

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

**MARCADORES DE SÍNDROME DA RESPOSTA
INFLAMATÓRIA SISTÊMICA E SEPSE NO
PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA
CARDÍACA EM CRIANÇAS**

TESE DE DOUTORADO

TAÍS SICA DA ROCHA

Porto Alegre, Brasil
2012

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

**MARCADORES DE SÍNDROME DA RESPOSTA
INFLAMATÓRIA SISTÊMICA E SEPSE NO
PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA
CARDÍACA EM CRIANÇAS**

TESE DE DOUTORADO

TAÍS SICA DA ROCHA

Orientador: Paulo Roberto Antonacci Carvalho

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil
2012

CIP - Catalogação na Publicação

Sica da Rocha, Taís

MARCADORES DE SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA
SISTÊMICA E SEPSE NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA
CARDÍACA EM CRIANÇAS / Taís Sica da Rocha. -- 2012.
190 f.

Orientador: Paulo Roberto Antonacci Carvalho.

Tese (Doutorado) -- 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, 2012.

1. sTREM-1. 2. cirurgia cardíaca. 3. síndrome da
resposta inflamatória sistêmica. 4. proteína C
reativa. 5. procalcitonina. I. Antonacci Carvalho,
Paulo Roberto, orient. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM

SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO / TESE FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

06/12/2012

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Mário Bernardes Wagner

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Gilberto Friedman

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof Dr. Pedro Celeny Ramos Garcia

Pontifícia Universidade Católica de Porto Alegre

DEDICATÓRIA

Dedico minha tese a minha irmã Ceci lara que subitamente nos deixou durante a realização deste trabalho. A dor da tua ausência, a saudade que me invade são de onde tiro a força da tua alegria, da tua genialidade, do teu amor imenso. É por isso, que te ofereço, minha irmã querida, o meu sonho, por que nele tenho a certeza de que estarás ao meu lado em todas as alegrias que a vida ainda é capaz de me dar. Saudades sem fim.

AGRADECIMENTOS

Ao professor **Dr. Paulo Carvalho** por sempre ter acreditado em mim, desde a época da residência. Sua confiança naquele momento foi essencial para minha carreira. Agradeço todo apoio e orientação para que eu pudesse concluir este trabalho. Muito obrigada!

À professora **Dra. Ursula Matte** pela orientação em relação às coletas das amostras, armazenamento e realização dos testes de ELISA, sem sua ajuda estaria perdida até agora.

À professora **Dra. Giovanna Vietta** pela parceria, pela realização das análises dos testes de ELISA sem sua ajuda minha tese seria impossível.

À **Vânia Naomi Hirakata** pela ajuda na análise estatística, sua paciência e competência orientais foram de grande valia.

À **Universidade Federal do Rio Grande do Sul** pelo financiamento de meu trabalho.

À **coordenação do Laboratório Central** da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre pela orientação durante o planejamento do estudo e também por me receberem com muito respeito e seriedade em todos dias que estive lá centrifugando e armazenando nossas amostras.

Ao **peçoal da centrifugação do Laboratório Central** da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre que diariamente faziam as alíquotagens das amostras de nosso estudo com muita prontidão e carinho.

Às **enfermeiras da UTI Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio** de todos os turnos, pela realização das coletas de sangue de forma qualificada e ágil essenciais para o sucesso de nosso estudo.

Aos **pacientes e suas famílias** pela participação no estudo.

Ao **meu esposo, Márcio**, pela compreensão das minhas dificuldades nesses últimos quatro anos, pelo amor incondicional, parceria de todas as horas, carinho, cuidados diários sem os quais não teria conseguido chegar até aqui. Tu sabes o quanto tudo foi difícil.

À **minha irmã Neusa**, amiga e parceira intrauterina, pelo incentivo, colaboração, exemplo de pessoa e profissional desde sempre. Tua força de viver é um combustível que energiza a todos ao teu redor.

Às minhas amigas e colegas **Cláudia Pires Ricachinevsky, Aline Medeiros Botta** e **Lisiane Dalle Mülle** que nestes últimos quatro anos de tantas dificuldades que tive souberam ser fonte inesgotável de compreensão e ajuda diários. A parceria de vocês foi o que eu precisava para conseguir a chegar até aqui.

Aos meus amigos e colegas **Policarpo Blanco Lopez** e **Lucinara Valency Enéas Machado** que prontamente se dispuseram a ajudar para que pudesse realizar as disciplinas necessárias.

A **todos meus amigos novos e velhos** pelo apoio, incentivo e compreensão durante esta etapa de minha vida.

Aos **meus sobrinhos, irmãos e demais familiares** por serem fonte de amor e incentivo.

Aos **meus pais** pela luz que emanam em todos momentos, hoje e sempre.

RESUMO

Objetivo geral: estudar a síndrome da resposta inflamatória sistêmica após a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC) e a sua relação com marcadores inflamatórios. Objetivos específicos: 1) avaliar a prevalência de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), sepse e disfunção de múltiplos órgãos (DMO); 2) avaliar a relação da SIRS, sepse e DMO com certos biomarcadores; 3) avaliar a relação desses biomarcadores com mortalidade no pós-operatório de cirurgia cardíaca com CEC em crianças; 4) estudar a cinética do *soluble triggering receptor on myeloid cells-1* (sTREM-1), procalcitonina (PCT), proteína C reativa (PCR) neste grupo; 5) comparar os níveis séricos de sTREM-1, PCT e PCR entre pacientes sépticos e com SIRS. Desenho: estudo de coorte retrospectivo e prospectivo. Setting: unidade de terapia intensiva cardiológica (UTIC). Medidas: saturação venosa central de oxigênio, lactato arterial, glicose sérica, dosagem de troponina I, contagem total de leucócitos no sangue periférico, PCR, presença de SIRS, sepse e DMO foram avaliados nos cinco primeiros dias de pós-operatório na coorte retrospectiva. Na coorte prospectiva as amostras foram colhidas no pré-operatório, na chegada à unidade de tratamento intensivo, no primeiro (1PO), segundo (2PO) e terceiro (3PO) dias de pós-operatório para dosagem específica de sTREM-1, PCT e PCR. Resultados: A coorte retrospectiva incluiu 121 pacientes com mediana de idade de 9 meses [IQ 4-75], de peso de 7Kg [IQ 4,3-14,7], de tempo de circulação extracorpórea de 56 minutos [IQ 43-81] e de clampeamento aórtico de 27 minutos [IQ15,2-51,7]. A mediana de tempo de internação em UTIC foi de 4 dias [IQ 2-8]. Os defeitos septais foram os mais frequentemente encontrados em 48% (58), seguidos de Tetralogia de Fallot. As taxas de mortalidade e de sepse neste grupo foram de 7,4% (9) e 27,7% (33) respectivamente. SIRS esteve presente em 50,8% (61) e DMO em 22,3% (27) na chegada da UTI. A presença de SIRS não infecciosa e DMO não relacionada à sepse foram mais frequentes em todos os dias de pós-operatório. O risco de mortalidade foi avaliado e sepse no 1PO teve o maior *odds ratio* (OR) = 31,71 (IC95: 2,6-393,8), seguido da presença de disfunção renal no 3PO, OR = 14,1 (IC95: 2,9 -66,6). A glicose sérica nas 6 horas de PO com OR = 2,4 (IC95: 1,03-5,7), a saturação venosa central de oxigênio do 1PO com OR = 12,2 (IC95: 2,6-55,7) bem como o lactato arterial do 1PO com OR = 24,1 (IC95: 4-112) mostraram-se com melhores poderes discriminativos para sepse, DMO e mortalidade respectivamente. Na coorte prospectiva foram incluídos 31 pacientes com medianas de idade de 11 meses [IQ 6-42], de peso de 8,1Kg [IQ 6-14], de tempo de CEC de 58 minutos [IQ 45-84], de clampeamento de 32 minutos [IQ 32-32] e de temperatura durante a CEC de 31°C. A mediana de tempo de internação na UTI foi de 7 dias [IQ2-8]. Os defeitos septais foram os mais frequentes em 54,8% (17), seguidos da Tetralogia de Fallot. Ocorreram 6,5% (2) de óbitos e 12,7%(4) de sepse. A SIRS esteve presente em 45,8%(14) na chegada da UTIC. Observou-se

elevação significativa dos níveis séricos de sTREM-1, PCT e PCR após a CEC. Os níveis medianos de sTREM-1 e da PCR estão acima dos níveis normais em todos os momentos avaliados, sendo a mediana do sTREM-1 de 143,6 pg/ml no pré-operatório; de 96,9 pg/ml após a CEC; de 140,2 pg/ml após 24h da CEC; de 191,5 pg/ml após 48h ($p < 0,05$); e, de 193,3 pg/ml após 72h. Os níveis medianos de PCT estão acima dos normais somente no 3PO, considerando-se um ponto de corte de 0,5 ng/ml. Comparando-se os níveis medianos de PCR, PCT e sTREM-1 entre sépticos e não infectados não houve diferença significativa. Conclusões: Durante a primeira semana de pós-operatório de cirurgia cardíaca com CEC em crianças a presença de febre/hipotermia bem como de leucocitose está mais frequentemente relacionada à SIRS não infecciosa do que à sepse. Existe associação de mortalidade com sepse, síndrome de baixo débito e disfunção cardíaca, respiratória e renal tardias neste grupo. Os achados em relação à cinética da PCR e PCT confirmam os dados da literatura: diminuição dos níveis em 48h pós CEC. Os achados são originais em relação à cinética do sTREM-1. Não houve diferença nos níveis séricos de sTREM-1, PCT e PCR entre sépticos e não infectados, entretanto novos estudos são necessários devido à amostra pequena.

Palavras-chave: Síndrome da resposta inflamatória sistêmica. SIRS. Sepse. Disfunção de múltiplos órgãos. Procalcitonina. Proteína C reativa. sTREM-1. Cirurgia cardíaca. Crianças.

ABSTRACT

Main objective: To study the systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) and its relationship with inflammatory markers. Secondary objectives: 1) To assess the prevalence of Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), sepsis and multiple organ dysfunction syndrome (MODS); 2) to evaluate the relationship of systemic response syndrome (SIRS), sepsis and multiple organ dysfunction with certain biomarkers, 3) to evaluate the relationship of these biomarkers with mortality after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB), 4) to study the kinetics of sTREM-1, procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) in this group 5) compare serum sTREM-11, PCT and CRP in patients with sepsis and systemic inflammatory response syndrome. Design: prospective and retrospective cohort. Setting: cardiac pediatric intensive care unit. Measurements: venous oxygen saturation (SvcO₂), arterial lactate, glucose, troponin, total leukocyte count and C reactive protein, presence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) were evaluated in the first 5 post-operative days. The samples of the prospective study were taken in the pre-operative period, on arrival in the intensive care unit, and on the first (POD1), second and third post-operative days for dosing CRP, PCT and sTREM-1. Main results: The retrospective cohort included 121 patients with a median age of 9 months [IQR: 4-75], median weight of 7Kg [IQR: 4.3-14.7], median CPB time of 56 minutes [IQR:43-81], median clamping time of 27 minutes [IQR: 15.28-51.75]. The median ICU stay was 4 days [IQR:2-8]. Septal defects were the most frequent, reaching 48% (58), followed by Tetralogy of Fallot. Mortality and sepsis rate was 7.4% (9) and 27.7% (33) respectively. SIRS was present in 50.8% (61) and MODS in 22.3% (27) at the ICU arrival. The presences of non-infectious SIRS and of non-sepsis-related MODS were also more frequent throughout the postoperative days. Mortality risk was assessed, and sepsis in the first postoperative day had the highest odds ratio (OR) = 31.71 [CI95: 6 to 393.8], followed by renal dysfunction on the third day, OR = 14.1 [CI95: 2.9 to 66.6]. The 6hPO glucose with OR = 2.4 [CI95: 1.03 to 5.7], the SvcO₂ POD1 with OR = 12.2 [CI95: 2.6 to 55.7] and POD1 lactate with OR = 24.1 [CI95: 4-112] showed better discriminative power for sepsis, MODS and mortality respectively. The prospective cohort included 31 patients with a median age of 11 months [IQR: 6-42], median weight of 8.1Kg [IQR: 6-14], median CPB time of 58 minutes [IQR: 45-84], median clamping time of 31 minute [IQR: 21-50] and median temperature of 32°C during CPB [IQR: 32-32]. The median ICU stay was 7 days [IQR: 2- 9]. Septal defects were the most frequent, at 54.8% (17), followed by Tetralogy of Fallot. Mortality rate was 6.5% (2) and incidence of sepsis was 12.7% (4). Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was present in 45.8% (14) of cases upon arrival at the ICU. We observed significant elevation of serum sTREM-1, PCT and CRP after CPB. The

median levels of sTREM-1 and CRP levels are above normal levels at all time points evaluated with a sTREM-1 median of 143.6 pg/ml preoperatively, of 96.9 pg / ml after CPB, of 140.2 pg/ml after 24 hours of CPB, of 191.5 pg/ml after 48 h ($p < 0.05$) and 193.3 pg/ml after 72 h. Median PCT levels are above normal only in 3PO, considering a cutoff of 0.5 ng/ml. Comparing the median serum levels of CRP, PCT and sTREM-1 between septic and uninfected no significant difference was found. Conclusions: During the first week post-cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children the presence of fever / hypothermia and leukocytosis is more often related to non-infectious SIRS than sepsis. There is an association of mortality with sepsis, low output syndrome and cardiac dysfunction, and later renal and respiratory dysfunction in this group. The findings in relation to the kinetics of CRP and PCT confirm previous literature: decreased levels in 48 hours after CPB. The findings are unique compared to the kinetics of sTREM-1. There was no difference in serum levels of sTREM-1, PCT and CRP between septic and uninfected, however further studies are needed due to the small sample.

Keywords: Systemic inflammatory response syndrome. SIRS. Sepsis. Multiple organ dysfunction. Procalcitonin. C-reactive protein. sTREM-1. Cardiac surgery. Children.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Curva padrão para sTREM-1	57
Figura 2. Curva padrão para procalcitonina	57

ARTIGO 1 EM PORTUGUÊS

Figura 1. Hipotermia x febre (%) no pós-operatório de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea em crianças	76
Figura 2. Hipotermia e/ou febre: (%) de sepse no pós operatório de cirurgia cardíaca em crianças	76
Figura 3. Leucocitose: (%) sepse no pós-operatório de cirurgia cardíaca em crianças	77
Figura 4. Disfunção de múltiplos (%) no pós-operatório de cirurgia cardíaca em crianças	77

ARTIGO 1 EM INGLÊS

Figure 1. Hypothermia x fever after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children.....	101
Figure 2. Hyperthermia and Hypothermia after cardiac surgery and sepsis.....	102
Figure 3. Leukocytosis after cardiac surgery and sepsis.....	103
Figure 4. Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children	104

ARTIGO 2 EM PORTUGUÊS

Figura 1. Cinética do s-TREM-1, procalcitonina (PCT) e proteína C reativa (CRP) no pós-operatório de cirurgia cardíaca em crianças (* p < 0,05) [medianas]	125
Figura 2. Cinética da proteína C reativa (CRP) no pós-operatório de cirurgia cardíaca em crianças (* < 0,05).....	126
Figura 3. Cinética da procalcitonina (PCT) no pós-operatório de cirurgia cardíaca em crianças (p < 0,05*).....	127
Figura 4. Cinética do s-TREM-1 no pós-operatório de cirurgia cardíaca em crianças (p < 0,05 *)	128

ARTIGO 2 EM INGLÊS

Figure 1. s-TREM-1, procalcitonin (PCT) and C reactive protein (CRP) cinetics after open heart surgery in children Figure 2. C reactive protein (CRP) cinetics after open heart surgery in children (*p<0,05).....	143
Figure 2. C reactive protein (CRP) cinetics after open heart surgery in children (*p < 0,05).....	144
Figure 3. Procalcitonin (PCT) cinetics after open heart surgery in children (* p < 0.05).....	145
Figure 4. s-TREM-1 cinetics after open heart surgery in children (* p<0.05).....	146

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Proteína C reativa: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para SIRS, sepse e choque séptico	23
Tabela 2. Procalcitonina: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para procalcitonina para SIRS, sepse e choque séptico	33
Tabela 3. sTREM-1: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para SIRS, sepse e choque séptico	43

ARTIGO 1 EM PORTUGUÊS

Tabela 1. Tipo de defeito e procedimento	78
Tabela 2. Características das crianças com diagnóstico de sepse no pós-operatório de cirurgia cardíaca com extracorpórea	79
Tabela 3. SIRS e seus parâmetros no pós-operatório de cirurgia cardíaca em crianças	81
Tabela 4. Análise univariada: fatores de risco para mortalidade	82
Tabela 5. Comparação entre sobreviventes e não sobreviventes	83
Tabela 6. Sensibilidade (S) e Especificidade (E) para sepse	83
Tabela 7. Sensibilidade (S) e Especificidade (E) para DMO	83
Tabela 8. Sensibilidade (S) e Especificidade (E) para mortalidade	83

ARTIGO 1 EM INGLÊS

Table 1. Type of defect and operation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children	105
Table 2. Characteristics of septic children after open heart surgery with cardiopulmonary bypass	106
Table 3. SIRS and its criteria after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children	108
Table 4. Univariate analysis: risk factors for mortality	109
Table 5. Survivors versus non survivors after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children	110
Table 6. Sensitivity (S) e Specificity (E) for SEPSIS	110
Table 7. Sensitivity (S) e Specificity (E) for MODS	110
Table 8. Sensitivity (S) e Specificity (E) for Mortality	110

ARTIGO 2 EM PORTUGUÊS

Tabela 1. Procedimentos realizados	124
Tabela 2. Comparação sTREM-1, proteína C reativa e procalcitonina entre sepsis e SIRS.....	129

ARTIGO 2 EM INGLÊS

Table 1. Type of defect and operation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children	142
Table 2. s TREM-1, C reative protein (CRP) and procalcitonin (PCT): sepsis versus SIRS.....	147

LISTA DE ABREVIATURAS

CEC	circulação extracorpórea
CIA	comunicação interatrial
CIV	comunicação interventricular
DMO	disfunção de múltiplos órgãos
ELISA	ensaio ligado à enzima imunoabsorvente
I/T	leucócitos imaturos/maduros
IL-10	interleucina 10
IL-1b	interleucina 1 beta
IL-2	interleucina 2
IL-6	interleucina 6
IL-8	interleucina 8
NO	óxido nítrico
NSE	enzima neurônio-enolase específico
PA	pré-albumina
PCR	proteína C reativa
PCT	procalcitonina
PO	pós-operatório
PRISM	pediatric risk of mortality
RIFLE	<i>risk, injury, failure, loss, end-stage kidney injury</i>
SBD	síndrome de baixo débito cardíaco
SIRS	síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SOFA	<i>sequential organ failure assessment score</i>
sTREM-1	<i>soluble triggering receptor on myeloid cells-1</i>
TCE	traumatismo cranioencefálico
TLR	toll-like receptor
TLR	<i>toll-like receptor</i>
TLR-2	<i>toll-like receptor-2</i>
TLR-4	<i>toll-like receptor-4</i>
TNF	alfa fator de necrose tumoral alfa
TOF	tetralogia de Fallot
Tx	transplante
UTI	unidade de tratamento intensivo
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1 PROTEÍNA C REATIVA	21
2.1.1 A PCR na sepse	22
2.1.2 A PCR no pós operatório de cirurgia cardíaca	24
2.1.3 A PCR em outras situações	26
2.2 PROCALCITONINA	29
2.2.1 A PCT na sepse	33
2.2.2 A PCT no pós operatório de cirurgia cardíaca	37
2.2.3 A PCT em outras situações	40
2.3 O RECEPTOR DESENCADEADO EXPRESSO NAS CÉLULAS MIELÓIDES 1 (sTREM-1)	41
2.3.1 sTREM-1 na sepse	42
2.3.2 sTREM-1 em outras situações	45
3 JUSTIFICATIVA	46
4 OBJETIVOS	47
4.1 OBJETIVO GERAL	47
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	47
5 METODOLOGIA	49
5.1 DELINEAMENTO	49
5.2 AMOSTRA DA COORTE RETROSPECTIVA	49
5.3 AMOSTRA DA COORTE PROSPECTIVA	49
5.4 FATORES EM ESTUDO DA COORTE RETROSPECTIVA	50
5.5 FATORES EM ESTUDO DA COORTE PROSPECTIVA	50
5.6 VARIÁVEIS DE INTERESSE UTILIZADAS EM AMBAS AS COORTES	50
5.7 LOGÍSTICA	54
5.8 PROTOCOLO DE DOSAGEM SÉRICA DE sTREM-1 E PROCALCITONINA PELA TÉCNICA DE ELISA	56
5.9 ESTATÍSTICA	58
5.9.1 Coorte retrospectiva	58
5.9.2 Coorte prospectiva	59
6 ARTIGO 1 EM PORTUGUÊS	60
7 ARTIGO 1 EM INGLÊS	84
8 ARTIGO 2 EM PORTUGUÊS	111
9 ARTIGO 2 EM INGLÊS	130
10 CONCLUSÕES	148
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	150
ANEXOS	174

1 INTRODUÇÃO

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) é definida por sinais clínicos e laboratoriais estabelecidos, podendo ser desencadeada por insultos infecciosos ou não. Dentre os insultos não infecciosos determinantes da SIRS estão queimadura, trauma, pancreatite, doenças inflamatórias, autoimunes, rejeição, pós-operatório de grande cirurgia. O dilema de diferenciar SIRS não infecciosa de sepse é importante na decisão de início, seleção e duração do uso de antibióticos. Sepse e suas sequelas são causas comuns de mortalidade em terapia intensiva e o atraso no diagnóstico e tratamento estão associados a aumento de morbimortalidade (MITAKA, 2005).

