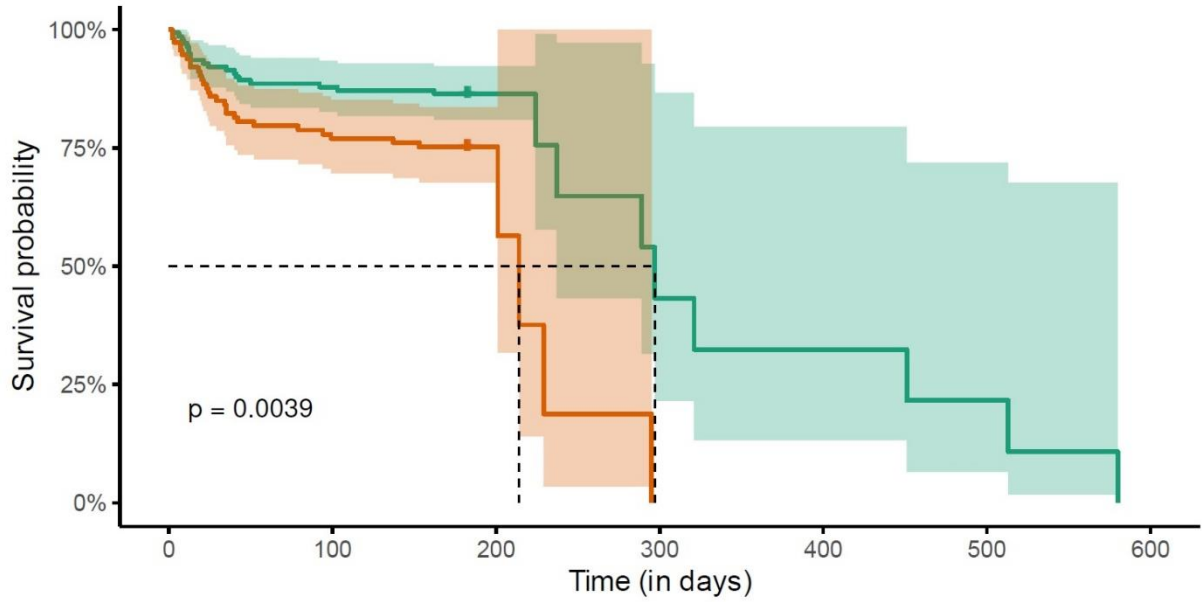
Table 6. Factors associated with mortality at 180 days.

	OR* (95% CI)	p value
Low IgG	1.5 (0.7 - 3.6)	0.319
Hematologic Malignancy	2.2 (0.7 - 6.9)	0.253
Solid malignancy	0.7 (0.1 - 2.8)	0.350
Use of glucocorticoids	1.0 (0.4 - 2.3)	0.947
Hematopoietic Cells Transplant	2.7 (0.6 - 12.1)	0.147
Hepatic Transplant	0.3 (0.1 - 1.3)	0.119
No CCC¹	0.3 (0.1 - 1.3)	0.121
Two CCCs¹	0.3 (0.1 - 1.1)	0.082
Three or more CCCs¹	1.6 (0.5 - 4.8)	0.476
Organic dysfunctions	2.3 (1.7 - 3.2)	<0.001
Lymphopenia	1.3 (0.5 - 3.4)	0.537

*OR calculated by linear binomial regression. ¹Presence of one CCC was used as reference. Lymphopenia was defined as total lymphocyte count \leq 10th percentile for age. CCC, Complex chronic conditions

9. Figures

Figure 1. Kaplan-Meier for survival probabilities by IgG group



Number of patients at risk: n (%)

High	140 (100)	123 (88)	8 (6)	4 (3)	3 (2)	2 (1)	0 (0)
Low	113 (100)	87 (77)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

10. Supplementary Tables

Supplementary Table 1. Oncological and transplant admissions.

