



ARTIGO ORIGINAL

Níveis plasmáticos de interleucina-1 β e interleucina-6 em recém-nascidos com febre

Plasmatic levels of interleukin-1 β and interleukin-6 in newborn infants with fever

Rita de C. Silveira¹, Renato S. Procianoy²

Resumo

Objetivo: Avaliar os níveis plasmáticos de IL-1 β e IL-6 a fim de diferenciar a presença ou não de infecção bacteriana em recém-nascidos com febre.

Métodos: Durante o período de julho de 1995 a agosto de 1996, uma coorte de 117 recém-nascidos entre zero e cinco dias de vida, sem uso prévio de antibioticoterapia e com alguma suspeita clínica de infecção bacteriana, foi estudada. Os recém-nascidos com critérios definidos para sepse constituíram os recém-nascidos infectados. Definiu-se febre como temperatura axilar $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ em três aferições independentes. Os pacientes foram classificados em quatro grupos: Grupo 1: infectados e com febre; Grupo 2: infectados e sem febre; Grupo 3: não infectados e com febre; Grupo 4: não infectados e sem febre. Foram obtidos hemograma, contagem de plaquetas, hemocultura ou qualquer outro teste de cultura, e níveis plasmáticos de IL-1 β e IL-6 antes do início de terapia antimicrobiana.

Resultados: Dos 117 recém-nascidos estudados, havia 66 com infecção e 51 sem infecção. A febre esteve presente em 45 (38,46%). As medianas da IL-1 β e de IL-6 foram significativamente superiores nos recém-nascidos com febre do que nos sem febre. Houve diferença significativa entre os grupos 1 e 2, 1 e 4, e 2 e 3 para IL-1 β . Não houve diferença significativa entre os grupos 2 e 4, e 1 e 3 para IL-1 β . Nos recém-nascidos sem infecção e com febre, a mesma ocorreu em 8 (72%) por hiperaquecimento e em apenas 3, por desidratação. Os grupos 1 e 2 e os grupos 3 e 4 não apresentaram diferença significativa no níveis de IL-6. Houve diferença significativa nos níveis de IL-6 entre os grupos 1 e 3 e os grupos 1 e 4.

Conclusões: IL-6 é um marcador de sepse neonatal precoce. IL-1 β está relacionada à resposta febril do recém-nascido independente da presença de infecção bacteriana.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(1):29-33: sepse neonatal, interleucina-1 β , interleucina-6, febre.

A instabilidade térmica é uma das manifestações mais freqüentes da sepse neonatal precoce, embora muitos recém-nascidos (RNs) possam estar sépticos sem apresen-

Abstract

Objective: To study plasma levels of IL-1 β and IL-6 in order to distinguish the presence of bacterial infection in newborn infants with fever.

Methods: A cohort of 117 newborn infants with postnatal age equal to or less than 5 days, with no previous use of antibiotic therapy, and with clinical suspicion of bacterial infection was studied from July 1995 through August 1996. Those with definite criteria for sepsis were considered infected. Fever was defined as axillary temperature $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ in three independent measurements. The patients were classified in four different groups: Group 1: infected with fever; Group 2: infected without fever; Group 3: not infected with fever; Group 4: not infected without fever. Complete blood count, platelet count, blood or other fluid cultures, and plasmatic levels of IL-1 β and IL-6 were collected before the beginning of antibiotic therapy.

Results: Of the 117 newborn infants studied were 66 infected and 51 not infected. Fever was present in 45 (38.46%). The median values of IL-1 β and IL-6 were significantly higher in newborn infants with fever than in those with no fever. There were significant differences between groups 1 and 2, 1 and 4, and 2 and 3 for IL-1 β . There were no significant differences between groups 2 and 4, and 1 and 3 for IL-1 β . Eight (72%) newborn infants with no infection and no fever had environment heating, and 3 had dehydration. There were no differences in median IL-6 levels between groups 1 and 2, and 3 and 4. There were significant differences in the median IL-6 levels between groups 1 and 3, and 1 and 4.