Vários sinais e sintomas de sepse são indistinguíveis de outras condições clínicas que cursam com SIRS como síndrome do baixo débito cardíaco, síndrome do desconforto respiratório, injúria tecidual, insuficiência adrenal (REY, et al., 2007). Sepse não é somente causada por bactérias, mas também por vírus e fungos (GOLDSTEIN, et al., 2005).

A resposta do hospedeiro ao patógeno pode aumentar a gravidade do quadro séptico. Vários mediadores inflamatórios têm sido estudados na sepse tais como IL-1b, TNF alfa, IL-8. Essas citocinas se correlacionam com a gravidade (MARTY, et al., 1994; MESSER, et al., 1996; DAMAS, et al., 1997). Não são sensíveis, nem específicas o suficiente para terem uso clínico, como discriminadores de infecção, além disso, têm elevado custo para emprego rotineiro.

Dentre tantos potenciais marcadores biológicos, a proteína C reativa (PCR) e a procalcitonina (PCT) têm sido consideradas para avaliar a detecção e evolução de quadros infecciosos e sépticos em pacientes com clínica de SIRS (MEISNER, ET AL., 1999; GALETTO-LACOUR, et al., 2003; TITUS, WRIGHT, 2003; CHAN, et al., 2004). Isso pode

favorecer o início precoce de antibióticos, que está associado ao melhor prognóstico (CASTELLI, et al., 2004; CHAN, et al., 2004).

A cirurgia cardíaca em crianças frequentemente necessita o uso de circulação extracorporea (CEC) durante a intervenção, a qual leva a um quadro clínico e laboratorial de SIRS, ocorrendo injúria endotelial, *up-regulation* das moléculas de adesão, ativação de neutrófilos e iniciação da cascata da coagulação. Os níveis de citocinas pró-inflamatórias se correlacionam com a duração da CEC, isquemia miocárdica e desenvolvimento de disfunção de múltiplos órgãos (WAN, et al., 1997). TNF causa os mesmos sintomas clínicos da exotoxina do estafilococo ou endotoxina dos gram negativos. IL-6 é responsável por coordenar a resposta de fase aguda. IL-8 está envolvida na ativação e quimiotaxia dos neutrófilos nos pulmões após a CEC (WAN, et al., 1997). A IL-10 tem um papel protetor na supressão da produção das citocinas inflamatórias. Os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC) são um grupo onde existe uma ativação inflamatória inespecífica semelhante àquela ocorrida durante a sepse. Há aumento da proteína C reativa e procalcitonina até 72h após a CEC, com pico nas 48h (BEGHETTI, et al., 2003; ARKADER, et al., 2004; HAMMER, et al., 2004; MICHALIK, et al., 2006). Além disso, também não há estudos sobre o comportamento do sTREM-1 nesta população pediátrica.

Ao longo deste trabalho discutiremos o desafio do diagnóstico preciso de sepse devido ao acesso limitado a ferramentas diagnósticas específicas no período de pós operatório de cirurgia cardíaca com extracorpórea.

Inicialmente faremos uma revisão da literatura sobre os biomarcadores mais utilizados na prática clínica (proteína C reativa e procalcitonina) e apresentaremos um novo mediador, chamado de receptor solúvel expressado em células mielóides (sTREM-1). Este vem sendo pesquisado com resultados promissores. A dosagem sérica de tal receptor já se mostrou

altamente sensível/específico em identificar precocemente sepse em pacientes adultos clínicos, sendo superior tanto à dosagem sérica de proteína C reativa como à de procalcitonina (GIBOT, et al., 2004). Por fim, relataremos os nossos dois estudos originais sobre a relação da SIRS com estes e outros biomarcadores no pós-operatório de cirurgia cardíaca em crianças.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Os sinais clínicos ou as alterações laboratoriais mais típicas de sepse são tardios, quando já há disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMO) e considerável aumento de mortalidade, sendo a efetividade de novas estratégias de tratamento diretamente relacionada com a rapidez com a qual o diagnóstico é estabelecido (DELLINGER, et al., 2008; BRIERLEY, et al., 2009). As dificuldades na definição e no diagnóstico apontaram para a necessidade de focar mediadores bioquímicos capazes de não apenas distinguir a resposta inflamatória à infecção de outros tipos de inflamação, como também indicar a gravidade e o prognóstico dos pacientes.

Infecção pode se manifestar apenas por febre; seu diagnóstico é limitado pois muitas vezes não se tem cultura comprobatória (ASSICOT, et al., 1993; LEVINE, et al., 2004) e os marcadores usuais de infecção são inespecíficos tais como leucócitos totais e percentual de neutrófilos imaturos.

A incubação de fungos e bactérias a partir de sangue pode levar vários dias, e culturas de sangue em crianças sépticas são negativas em mais de 70% dos casos devido ao pequeno volume de coleta (HAQUE, 2005).

Dentre tantos potenciais marcadores biológicos, a proteína C reativa (PCR) e a procalcitonina (PCT) têm sido consideradas para avaliar a detecção e evolução de quadros infecciosos e sépticos em pacientes com clínica de SIRS (MEISNER, ET AL., 1999; GALETTO-LACOUR, et al., 2003; TITUS, WRIGHT, 2003; CHAN, et al., 2004). Isso pode favorecer o início precoce de antibióticos, que está associado ao melhor prognóstico (CASTELLI, et al., 2004; CHAN, et al., 2004).

2.1 PROTEÍNA C REATIVA

A proteína C reativa (PCR) foi primeiro chamada de proteína de fase aguda. PCR é uma proteína pentamérica cíclica de 115.000 daltons formada de 6 protômeros, cada uma consistindo de 206 aminoácidos que leva este nome pelo fato de precipitar no soro na presença do polissacarídeo C da membrana da parede do pneumococo (POVOA, 2002). É um reagente de fase aguda liberado pelo hepatócito em situações de infecção ou injúria tecidual. Sua produção é desencadeada pela liberação de citocinas (IL-1, IL-6 e TNF). Ela aumenta em 4 à 6 horas após estímulo inflamatório. Seu nível sérico dobra a cada 8 horas desde o estímulo, com pico em 36-50 horas. Sua meia-vida geralmente é de 4-7 horas e plasmática de 19 horas, entretanto dependendo da situação clínica esta pode levar alguns dias para voltar para o nível basal (VIGUSHIN, et al., 1993), como pós-trauma e pós-cirurgia. Seu nível plasmático em adultos normais é menor do que 10 mg/L (STEEL, WHITEHEAD, 1994).

Esta proteína é frequentemente usada para diferenciar infecção bacteriana de viral, apesar de ela não ser nem sensível, nem específica para infecção bacteriana, já que pode permanecer em baixos níveis enquanto existe esta infecção e elevada em etiologia viral (PELTOLA, JAAKKOLA, 1988; JAYE, WAITES, 1997). Além disso, não se eleva até 12 horas após o início da febre.

Tem sido sugerido que a PCR possa agir na defesa do hospedeiro tanto pró- como anti-inflamatório. In vitro, a PCR tem mostrado aumentar a liberação de IL-10 (MOLD, et al., 2002) e diminuir a síntese de várias citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-2, TNF e interferon gama (MOLD, et al., 2002; SZALAI, et al., 2002). A PCR também ativa o complemento e aumenta a fagocitose, inibe neutrófilos ativados, aumenta a síntese de óxido

nútrico, induz fator tecidual (NAKAGOMI, et al., 2000) e expressão de moléculas de adesão (PASCERI, et al., 2000).

Estudos *in vivo* sustentam o efeito na defesa do hospedeiro. Suas propriedades biológicas precisas da PCR permanecem um tanto controversas (BLACK, et al., 2004) e as variações na forma e função entre as espécies torna difícil a extrapolação dos dados de estudos animais para humanos.

Uma medida isolada da PCR pode não ajudar no diagnóstico de sepse, uma vez que em pacientes críticos está elevada devido a várias etiologias não infecciosas tais como cirurgia, trauma, queimaduras, pancreatite, doença inflamatória, malignidade e infarto do miocárdio (POVOA, 2002; PEPYS, HIRSCHFIELD, 2003). Medidas seriadas, devido a sua meia-vida longa, geralmente conferem informação limitada em pacientes críticos. No rastreamento de reinfecção, sua resposta tardia pode ser um problema, uma vez que a sepse frequentemente se instala rapidamente. Além disso, seus níveis podem ser suprimidos pelo uso de corticóides (SMITH, et al., 1992) e ciclosporina (HARRIS, et al., 1996).

2.1.1 A PCR na sepse

Na prática clínica, a PCR é a mais acessível e mais amplamente utilizada como marcador de infecção e muitos autores têm descrito sua sensibilidade e especificidade (BENITZ, et al., 1998; POVOA, et al., 1998; BALC, et al., 2003; LOBO, et al., 2003; CASTELLI, et al., 2004; WYLLIE, et al., 2005) alguns comparam os níveis de PCR entre vários diagnósticos e gravidades de disfunção de órgãos (LOBO, et al., 2003; CASTELLI, et al., 2004). Vários insultos não infecciosos, tais como trauma (MOKART, et al., 2005) ou

malignidade, podem influenciar os níveis – levando a diminuição do seu valor diagnóstico. Sendo assim, a PCR parece ser um sensível porém pouco específico marcador de infecção. Muitos estudos têm focado na mudança dos níveis de PCR ao longo do tempo para melhorar seu valor diagnóstico (BENITZ, et al., 1998; LOBO, et al., 2003; CASTELLI, et al., 2004; MEISNER, et al., 2006; POVOA, et al., 2006). Discute-se qual o ponto de corte para diagnóstico de sepse; os estudos (vide Tabela 1) sugerem entre 50-100 mg/L.

Tabela 1. Proteína C reativa: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para SIRS, sepse e choque séptico

	P.C (mg/L)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	
SIRS	79,9	-	-	-	-	(LUZZANI, et al., 2003)
	119,0 ± 89,0	-	-	-	-	(HARBARTH, et al., 2001)
Sepse	50,0	98,5	75,0	91,2	95,3	(POVOA, et al., 1998)
	79,0	71,8	66,6	75,2	62,6	(UGARTE, et al., 1999)
	100,0	71,0	78,0	75,0	74,0	(MULLER, et al., 2000)
Choque septico	100,0	93,0	40,0	64,0	85,0	(CHEVAL, et al., 2000)

SIRS=síndrome da resposta inflamatória sistêmica; P.C.=ponto de corte; S=sensibilidade; E=especificidade; VPP=valor preditivo positivo; VPN=valor preditivo negativo.

O nível de PCR varia irregularmente com a severidade da infecção, e tem pouca validade para diferenciar SIRS infecciosa de não infecciosa, além de não conseguir prever mortalidade (BRUNKHORST, et al., 2000; SELBERG, et al., 2000; SUPRIN, et al., 2000; HARBARTH, et al., 2001; LUZZANI, et al., 2003).

Uma metanálise da literatura de 1970 a 2002, comparando a acurácia da procalcitonina (PCT) e da PCR em diferenciar causas bacterianas e não infecciosas de inflamação (SIMON, et al., 2004) demonstrou que aquela era mais sensível (85% vs. 78%) e mais específica (83% vs. 60%) do que esta. Entretanto, um estudo de 66 crianças com SIRS, Pavcnik-Arnol, et al. (2004) relataram uma melhor acurácia da PCR para o diagnóstico de sepse bacteriana.

Em geral, a sensibilidade e especificidade relatadas da PCR para diagnóstico de infecção bacteriana, fica em torno de 73 a 88% e 50 a 89%, respectivamente (GENDREL, et

al., 1997; GENDREL, et al., 1999; HATHERILL, et al., 1999; ENGUIX, et al., 2001; CARROL, et al., 2002; PRAT, et al., 2004).

2.1.2 A PCR no pós operatório de cirurgia cardíaca

A CEC constitui um modelo confiável de SIRS, porém os mecanismos envolvidos nos aumentos da PCT e da PCR não estão completamente entendidos (MARTINEZ-PELLUS, et al., 1997; WAN, et al., 1997; BOEKEN, et al., 2000; CHEW, et al., 2001). Estudos prévios têm mostrado que a liberação de PCT e PCR possa ser induzida por fatores tais como contaminação bacteriana transitória, translocação e liberação de endotoxinas bacterianas durante períodos de perfusão intestinal inadequada causada por altas doses de catecolaminas, ou mesmo por manipulação cirúrgica (WAN, et al., 1997; HENSEL, et al., 1998; CHEW, et al., 2001).

Boralessa, et al. (1986) relataram que a PCR permaneceu elevada nos primeiros 8 dias após a CEC na ausência de infecção. Chew, et al. (2001) também apontaram um incremento persistente da PCR nas primeiras 48 horas após CEC.

Hammer, et al. (2001) estudaram crianças após cirurgia cardíaca com CEC e concluíram que a SIRS induzida pela CEC influencia as concentrações de PCT nos primeiros dias após a cirurgia, entretanto, naqueles não complicados é um marcador confiável de infecção.

Arkader, et al. (2004) mostraram que os níveis de PCR aumentaram em comparação ao pré-operatório no pós-operatório imediato, e esse fenômeno se manteve até o terceiro dia, quando a mediana da PCR foi acima de 5 mg/L.

Arkader, et al. (2006) estudaram a PCT e a PCR em 14 crianças em estado crítico com sepse bacteriana e compararam os resultados com 14 com SIRS após cirurgia cardíaca com CEC, e concluíram que a PCT é melhor para diferenciar SIRS de sepse do que a PCR. Neste estudo a diferença entre as duas não foi muito grande, elas têm valor limitado em termos de acurácia em pacientes de UTI quando usadas isoladamente. Naquele estudo, uma PCT > 2,5 ng/ml adicionada à suspeição clínica de infecção bacteriana pelo médico assistente aumentava a probabilidade de infecção de 39% para 92%. Considerando uma PCR menor do que 40mg/mL mais uma ausência de suspeita clínica de infecção diminui a probabilidade de 33% para 2%.

Outro estudo (ABURAWI, et al., 2007) mostrou que em crianças após cirurgia cardíaca com CEC o aumento na velocidade de fluxo através das coronárias que ocorre após o procedimento é atenuado naqueles com níveis mais elevados de PCR. Esta associação inversa entre níveis de PCR e velocidade de fluxo pelas artérias coronárias é fortalecido por tempo de clampeamento aórtico aumentado. Os mecanismos pelos quais o fluxo coronariano reserva parecem ser diversos, e podem incluir desbalanço de compostos constritores e dilatadores sintetizados nas arteríolas. A PCR estimula a liberação de endotelina-1, que é um potente vasoconstritor (VERMA, et al., 2002). A cirurgia com CEC é uma importante fonte desta (PERNOW, WANG, 1997). A PCR gera *down regulation* da síntese de óxido nítrico, que é um potente vasodilatador.

McMaster, et al. (2009) verificaram que a cinética da PCR assemelhou-se a da PCT, mas o pico foi maior e foi atingido um dia após em crianças com cirurgia cardíaca com CEC. A concentração aumentada foi sustentada até o 5ºPO, quando a média da PCR foi quase 40 mg/L. Achados similares têm sido mostrados em estudos prévios, onde os valores de PCR continuaram elevados por 8 dias após CEC sem infecção associada (BORALESSA, et al.,

1986). Foi concluído que existe maior aumento na PCR após a cirurgia com CEC do que na PCT, e que isto tornará mais difícil seu uso para prever sepse após a CEC.

2.1.3 A PCR em outras situações

O estresse cirúrgico provoca SIRS que contribui para complicações sépticas no período pós operatório (BRIX-CHRISTENSEN, 2001; LAFFEY, et al., 2002; LEVY, et al., 2003; GOLDSTEIN, et al., 2005; MOKART, et al., 2005; NI CHOILEAIN, REDMOND, 2006). Uma resposta inflamatória excessiva, aliada a uma dramática depressão da imunidade após grande cirurgia, parece constituir a base da suscetibilidade aumentada de complicações sépticas (FAIST, et al., 1996; HENSLER, et al., 1997; KAWASAKI, et al., 2001). O uso da PCR como marcador de infecção em pacientes pós cirúrgicos é controverso devido ao aumento dos níveis da PCR nos primeiros dias após a cirurgia em função da resposta inflamatória secundária à intervenção (MENGER, VOLLMAR, 1996; POVOA, et al., 1998; BRIX-CHRISTENSEN, 2001; LAFFEY, et al., 2002; ALAEDEEN, et al., 2004; ARKADER, et al., 2004; LIMPISVASTI, et al., 2004; REINHART, et al., 2006; WELSCH, et al., 2007; COLE, et al., 2008; MOK, et al., 2008).

Adicionalmente os estudos em pediatria têm tido resultados diferentes para a PCR como marcador de infecção (NEELY, et al., 1998; ALAEDEEN, et al., 2004; ARKADER, et al., 2004; LIMPISVASTI, et al., 2004). Um estudo (LAPORTA BAEZ, et al., 2011) verificou que uma PCR maior do que 11mg/dL após o terceiro dia de cirurgia prediz risco de infecção.