	Overall N admissions = 253	High IgG N admissions = 140 (55.3%)	Low IgG N admissions = 113 (44.7%)	P value*
Oncologic admission¹				
Hematologic Malignancy	38 (15.0%)	12 (8.6%)	26 (23.0%)	<0.001
Solid malignancy	17 (6.7%)	3 (2.1%)	14 (12.4%)	
Transplants¹				
Hematopoietic Cells	18 (7.1%)	4 (2.9%)	14 (12.4%)	<0.001
Hepatic	29 (11.5%)	8 (5.7%)	21 (18.6%)	

*Comparison of High vs Low IgG groups by chi-square test. ¹N (% of total)

Supplementary Table 2. Primary site of infection as sepsis source.

	Overall N admissions = 253	High IgG N admissions = 140 (55.3%)	Low IgG N admissions = 113 (44.7%)	p value*
Respiratory¹	124 (49.0%)	82 (58.6%)	42 (37.2%)	0.001
LCBI²	9 (3.6%)	4 (2.9%)	5 (4.4%)	0.518
Urinary²	18 (7.1%)	10 (7.1%)	8 (7.1%)	1.000
Abdominal¹	64 (25.3%)	30 (21.4%)	34 (30.1%)	0.159
Central nervous system²	14 (5.5%)	10 (7.1%)	4 (3.5%)	0.279
CRBSI²	15 (5.9%)	7 (5.0%)	8 (7.1%)	0.595
Skin¹	22 (8.7%)	10 (7.1%)	12 (10.6%)	0.452
Unknown¹	27 (10.7%)	9 (6.4%)	18 (15.9%)	0.026

*Comparison of High vs Low IgG groups. ¹Chi-square test; ²Fisher exact test. LCBI, laboratory confirmed bloodstream infection; CRBSI, catheter related blood stream infection

Supplementary Table 3. Class of identified pathogens as sepsis cause.

	Overall N admissions = 253	High IgG N admissions = 140 (55.3%)	Low IgG N admissions = 113 (44.7%)	p value*
Gram negative bacilli¹	95 (37.5%)	51 (36.4%)	44 (38.9%)	0.780
Virus¹	54 (21.3%)	35 (25.0%)	19 (16.8%)	0.154
Gram positive cocci¹	43 (17.0%)	28 (20.0%)	15 (13.3%)	0.212
Fungi²	13 (5.1%)	6 (4.3%)	7 (6.2%)	0.577
Gram positive bacilli²	11 (4.3%)	3 (2.1%)	8 (7.1%)	0.067
Gram negative cocci²	8 (3.2%)	4 (2.9%)	4 (3.5%)	1.000
Micobacteria²	6 (2.4%)	5 (3.6%)	1 (0.9%)	0.229
Protozoa²	1 (0.4%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1.000

*Comparison of High vs Low IgG groups. ¹Chi-square test; ²Fisher exact test

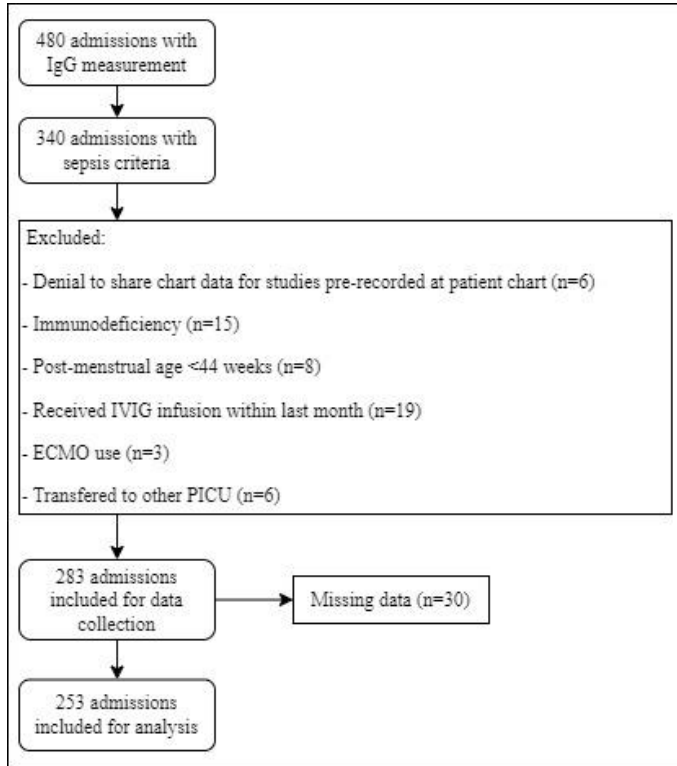
Supplementary Table 4. Laboratory results by IgG group.