Conclusions: IL-6 is a marker of early neonatal sepsis. IL-1 β is related to neonatal fever response independently of the presence of bacterial infection.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(1): 29-33: neonatal sepsis, interleukin-1 β , interleukin-6, fever.

tar alteração da temperatura corpórea¹. A sepse bacteriana é observada em 10% dos RNs a termo com febre (temperatura axilar $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$). A hipotermia é inespecífica nos primeiros dias de vida, mas, quando acompanha o quadro de sepse, é indicativa de maior gravidade²⁻⁴. As descrições de sepse neonatal são caracterizadas pelo “choque frio”. Os RNs são descritos como hipotérmicos, pele de coloração marmóreo-acinzentada ou moteada, com vasoconstrição periférica e oligúria³⁻⁶.

1. Mestre em Pediatria pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Neonatologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

2. Professor Titular de Pediatria da Univ. Federal do Rio Grande do Sul. Chefe da Unidade de Neonatologia do Hosp. de Clínicas de Porto Alegre.

Fonte financiadora: FIP- Fundo de Incentivo à Pesquisa HCPA.

A resposta de fase aguda com lesão tecidual e inflamação promove febre. Muitas citocinas estão envolvidas na regulação da resposta imunológica e hematopoética^{7,8}. Recentemente, IL-1 β e IL-6 têm sido estudadas como mediadores de resposta de fase aguda na sepse neonatal. Promovem a síntese hepática de proteínas de fase aguda, como a Proteína C reativa (PCR) e a substância sérica amilóide A⁹⁻¹².

A IL-1 β é considerada um pirogênio endógeno, produzindo febre pela ativação de receptores especializados, localizados no hipotálamo anterior, que estimulam a síntese local de PGE2 e metabólitos¹³⁻¹⁵. Influencia também na resposta imunológica e na gênese de células produtoras de anticorpos e células T citotóxicas⁷, podendo ocorrer hipotensão sistêmica – em função da capacidade da IL-1 β em induzir febre–, síntese de proteínas hepáticas de fase aguda e aumento de neutrófilos¹⁶⁻¹⁸.

A IL-6 age como um sinal auxiliar na ativação de células T, induz secreção de anticorpos pelas células B humanas e auxilia na diferenciação de células T citotóxicas¹⁹⁻²¹. Em situações experimentais, tem agido como pirogênio endógeno, juntamente com IL-1 β ²².

O objetivo do presente estudo foi avaliar os níveis plasmáticos de IL-1 β e IL-6 a fim de diferenciar RNs com febre devido a infecção neonatal daqueles RNs que apresentam febre de origem não infecciosa.

Pacientes e Métodos

Foi realizado um estudo de coorte controlado, durante o período de julho de 1995 a agosto de 1996. O estudo foi executado na Unidade de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), incluindo todos os RNs nos primeiros cinco dias de vida, sem uso prévio de antibioticoterapia, nos quais houvesse necessidade de coleta sanguínea para exames laboratoriais.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e foi solicitado aos pais o consentimento informado.

Os pacientes foram acompanhados quanto à necessidade de antibioticoterapia, resultados de hemoculturas e demais testes culturais, a fim de definir recém-nascidos infectados e não infectados. Aqueles RNs com critérios definidos para sepse constituíram os RNs infectados. Os casos que não necessitaram de antibioticoterapia para melhorar e não apresentaram critérios clínicos para sepse, constituíram os RNs não infectados.

Foi considerado como infecção a presença de bactéria patogênica em culturas de secreção do organismo (hemocultura, secreção de ponta de catéter umbilical, entre outros) ou, então, a presença de um ou mais sinais de, pelo menos, três categorias referidas a seguir ou duas destas categorias associadas a um ou mais fatores de risco materno:

- Instabilidade térmica.
- Apnéia, bradipnéia, gemência, taquipnéia, retrações

esternais e subcostais, batimentos de asas nasais e cianose. Para taquipnéia considerou-se a frequência respiratória superior a 60 mpm, e pausas respiratórias foram diagnosticadas quando a frequência respiratória era inferior a 30 mpm, com cessação instantânea da respiração.