Alaedeem, et al. (2004) encontraram que a PCR de pico se correlaciona com maior tempo de internação em lactentes pós cirúrgicos. Os pacientes que têm SIRS nos primeiros

dias são aqueles com maior chance de complicações infecciosas (MENGER, VOLLMAR, 1996; BOCHICCHIO, et al., 2002; WELSCH, et al., 2007).

Laporta Baez, et al. (2011) verificaram que a dosagem seriada de PCR possibilitou detecção mais precoce daqueles pacientes de risco de infecção. Aumentos de 11mg/dL em 48 horas ocorreram dois dias antes de evidência clínica de infecção, sugerindo que as dosagens seriadas de PCR nos primeiros 7 dias de pós-operatório sejam mais úteis do que medidas isoladas.

Existem, todavia, poucos estudos comparando PCR e citocinas em em outros pacientes críticos como as vítimas de traumatismo craniano grave (TCE). Is, et al. (2007) relataram que os níveis séricos e no líquido de PCR, TNF- α e IL-6 estão significativamente altos em quem tem TCE quando comparados a controles. Em um estudo (SOGUT, et al., 2010), os níveis de PCR se correlacionaram positivamente com a gravidade do TCE, sendo maior em não-sobreviventes, além de correlacionar-se negativamente com escala de Glasgow e score de trauma.

Nos pacientes vítimas de trauma existe uma relação entre a elevação da glicemia e da PCR. Ocorreu também associação destas elevações com maior tempo de internação e maior gravidade na admissão (ALAEDEEN, et al., 2004; BRUNENGRABER, et al., 2009).

A comparação da PCR com outra proteína chamada PTX3 em pacientes com doença meningocócica demonstrou que esta tem pico nas primeiras horas após a admissão na UTI e é indicador de sepse. Já a PCR é baixa na admissão com pico em 48 horas nos pacientes com choque. Deste modo, a PTX3 elevada na admissão e PCR baixa discrimina pacientes com choque (SPRONG, et al., 2009). Neste estudo (SPRONG, et al., 2009), a PCR na admissão se correlacionou positivamente com tempo até a admissão, indicando que pacientes com tempos menores têm menores valores de PCR. A correlação de baixas PCR com choque e gravidade da doença pode ser causada pela cinética lenta da PCR, indicando um curso mais fulminante

em pacientes com PCR baixa na admissão (VAN DER KAAY, et al., 2002; CASADO-FLORES, et al., 2006).

Um estudo examinou o perfil de resposta inflamatória e metabólica em crianças submetidas a transplante (Tx) cardíaco. Verificou-se uma resposta aumentada antes do Tx mantendo-se acima do normal por um mês. Esta resposta parece ser maior e mais prolongada comparada com crianças após cirurgia não-cardíaca (CHWALS, et al., 1993; CHWALS, et al., 1995) e cardíaca para correção de defeitos congênitos (PONS LEITE, et al., 2001). Nos dados deste estudo, a PCR antes do Tx foi marcadamente maior do que os valores normais. Isto indica uma resposta inflamatória e metabólica aumentadas, especialmente no grupo de crianças criticamente doentes com doença cardíaca terminal. Os pacientes que necessitaram suporte mecânico tinham PCR mais elevadas antes do Tx, podendo sugerir uma maior atividade inflamatória nestes pacientes (THOENNISSSEN, et al., 2006; RISNES, et al., 2008). Após o Tx, a PCR teve pico nos 1º e 2º dias PO e permaneceu elevada por 20-30 dias. O nível de pico da PCR nestes pacientes foi maior do que naqueles pós-cirúrgicos cardíacos ou não (GUNEL, et al., 1998; ARKADER, et al., 2004). O tempo de CEC destes pacientes foi quase duas vezes maior do que os relatados (ARKADER, et al., 2004), o que pode induzir a uma resposta inflamatória mais intensa (BRIX-CHRISTENSEN, et al., 2001; VARAN, et al., 2002), além disso houve uma tendência a uma correlação positiva entre tempo de CEC e nível de PCR.

2.2 PROCALCITONINA

A procalcitonina (PCT) é um pró-hormônio da calcitonina consiste de 57 resíduos de aminoácidos no terminal amino (amino-proCT), do peptídeo imaturo 33 aminoácidos da calcitonina e 21 aminoácidos carboxil terminal (CCP-I ou catacalcina) (IRWIN, CARROL, 2011). Em condições normais o gene da calcitonina CALC-I, localizado no cromossoma 11, é expressado seletivamente em tecidos neuroendócrinos e transcreve o pro-hormônio PCT. Nessas circunstâncias, a calcitonina é então produzida pela ação de enzimas proteolíticas na PCT. A PCT e suas proteínas constituintes estão presentes em baixas concentrações em sujeitos normais e elevavam-se em várias situações.

Todos tecidos têm capacidade de produzir PCT, mas somente as células C da tireóide expressam as enzimas que clivam o pro-hormônio em calcitonina madura (BECKER, et al., 2008). Em condições normais somente a tireóide produz PCT e seus níveis séricos são bem baixos (JACOBS, et al., 1981; REINHART, et al., 2000).

Sua indução é regulada diferentemente durante a sepse e infecção da atividade hormonal do hormônio maduro.

Os níveis de PCT, começam a aumentar após um estímulo infeccioso em 2 horas e com pico em 24 horas, caso não haja um segundo estímulo infeccioso. Esta resposta é mais rápida do que da PCR. A PCT tem várias funções imunológicas, modulando a resposta imune durante a sepse, infecção e inflamação. Dentre essas funções estão quimiotaxia, modulação do óxido nítrico sintetase, indução de citocinas, interfere com a ligação do receptor com peptídeos hormonais envolvidos na modulação do fluido intravascular e tônus (HOFFMANN, et al., 2001; SEXTON, et al., 2008).

Causas não infecciosas de indução de PCT são grande cirurgia e trauma, grande queimado, choque cardiogênico, vários tipos de terapia imune, transfusão de granulócitos, doença do enxerto-hospedeiro, doença autoimune (vasculite, Kawasaki), síndrome paraneoplásica (ILHAN, et al., 2004; MATZARAKI, et al., 2007).

Estudos animais (NYLEN, et al., 1998) sugerem que a PCT age como mediador que aumenta e mantém a resposta inflamatória de maneira similar a IL-6 e IL-8, que isso é proporcional a resposta do hospedeiro e assim ao prognóstico na sepse. Os autores levantam a possibilidade de que a PCT possa ser bloqueada terapêuticamente. Uma hipótese é de que a PCT teria uma função similar ao TNF alfa, sendo benéfico em baixas concentrações e maléfico em concentrações excessivas.

Quando existe infecção, a sua produção em outros tecidos é significativa. Não se sabe qual é o estímulo direto, mas parece que TNF, IL-1 β IL-6 têm algum papel. Os níveis plasmáticos em seres humanos sadios são de 5-50pg/mL, com meia-vida sérica imediata de 22 a 23 horas (MEISNER, et al., 2000), entretanto, se houver disfunção renal, ela é prolongada em 30% (MEISNER, et al., 2001).

O primeiro estudo prospectivo de PCT em crianças com sepse demonstrou um rápido e dramático aumento nos níveis de PCT, que normalizaram com adequada antibioticorepia (ASSICOT, et al., 1993). Níveis elevados de PCT têm sido demonstrados após a injeção de endotoxina em voluntários normais, que são detectáveis dentro de 4 horas e com pico em 6 horas após (DANDONA, et al., 1994). A demonstração desse rápido aumento em resposta a uma estímulo inflamatório e sua performance favorável em comparação a outros indicadores de infecção grave como a PCR tem encorajado maior investigação da PCT como ferramenta confiável e discriminatória tanto em termos diagnósticos como prognósticos em crianças com infecção grave. Além disso, seu estudo pode explicar seu papel como mediadora na sepse. Anticorpos que se ligam a PCT têm marcadamente reduzido a mortalidade em modelos

animais de sepse sugerindo que sua neutralização pode ser uma terapia adjuntiva promissora na sepse (BECKER, et al., 2010).

A PCT é produzida em resposta a endotoxina ou a mediadores liberados em resposta a infecções bacterianas (IL-1b, TNF, IL-6) e se correlaciona com a extensão e gravidade da infecção bacteriana (GOGOS, et al., 2000). Um vez que a PCT é atenuada pelo interferon gama, uma citocina liberada em resposta a infecção viral, PCT é mais específica para infecções bacterianas e pode ser útil em distinguir infecção bacteriana de doença (VAN NIEUWKOOP, et al., 2010) viral (CHRIST-CRAIN, MULLER, 2005; LINSCHIED, et al., 2005; CHRIST-CRAIN, MULLER, 2007; SCHUETZ, et al., 2009). PCT mostra uma cinética favorável para uso clínico, pois aumenta rapidamente em 2 (DANDONA, et al., 1994) à 6 horas após o estímulo e cae pela metade diariamente quando a infecção está controlada pelo sistema imune do hospedeiro ou antibioticoterapia apropriada (BECKER, et al., 2004). Tem um platô em 12 horas e volta a valores normais em 2-3 dias (STEEL, WHITEHEAD, 1994; BRUNKHORST, et al., 1998; GABAY, KUSHNER, 1999) .

PCT se correlaciona com carga bacteriana (MULLER, et al., 2010; SCHUETZ, et al., 2007, VAN NIEUWKOOP, et al., 2010) e gravidade da infecção (NYLEN, et al., 1992; ASSICOT, et al., 1993; WHANG, et al., 1998; MULLER, et al., 2000; SCHUETZ, et al., 2010; SCHUETZ, et al., 2011; CHRIST-CRAIN, et al., 2006; MULLER, et al., 2007). Tem assim, implicações prognósticas e seu curso prediz desfecho fatal em pacientes com sepse (NYLEN, et al., 1992; ASSICOT, et al., 1993; WHANG, et al., 1998; MULLER, et al., 2000; JENSEN, et al., 2006). PCT pode ser um marcador promissor para uso de antibióticos em pacientes com infecção sistêmica (SCHUETZ, et al., 2010).

PCT não está elevada em doenças inflamatórias tais como as doenças autoimunes (vasculites e doença inflamatória intestinal) em contraste a outras proteínas de fase aguda como PCR, IL-6 e neopterinina (EBERHARD, et al., 1997; SCHWENGER, et al., 1998). Nestas

situações, elevação da PCT usualmente indica sobreinfecção bacteriana (EBERHARD, et al., 1997).

PCT correlaciona-se positivamente com marcadores de inflamação tais como PCR e fibrinogênio em pacientes em hemodiálise (LEVEL, et al., 2001). Em síndrome coronariana aguda as dosagens na admissão da PCR, proteína amiloide A, fibrinogênio e Il-6 estão todas elevadas e se mantêm por 48 horas, enquanto a PCT e a neopterinina se mantêm inalteradas (CHOUSSAT, et al., 2000).

Em um estudo de 40 pacientes com inflamação sistêmica, DMO, PCT se mostrou ser induzida a altos níveis durante estágios avançados de DMO e inflamação sistêmica grave, entretanto a PCR foi frequentemente elevada em pacientes com baixos escores de gravidade. PCT diminui seus níveis mais rapidamente ao normal durante a recuperação do que a PCR. Os escores de SOFA foram associados com níveis significativamente elevados de PCT enquanto a PCR se elevou independente dos escores (MEISNER, et al., 1999).

Um estudo (FIORETTO, et al., 2007) demonstrou que a PCT foi capaz de determinar a gravidade dos pacientes já no momento da admissão, diferenciando crianças com sepse daquelas com choque séptico. Adicionalmente, observou-se valores mais elevados do PRISM em pacientes com choque séptico com níveis mais altos de PCT. Esses resultados estão em acordo com o trabalho de Casado-Flores, et al. (2003). Outros estudos mostraram resultados semelhantes, apontando a PCT como marcador de gravidade em crianças com sepse meningocócica (CARROL, et al., 2005) e em recém-nascidos sépticos (Resch, et al., 2003), da mesma forma que trabalhos em adultos (UGARTE, et al., 1999; MULLER, BECKER, 2001).

2.2.1 A PCT na sepse

É útil na diferenciação entre SIRS não infecciosa de sepse. Existem vários estudos sobre diferentes pontos de corte e respectivas sensibilidade, especificidade para esse fim

Tabela 2.

Tabela 2. Procalcitonina: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para SIRS, sepse e choque séptico

	P.C (ng/ml)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	
SIRS	0,4	-	-	-	-	(LUZZANI, et al., 2003)
	5,4 ± 1,4	-	-	-	-	(GIAMARELLOS-BOURBOULIS, et al., 2002)
Sepse	0,6	67,6	61,3	71,0	57,5	(UGARTE, et al., 1999)
	2,0	89,0	94,0	94,0	90,0	(MULLER, et al., 2000)
		65,0	70,0	88,0	39,0	(SUPRIN, et al., 2000)
Choque septico	5,0	88,0	67,0	76,0	83,0	(CHEVAL, et al., 2000)

SIRS=síndrome da resposta inflamatória sistêmica; P.C.=ponto de corte; S=sensibilidade; E=especificidade; VPP=valor preditivo positivo; VPN=valor preditivo negativo.

Todos estudos da PCT em crianças com sepse, choque séptico e meningite referem que a PCT é um excelente marcador de infecção bacteriana grave e tendo uma performance diagnóstica significativamente melhor do que a PCR e a contagem de leucócitos. Sensibilidade e especificidade da PCT de 83% a 100% e de 70% a 100%, respectivamente. Para a PCR, sensibilidade e especificidade ficaram em uma faixa menor (73-88% e 50-89%, respectivamente) (GENDREL, et al., 1997; GENDREL, et al., 1999; HATHERILL, et al., 1999; ENGUIX, et al., 2001; CARROL, et al., 2002; PRAT, et al., 2004).

A PCT também tem valor em discriminar entre infecção localizada e invasiva (ASSICOT, et al., 1993). Os pontos de corte variam grandemente entre os estudos, o que pode ser um problema prático quando se usa no dia-a-dia. Muitos dos estudos relatam um ponto de corte de 2 ng/ml como o melhor em distinguir entre infecção bacteriana localizada de invasiva

e entre infecção bacteriana e viral, o ponto de corte mais utilizado é 0,5 ng/ml (VAN ROSSUM, et al., 2004).

PCT é também indicador útil da gravidade da infecção bacteriana (VAN ROSSUM, et al., 2004). Três estudos (VAN DER KAAY, et al., 2002; CASADO-FLORES, et al., 2003; HAN, et al., 2003) relatam associação de níveis persistentemente elevados de PCT com DMO em crianças com sepse bacteriana. Entretanto, Hatherill, et al. (2000) reportaram que uma medida isolada de PCT é uma ferramenta inadequada para prognóstico e que as medidas seriadas podem ser de maior validade na avaliação da resposta ao tratamento em pacientes sépticos. A PCT na admissão foi mais elevada em crianças com choque séptico comparada aqueles com infecção bacteriana localizada, infecção viral e controles não infectados. O ponto de corte para predição de choque séptico foi de > 2 ng/ml para PCT e > 50 mg/L para PCR. Um nível > 2 ng/ml de PCT identificou todos pacientes com meningite bacteriana e choque séptico (HATHERILL, et al., 1999).

O primeiro estudo prospectivo de PCT em crianças com sepse demonstrou um rápido e dramático aumento nos níveis de PCT, que normalizaram com adequada antibioticoterapia (ASSICOT, et al., 1993). Níveis elevados de PCT têm sido demonstrados após a injeção de endotoxina em voluntários normais, que são detectáveis dentro de 4 horas e com pico em 6 horas após (DANDONA, et al., 1994). A demonstração desse rápido aumento em resposta a uma estímulo inflamatório e sua performance favorável em comparação a outros indicadores de infecção grave como a PCR tem encorajado maior investigação da PCT como ferramenta confiável e discriminatória tanto em termos diagnósticos como prognósticos em crianças com infecção grave. Além disso, seu estudo pode explicar seu papel como mediadora na sepse. Anticorpos que se ligam a PCT têm marcadamente reduzido a mortalidade em modelos animais de sepse sugerindo que sua neutralização pode ser uma terapia adjuntiva promissora na sepse (BECKER, et al., 2010).

Um estudo (FIORETTO, et al., 2007) demonstrou que a PCT foi capaz de determinar a gravidade dos pacientes já no momento da admissão, diferenciando crianças com sepse daquelas com choque séptico. Adicionalmente, observou-se valores mais elevados do PRISM em pacientes com choque séptico com níveis mais altos de PCT. Esses resultados estão em acordo com o trabalho de Casado-Flores, et al. (2003). Outros estudos mostraram resultados semelhantes, apontando a PCT como marcador de gravidade em crianças com sepse meningocócica (CARROL, et al., 2005) e em recém-nascidos sépticos (RESCH, et al., 2003), da mesma forma que trabalhos em adultos (UGARTE, et al., 1999; MULLER, BECKER, 2001).

Um estudo de 116 crianças e neonatos com e sem sepse verificou que a PCT é melhor marcador de sepse em crianças do que a PCR, uma PCT > 8,1 ng/ml identificou todas as crianças com sepse bacteriana (ENGUIX, et al., 2001).

Vários estudos têm demonstrado sua superioridade em diferenciar SIRS de sepse em relação a PCR (FIORETTO, et al., 2010; CASADO-FLORES, et al., 2003; ARKADER, et al., 2006; REY, et al., 2007; SIMON, et al., 2008). Rey, et al. (2007) verificaram que a PCT foi superior a PCR em distinguir gravidade de quadros infecciosos em pacientes críticos, pois quanto maior seu nível maior a severidade. Simon, et al. (2008) observaram que pacientes com SIRS não infecciosa têm valores mais baixos de PCT do que aqueles com sepse.

Estudos em sepse demonstram que a PCT é apropriada para monitorar resposta ao início dos antibióticos, pois seus níveis caem rapidamente com a terapia apropriada (HATHERILL, et al., 2000; CASADO-FLORES, et al., 2003; HAN, et al., 2003; ARKADER, et al., 2006; REY, et al., 2007). Além disso, sua dosagem seriada se correlaciona com gravidade da doença, DMO e morte, sendo assim, um marcador prognóstico. Hatherill, et al. (2000) estudando pacientes sépticos determinaram que a manutenção de níveis de PCT elevados por vários dias está associado a DMO e mortalidade. Han, et al. (2003) mostraram

que a PCT sérica está mais elevada em pacientes com infecção bacteriana e em quem progrediu para DMO e óbito. Casado-Flores, et al. (2003) e Carrol, et al. (2005) verificaram que a PCT é melhor do que a PCR para prever gravidade da doença.

Limitações de cada medida de PCT incluem resultados falso-positivos e falso-negativos (CHRIST-CRAIN, MULLER, 2005; SCHUETZ, et al., 2009). Diferentes patógenos podem induzir respostas resultando em up-regulation da PCT variáveis. Pré-tratamento com antibióticos pode influenciar nos níveis de PCT (KRUGER, et al., 2009), ainda não está claro se deve-se a efeito direto dos antibióticos ou controle da infecção. Elevações inespecíficas dos níveis de PCT na ausência de infecção bacteriana podem ser vistos em casos de estresse maciço, como após trauma e cirurgia (CHRIST-CRAIN, MULLER, 2005; SPONHOLZ, et al., 2006; UZZAN, et al., 2006) ou em pacientes com choque cardiogênico (SCHUETZ, et al., 2010).

Estudando 54 crianças internadas em UTI pediátrica encontrou-se uma correlação entre os níveis plasmáticos de PCT e o número de drogas vasoativas usadas para o suporte circulatório, bem como com o score do PRISM na admissão (CASADO FLORES, BLANCO QUIROS, 2001).