	Overall N admissions = 253	High IgG N admissions = 140 (55.3%)	Low IgG N admissions = 113 (44.7%)	P value*
CRP¹	250 (98.8%)	138 (98.6%)	112 (99.1%)	
Values (mg/L)²	62.3 [22.1 - 156.0]	56.4 [18.5 - 146.2]	84.2 [30.8 - 166.5]	0.107
Total Leukocytes¹	250 (98.8%)	138 (98.6%)	112 (99.1%)	
Values (count/μL)²	10230 [4788 - 16798]	11500 [6793 - 17930]	8270 [2098 - 14483]	<0.001
Total Lymphocytes¹	250 (98.8%)	138 (98.6%)	112 (99.1%)	
Values (count/μL)²	2025 [743 - 3650]	2380 [1123 - 4048]	1350 [175 - 3198]	<0.001
Lymphopenia - N (%)	159 (62.8%)	80 (57.1%)	79 (69.9%)	0.050
Ferritin¹	124 (49.0%)	67 (47.9%)	57 (50.4%)	
Values (ng/mL)²	656.5 [292.4 - 2781]	582.0 [300.1 - 2937.3]	721 [287.7 - 2672.1]	0.688

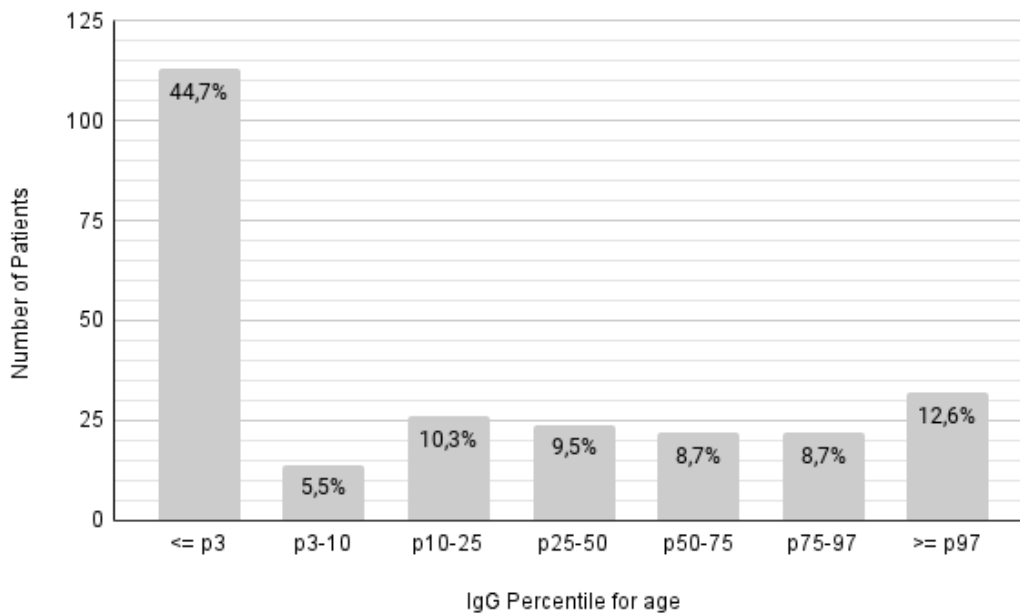
*Comparison of High vs Low IgG groups; Mann-Whitney test was used for non normally distributed variables; chi-square test was used for proportions. ¹N available (% of total admissions). ²Median [IQR]. CRP, C reactive protein; Lymphopenia was defined as total lymphocyte count \leq 10th percentile for age

11. Supplementary Figures

Supplementary Figure 1. Patients included flowchart



Supplementary Figure 2. IgG distribution by percentile for age



8 CONCLUSÕES

Ao avaliar níveis séricos de IgG em pacientes pediátricos com sepse, nossos dados revelam que 44% destas crianças apresentam hipogamaglobulinemia G para idade, sendo, logo, um achado comum em sepse. Tal achado poderia ter sido superestimado pela coleta não sistemática do exame ao ser solicitado para pacientes mais graves.