- Hipotonia e convulsões.
- Irritabilidade e letargia.
- Sinais gastrintestinais, como distensão abdominal, vômitos, resíduo gástrico e dificuldade de aceitação alimentar.
- Icterícia idiopática.
- Palidez cutânea, pele fria e sudorética, hipotensão e tempo de enchimento capilar superior a 3 segundos.
- Sinais de sangramento, com quadro clínico sugestivo de coagulação intravascular disseminada.
- Avaliação subjetiva: RN que “não parece estar bem”. Os fatores de risco maternos considerados no estudo foram todos os achados clínicos e laboratoriais da história materna e perinatal:
- Febre materna.
- Infecção do trato urinário suspeita ou comprovada.
- Infecções do trato genital, como corioamnionite, líquido amniótico fétido, leucorréia, herpes genital, papiloma vírus, febre periparto e hipertonia uterina.

Todos os RNs foram dicotomizados quanto a presença de febre, considerando-se a temperatura axilar $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ em três aferições independentes, ou seja, em três momentos diferentes. Assim, foi possível distribuí-los em 4 grupos:

Grupo 1: RNs infectados e com febre.

Grupo 2: RNs infectados e sem febre.

Grupo 3: RNs não infectados e com febre.

Grupo 4: RNs não infectados e sem febre.

Os recém-nascidos do grupo 3 apresentaram febre por hiperaquecimento ou por desidratação. Considerou-se hiperaquecimento quando a temperatura corpórea retornou ao normal, mantendo-se assim só com o resfriamento do paciente. O diagnóstico de desidratação foi feito por perda excessiva de peso e baixa ingestão hídrica.

Foram obtidos hemograma, contagem de plaquetas, hemocultura ou qualquer outro teste de cultura, e níveis plasmáticos de IL-1 β e IL-6 de todos os RNs antes do início de terapia antimicrobiana.

Na coleta foram retirados no máximo 3,2 ml de sangue, ficando 1 ml em frasco com EDTA para análise de hemograma e contagem de plaquetas, 1,2 ml em outro frasco contendo EDTA para análise das citocinas e 1ml para hemocultura em meio aeróbico e anaeróbico. O sangue utilizado para dosagem das citocinas era centrifugado a 5000 rpm e o plasma congelado a -70°C , para posterior realização dos testes em conjunto.

Os níveis plasmáticos de IL-1 β e IL-6 foram determinados pela técnica de enzimoimunoensaio (*Quantikine Human IL-1 β e Quantikine Human IL-6, R & D Systems, Inc. MN USA*), e todos testes foram realizados em duplicata.

Os resultados foram analisados pelos testes de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis. O nível de significância aceito foi $p < 0,05$. Para comparação entre os grupos foi empregada a Correção de Bonferroni e, neste caso, foram considerados significativos valores de $p < 0,01$.

Resultados

Ao todo integraram o estudo 117 RNs (n), dos quais 66 apresentavam-se com infecção bacteriana e 51 sem infecção. A febre esteve presente em 38,46% dos RNs estudados (n = 45).

Analisando os valores de mediana para IL-1 β nos RNs com febre, obtiveram-se níveis de 53,1767 pg/ml e, nos sem presença de febre, a mediana foi 5,7971 pg/ml; assim, os níveis de IL-1 β foram significativamente mais elevados nos RNs com febre ($p=0,001$).

Os níveis plasmáticos de IL-6 nos RNs com febre apresentaram mediana de 557,8006 pg/ml e, nos sem febre, o valor de mediana obtido foi 217,6999 pg/ml. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p= 0,0401$).

A fim de avaliar, através da análise das citocinas, IL-1 β e IL-6, a presença de febre exclusivamente por infecção, de febre presente por outras causas, os RNs ficaram assim distribuídos nos quatro grupos já mencionados:

Grupo 1: RNs infectados e com febre (n= 34).

Grupo 2: RNs infectados e sem febre (n= 32).

Grupo 3: RNs não infectados e com febre (n= 11).

Grupo 4: RNs não infectados e sem febre (n= 40).

Os quatro grupos apresentavam valores médios de peso de nascimento e idade gestacional estatisticamente semelhantes, assim como as medianas de índice de Apgar (Tabela).