A PCT na admissão foi mais elevada em crianças com choque séptico comparada aqueles com infecção bacteriana localizada, infecção viral e controles não infectados. O ponto de corte para predição de choque séptico foi de > 2 ng/ml para PCT e > 50 mg/L para PCR. Um nível > 2 ng/ml de PCT identificou todos pacientes com meningite bacteriana e choque séptico (HATHERILL, et al., 1999).

Alguns estudos demonstraram que alguns pacientes sem sintomas de sepse apresentam níveis elevados de PCT, mas outros demonstram que pacientes que têm critérios clínicos para a doença não têm níveis elevados deste marcador. Além disso, níveis entre 0,5 a 2 ng/ml PCT, é também chamada zona cinza, pois o diagnóstico é possível, sendo mais difícil de interpretar

os resultados. Entende-se, assim, que em alguns pacientes sépticos é mínima e em outros que inicialmente são classificados de sépticos tem, na verdade, inflamação sistêmica mais grave (MULLER, BECKER, 2001).

2.2.2 A PCT no pós operatório de cirurgia cardíaca

Arkader, et al. (2004) estudaram o comportamento das PCT e PCR ao longo das horas pós CEC e observou elevação não superior aos valores de referência para pacientes com SIRS da PCT que retorna aos níveis pré-CEC no segundo dia de pós-operatório.

Outro estudo (ARKADER, et al., 2006) mostrou que o uso de corticoides não afetou a cinética da PCT e da PCR em pacientes com SIRS, como são observados incrementos na PCT e PCR após a CEC, e da PCR em amostras de outros momentos. Entretanto, os aumentos da PCT achados após a CEC não ultrapassam os níveis de referência dos pacientes com SIRS (0,2 ng/ml).

McMaster, et al. (2009) encontraram achados semelhantes e também que aqueles que desenvolveram infecção localizada, sepse presumida e comprovada tinham níveis significativamente mais elevados de PCT. Eles compararam os níveis de PCT entre infectados e não infectados e estavam interessados nos valores de PCT até o quinto dia de pós-operatório. Nenhuma distinção foi feita de acordo com o aumento normal da PCT no período pós operatório imediato, 2-3 dias após a CEC, não se podendo avaliar sua redução/normalização após o terceiro dia.

O estudo de MacMaster, et al. (2009) também demonstrou uma pequena indução de PCT após a CEC. Medidas seriadas de 139 crianças mostraram aumento durante 36 horas,

com um pico (médio = 1,73 ng/mL) no 2ºPO e retorno ao normal em 2 dias. Foi observado um aumento na PCT em pacientes com cultura positiva e naqueles com sepse provável. A concentração da PCT foi menor no grupo de infecção localizada (somente 3% tinham mediana > 10 ng/ml), entretanto em sepse definida mais de 66% tinham um valor > 10ng/mL. Encontrou-se que um ponto de corte de 2,2ng/ml foi o melhor para diagnóstico de sepse com 84% de sensibilidade e 72% especificidade, valor preditivo positivo de 32% e negativo de 97%. O melhor ponto de corte depende do dia de PO após a CEC. Um aumento no marcador é mais sugestivo de infecção do que um valor isolado (McMASTER, et al., 2009). A PCT tem bom valor preditivo negativo, assim uma criança com valores normais possivelmente não tenha sepse e possa ser retirados antibióticos mais cedo (McMASTER, et al., 2009).

A PCT parece ser um marcador discriminativo de infecção bacteriana bacteriana após cirurgia cardíaca com CEC. Um ponto de corte de 13 ng/ml antes do terceiro dia tem sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos de 100%, 85%, 6,5%, e zero, respectivamente, com área sob a curva ROC de 0,89% (SÉGUÉLA, et al., 2011). Em contraste, após o terceiro dia de pós-operatório, a PCT parece ser menos discriminativa porque o ponto de corte de 0,38 ng/ml tem sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos de 70%, 52%, 1,41% e 0,66%, respectivamente. Todavia, seu valor diagnóstico aumenta com uma dosagem realizada em 24 horas com o mesmo ponto de corte com sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos de 100%, 52%, 2,07%, e zero, respectivamente (SÉGUÉLA, et al., 2011). Isto está em concordância com estudos prévios que hipotetizaram que um aumento de 2 vezes ou valores elevados após o terceiro dia de pós-operatório possa ser sinal de infecção (BEGHETTI, et al., 2003). Os limiares que foram identificados previamente com definições de normalidade entre 1,1 a 2,2 ng/ml para os primeiros dias de pós-operatório (HAMMER, et al., 2001; BEGHETTI, et al.,

2003; ARKADER, et al., 2004; HAMMER, et al., 2004; MICHALIK, et al., 2006; McMASTER, et al., 2009).

No estudo de Crespo-Marcos, et al. (2010), os pacientes sem complicações apresentaram valores de PCT elevados mas com diminuição em 24 horas e permanecendo estáveis em 48 horas; estes achados coincidem com os de outros trabalhos (AOUIFI, et al., 1999; AOUIFI, et al., 2000; ARKADER, et al., 2004; McMASTER, et al., 2009). Os níveis máximos de PCT e PCR encontrados neste estudo na chegada na UTI foram de medianas de PCT de 1,82 ng/ml e de PCR 6,9 mg/dl, similares a outros estudos (AOUIFI, et al., 2000; MEISNER, et al., 2002; ARKADER, et al., 2004; McMASTER, et al., 2009), em que se citam medianas PCT inferiores a 2 ng/ml e de PCR ao redor de 7mg/dl. Alguns autores têm encontrado aumentos mais pronunciados de PCT onde existe ventriculotomia (HAMMER, et al., 2004) em comparação aos com atriectomia (correção de tetralogia de Fallot, de comunicação interventricular) (Hovels-Gurich, et al., 2002). Alguns estudos têm encontrado uma capacidade prognóstica da PCT, havendo correlação com níveis elevados e pior desfecho, maior incidência de DMO e mortalidade (ADAMIK, et al., 2000; KERBAUL, et al., 2004; CELEBI, et al., 2006; SCHNEIDER, et al., 2009). Neste estudo (CRESPO-MARCOS, et al., 2010), houve uma correlação moderada entre os níveis de PCT e os valores do PRISM. Este estudo não encontrou diferença entre PCR e presença de complicações, sendo pouco útil nos 3 primeiros dias de PO (AOUIFI, et al., 2000; MEISNER, et al., 2002; ARKADER, et al., 2004; McMASTER, et al., 2009). Nesta série (CRESPO-MARCOS, et al., 2010), PCT superior a 0,17 ng/ml (com sensibilidade de 73,3% e especificidade de 72,2%) e superiores a 1,98 ng/ml (com sensibilidade de 57,1% e especificidade de 87%) nas 48 horas. Neste estudo (CRESPO-MARCOS, et al., 2010) não houve diferença entre quem desenvolveu complicações infecciosas e quem não desenvolveu nos valores da PCT.

2.2.3 A PCT em outras situações

Marcadores inflamatórios usualmente permanecem elevados até 2 semanas após a cirurgia, entretanto a PCT tem uma modesta e transitória elevação. Tem pico entre 24 a 48 horas após a cirurgia e raramente excede 5 ng/ml (MIMOZ, et al., 1998). Aumentos na PCT são maiores em cirurgia abdominal e mais modestas em cirurgias assépticas. (MEISNER, et al., 1998)

O trauma mecânico causa elevação dos níveis de PCT e depende da severidade da injúria. Os níveis têm pico entre o primeiro e terceiro dia e diminuem após. A PCT é um marcador sensível de sepse e disfunção de múltiplos órgãos em vítimas de trauma. A dosagem rotineira de PCT pode ser útil no reconhecimento precoce de complicações pós-trauma. (WANNER, et al., 2000). Um aumento secundário da PCT pode indicar infecção bacteriana associada ao trauma (BENOIST, et al., 1998).

Bugden, et al. (2004) acharam que a PCT maior ou igual a 0,5 têm sensibilidade de valor preditivo negativo de 100%, ainda que com intervalos de confiança amplos. Existe outro estudo realizado por Marc, et al. (2002) que utiliza o nível de PCT inferior a 0,5 ng/ml como marcador de etiologia viral em pacientes com meningite.

2.3 O RECEPTOR DESENCADEADO EXPRESSO NAS CÉLULAS MIELÓIDES 1 (TREM-1)

Recentemente, uma nova família de receptores expressados nas células mielóides, antigamente relacionado a NKp44, tem sido descrita: família dos receptores expressados nas células mieloides (TREM) (BARRAUD, GIBOT, 2011). As isoformas dos TREMs compartilham baixa sequência homológica entre eles com os membros da superfamília das imunoglobulinas e são caracterizados por possuírem apenas um domínio imunoglobulina-*like*. Os genes do TREM estão no cromossoma 6. Todos TREM associam-se com o adaptador DAP12 para sinalizar (FORD, MCVICAR, 2009). Dentro da família, TREM-1 foi identificado em células polimorfonucleares e monócitos maduros. Sua expressão por suas células efectoras é aumentada na pele, fluidos biológicos, tecidos infectados por bactérias gram-negativas e gram-positivas e fungos (BOUCHON, et al., 2001; COLONNA, FACCHETTI, 2003). Em contraste, TREM-1 não é up-regulada em amostras de pacientes com desordens inflamatórias não infecciosas, tais como psoríase, colite ulcerativa ou vasculites causadas por imunocomplexos. Em ratos, a ligação do TREM-1 com anticorpos monoclonais agonistas estimulou a produção de citocinas próinflamatórias e quimoquinas tais como (IL) 8 (BOUCHON, et al., 2000; RADSAK, et al., 2004). A ativação do TREM-1 na presença do ligante do receptor toll-like (TLR) 2 ou TLR4 amplifica a produção de citocinas próinflamatórias TNF, IL-1b, fator estimulante de colônia de monócito-granulócito, junto com a inibição da liberação de IL-10 (BLEHARSKI, et al., 2003). O papel do TREM-1 como um amplificador da resposta inflamatória tem sido confirmado em modelos animais de choque séptico, no qual o bloqueio do sinal através do TREM-1 protege parcialmente os animais da morte (BOUCHON, et al., 2001; GIBOT, et al., 2004). Uma

forma ligada a membrana, o TREM-1 solúvel (sTREM-1) é liberado pela clivagem do seu domínio extracelular sTREM-1 está presente no soro de pacientes sépticos. TREM-2 é expressado nos monócitos e macrófagos, sua ativação down-regula o sinal dos TLRs através do DAP12 (GOMEZ-PINA, et al., 2007). A utilidade do sTREM-1 no diagnóstico de sepse tem sido investigada em adultos.

2.3.1 sTREM-1 na sepse

Com objetivo de distinguir SIRS de sepse em pacientes criticamente doentes, recentemente alguns estudos determinaram a utilidade da dosagem plasmática da sTREM-1 em adultos e neonatos (BARRAUD, GIBOT, 2011). Em uma coorte de 76 pacientes admitidos em uma UTI adulta com suspeita de infecção, Gibot, et al. (2004) determinaram que as concentrações de PCR, PCT e sTREM-1 em pacientes infectados foram maiores do que naqueles com SIRS não infecciosa. A sTREM-1 obteve melhor sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo do que os outros marcadores, sendo 96%, 89%, 94% e 93%, respectivamente. Outros estudos encontraram sensibilidade entre 49 e 70% e especificidade entre 60-79% (BARATI, et al., 2010; LATOUR-PEREZ, et al., 2010) e nestes estudos a sTREM-1 foi pior do que a PCR e a PCT. Em 44 neonatos, Chen, et al. (2008) encontraram que a sTREM-1 foi superior do que a PCR e relação I/T em diagnosticar infecção bacteriana grave. Sarafidis, et al. (2010) observaram que sTREM-1 obteve uma performance pior do que a IL-6, com 71% de sensibilidade, 78% de especificidade. O comportamento deste marcador deve ser melhor estudado em crianças com SIRS.

Tabela 3. sTREM-1: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para SIRS, sepse e choque séptico

	P.C (pg/ml)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
SIRS	78,0	-	-	-	-
Sepse	60,0	96,0	89,0	-	-
	222,5	59,5	93,3	95,6	48,3
Choque septico	915,0	-	-	-	-
	1.240,6	-	-	-	-

SIRS=síndrome da resposta inflamatória sistêmica; P.C.=ponto de corte; S=sensibilidade; E=especificidade; VPP=valor preditivo positivo; VPN=valor preditivo negativo.

Ele pode ser utilizado para fins prognósticos, Gibot, et al. (2005) verificaram que o sTREM-1 basal em pacientes sépticos é maior nos sobreviventes e um fator independente associado ao desfecho. O padrão de evolução foi diferente segundo o desfecho, mantendo-se elevado em não-sobreviventes. Relata-se a implicação do TREM-1 como um amplificador da resposta immune do hospedeiro à infecção. In vitro o uso de anticorpos monoclonais anti-TREM-1 e de um peptídeo antagonista de TREM-1 (LP-17) protegeram ratos sépticos da morte e da DMO (GIBOT, et al., 2004; GIBOT, et al., 2006).

O sTREM-1 aumenta na evolução de sepse, sepse grave e choque séptico sendo marcador de gravidade em adultos (ROUTSI, et al., 2005). Os níveis de sTREM-1 em pacientes com sepse grave são mais elevados do que com sepse no dia 1, 240,6pg/ml vs. 118,3pg/ml ($P < 0,01$), entretanto a PCR e a PCT não foram diferentes entre estes grupos. A área sob a curva ROC para sepse grave foi 0,823 (IC95%: 0,690-0,957). Usando-se um ponto de corte de 222,5pg/ml tem-se uma sensibilidade de 59,5%, especificidade de 93,3%, valor preditivo de 95,6%, e negativo de 48,3%, para sepse. O sTREM-1 tende a cair nos sobreviventes e subir nos não-sobreviventes. Seus níveis se correlacionam positivamente com o escore SOFA.

Zhang, et al. (2011) demonstraram que o sTREM-1 reflete mais acuradamente do que a PCR ou PCT a gravidade da sepse e é mais sensível para avaliações dinâmicas de quadros sépticos. O sTREM-1 maior do que 60ng/mL foi mais curado do que achados clínicos ou laboratoriais para diagnóstico de infecção em pacientes críticos com sensibilidade de 96%

[95% CI, 92% a 100%]; especificidade, 89% [CI, 82% a 95%] (GIBOT, et al., 2004). A mediana do sTREM-1 no dia 1 de pacientes com choque séptico foi 915pg/ml e 228,5pg/ml naqueles sem choque ($p=0,002$). Existe correlação entre níveis de sTREM-1 e escore de SOFA do dia 1 ao dia 7 (DIMOPOULOU, et al., 2009). Entretanto outro estudo demonstrou que as concentrações de sTREM-1 em controles sadios não foram diferentes daqueles com SIRS, sepse grave, choque séptico nos dias 0, 1 e 3 e que não houve diferença entre níveis de sTREM-1 entre sobreviventes e não-sobreviventes (BOPP, et al., 2009). Adicionalmente outro estudo encontrou que pacientes críticos admitidos com SIRS, sTREM-1 tem pobre poder discriminativo para identificar infecção e seus níveis não adicionam informação em relação aos testes rotineiramente utilizados. A área sob a curva ROC para diagnóstico de sepse foi de 0,62 (0,51-0,72) (LATOURE-PEREZ, et al., 2010).

Foi realizada uma metanálise para avaliar a acurácia do sTREM-1 como teste diagnóstico de infecção, sendo incluídos 13 estudos. Foram encontradas uma sensibilidade global de 0,82 (95% CI:0,68-0,90), especificidade de 0,86 (95% CI, 0,77-0,91), a área sob a curva ROC de 0,86 (95% CI, 0,77-0,91) (JIYONG, et al., 2009).

Segundo Barati, et al. (2010), o sTREM-1 é mais elevado em pacientes com sepse do que em pacientes com SIRS não infecciosa. A área sob a curva ROC foi de 0,65 com sensibilidade 70% e especificidade de 69%.

2.3.2 sTREM-1 em outras situações

Os níveis de pico de sTREM-1 em pacientes adultos em pós-operatório de cirurgia cardíaca e em pós-parada foram similares aos medidos nos pacientes com sepse. Os níveis de

sTREM-1 e PCT foram significativamente maiores em pós-parada nos que faleceram de choque refratário do que aqueles que morreram de falência neurológica (ADIB-CONQUY, et al., 2007).

Em pacientes adultos cirúrgicos em pós-operatório a mediana do sTREM-1 foi de 398pg/mL vs. 78pg/mL, nos infectados e naqueles com SIRS ($p < 0,0001$). Em um ponto de corte de 230pg/mL o sTREM-1 identificou corretamente os pacientes com infecção com 96% de sensibilidade e 91% especificidade (RIVERA-CHAVEZ, MINEI, 2009). Todavia outro estudo verificou que expressão do TREM-1 é aumentada em todos pacientes após cirurgia e maior naqueles com SIRS, sendo transitória nos pacientes sépticos e não havendo associação com infecção (FERAT-OSORIO, et al., 2008).

A mortalidade de pacientes após politrauma com níveis de sTREM-1 menores do que 180pg/mL foi de 5,3% comparados com 28,0% daqueles com níveis de 180pg/mL ($p=0,035$). sTREM-1 maior do que 40pg/mL teve sensibilidade de 56,5% e especificidade de 91,7% para diferenciar SIRS de sepse em pacientes com múltiplas injúrias (GIAMARELLOS-BOURBOULIS, et al., 2008). Além disso, os níveis de sTREM-1 correlacionaram-se com a gravidade da contusão pulmonar sendo 2,184pg/ml, 339pg/ml ou 217pg/ml na grave, leve e sem contusão, respectivamente. A relação paO_2/FiO_2 correlacionou-se negativamente com os níveis de sTREM-1 (BINGOLD, et al., 2011).

3 JUSTIFICATIVA

O entendimento do comportamento destes mediadores da resposta inflamatória em um grupo de risco tanto para SIRS grave como para sepse poderia fornecer informações importantes quanto a sua utilização no sentido de aprimorar o diagnóstico de sepse para o uso racional de antibióticos. Sendo as amostras coletadas no pré-operatório, na saída da circulação extra-corpórea e diariamente nos 3 primeiros dias de internação onde há o maior risco de infecção.