Um perfil de população de risco para este achado se destacou nos dados, tendo pacientes com mais condições complexas crônicas, comorbidades neoplásicas e transplante prévio (hepático ou de medula óssea) mais chance de estarem no grupo de IgG baixa.

Este achado também se associou com maior número de disfunções orgânicas (especificamente hematológica), sepse sem foco e infecção nosocomial, condições já descritas na literatura como associadas a imunoparalisia. Porém, é difícil definir pelas limitações do nosso estudo, e fisiopatologicamente, uma relação de causa ou consequência.

Principalmente, IgG abaixo do percentil 3 para idade na sepse se associou com maior mortalidade a longo prazo, em 180 dias. E uma vez que 44% das crianças com sepse apresentam baixos níveis de IgG, e 80% desta população apresenta ou vem a apresentar disfunção de múltiplos órgãos, este seria um achado sensível para prognóstico de pacientes pediátricos com sepse.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos cuidados de pacientes pediátricos críticos e em situação de emergência pediátrica, doenças infecciosas ainda representam parcela importante dos atendimentos. Em um contexto de rede de saúde e atenção à saúde complexo e desorganizado do Brasil – onde o posto de saúde consegue agendar ecocardiografia, mas nem sempre realiza rastreio de *Streptococcus* na gestante, onde há um dos melhores programas de imunizações do mundo, mas que apresenta taxas decrescentes de adesão, e onde um hospital quaternário está há de 10 minutos de distância de um pronto atendimento sem exames laboratoriais – o fardo e impacto destas condições tende só a se agravar. Com ela, aumentarão as necessidades de cuidados especializados aos pacientes graves com sepse e suas sequelas, que por sua vez levam a condições complexas crônicas e disfunções orgânicas, aumentando mais o risco de sepse e comorbidades em um ciclo de “*feedback*” positivo.

São fundamentais avaliações e marcadores acessíveis do ponto de vista de custo e logístico (“beira-leito”) destes quadros e da evolução da sepse, para que possamos melhor estratificar o paciente na emergência, tratá-lo na UTIP, e ter melhor prognóstico em todas as etapas do cuidado.

O achado de que hipogamaglobulinemia G ocorre em população com fatores de risco específicos e se relaciona com disfunções orgânicas e mortalidade a longo prazo agrega ao conhecimento da sepse de forma simples e fácil, possibilitando uma melhor avaliação sem agregar custos ou demandas em excesso para sua realização e utilização no cuidado diário do paciente.

ANEXO A

ESCALA DE COMA DE GLASGOW ADULTO E PEDIÁTRICA (adaptado de AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS. COMMITTEE ON TRAUMA., 2018)

	Adulto	Pediátrica	Pontuação
Abertura Ocular	Espontânea	Espontânea	4
	Ao som	Ao som	3
	À pressão	À pressão	2
	Sem abertura	Sem abertura	1
	Não testável	Não testável	NT
Resposta verbal	Orientado	Palavras adequadas para idade / Sorriso social / Segue com os olhos	5
	Confuso	Choro consolável	4
	Palavras	Irritado, inconsolável	3
	Sons irreconhecíveis	Inquieto, agitado	2
	Sem resposta	Sem resposta	1
	Não testável	Não testável	NT
Melhor resposta motora	Segue comandos	Movimentos intencionais espontâneos	6
	Localizando	Retira ao toque	5
	Flexão normal	Retira à dor	4
	Flexão anormal	Flexão anormal à dor	3
	Extensão	Extensão	2
	Sem resposta	Sem resposta	1
	Não testável	Não testável	NT