A comparação múltipla entre medianas nos 4 grupos, utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis, evidenciou diferença significativa ($p < 0,0001$), tanto para IL-1 β , como IL-6. As medianas obtidas para IL-1 β e IL-6 encontram-se na tabela. Foi necessário utilizar a Correção de Bonferroni para comparar os quatro grupos entre si e, com isso, detectar os grupos em que os níveis de IL-1 β eram diferentes e significativos.

A diferença entre o grupo 1 e o grupo 2 nos níveis plasmáticos de IL-1 β foi significativa ($p < 0,0001$), ambos os grupos eram de RNs infectados, contudo no grupo 2 os níveis de mediana para IL-1 β foram tão baixos quanto 2,9 pg/ml. Também no grupo 1, RNs infectados e com febre (IL-1 β =8,2 pg/ml), os níveis de IL-1 β foram significativamente mais elevados do que no grupo 4 (RN não infectados e sem febre). Entre os grupos 2 e 3 houve diferença significativa nos níveis plasmáticos de IL-1 β , sendo mais elevados nos RNs não infectados e com febre ($p= 0,0009$). Nestes RNs (grupo 3), a febre esteve presente em 72% (n=8) da amostra por hiperaquecimento, tratando-se de RNs que apresentaram temperatura axilar $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ em três aferições independentes devido a excesso de

Tabela - Dados clínicos e laboratoriais dos recém-nascidos estudados

	Grupo 1 Infectado com febre	Grupo 2 Infectado sem febre	Grupo 3 Não infectado com febre	Grupo 4 Não infectado sem febre
n	34	32	11	40
Peso de nascimento (gramas)	2924 \pm 854	2836 \pm 826	3143 \pm 638	3203 \pm 597
Idade gestacional (semanas)	37,4 \pm 4,2	36,2 \pm 3,2	38,2 \pm 2,1	39,1 \pm 1,5
Índice de Apgar 5° minuto	9 (3 - 10)	9 (4 - 10)	9 (7 - 10)	9 (6 - 10)
IL-6 (pg/ml)	128,6 (23,7 - 3000)	56,2 (14,4 - 3000)	32,2 (3,6 - 91,2)	42,2 (1,1 - 153,7)
IL-1β (pg/ml)	8,2 (1,6 - 1270)	2,9 (0,5 - 19,1)	13,2 (2,8 - 35,7)	5,4 (0,9 - 32,2)

Valores expressos em média \pm desvio padrão e mediana (variação)

Para IL-6: $p < 0,001$ na comparação entre grupos 1 e 3; 1 e 4

$p < 0,003$ na comparação entre grupos 2 e 3

Para IL-1 β : $p < 0,001$ na comparação entre grupos 1 e 2; 2 e 3

$p < 0,002$ na comparação entre grupos 1 e 4

$p < 0,01$ na comparação entre grupos 3 e 4

Teste estatístico: Correção de Bonferroni

roupa. Em apenas 3 RNs a febre ocorreu por desidratação. Não foi observada diferença significativa nos valores medianos de IL-1β ao compararmos os grupos 2 e 4 entre si ($p=0,2386$). Da mesma forma, essa diferença não foi demonstrada entre os grupos 1 e 3 ($p=0,7714$).

Os RNs infectados e com febre (grupo 1) tiveram a mediana mais elevada de IL-6 (IL-6= 128,6 pg/ml), seguidos pelo grupo 2, cuja mediana de IL-6 foi 56,2 pg/ml; a comparação entre estes dois grupos não evidenciou diferença significativa ($p=0,0503$). A diferença ficou bem demonstrada entre os grupos 1 e 3 ($p=0,0001$) e os grupos 1 e 4 ($p<0,0001$). Portanto, ao compararmos RNs infectados e com febre (grupo 1) com RNs não infectados, tanto na presença quanto na ausência de febre, há diferença significativa nos níveis de IL-6. Ao aplicar a Correção de Bonferroni para comparar o grupo 1 com o grupo 2, obteve-se $p=0,0503$, não sendo significativo. Os grupos 3 e 4 também não demonstraram diferença significativa ($p=0,1378$).