Os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extra-corpórea (CEC) são um grupo onde existe uma ativação inflamatória inespecífica semelhante àquela ocorrida durante a sepse . Há aumento da proteína C reativa e procalcitonina até 72h após a CEC, com pico nas 48h. Além disso, também não há estudos sobre o comportamento do sTREM-1 nesta população pediátrica. O presente estudo pode contribuir para tentar esclarecer as possíveis diferenças entre SIRS relacionada a infecção versus relacionada a inflamação originada da exposição à CEC.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a relação da presença de síndrome da resposta inflamatória sistêmica após a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea com marcadores inflamatórios.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a prevalência de síndrome da resposta sistêmica (SIRS), sepse e disfunção de múltiplos órgãos no pós-operatório de cirurgia cardíaca em crianças;
- Avaliar a relação da síndrome da resposta sistêmica (SIRS), sepse e disfunção de múltiplos órgãos com mortalidade no pós-operatório de cirurgia cardíaca em crianças;
- Avaliar a relação de certos biomarcadores com mortalidade, sepse e disfunção de múltiplos órgãos no pós-operatório de cirurgia cardíaca em crianças;
- Comparar os níveis séricos de lactato, glicemia, saturação venosa central de oxigênio, excesso de base, troponina I nas primeiras 72h de pós-operatório entre pacientes com SIRS e com sepse;
- Verificar a prevalência de SIRS, sepse e disfunção de múltiplos órgãos nos primeiros cinco dias de pós-operatório;

- Descrever a prevalências das diversas falências orgânicas ao longo dos cinco dias de pós-operatório;
- Avaliar a associação entre a presença de SIRS, sepse e DMO e mortalidade no pós-operatório de cirurgia cardíaca em crianças;
- Avaliar a capacidade de discriminação das dosagens séricas de lactato, glicemia, saturação venosa central de oxigênio, excesso de base, troponina I e contagem de leucócitos nos primeiros cinco dias de pós-operatório para disfunção de múltiplos órgãos, sepse e mortalidade.
- Estabelecer a cinética sTREM-1, PCT e PCR nas primeiras 72h no pós operatório de cirurgia cardíaca com CEC em crianças;
- Comparar os níveis séricos de sTREM-1, PCT, e PCR no pré operatório, no pós CEC imediato, nas primeiras 24h, 48h e 72h entre pacientes com SIRS e com sepse.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO

Coorte retrospectivo e prospectivo.

5.2 AMOSTRA DA COORTE RETROSPECTIVA

Incluídos todos pacientes pediátricos de 0 a 18 anos de idade submetidos à cirurgia cardíaca com CEC com hipotermia moderada, admitidos consecutivamente no Hospital da Criança Santo Antônio de Porto Alegre no período de agosto de 2008 à julho de 2009.

5.3 AMOSTRA DA COORTE PROSPECTIVA

Trinta pacientes entre 1 mês e 24 meses de idade submetidos à cirurgia cardíaca com CEC com hipotermia moderada admitidos consecutivamente no Hospital da Criança Santo Antônio de Porto Alegre.

5.4 FATORES EM ESTUDO DA COORTE RETROSPECTIVA

Presença de sepsis, SIRS e DMO.

5.5 FATORES EM ESTUDO DA COORTE PROSPECTIVA

Atividade inflamatória e sepsis: sTREM-1, procalcitonina, proteína C reativa.

Desfechos: SIRS, sepse, DMO, mortalidade.

As amostras serão colhidas no pré operatório, na chegada na unidade de tratamento intensivo, no primeiro, segundo e terceiro dias de pós-operatório.

5.6 VARIÁVEIS DE INTERESSE UTILIZADAS EM AMBAS AS COORTES

Pré-operatórias: idade, peso, estado nutricional; dados perinatais, anormalidade genética; presença de infecção respiratória; tempo de internação; antibioticoterapia; complicações; necessidade de ventilação mecânica; escore de drogas vasoativas; imunodeficiência; doença pré-existente.

Trans-operatórias: tipo de cirurgia, tempo de CEC e clampeamento; escore de drogas vasoativas; presença ou não de intercorrências.

Pós-operatórias: perfil metabólico, presença de complicações na primeiras 72h de PO e até 28 dias (vide definições); número de falências de múltiplos órgãos e tipo; tempo entre desenvolvimento de uma falência e outra; tempo livre de falências até 28 dias; mortalidade em 28 dias; dias livres de cada falência ou complicação; necessidade de reoperação; tempo de ventilação mecânica (necessidade de PIP/PEEP; PEEP > 5).

Escores de mortalidade: PIM na chegada na UTI e PELOD das primeiras 24h.

Presença das seguintes complicações pós-operatórias:

Sangramento aumentado (drenagem mediastinal > 5ml/Kg/h nas primeiras 24 horas) (AGARWAL, et al., 2007).

Síndrome de baixo débito (oliguria, taquicardia, perfusão ruim) (BUTTS, et al., 2012).

Pneumonia associada à ventilação (HORAN, et al., 2008).

Ventilação mecânica prolongada: necessidade de PIP/PEEP e ou PEEP>5 por mais de 21 dias (MONTEVERDE, et al., 2011).

Falha na extubação: necessidade de PIP/PEEP ou PEEP > 5 nas primeiras 48h após extubação (VASCHETTO, et al., 2012).

Hipertensão pulmonar (pressão arterial sistólica pulmonar > 50% da pressão arterial sistólica sistêmica) (NEMOTO, et al., 2010).

Síndrome de resposta inflamatória sistêmica (GOLDSTEIN, et al., 2005) presença de pelo menos 2 dos seguintes critérios, um dos quais deve ser temperatura anormal ou contagem de leucócitos:

- Temperatura axilar $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 35,5^{\circ}\text{C}$;
- Taquicardia: frequência cardíaca média > 2 desvios-padrão acima do normal para a idade na ausência de estímulo externo, uso crônico de drogas, dor; ou para < 1 ano bradicardia frequência cardíaca média $< 10^{\text{th}}$ percentil, na ausência de estímulo vagal externo, beta-bloqueadores ou doença cardíaca congênita; ou inexplicada > 30 minutos;
- Frequência respiratória média > 2 desvios-padrão acima do normal para a idade ou ventilação mecânica para processo agudo não relacionado doença neuromuscular ou anestesia geral;
- Elevação ou depressão da contagem de leucócitos para idade (não secundário a quimioterapia) ou $> 10\%$ neutrófilos imaturos.

Infecção (GOLDSTEIN, et al., 2005): Infecção suspeita ou comprovada (cultural positivo, biópsia de tecido, reação de cadeia da polimerase) causada por qualquer patógeno ou síndrome clínica associada com alta probabilidade de infecção. Evidências de infecção incluem achados positivos no exame clínico, de imagem ou laboratório (leucócitos em fluido estéril, víscera perfurada, raio X de tórax consistente com pneumonia, exantema petequial ou purpúrico, púrpura fulminante).

Sepsis (GOLDSTEIN, et al., 2005): SIRS na presença ou como resultado de infecção comprovada ou suspeita.

Sepsis Grave (GOLDSTEIN, et al., 2005): Sepsis mais uma dos seguintes: disfunção cardiovascular ou síndrome do desconforto respiratório agudo ou 2 ou mais disfunção de órgãos.

Choque séptico (GOLDSTEIN, et al., 2005) Sepsis e disfunção cardiovascular.

Presença de disfunção de órgãos segundo os seguintes critérios (GOLDSTEIN, et al., 2005)

Cardiovascular:

Apesar da administração de fluído em bolo 40ml/Kg em 1h.

Diminuição da pressão sanguínea < percentil 5 para a idade ou pressão sistólica < 2 desvios-padrão para idade; ou

Necessidade de drogas vasoativas para manter a pressão na faixa normal (dopamina 5µg/Kg/min ou dobutamina, adrenalina, noradrenalina em qualquer dose); ou

Dois dos seguintes:

- acidose metabólica inexplicada: excesso de base > 5 mEq/L;
- lactato arterial > 2 vezes o limite superior da normalidade;
- oligúria: débito urinário < 0,5ml/Kg/h;
- enchimento capilar prolongado > 5 segundos;
- diferença entre a temperatura central e periférica > 3°C.

Respiratória:

- $paO_2/FIO_2 < 300$ na ausência de doença cardíaca cianótica ou doença pulmonar pré-existente; ou

- $paCO_2 > 65$ torr ou 20 mmHg acima do $paCO_2$ basal; ou

- necessidade comprovada de $FIO_2 > 0,5$ para manter saturação > 92%; ou

- necessidade de ventilação invasiva ou não-invasiva não eletiva.

Neurológica

- Escala de coma de Glasgow ≤ 11 ; ou
- Mudança aguda no estado mental com diminuição de 3 pontos do basal anormal.

Hematológica:

Contagem de plaquetas $> 80.000/mm^3$; ou

Um declínio de 50% no maior valor registrado nos últimos 3 dias (pacientes hemato/oncológicos crônicos); ou INR > 2 .

Renal:

Creatinina sérica > 2 vezes o limite superior para idade; ou

Aumento de 2 vezes na creatinina basal.

Hepática

Bilirrubina total $> 4mg/dL$ (não aplicável para recém nascido); ou

TGP > 2 vezes o limite superior para idade.

5.7 LOGÍSTICA

Durante a realização deste trabalho foram estudadas duas coortes, a primeira retrospectiva e a segunda prospectiva. **Na coorte retrospectiva**, foram coletadas informações nos registros médicos referentes a pré-operatório; trans-operatórias: tipo de

cirurgia, tempo de CEC e pinçamento aórtico; pós-operatórias: perfil metabólico e exames laboratoriais de rotina (saturação venosa, lactato arterial, glicemia, troponina, função hepática, função renal), presença de SIRS, DMO e sepse nos primeiros 5 dias de PO, tempo de ventilação mecânica (necessidade de PIP/PEEP; PEEP > 5) e desfecho. Os critérios de síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), DMO e sepse se basearam em Goldstein, et al. (2005).

As variáveis de interesse foram coletadas pela autora, no pré-operatório, no trans-operatório e no pós-operatório até 28 dias. Os registros de enfermagem foram consultados para aferição da frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura, pressão arterial média na chegada na unidade de tratamento intensivo para se fazer o diagnóstico de SIRS, na chegada na UTI, na terceira hora, na sexta hora, nas 24h seguintes até quinto dia. O registro das disfunções de múltiplos órgãos foi realizado a cada 24h a contar da chegada do paciente na unidade de tratamento intensivo (vide anexo). Os exames laboratoriais foram consultados diretamente do laboratório, bem como os resultados dos culturais, nos primeiros 7 dias de internação.

Na coorte prospectiva, os responsáveis pelos pacientes foram consultados pela autora e, a partir da concordância e da assinatura do termo de consentimento, foram incluídos no estudo. As coletas foram realizadas pelas enfermeiras responsáveis pelas rotinas da unidade de internação no pré-operatório e pela unidade de tratamento intensivo no pós-operatório. Utilizou-se microtubo de coleta de 1ml de sangue e centrifugado por 15 minutos a 1000 x g à temperatura ambiente imediatamente após a coleta, removido o soro e aliqotado sendo armazenadas em um freezer a -20°C no Laboratório Central do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre até que fosse conseguido o número total de indivíduos do estudo. As dosagens de sTREM-1, procalcitonina foram realizadas pela biomédica Giovanna Vietta

juntamente com a autora principal no laboratório de pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Para a coorte retrospectiva um termo de confidencialidade foi assinado pelos autores.

Ambos estudos de coorte foram submetidos e aprovados pelo comitê de ética e pesquisa do Complexo Santa Casa de Porto Alegre e pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

5.8 PROTOCOLO DE DOSAGEM SÉRICA DE sTREM-1 E PROCALCITONINA PELA TÉCNICA DE ELISA

Este ensaio emprega uma técnica quantitativa de imunoenensaio enzimático. Utiliza-se uma microplaca pré-revestida com anticorpo monoclonal específico para o receptor solúvel do sTREM-1. Soluções padrão com a concentração sabida de sTREM-1 são pipetadas nas micropoças da placa do kit. Cada sTREM-1 existente se liga ao anticorpo presente no kit. Após lavagem de substancias não ligadas ao anticorpo um anticorpo policlonal ligado à enzima específico para o sTREM-1 é adicionado às micropoças. Segue-se nova lavagem para remover qualquer reagente não ligado ao complexo anticorpo-enzima. É adicionada uma solução nas micropoças e uma coloração ocorre na proporção da quantidade de sTREM-1 ligada. Usa-se uma solução para parar a coloração e a intensidade da cor é medida.

Ambos kits obedeceram a este princípio com pequenas diferenças quanto ao preparo das diluições da curva para sTREM-1 vide figura 1 e para procalcitonina vide figura 2, bem como quanto à incubação da placa. Sendo que para 1 kit de sTREM-1, a incubação leva ao redor de 4,5h e para a procalcitonina, 2,5h. Nas placas do sTREM-1 foram colocadas 50µl de

soro em duplicata e na placa da procalcitonina 100 μ l, também em duplicata. Foram utilizados 3 kits de cada em nossa pesquisa.

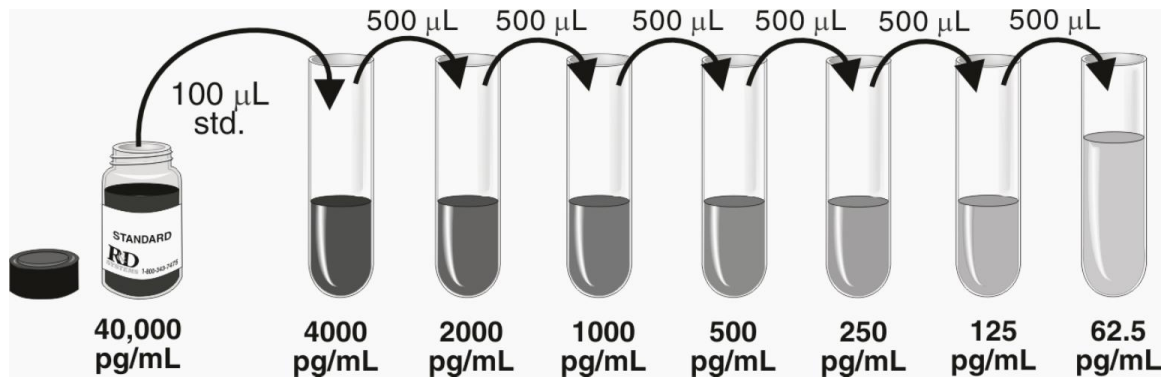


Figura 1. Curva padrão para sTREM-1

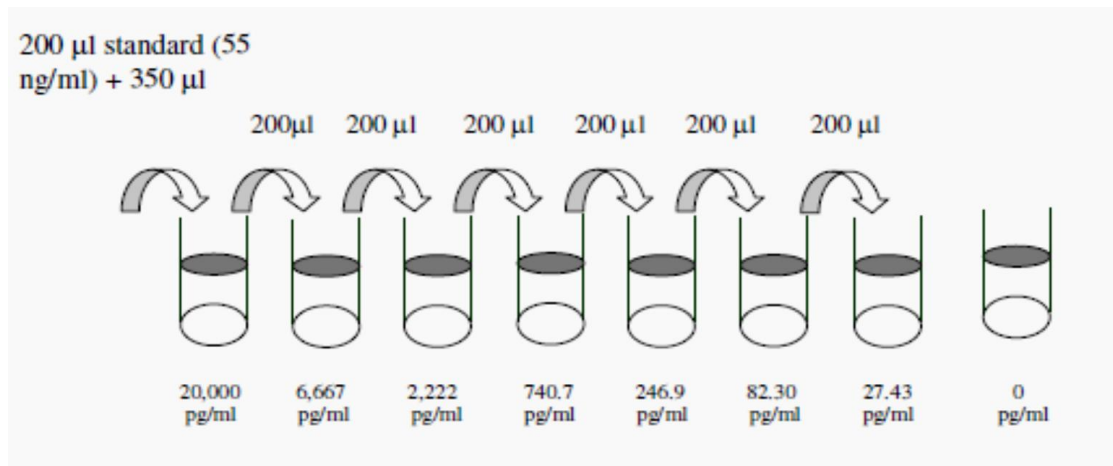


Figura 2. Curva padrão para procalcitonina

As dosagens séricas de sTREM-1 foram realizadas com os kits da Quantikine®, com nível de detecção médio de 13.8pg/mL e variabilidade intra ensaio de 3,6-5,2% e inter ensaio de 2,8-7,4%. Já as dosagens séricas da procalcitonina foram feitas com os kits da RayBio®, com nível de detecção de 30pg/ml; variabilidade intra ensaio de < 10% e inter ensaio de < 12%. As dosagens séricas da Proteína C reativa (PCR) foi realizada no laboratório central de

nossa instituição, uma dosagem quantitativa, usando-se a técnica de imunonefelometria com níveis de detecção de 3,5mg/dL.

As variáveis de interesse foram coletadas pela autora, segundo protocolo anexo no pré-operatório, nos pós-operatório e no pós-operatório até 28 dias se ainda estivessem internados na unidade de tratamento intensivo.

5.9 ESTATÍSTICA

5.9.1 Coorte retrospectiva

Foi realizado cálculo de tamanho da amostra para uma sensibilidade de 80% para diagnóstico de sepse. Seriam necessários 61 pacientes com intervalo de confiança de 95% e amplitude de 20%. (HULLEY, et al. 2008)

Foram incluídos todos pacientes do período estudado, 121 indivíduos. As características da amostra foram descritas em medianas e percentuais. Para análise univariada dos fatores de risco associados aos desfechos estudados (sepse, DMO e mortalidade) foi utilizado o teste de qui-quadrado, como medida de associação foi utilizado o Odds ratio. Para comparação das médias entre sobreviventes e não sobreviventes foram utilizados o teste t de student e o teste de Mann Whitney, com nível de significância $< 0,05$. Para avaliar o poder de discriminação de todos biomarcadores (glicemia, lactato sérico, excesso de base, troponina I, leucócitos totais, percentual de bastonados e proteína C reativa) foi utilizada a análise da curva ROC, considerando-se significância com área sob a curva maior do que 0,5. Após

escolha do ponto de corte com maior sensibilidade e especificidade foi realizada também análise univariada para cada desfecho.

5.9.2 Coorte prospectiva

Foi realizada uma amostra por conveniência de 31 indivíduos. Foi utilizado o teste de ANOVA para medidas repetidas para variação dos níveis séricos da procalcitonina, da proteína C reativa e do sTREM-1 ao longo das horas de pós-operatório. Foi realizada uma Curva ROC para verificar a capacidade de discriminação dos níveis séricos da procalcitonina, da proteína C reativa e do sTREM-1 ao longo das horas de pós-operatório entre pacientes com ou sem complicações, com ou sem sepse, com nível de significância de 0,05. Foi utilizado um teste não paramétrico para comparação das médias entre pacientes com SIRS ou com sepse.

6 ARTIGO 1 EM PORTUGUÊS

Febre e leucitose estão mais frequentemente relacionadas à Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) e não à sepse nos primeiros cinco dias após cirurgia cardíaca com extracorpórea em crianças

Resumo

Objetivo geral: estudar a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) após a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC) e a sua relação com marcadores inflamatórios.

Objetivos específicos:

- 1) avaliar a prevalência de SIRS, sepse e disfunção de múltiplos órgãos (DMO);
- 2) avaliar a relação da SIRS, sepse e DMO com certos biomarcadores;

3) avaliar a relação desses biomarcadores com mortalidade no pós-operatório de cirurgia cardíaca com CEC em crianças: Desenho: estudo de coorte retrospectivo; Setting: unidade de terapia intensiva cardiológica (UTIC); Medidas: saturação venosa central de oxigênio, lactato arterial, glicose sérica, dosagem de troponina I, contagem total de leucócitos no sangue periférico, proteína C reativa (PCR), presença de SIRS, sepse e DMO foram avaliados nos cinco primeiros dias de pós-operatório na coorte retrospectiva.