Discussão

O comportamento das IL-1β e IL-6 diferiu em alguns aspectos quando analisados seus níveis plasmáticos em RNs com e sem infecção bacteriana e na presença de febre.

A IL-1β é conhecida como a citocina mais pirogênica⁸. Nossos achados foram superponíveis aos da literatura^{12,15,21}. Os níveis plasmáticos de IL-1β foram mais elevados no grupo 3, constituído de RNs não infectados e com febre. Observamos diferença significativa entre não infectados com febre e sem febre. Os RNs infectados com febre tiveram níveis de IL-1β mais elevados que os RNs infectados e sem febre, sendo a diferença significativa. Ao compararmos RNs infectados com febre (grupo 1) e RNs não infectados com febre (grupo 3), não houve diferença significativa entre os grupos. O mesmo ocorreu quando comparamos os grupos 2 e 4, ou seja, para IL-1β, é a variável febre que, basicamente, diferencia os grupos, a presença de infecção é coadjuvante. Além disso, encontramos níveis plasmáticos de IL-1β muito baixos, especialmente quando comparados com os encontrados em adultos²³⁻²⁵, possivelmente porque os monócitos de RNs secretam IL-1β em concentrações menores do que os de adultos^{12,15}. Ao utilizarmos o teste de Correção de Bonferroni para a comparação entre dois grupos, devemos ser rigorosos e aceitarmos como significativos somente valores de $p < 0,01$.

A IL-6 foi particularmente mais elevada nos RNs sépticos, independentemente da resposta febril. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 2, ambos constituídos por RNs infectados, e no grupo 2 os RNs não apresentavam febre. Outro achado importante foi a comparação entre RNs não infectados com e sem febre (grupo 3 e 4); neste caso, também não foi observada diferença significativa nos valores de IL-6. Já a comparação entre RNs infectados com febre e RNs não

infectados e sem febre mostrou diferença significativa: tivemos valores de mediana para IL-6 no grupo 1 de 128,6 pg/ml e no grupo 4 a mediana para IL-6 foi 42,2 pg/ml. Estes resultados são superponíveis aos da literatura, que se referem à IL-6 como uma citocina caracteristicamente relacionada com sepse neonatal precoce²⁶⁻²⁸.

Em estudos prospectivos, foi demonstrado que a IL-6 é um marcador muito precoce no diagnóstico de infecção bacteriana neonatal, elevando-se várias horas antes do aumento das concentrações de PCR, além de apresentar boa especificidade e sensibilidade como marcador de infecção²⁸⁻³⁰. Lencki e colaboradores sugeriram que os níveis plasmáticos de IL-6 no sangue de cordão umbilical poderiam ser úteis na identificação de neonatos de risco para sepse neonatal precoce³¹.

Estudos com IL-6 e resposta febril estão relacionados com a sua função de fator estimulante do hepatócito, desta forma induzindo a produção de proteínas de fase aguda e de outras citocinas como a IL-1β⁹.

Portanto, a IL-6 é um excelente marcador de sepse neonatal precoce, sendo caracteristicamente mais elevada nos RNs infectados. Já a IL-1β está mais relacionada à resposta febril do RN, encontrando-se níveis plasmáticos elevados de IL-1β na presença de febre, mesmo nos RNs que não apresentam infecção bacteriana.

Referências bibliográficas

1. Remington JS, Klein JO. Infectious Diseases of the fetus & newborn infant. 4ª ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1995.
2. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 1991;18: 361-381.
3. Anderson MR, Blumer JL. Advances in the therapy for sepsis in children. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:179-86.
4. Cabal LA, Siassi B, Cristofani C. Cardiovascular changes in infants with b-hemolytic Streptococcus sepsis. *Crit Care Med* 1990;18:715-18.
5. Payne NE, Burke BB, Day DL. Correlation of clinical and pathologic findings in early onset neonatal group B streptococcal infection with disease severity and prediction of outcome. *Pediatr Inf Dis J* 1988; 7: 836-847.
6. Quirante J, Ceballos R, Cassady G. Group B β-hemolytic streptococcal infection in the newborn. *Am J Dis Child* 1974;128:659-665.
7. Cohen MC, Cohen S. Cytokine function. A study in biologic diversity (review article). *AJCP* 1996; 105:589-98.
8. Dinarello CA, Wolf SH. Molecular basis of fever in humans. *Am J Med* 1982;72:799-806.
9. Kishimoto T. The biology of interleukin-6 (review article). *Blood* 1989;74:1-10.
10. De Bont ESJM, De Leij FM, Okken A, Baarsma R, Kimpen JLL. Increased plasma concentrations of interleukin-1 receptor antagonist in neonatal sepsis. *Pediatrics Res* 1995; 37:626-629.

11. Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, Mitchie HR, Stanford GG, Van Der Meer JWM et al. Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. *J Infect Dis* 1990;161:79-84.
12. De Bont ESJM, Martens A, Van Raan J, Samson G, Fetterw PF, Okken A et al. Tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-6 plasma levels in neonatal sepsis. *Pediatrics Res* 1993;33:380-84.
13. Atkins E. Fever: the old and the new. *J Infect Dis* 1984; 3: 339-346.
14. Dinarello CA, Sharber M, Kent EF Jr, Wolff SM. Production of leukocyte pyrogen from phagocytes of neonates. *J Infect Dis* 1981;144:337-42.
15. Srugo I, Berger A, Lapidot Z, Katz R, Pollak S. Interleukin-1 secretion by blood monocytes of septic premature infants. *Infection* 1991;19:150-54.
16. Atici A, Satar M, Alparslan N. Serum interleukin-1 β in neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 1996; 85: 371-74.
17. Dinarello CA, Mier JW. Lymphokines. *N Engl J Med* 1987; 317:940-45.
18. Dinarello CA. Interleukin-1 and Interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991; 77: 1627-52.
19. Baley JE, Stork EK, Warketin PI, Shurin SB. Neonatal neutropenia: clinical manifestations, cause, and outcome. *Am J Dis Child* 1988; 142:1161-65.
20. Takia Y, Wong GG, Clark SC, Burakoff SJ, Herrmann SH. B cell stimulatory factor-2 is involved in the differentiation of cytotoxic T- lymphocytes. *J Immunol* 1988; 140: 508-512.
21. Heney D, Lewis IJ, Evans SW, Banks R, Bailey CC, Whitcher JT. Interleukin-6 and its relationship to C-Reactive Protein and fever in children with febrile neutropenia. *J Infect Dis* 1992; 165: 886-890.
22. Rothwell NJ. Mechanisms of the pyrogenic actions of cytokines. *Eur Cytokine Network* 1990;1: 211-13.
23. Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, Mitchie HR, Stanford GG, Van Der Meer et al. Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. *J Infect Dis* 1990; 161:79-84.
24. Girardin E, Grau GE, Dayer JM, Roux-Lombard P. Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura. *New Engl J Med* 1988; 319: 397-401.
25. Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T. The complex pattern of cytokines in plasma from patients with meningococcal septic shock, association between interleukin-6, interleukin-1 and fatal outcome. *J Exp Med* 1989; 169:333-338.
26. Miller LC, Isa S, Lopreste G, Schaller JG, Dinarello CA. Neonatal interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor: cord blood levels and cellular production. *J Pediatr* 1990;117:961-65.
27. Sullivan JS, Kilpatrick L, Costarino AT, Lee SC, Harris MC. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J Pediatr* 1992; 120:510-15.
28. Groll AH, Meiser A, Weise M, Rettwitz-Volk W, Von Loewenich V, Gussetis ES. Interleukin-6 as early mediator in neonatal sepsis. *Pediatr Inf Dis J* 1992;11: 496-98.
29. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1994;93:54-58.
30. Castell JV, Geiger T, Gross V. Plasma clearance, organ distribution and target cells of interleukin-6/hepatocyte stimulating factor in the rat. *Eur J Biochem* 1988;177:357-61.
31. Lencki SG, Mancilla MB, Eglinton GS. Maternal and umbilical cord serum interleukin-6 levels in preterm labor with clinical chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1345-49.

Endereço para correspondência:

Dr. Renato S. Procianoy
Rua Tobias da Silva, 99/ 302
CEP 90570-020 - Porto Alegre - RS