Resultados: A coorte retrospectiva incluiu 121 pacientes com mediana de idade de 9 [IQ 4-75] meses, de peso de 7Kg [IQ 4,3-14,7], de tempo de CEC de 56 minutos [IQ 43-81] e de clampeamento aórtico de 27 minutos [IQ15,2-51,7]. A mediana de tempo de internação em UTIC foi de 4 dias [IQ 2-8]. Os defeitos septais foram os mais frequentemente

encontrados em 48% (58), seguidos de Tetralogia de Fallot. As taxas de mortalidade e de sepse neste grupo foram de 7,4% (9) 27,7% (33) respectivamente. SIRS esteve presente em 50,8% (61) e DMO em 22,3% (27) na chegada da UTI. A presença de SIRS não infecciosa e DMO não relacionada à sepse foram mais frequentes em todos dias de pós-operatório. O risco de mortalidade foi avaliado e sepse no primeiro dia de pós operatório (PO) teve o maior *odds ratio* (OR) = 31,71 (IC95: 2,6-393,8), seguido da presença de disfunção renal no terceiro PO, OR = 14,1 (IC95: 2,9 -66,6). A glicose sérica na 6hPO com OR = 2,4 (IC95: 1,03-5,7), a saturação venosa central de oxigênio do primeiro PO com OR = 12,2 (IC95: 2,6-55,7) bem como o lactato arterial do primeiro PO com OR = 24,1 (IC95: 4-112) mostraram-se com melhores poderes discriminativos para sepse, DMO e mortalidade respectivamente.

Conclusões: Durante a primeira semana de pós-operatório de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea em crianças a presença de febre/hipotermia bem como de leucocitose está mais frequentemente relacionada à SIRS não infecciosa do que à sepse. Existe associação de mortalidade com sepse, síndrome de baixo débito e disfunção cardíaca, respiratória e renal tardias neste grupo.

Unitermos: Síndrome da resposta inflamatória sistêmica. SIRS. Sepse. Disfunção de múltiplos órgãos. Proteína C reativa. Cirurgia cardíaca. Crianças.

Introdução

A SIRS é comum em pacientes criticamente doentes¹. Ela é definida pela alteração em 3 variáveis fisiológicas fundamentais e uma variável laboratorial². A utilidade do diagnóstico clínico de SIRS é discutível^{3,4} serve para caracterizar a resposta inflamatória que acontece em diversos pacientes críticos devida a uma variedade de estímulos tais como trauma, cirurgia, infecção, reação a transfusão, queimadura e pancreatite. Nas crianças criticamente

doentes existe um espectro de síndromes clínicas que vão desde a SIRS até o choque séptico com falência de múltiplos órgãos.

SIRS, sepse choque séptico compartilham características relacionadas à ativação da imunidade inata e inflamação^{5,6}. Apesar do diagnóstico de sepse ser dependente do diagnóstico de SIRS, a grande maioria dos pacientes criticamente doentes com SIRS não estão infectados⁷, os pacientes têm uma apresentação clínica semelhante devido a diferentes etiologias.

A cirurgia cardíaca em crianças frequentemente necessita o uso de circulação extracorpórea (CEC) durante a intervenção. Já está bem documentado que a CEC é um estímulo inflamatório e seu uso causa uma resposta inflamatória em todo o corpo com injúria endotelial, *up-regulation* das moléculas de adesão, ativação de neutrófilos e iniciação da cascata da coagulação^{8,9}. Os níveis de citocinas pró-inflamatórias se correlacionam com a duração da CEC, isquemia miocárdica e desenvolvimento de disfunção de múltiplos órgãos¹⁰. TNF- α causa os mesmos sintomas clínicos da exotoxina do estafilococo ou endotoxina dos gram negativos¹¹. IL-6 é responsável por coordenar a resposta de fase aguda. IL-8 está envolvida na ativação e quimiotaxia dos neutrófilos nos pulmões após a CEC¹⁰. A IL-10 tem um papel protetor na supressão da produção das citocinas inflamatórias¹¹.

Existem poucos estudos recentes sobre a prevalência de SIRS em UTI pediátricas seja clínicas ou cirúrgicas. Sabe-se que o tipo de referência para a qual está orientada a UTI interfere na taxa de SIRS da admissão naquelas unidades predominantemente cirúrgicas ou de trauma, onde a prevalência da SIRS de etiologia não-infecciosa está mais elevada na admissão, diferentemente das UTI clínicas, onde predomina as de etiologia infecciosa^{12,15}. Em uma UTI pediátrica universitária terciária encontrou-se a prevalência de SIRS em 68% das admissões, sendo infecciosas em 2/3 (sepse, sepse grave ou choque séptico) e não infecciosas em 1/3 delas¹⁶. Além disso, o uso de um painel de biomarcadores poderia auxiliar na precisão

do diagnóstico de sepse. O objetivo principal do presente estudo foi avaliar a relação de SIRS, sepse e DMO e de certos biomarcadores com mortalidade após a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea em crianças.

Métodos

Este foi uma coorte retrospectivo onde foram incluídos todos pacientes pediátricos de 0 a 18 anos de idade submetidos à cirurgia cardíaca com CEC com hipotermia moderada, admitidos consecutivamente no Hospital da Criança Santo Antônio de Porto Alegre no período de agosto de 2008 à julho de 2009. Todos receberam dexametazona 1mg/Kg até dose máxima de 10mg 1h antes da anestesia, ultrafiltração modificada na saída de perfusão e cefazolina profilática 40mg/Kg 8/8h por 48h.

Foram coletadas informações nos registros médicos referentes a pré-operatório; transoperatórias: tipo de cirurgia, tempo de CEC e pinçamento aórtico; pós-operatórias: perfil metabólico e exames laboratoriais de rotina (saturação venosa, lactato arterial, glicemia, troponina, função hepática, função renal), presença de SIRS, DMO e sepse nos primeiros 5 dias de PO, tempo de ventilação mecânica (necessidade de PIP/PEEP; PEEP > 5) e desfecho. Os critérios de síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), DMO e sepse se basearam em Goldstein, et al.².

As variáveis de interesse foram coletadas pela autora, no pré-operatório, no transoperatório e no pós-operatório até 28 dias. Os registros de enfermagem foram consultados para aferição da frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura, pressão arterial média na chegada na unidade de tratamento intensivo para se fazer o diagnóstico de SIRS, na chegada na UTI, na terceira hora, na sexta hora, nas 24h seguintes até quinto dia. O registro das disfunções de múltiplos órgãos foi realizado a cada 24h a contar da chegada do

paciente na unidade de tratamento intensivo (vide anexo). Os exames laboratoriais foram consultados diretamente do laboratório, bem como os resultados dos culturais, nos primeiros 7 dias de internação.

Estatística

Foi realizado cálculo de tamanho da amostra para uma sensibilidade de 80% para diagnóstico de sepse. Seriam necessários 61 pacientes com intervalo de confiança de 95% e amplitude de 20%. (Hulley, B)

As características da amostra foram descritas em medianas e percentuais. Para análise univariada dos fatores de risco associados aos desfechos estudados (sepse, DMO e mortalidade) foi utilizado o teste de qui-quadrado, como medida de associação foi utilizado o Odds ratio. Para comparação das médias entre sobreviventes e não sobreviventes foram utilizados o teste t de student e o teste de Mann Whitney, com nível de significância $< 0,05$. Para avaliar o poder de discriminação de todos biomarcadores (glicemia, lactato sérico, excesso de base, troponina I, leucócitos totais, percentual de bastonados e proteína C reativa) foi utilizada a análise da curva ROC, considerando-se significância com área sob a curva maior do que 0,5. Após escolha do ponto de corte com maior sensibilidade e especificidade foi realizada também análise univariada para cada desfecho.

Considerações éticas

Estudo observacional sem intervenção. Os autores se comprometeram a manter sigilo sobre as informações colhidas. O estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre.

Resultados

Foram incluídos no estudo 121 pacientes com medianas de idade de 9 meses, de peso de 7Kg, de tempo de CEC de 56 minutos, de clampeamento de 27 minutos e de temperatura durante a CEC de 32°C. A mediana de tempo de internação na UTI foi de 4 dias. Os defeitos septais (comunicação interventricular, CIV, comunicação interatrial, CIA, defeito do septo atrioventricular, DSAV) foram os mais frequentes 48% (58) seguidos da Tetralogia de Fallot (TOF) (Tabela 1). Ocorreram 7,4% (9) de óbitos e 27,7% (33) de sepse. Os pacientes sépticos apresentaram hipotermia mais frequentemente do que febre, o segundo dia de pós-operatório foi onde houve maior incidência de sepse, os sítios de infecção mais frequentes foram pulmonar e sanguínea, sendo que esta foi onde houve maior número de culturas positivas, vide Tabela 2. A SIRS esteve presente em 50,8% (61) na chegada da UTI, sendo a hipotermia encontrada em 59 (48,8%) e a hipertermia em apenas 2 (1,7%). A hipotermia seguiu sendo mais frequente até a 12h e 24h quando a hipertermia torna-se mais frequente (19,4% vs 12,3 %), a partir das 48h até o quinto dia a hipotermia torna-se novamente mais frequente (20% vs 10%), vide Figura 1. Os outros parâmetros envolvidos no diagnóstico a frequência respiratória, a frequência cardíaca, a leucocitose e a hipertermia estão nesta ordem de frequência. Tabela 2.

A disfunção de múltiplos órgãos (DMO) esteve presente na chegada em 22,3% (27), esta seguiu sendo mais frequente do que o diagnóstico de SIRS em todos os dias de pós-operatório a partir do 1PO. A presença de SIRS não infecciosa e DMO não relacionada à sepse também é mais frequente ao longo dos dias de pós-operatório. A presença de leucocitose, febre e hipotermia também majoritariamente não estão relacionados à infecção. (Figuras 2 e 3)

DMO no pós-operatório de cirurgia cardíaca com CEC em crianças

Disfunção cardíaca

A disfunção cardíaca foi a mais frequente na chegada da UTI em 81,3% dos (99/121) pacientes, apenas 16,5% (20) chegaram sem drogas vasoativas. Em relação aos critérios para falência cardíaca todos pacientes estavam hipotensos apesar de estarem em uso de drogas vasoativas e terem recebido expansão volumétrica e, além disso, 52,3% (52/99) tinham excesso de base < -5 e 12,1% (12/99) tinham lactato maior que 4 mmol/dl. Do primeiro dia ao quinto dia a disfunção cardíaca continua sendo a mais frequente presente em 80,2% (97), 53,7 (65), 36,4% (44), 29,8% (36) e 28,1% (34). (Figura 4) Além disso, entre 40,1 a 28,1% dos pacientes com essa disfunção também tinham excesso de base < -5 e entre 32,3 a 5,5% tinham lactato > 4 mmol/dl, ao longo de todos dias de PO.

Disfunção Respiratória

A disfunção respiratória foi sempre a segunda mais frequente ao longo de todos os dias de PO, sendo presente em 23 (19,0%) na chegada na UTI. Apenas 2 pacientes chegaram extubados. Em relação aos critérios para falência respiratória, 95,6% (22/23) tinham $paO_2/FIO_2 < 300$, e sendo que 8,6% (2/23) também tinham $paCO_2 > 65$. Os pacientes cianóticos (7) que tinham $paO_2/FIO_2 < 300$ não foram incluídos. A disfunção respiratória esteve presente no primeiro dia em 57% (69), no segundo em 51,7% (62), no terceiro em 36,4% (44), no quarto em 28,1% (34) e no quinto em 28,9% (35). (Figura 4) Do primeiro ao quinto PO a $paO_2/FIO_2 < 300$ esteve presente entre 24,6 a 47,2% dos pacientes com esta disfunção, e sendo que entre 0 a 4,5% tinham $paCO_2 > 65$.

Disfunção Renal

No primeiro PO houve surgimento de disfunção renal em 13,2% (16) pacientes sendo que em 37,5% (6/16) necessitaram diálise peritoneal e 62,5% (10/16) houve aumento de 2 vezes na creatinina basal. Manteve-se entre 6 e 9% ao longo dos dias de PO. (Figura 4).

Disfunção Hematológica

A disfunção hematológica esteve presente em 17% (21), sendo que 51,3 % tinham INR > 2 (11/21) e 47,6% (10/21) tinham plaquetas menores do que 80000 apenas 9,5% (2/21) tinham ambos parâmetros alterados. Do primeiro ao quinto dia de PO esta disfunção variou de 6,6 a 11%. Figura 4.

Foi avaliada a associação da presença destas disfunções ao longo dos dias de PO com risco de mortalidade. E encontrou-se que a presença de sepse no 1PO tem o maior OR = 31,71 (IC95: 2,6 a 393,8), seguido de disfunção renal no 3PO com OR de 14,1 (IC95: 2,9 a 66,6); correção univentricular com OR de 14,2 (IC95: 2,9 a 66,66); da presença de disfunção de órgãos no 3PO com OR de 10,0 (IC95: 1,9 a 50,9); presença de síndrome do baixo débito no 5PO com OR de 9,1 (IC95: 2,1 a 40,2); e presença de disfunção respiratória no 5PO com OR de 6,0 (IC95: 1,4 a 25,6). Por outro lado, a ausência de SIRS no POI foi protetor com OR de 0,92 (IC95: 0,87 a 0,97). Veja Tabela 4. Além disso o tempo de suporte cardiovascular foi maior nos não sobreviventes (98,8 vs. 53,7 horas), bem como suporte respiratório (42,2 h vs. 87 horas) e tempo de hipotensão (85,2 h vs. 62,2 h) do que nos sobreviventes ($p < 0,05$). Veja Tabela 5.

Todos biomarcadores foram avaliados para saber qual obtinha melhor poder discriminativo em predizer sepse, DMO e mortalidade. **Para sepse** mostraram melhor associação os seguintes marcadores e respectivos *odds ratio* (OR) glicose na 6h com OR de

2,4 (IC95: 1,03 a 5,7); saturação venosa central de oxigênio no POI e na 3h com OR de 2,4 (IC95: 1,09 a 5,8) e OR de 25,6 (IC95: 2,2 a 298) respectivamente; Troponina I da 6h com OD de 2,8 (IC95: 1,1 a 6,8) e bastonados no 1PO com OR de 6,5 (IC95: 1,4 a 29,6). Veja a Tabela 6 para ver os pontos de corte. Para **disfunção de múltiplos órgãos** demonstraram associação a saturação venosa central de oxigênio da 6h e do 1PO com OR de 12,2 (IC95: 2,6 a 55,7) e OR de 2,87 (IC95: 1,1 a 7,4) respectivamente e a dosagem sérica de troponina I no POI, 6h e 1PO com OR de 3,2 (IC95: 1,6 a 8,0), bem como a proteína C reativa do POI e da 6h com OR de 3,7 (IC95: 1,3 a 10,8). Vide Tabela 7. E finalmente, para **mortalidade** houve associação com os níveis de lactato do 1PO e 2PO com OR de 24,1 (IC95: 4 a 112) e OD de 9,7 (IC95: 1,2 a 85,7) respectivamente; Excesso de base no 1PO com OR de 30,6 (IC95: 2,6 a 351); bem como, leucócitos totais do 1PO com OR de 5,8 (IC 95: 1,2 to 29,8). veja Tabela 8.

Discussão

Esta coorte retrospectiva de crianças em pós-operatório de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea permite concluir: 1) que durante a primeira semana a presença de febre/hipotermia bem como, a presença de leucocitose está mais frequentemente relacionada à SIRS não infecciosa do que à sepse; 2) existe associação de mortalidade com sepse, síndrome de baixo débito e disfunção cardíaca, respiratória e renal tardias 3) nenhum dos biomarcadores estudados quando usados isoladamente foram capazes de predizer sepse neste grupo.

O uso de critérios diagnósticos de SIRS após a CEC ainda precisa de um consenso. A frequência de SIRS por estes critérios variou de 22 à 27.5%, em estudos prévios sendo e, nosso estudo maior^{8, 17}. Essas diferenças encontradas podem se dever primeiro por diferenças

nos critérios utilizados, bem como diferenças no manejo durante a CEC como uso de corticóide, ultrafiltração modificada.

O estudo de Soares, et al.¹⁸ encontrou uma taxa de SIRS em 21,9%. Houve menor taxa de alteração de temperatura naquele grupo, sendo que a febre foi relatada em 12,9%, diferentemente da nossa população onde ocorreu muito mais hipotermia. A presença de disfunção cardíaca foi encontrada em 15,8% e em 81,3% em nosso grupo, entretanto a disfunção respiratória ocorreu em 22,8% e em nossa amostra em 19%, além disso, a disfunção renal também foi menos frequente 13,2% versus 22,8%. Os critérios de SIRS são muito sensíveis e pouco específicos.

Kirklín, et al.⁸ encontraram que a existência de falência de órgãos associa-se com mortalidade global de 22%, em nosso estudo somente a presença de falência cardíaca e respiratória no 5PO foram associadas com aumento de mortalidade. Pode-se hipotetizar que exista uma proporção de falências “fisiológicas” próprias do período pós-operatório e que a partir de que haja normalização da ativação inflamatória, ocorra também a cessação destas falências secundárias ao insulto inflamatório fisiológico. Esta hipótese por ser fundamentada pelo fato de que em nosso estudo ocorrer a redução da quantidade de pacientes com DMO até o quinto dia (53,8% no primeiro dia de pós-operatório e 24,8% no quinto, vide tabela 3).

No estudo¹⁸ de Soares, et al., os pacientes com SIRS tiveram internação mais prolongada. Em nosso estudo também houve associação de ausência de SIRS como fator protetor para mortalidade. Os pacientes que desenvolvem SIRS geralmente tem maior tempo de ventilação, maior necessidade invasões e maior risco de infecção situações que também levam a maior mortalidade.

A mortalidade nesta amostra foi de 7,9%, um pouco maior do que aquela relatada em outros estudos, podendo ocorrer em torno de 3.7% a 4.3%¹⁹⁻²¹. A complexidade dos

procedimentos cirúrgicos cardíacos para os pacientes com cardiopatia congênita é a base atual para estratificação de risco de mortalidade. Esta estratificação é atualmente realizada levando-se em consideração dois métodos, o RACHIS-1 e o Aristotle^{22,23}. Nosso estudo não realizou tal estratificação. Outros fatores associados a aumento de risco de mortalidade, tais como, prematuridade, baixo peso ao nascer, anomalias associadas, presença de reintervenção, defeitos residuais e complicações também não foram avaliados^{22,26}.

A discussão da validade destes critérios de DMO, segundo Goldstein, et al.² em pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca torna-se necessária. A disfunção respiratória é feita retrospectivamente, então a partir de qual hora de pós-operatório é considerado que a saída da ventilação é desejada, e que não é mais devida a uma recuperação pós operatória esperada. O critério de disfunção cardíaca também pode ser questionada quando aplicada nestes pacientes pois no critério existe a necessidade de realizar 40ml/Kg de expansão para que se caracterize disfunção cardíaca o que é relativamente raro ser necessário em pacientes com defeitos simples como de nossa amostra. As disfunções renais e hematológicas são raras neste grupo. O estudo²⁷ de Manrique, et al. avaliou o risco de desenvolver disfunção renal em crianças em pós operatório de cirurgia cardíaca, sendo encontrado em 5,8%, entretanto esse critério leva em consideração além do aumento da creatinina a presença de oligúria. Eles encontraram também que a duração da CEC foi o único fator independente para o desenvolvimento de disfunção renal.

A dosagem sérica de troponina I mostrou relação com sepse e DMO em nossa amostra com níveis ≥ 5 ng/mL no POI, 6h e 1PO. Froese, et al.²⁸ encontraram que um nível > 13 ng/ml tem sensibilidade de 78% e especificidade de 72% para predizer síndrome do baixo débito no pós operatório de cirurgia cardíaca em crianças. Além disso, correlaciona-se tempo aumentado até suspensão dos inotrópicos, dose máxima de inotrópicos, tempo de ventilação e

tempo de internação. Carmona, et al.²⁹ e Bottio, et al.³⁰ encontraram resultados semelhantes em relação à troponina I e disfunção cardíaca. Estes fatores não foram avaliados no nosso grupo.

Existe associação de níveis elevados de glicose e morbidade em pós-operatório de cirurgia cardíaca^{31,33}. Sua toxicidade está bem estabelecida em adultos inclui efeito pró-inflamatório, disfunção neuronal, endotelial e mitocondrial^{34,36}. Entretanto, em nosso estudo houve associação de níveis < 100mg/dl na 6h com a presença de sepse. Outros fatores que podem ter influenciado este achado como prematuridade, idade, complexidade do procedimento, presença de complicações não foram avaliados. Até o momento a hiperglicemia parece ser marcador de gravidade e não causa.

A saturação venosa central e o lactato sérico são diferentes índices da adequação da oferta de oxigênio. Existe associação de níveis elevados de lactato de pior prognóstico. Um estudo em nossa unidade encontrou que lactato é marcador prognóstico em lactentes após cirurgia de Jatene³⁷. O presente estudo também encontrou uma associação com níveis de lactato e saturação venosa com mortalidade e DMO respectivamente. Níveis de lactato no 1PO $\geq 2,5$ mmol/L tem sensibilidade 75% e especificidade de 91,4%, bem como os níveis no 2PO ≥ 2 mmol/L tem sensibilidade de 75% e especificidade de 88,6% para mortalidade. Ranucci, et al.³⁸ encontraram que o lactato de pico estava aumentado quando o nadir da saturação venosa era < 68%. Ambos foram associados com morbimortalidade. Uma saturação venosa central < 68% associada a um lactato de pico > 3mmol/L) tem sensibilidade e especificidade de 89% para predizer morbidade. Em nosso estudo verificamos que uma saturação venosa central < 60% no POI tem sensibilidade de 30% e especificidade de 88,6% em predizer sepse, bem como, na 6h um valor $\leq 73\%$ tem sensibilidade de 56,8% e especificidade de 96,2%, e no 1PO $\leq 65\%$ tem sensibilidade de 31,8% e especificidade de 88,5% em predizer DMO.

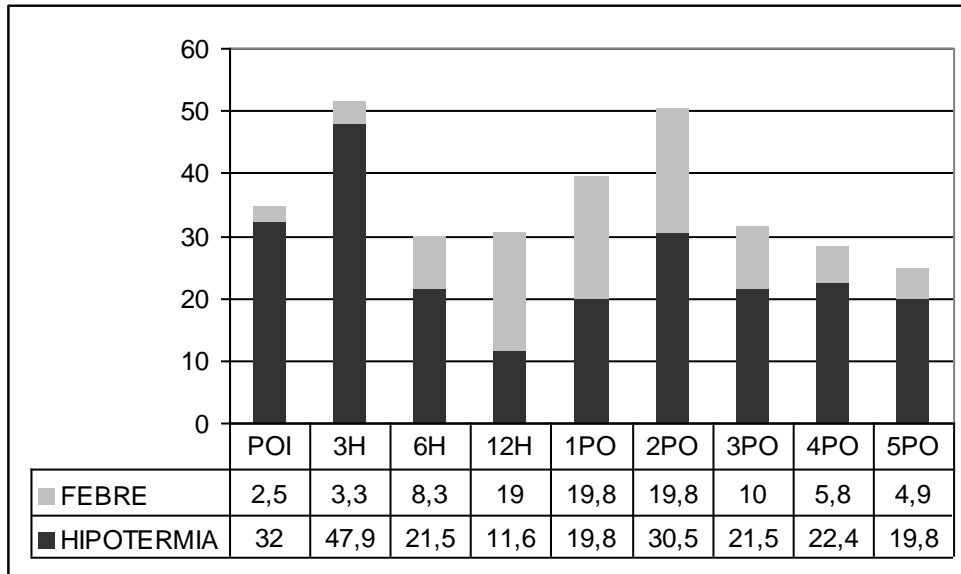
Achados originais de nosso estudo são em relação à avaliação diária dos critérios de SIRS, sepse e DMO em uma população de PO cardíaco. O entendimento da resposta inflamatória que existe após a CEC através da dosagem sérica de citocinas é amplamente estudado, entretanto, esses estudos têm trazido pouca mudança em termos clínicos. O nosso estudo descreveu de uma forma simples aquilo que já se sabe na prática clínica, mas que se vê muito pouco discutido na literatura, que febre/hipotermia, bem como leucocitose em pacientes em PO cardíaco deve-se bem menos frequentemente à infecção do que à SIRS. Podemos verificar que em quase todos os dias a probabilidade de infecção foi menor do que 8%, exceto nos segundo e quinto PO. Neste último é mais plausível que esses achados se devam a sepse, pois os efeitos inflamatórios da CEC não duram tanto tempo, todavia, em relação ao 2PO estudos prospectivos e controlados devem oferecer melhores respostas quanto a essa alta prevalência de suspeita de infecção encontrada em nosso grupo.

1. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest*. 1996;109:1033-1037.
2. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:2-8.
3. Baue AE. Mof, mods, and sirs: What is in a name or an acronym? *Shock (Augusta, Ga)*. 2006;26:438-449.
4. Baue AE. A debate on the subject "Are sirs and mods important entities in the clinical evaluation of patients?" The con position. *Shock (Augusta, Ga)*. 2000;14:590-593.
5. Abraham E. Why immunomodulatory therapies have not worked in sepsis. *Intensive care medicine*. 1999;25:556-566.
6. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *The New England journal of medicine*. 2003;348:138-150.

7. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, Le Gall JR, Reinhart K, Ranieri VM, Gerlach H, Fielden J, Groba CB, Payen D. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the sepsis occurrence in acutely ill patients (soap) study. *Intensive care medicine*. 2006;32:421-427.
8. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1983;86:845-857.
9. Lefer AM, Campbell B, Scalia R, Lefer DJ. Synergism between platelets and neutrophils in provoking cardiac dysfunction after ischemia and reperfusion: Role of selectins. *Circulation*. 1998;98:1322-1328.
10. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*. 1997;112:676-692.
11. Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 1993;55:552-559.
12. Saez-Llorens X, Vargas S, Guerra F, Coronado L. Application of new sepsis definitions to evaluate outcome of pediatric patients with severe systemic infections. *The Pediatric infectious disease journal*. 1995;14:557-561.
13. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Regnier B. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French icu group for severe sepsis. *Jama*. 1995;274:968-974.
14. Bone RC. Toward an epidemiology and natural history of sirs (systemic inflammatory response syndrome). *Jama*. 1992;268:3452-3455.
15. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (sirs). A prospective study. *Jama*. 1995;273:117-123.
16. Carvalho PR, Feldens L, Seitz EE, Rocha TS, Soledade MA, Trotta EA. [prevalence of systemic inflammatory syndromes at a tertiary pediatric intensive care unit]. *Jornal de pediatria*. 2005;81:143-148.
17. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, Faymonville ML, Messmer BJ, Buro-Rathsmann K, von Bernuth G. Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. Relation to postoperative multiple system organ failure. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1993;106:978-987.
18. Soares LC, Ribas D, Spring R, Silva JM, Miyague NI. [clinical profile of systemic inflammatory response after pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 94:127-133.

19. Welke KF, Karamlou T, Ungerleider RM, Diggs BS. Mortality rate is not a valid indicator of quality differences between pediatric cardiac surgical programs. *The Annals of thoracic surgery*. 89:139-144; discussion 145-136.
20. O'Brien SM, Clarke DR, Jacobs JP, Jacobs ML, Lacour-Gayet FG, Pizarro C, Welke KF, Maruszewski B, Tobota Z, Miller WJ, Hamilton L, Peterson ED, Mavroudis C, Edwards FH. An empirically based tool for analyzing mortality associated with congenital heart surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2009;138:1139-1153.
21. Welke KF, O'Brien SM, Peterson ED, Ungerleider RM, Jacobs ML, Jacobs JP. The complex relationship between pediatric cardiac surgical case volumes and mortality rates in a national clinical database. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2009;137:1133-1140.
22. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2002;123:110-118.
23. Lacour-Gayet F, Clarke D, Jacobs J, Comas J, Daebritz S, Daenen W, Gaynor W, Hamilton L, Jacobs M, Maruszewski B, Pozzi M, Spray T, Stellin G, Tchervenkov C, Mavroudis C. The aristotle score: A complexity-adjusted method to evaluate surgical results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;25:911-924.
24. Dorfman AT, Marino BS, Wernovsky G, Tabbutt S, Ravishankar C, Godinez RI, Priestley M, Dodds KM, Rychik J, Gruber PJ, Gaynor JW, Levy RJ, Nicolson SC, Montenegro LM, Spray TL, Dominguez TE. Critical heart disease in the neonate: Presentation and outcome at a tertiary care center. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9:193-202.
25. Benavidez OJ, Gauvreau K, Del Nido P, Bacha E, Jenkins KJ. Complications and risk factors for mortality during congenital heart surgery admissions. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;84:147-155.
26. Ma M, Gauvreau K, Allan CK, Mayer JE, Jr., Jenkins KJ. Causes of death after congenital heart surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;83:1438-1445.
27. Manrique A, Jooste EH, Kuch BA, Lichtenstein SE, Morell V, Munoz R, Ellis D, Davis PJ. The association of renal dysfunction and the use of aprotinin in patients undergoing congenital cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and analgesia*. 2009;109:45-52.
28. Froese NR, Sett SS, Mock T, Krahn GE. Does troponin-i measurement predict low cardiac output syndrome following cardiac surgery in children? *Crit Care Resusc*. 2009;11:116-121.

29. Carmona F, Manso PH, Vicente WV, Castro M, Carlotti AP. Risk stratification in neonates and infants submitted to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A multimarker approach combining inflammatory mediators, n-terminal pro-b-type natriuretic peptide and troponin i. *Cytokine*. 2008;42:317-324.
30. Bottio T, Vida V, Padalino M, Gerosa G, Stellin G. Early and long-term prognostic value of troponin-i after cardiac surgery in newborns and children. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30:250-255.
31. Alves RL, Cerqueira MP, Kraychete NC, Campos GO, Martins Mde J, Modolo NS. Perioperative blood glucose level and postoperative complications in pediatric cardiac surgery. *Arquivos brasileiros de cardiologia*.97:372-379.
32. Polito A, Thiagarajan RR, Laussen PC, Gauvreau K, Agus MS, Scheurer MA, Pigula FA, Costello JM. Association between intraoperative and early postoperative glucose levels and adverse outcomes after complex congenital heart surgery. *Circulation*. 2008;118:2235-2242.
33. Yates AR, Dyke PC, 2nd, Taeed R, Hoffman TM, Hayes J, Feltes TF, Cua CL. Hyperglycemia is a marker for poor outcome in the postoperative pediatric cardiac patient. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7:351-355.
34. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology*. 2005;64:1348-1353.
35. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, Wouters PJ, De Wolf-Peeters C, Van den Berghe G. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet*. 2005;365:53-59.
36. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, Vander Perre S, Wouters PJ, Skogstrand K, Hansen TK, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115:2277-2286.
37. Rocha TS, Silveira AS, Botta AM, Ricachinevsky CP, Dalle Mulle L, Nogueira A. Serum lactate as mortality and morbidity marker in infants after jatene's operation. *Rev Bras Cir Cardiovasc*.25:350-358.
38. Ranucci M, Isgro G, Carlucci C, De La Torre T, Enginoli S, Frigiola A. Central venous oxygen saturation and blood lactate levels during cardiopulmonary bypass are associated with outcome after pediatric cardiac surgery. *Critical care (London, England)*.14:R149.



Febre= TAX > 38°C; Hipotermia= TAX < 35 °C

Figura 1. Hipotermia x febre (%) no pós-operatório de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea em crianças

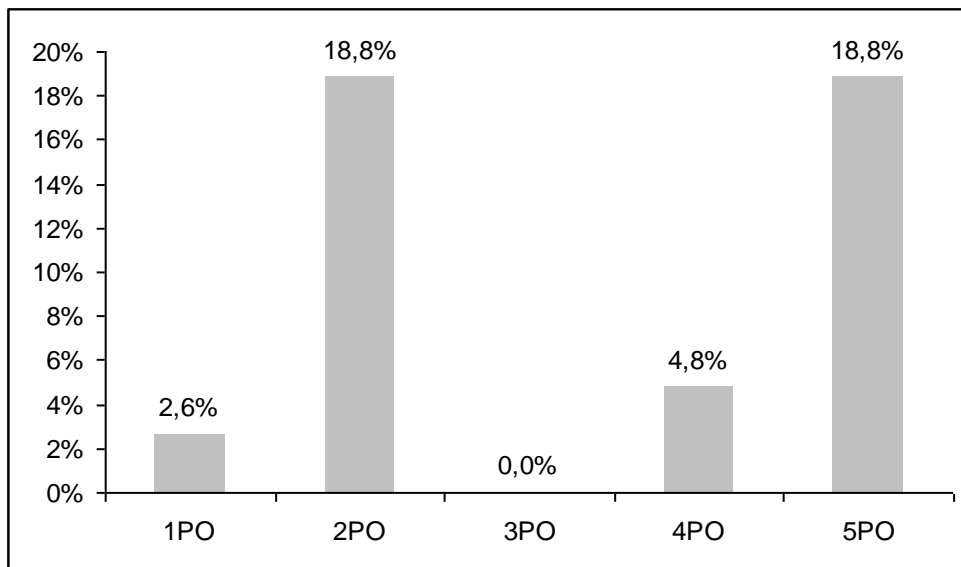


Figura 2. Hipotermia e/ou febre: (%) de sepse no pós operatório de cirurgia cardíaca em crianças

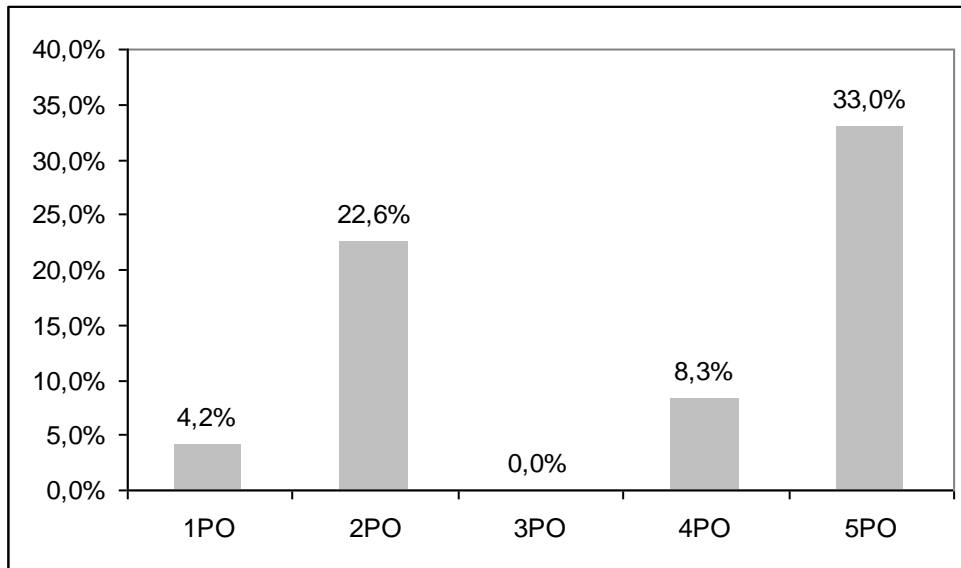


Figura 3. Leucocitose: (%) sepse no pós-operatório de cirurgia cardíaca em crianças

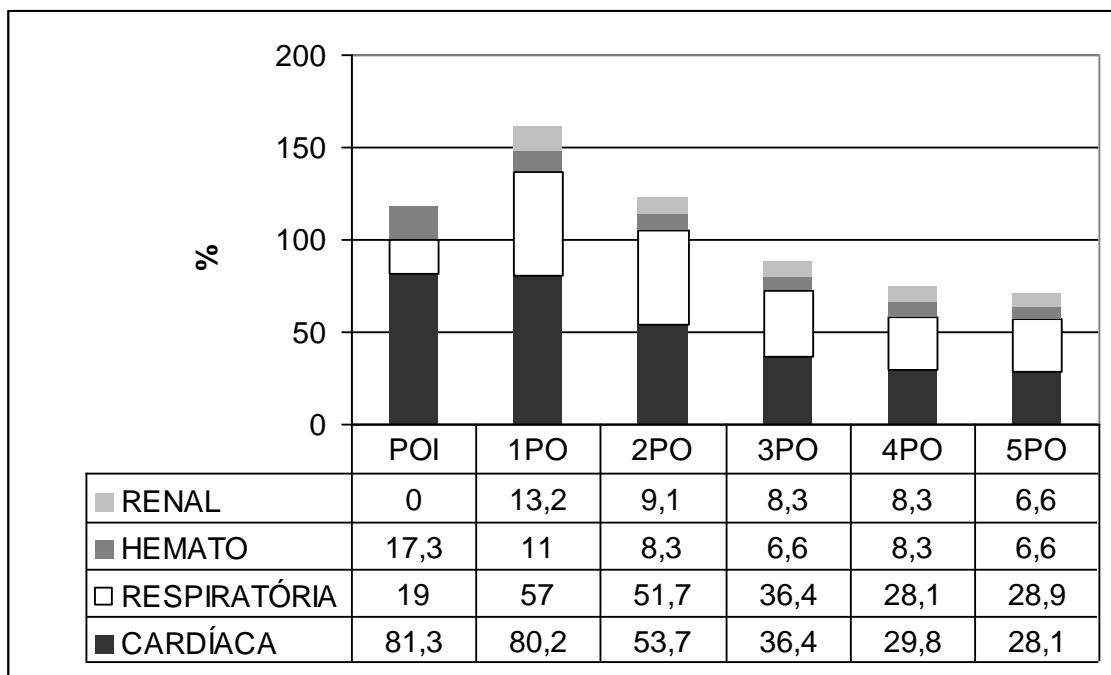


Figura 4. Disfunção de múltiplos (%) no pós-operatório de cirurgia cardíaca em crianças

Tabela 1. Tipo de defeito e procedimento

	n	%
Comunicação interventricular	26	21,5
Comunicação interatrial	17	14,0
Tetralogia de Fallot	17	14,0
Defeito do septo atrioventricular	15	12,4
Transposição de grandes vasos (cirurgia de Jatene)	13	10,7
Fisiologia univentricular (anastomose cavopulmonar total)	9	7,4
Doença valvar (plastia ou troca)	7	5,8
Drenagem venosa anômala pulmonar total	4	3,3
Estenose subaórtica	4	3,3
Drenagem venosa anômala pulmonar parcial	3	2,5
Hipoplasia de ventrículo esquerdo (Híbrido estágio II)	1	0,8
Hipoplasia de ventrículo esquerdo (Norwood)	1	0,8
Aneurisma de ventrículo direito	1	0,8
Aortoplastia	1	0,8
DSAV+ TOF	1	0,8
Anel vascular	1	,08
Total	121	100

DSAV= Defeito do septo atrioventricular; TOF=Tetralogia de Fallot.

Tabela 2. Características das crianças com diagnóstico de sepse no pós-operatório de cirurgia cardíaca com extracorpórea

Desfecho	idade	Cirurgia	DPO	Crítérios de SIRS	Sítio	Agente
Óbito	21d	Jatene + aortoplastia	1	Hipotermia	sangue	<i>Stafilococcus aureus</i>
Óbito	4a	ventriculoseptoplastia	1	Febre+aumento leucócitos totais + aumento de neutrófilos imaturos	presumida	-
Alta	6m	Correção de canal atrioventricular	1	Febre+aumento leucócitos totais + aumento de neutrófilos imaturos	presumida	-
Alta	6a	Atriosseptoplastia	2	Febre + aumento de neutrófilos imaturos	PAV	-
Óbito	1a5m	Ressecção de anel subaortico	2	Febre+aumento leucócitos totais + aumento de neutrófilos imaturos	PAV	-
Alta	2m	Correção de DVAPT	2	Hipotermia+aumento leucócitos + aumento de neutrófilos imaturos	sangue	<i>Stafilococcus coagulase negativo</i>
Alta	4m	Correção de canal atrioventricular	2	Hipotermia+ aumento leucócitos totais	PAV	-
Alta	4m	Correção de canal atrioventricular	2	Febre+ aumento leucócitos totais	PAV	-
Alta	7m	Correção de canal atrioventricular	2	Hipotermia+ aumento leucócitos totais	presumida	-
Alta	10m	Correção de canal atrioventricular	2	Febre	presumida	-
Alta	4m	Correção total de TOF	2	Hipotermia+ aumento leucócitos totais	sangue	<i>Citrobacter freudi</i>
Alta	7m	Correção total de TOF	2	Hipotermia	PAV	-
Alta	5ª	Anastomose cavopulmonar total	2	Febre	PAV	-
Alta	1ª2m	Ventriculoseptoplastia	2	Aumento de neutrófilos imaturos	presumida	-
Alta	8m	Colocação de protese mitral	3	Hipotermia	PAV	-
Alta	8m	Anel vascular	3	Febre	PAV	<i>Influenza A</i>
Óbito	2d	Aortoplastia	3	Febre+Hipotermia	presumida	-
Alta	10a	Rastelli	4	Hipotermia+aumento leucócitos totais + aumento de neutrófilos imaturos	PAV	-
Alta	13d	Jatene	4	Hipotermia	sangue	<i>Stafilococcus aureus</i>
Alta	8m	Correção total de TOF	5	Febre+ aumento leucócitos totais	presumida	-
Alta	1ª4m	Correção de canal atrioventricular + TOF	5	Febre	sangue	<i>Stafilococcus coagulase negativo</i>
Alta	5m	ventriculoseptoplastia	5	Hipotermia	PAV	-
Alta	7m	Correção de canal atrioventricular	5	Hipotermia+ aumento leucócitos totais	PAV	-

Alta	3m	Correção de canal atrioventricular	5	Febre + aumento de neutrófilos imaturos	presumida	-
Alta	3d	Jatene	5	Hipotermia+ aumento leucócitos totais	presumida	-
Alta	1º9m	Ventriculoseptoplastia POT TOF	6	Hipotermia	PAV	-
Alta	2º3m	Atriosseptoplastia + plastia valvula AV	6	Hipotermia	PAV	-
Alta	2ª	Anstomose cavopulmonar	6	Hipotermia	presumida	-
Alta	5d	Jatene	6	Hipotermia	PAV	-
Alta	1º2m	Ventriculoseptoplastia	7	Hipotermia	PAV	-
Alta	20d	Jatene + ventriculoseptoplastia	7	Hipotermia	PAV	<i>Acinetobacter sp</i>
Óbito	2m	Shunt central	7	Hipotermia	PAV	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Óbito	10º8m	Colocação de prótese aortica	8	Hipotermia	sangue	<i>Enterobacter cloacae</i>

a= anos; m=meses; d=dias; DVAPT= drenagem anômala pulmonar total; TOF= tetralogia de Fallot; POT= pós-operatório tardio; DPO=dias de pós-operatório; SIRS= síndrome da resposta inflamatória sistêmica; PAV= pneumonia associada a ventilação (para critérios vide métodos).

Tabela 3. SIRS e seus parâmetros no pós-operatório de cirurgia cardíaca em crianças

	POI	1PO	2PO	3PO	4PO	5PO
SIRS %	50,8	32,2	39,7	19,8	17,4	13,2
TAX <35	87,5	30,8	37,3	54,2	66,7	81,3
TAX >38	12,5	20,5	35,4	29,2	19	12,5
FC	37,5	33,3	35,4	25	38,1	37,5
FR	87,5	79,5	81,3	91,7	85,7	81,3
LEUCOCITOSE	-	76,5	43,8	25	28,6	25
BASTÕES > 10%	-	38,5	29,2	8,3	19,0	18,8
DMO %	22,3	53,8	41,3	29,8	24,8	24,8
sem SIRS e sem DMO %	38,0	31,1	38,8	56,2	62,0	69,4
SEPSE	0	2,5	11,6	3,3	0,8	4,1

SIRS= síndrome da resposta inflamatória sistêmica; tax=temperatura axilar; FC=frequencia cardíaca; FR=frequencia respiratória; leucitose (vide métodos); DMO=disfunção de múltiplos órgãos.

Tabela 4. Análise univariada: fatores de risco para mortalidade

Fator	PO	OR	IC 95	p
Sepse	1	31,71	2,5-393	0,014
	2	0,95	0,11-8,2	0,96
	3	4,54	0,42-48,8	0,17
	4	0,92	0,88-0,97	0,77
	5	0,92	0,88-0,97	0,51
SIRS	1	2,83	0,71-11,2	0,15
	2	1,2	0,31-4,85	0,76
	3	2,16	0,51-9,3	0,29
	4	2,61	0,59-11,91	0,18
	5	3,8	0,85-17,9	0,064
SBD	1	1,1	1,05-1,28	0,079
	2	3,5	0,39-31,09	0,23
	3	1,1	0,96-1,25	0,53
	4	2,18	0,19-24,2	0,51
	5	9,1	2,1-40,2	0,014
D. renal.	1	0,8	0,057-11,3	0,87
	2	-		
	3	14,1	2,9-66,6	0,03
	4	-		
	5	-		
D. Cardíaca.	1	1,10	1,03-1,17	0,23
	2	1,14	1,04-1,25	0,14
	3	1,18	1,04-1,35	0,54
	4	1,24	1,06-1,46	0,49
	5	6,00	1,4-25,6	0,016
D. Respiratória.	1	1,13	1,04-1,23	0,07
	2	1,13	1,03-1,23	0,17
	3	1,19	1,04-1,35	0,33
	4	1,21	1,03-1,42	0,38
	5	6,00	1,4-25,6	0,016

SIRS= síndrome da resposta inflamatória sistêmica; SBD=síndrome do baixo débito; D= disfunção; PO=dia de pós-operatório.

Tabela 5. Comparação entre sobreviventes e não sobreviventes

	Não Sobreviventes (n=9)	Sobreviventes(n=112)	p
	Média ±DP	Média ±DP	
Tempo de UTI [dias]	6,00 ± 4,4	6,06 ± 6,89	0,48#
Idade [meses]	23,57 ± 43,10	31,23 ± 39,09	0,57#
Peso [Kg]	10,56 ± 14,68	10,9 ± 9,14	0,91#
Tempo de CEC [min]	70,00 ± 66,62	66,86 ± 37,7	0,82#
Tempo de Clamp [min]	53,33 ± 46,97	36,17 ± 31,12	0,13#
T CEC [°C]	32,00 ± 2,39	31,5 ± 2,2	0,54*
Tempo de hipotensão [h]	85,22 ± 38,25	62,14 ± 38,13	0,043*
Tempo de drogas [h]	98,89 ± 34,19	53,77 ± 43,28	0,03*
Tempo de VM [h]	87,28 ± 44,20	42,12 ± 48,19	0,016#

UTI= unidade de tratamento intensivo; Kg=quilogramas; CEC=tempo de circulação extracorpórea; min=minutos; Clamp= tempo de clampamento aórtico; TCEC= temperatura mínima durante a CEC; h=horas; VM=ventilação mecânica; DP=desvio-padrão * Student T test; # Mann Whitney test.

Tabela 6. Sensibilidade (S) e Especificidade (E) para sepse

	Ponto de corte	S	E	AUC*
Glicose 6h [mg/dL]	≤ 100	33 %	91,4%	0,62
ScvO2 POI[%]	≤ 60	30%	88,6 %	0,63
Troponina I 6h [ng/ml]	≥ 5,2	28 %	90,0%	0,64
Bastonados POI [%]	≥ 13,5	28%	88,6%	0,65

6h=sexta hora de pós-operatório; ScvO2= saturação venosa central de oxigênio; POI=pós-operatório imediato; AUC=área sob a curva * < 0,05.

Tabela 7. Sensibilidade (S) e Especificidade (E) para DMO

	Ponto de corte	S	E	AUC*
ScvO2 1PO [%]	≤ 65	31,8%	88,5%	0,64
ScvO2 6h [%]	≤ 73	56,8%	96,2%	0,84
Troponina I POI [ng/ml]	≥ 5,5	18,0%	89,5%	0,66
Troponina I 6h [ng/ml]	≥ 4,5	23,7%	89,5%	0,66
PCR 6h [mg/dL]	≥ 21,5	11,9%	92,1%	0,63

DMO= disfunção de múltiplos órgãos; ScvO2= saturação venosa central de oxigênio; 1PO= primeiro dia de pós-operatório; 6h=sexta hora de pós-operatório; POI=pós-operatório imediato; PCR=proteína C reativa; AUC=área sob a curva *p < 0,05.

Tabela 8. Sensibilidade (S) e Especificidade (E) para mortalidade

	Ponto de corte	S	E	AUC *
Lactato 1PO [mmol/L]	≥ 2,95	75 %	91,4%	0,89
Lactato 2PO [mmol/L]	≥ 2,0	75%	88,6%	0,83
Excesso de base 1PO [-]	≥ 8,3	75%	91,4%	0,92
Contagem de leucócitos 1PO [n]	≥ 17700	75%	82,9%	0,82
Bastonados 1PO[%]	≥ 8,5	75%	60%	0,73

1PO= primeiro dia de pós-operatório; 2PO= segundo dia de pós-operatório; AUC=área sob a curva *p < 0,05.

7 ARTIGO 1 EM INGLÊS

Fever and leucocytosis are most frequently related to systemic inflammatory response syndrome (SIRS) than to sepsis during the first days after open heart surgery with circulatory bypass in children*

Abstract

Main objective: To study the systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) and its relationship with inflammatory markers.

Secondary objectives:

- 1) To assess the prevalence of Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), sepsis and multiple organ dysfunction syndrome (MODS);
- 2) to evaluate the relationship of systemic response syndrome (SIRS), sepsis and multiple organ dysfunction with certain biomarkers,
- 3) to evaluate the relationship of these biomarkers with mortality after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB): Design: retrospective cohort; Setting: cardiac pediatric intensive care unit.

Measurements: venous oxygen saturation (SvcO₂), arterial lactate, glucose, troponin, total leukocyte count and C reactive protein, presence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) were evaluated in the first 5 post-operative days.

*Artigo submetido à Pediatric Critical Care, 2012.

Main results: The retrospective cohort included 121 patients with a median age of 9 months [IQR: 4-75], median weight of 7Kg [IQR: 4.3-14.7], median CPB time of 56 minutes [IQR:43-81], median clamping time of 27 minutes [IQR: 15.28-51.75]. The median ICU stay was 4 days [IQR:2-8]. Septal defects were the most frequent, reaching 48% (58), followed by Tetralogy of Fallot. Mortality and sepsis rate was 7.4% (9) and 27.7% (33) respectively. SIRS was present in 50.8% (61) and MODS in 22.3% (27) at the ICU arrival. The presence of non-infectious SIRS and of non-sepsis-related MODS were also more frequent throughout the postoperative days. Mortality risk was assessed, and sepsis in the first postoperative day had the highest odds ratio (OR) = 31.71 [CI95: 6 to 393.8], followed by renal dysfunction on the third day, OR = 14.1 [CI95: 2.9 to 66.6]. The 6hPO glucose with OR = 2.4 [CI95: 1.03 to 5.7], the SvcO₂ POD1 with OR = 12.2 [CI95: 2.6 to 55.7] and POD1 lactate with OR = 24.1 [CI95: 4-112] showed better discriminative power for sepsis, MODS and mortality respectively.

Conclusions: During the first week post-cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children the presence of fever / hypothermia and leukocytosis is more often related to non-infectious SIRS than sepsis. There is an association of mortality with sepsis, low output syndrome and cardiac dysfunction, and later renal and respiratory dysfunction in this group.

Keywords: Systemic inflammatory response syndrome. SIRS. Sepsis. Multiple organ dysfunction. C-reactive protein. Cardiac surgery. Children.

Introduction

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) is commonly found in critically ill patients¹ and is defined by alterations in three fundamental physiological variables and one laboratory variable.² The usefulness of the clinical diagnosis of SIRS is debatable.^{3,4} It aims to characterize the inflammatory response that several critical patients experience due to a variety of stimuli such as trauma, surgery, infection, reaction to transfusion, burns and pancreatitis. Critically ill children may suffer from an array of clinical syndromes ranging from SIRS to septic shock with multiple organ failure.

SIRS, sepsis, and septic shock all share features related to the activation of natural immunity and inflammation.^{5,6} Although the diagnosis of sepsis is dependent on the diagnosis of SIRS, the vast majority of critically ill patients diagnosed with SIRS do not actually have an infection⁷; patients present with similar clinical symptoms, yet these are caused by differing etiologies.

Cardiac surgery in children often requires the use of cardiopulmonary bypass (CPB). It is well documented that CPB is an inflammatory stimulus that generates an inflammatory response throughout the body causing endothelial injury, *up-regulation* of adhesion molecules, neutrophil activation and initiation of the coagulation cascade.^{8,9} Levels of pro-inflammatory cytokines correlate with duration of CPB, myocardial ischemia and multiple organ dysfunction.¹⁰ TNF- α causes the same clinical symptoms as those caused by the staphylococcal exotoxin or the endotoxin of gram negative bacteria.¹¹ IL-6 is responsible for coordinating the acute phase response and IL-8 induces chemotaxis and activates neutrophils in the lungs after CPB.¹⁰ IL-10 plays a protective role by suppressing the production of pro-inflammatory cytokines.¹¹

There are few recent studies on the prevalence of SIRS in clinical and surgical pediatric ICUs. It is known that the type of referral to which the ICU is oriented interferes in

the rates of SIRS at admission. The prevalence of non-infectious SIRS in predominantly surgical or trauma units is higher at admission, unlike the prevalence found in clinical ICUs, where the etiology is infectious.^{12,15} A recent study carried out at a pediatric ICU in a tertiary university found a 68% prevalence of SIRS upon admission, being that 2/3 of the cases were infectious SIRS (sepsis, severe sepsis or septic shock) and 1/3 of them were non-infectious.¹⁶ In addition, the use of a panel of biomarkers could assist in the precision of the diagnosis of sepsis.

The objective of our study was to assess the prevalence of SIRS, sepsis and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and their relationship with mortality following heart surgery with cardiopulmonary bypass in children.

Methods

This retrospective cohort analyzed pediatric patients who were consecutively admitted into Hospital da Criança Santo Antônio de Porto Alegre between August, 2008 and July, 2009. The cohort included all patients, 0-18 years of age, who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) with moderate hypothermia. All patients received a dose of between 1mg and 10mg of dexamethasone per Kg 1 hour prior to the administration of anesthesia, modified ultrafiltration in the perfusion line and 40mg of prophylactic cefazolin per Kg for 48h.

Data was gathered from their medical records regarding the (a) perioperative period; (b) intraoperative period: type of surgery, CPB time and aortic clamping; and (c) post-operative period: metabolic profile and routine laboratory tests (venous oxygen saturation, arterial lactate, glucose, troponin, and liver and kidney function), presence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and multiple organ dysfunction syndrome

(MODS) in the first 5 post-operative days, duration of mechanical ventilation (need for PIP / PEEP, PEEP > 5), and subsequent outcome. The criteria for SIRS, MODS and sepsis were based on Goldstein, et al.¹.

The variables of interest were collected by the author preoperatively, intraoperatively and postoperatively for up to 28 days. So as to diagnose SIRS, nursing records were checked upon the patient's arrival at the ICU, in the third hour, the sixth hour and every 24 hours thereafter until the fifth day in order to analyze heart rate, respiratory rate, temperature, and mean blood pressure. MODS was documented every 24 hours from the moment the patients arrived in the intensive care unit (see attachment). Laboratory tests and culture results were checked directly at the laboratory in the first 7 days of hospitalization.

Statistics

All pediatric patients who were admitted in that period were included in this study, yet sample size was not calculated. Sample characteristics were described as means and percentages. The chi-square test was used for the univariate analysis of risk factors associated with the studied outcomes (sepsis, MODS and mortality) and the odds ratio was used as a measure of association. The Student's t-test and the Mann-Whitney test were used to compare means between survivors and non-survivors, with a significance level of < 0.05. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the discriminative power of all biomarkers (glucose, serum lactate, base excess, troponin I, total leukocyte count, percentage of bastonades and C-reactive protein), and was deemed significant when an area was over the 0.5 curve. After choosing the cutoff point with the highest sensitivity and specificity, a univariate analysis was also performed for each outcome.

Ethical considerations

This was an observational study without intervention and the authors undertook to maintain the confidentiality of all information collected. The study was approved by the Ethics and Research Committee of the Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre.

Results

The study included 121 patients with a median age of 9 months, median weight of 7Kg, CPB time of 56 minutes, 27 minute clamping and median temperature of 32°C during CPB. The median ICU stay was 4 days. Septal defects (interventricular communication - VSD, interatrial communication - ASD, atrioventricular septal defect - AVSD) were the most frequent, reaching 48% (58), followed by tetralogy of Fallot (TOF) (Table 1). Mortality rate was 7.4% (9) and incidence of sepsis was 27.7% (33). The septic patients presented most frequently hypothermia than fever. On second postoperative day was the higher incidence of sepsis. The most common infection site in this group was pulmonary followed by bloodstream infection. (Table 2). Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) was present in 50.8% (61) of the cases upon arrival at the ICU, and hypothermia was found in 59 patients (48.8%) while hyperthermia was detected in only 2 cases (1.7%). Hypothermia was more frequent in the first 12 hours, hyperthermia was more frequent in the subsequent 12 hours (24h) (19.4% vs. 12.3 %), and then, after 48 hours until the fifth day, hypothermia became more frequent again (20% vs. 10%); see figure 1. The other parameters involved in the diagnosis were respiratory rate, heart rate, leukocytosis and hyperthermia, in this order. Table 3.

The prevalence of multiple organ dysfunction (MODS) upon arrival was 22.3% (27), and remained higher than that of SIRS on all postoperative days (Figure 3). The presence of

non-infectious SIRS and of non-sepsis-related MODS were also more frequent throughout the postoperative days. The presence of leukocytosis, fever and hypothermia were also mostly unrelated to infection. (Figure 2 and 3).

MODS in the postoperative period of cardiac surgery with CPB in children

Cardiac dysfunction

Cardiac dysfunction was the most common condition upon arrival in the ICU, accounting for 81.3% (99/121) of all patients, and only 16.5% (20) were not taking vasoactive drugs when they reached the ICU. As to the criteria for heart failure, all patients were hypotensive even though they were taking vasoactive drugs and had received volume expansion. In addition, 52.3% (52/99) had base excess < -5 and 12.1% (12/99) had lactate over 4 mmol/dl. Between the first and fifth days, cardiac dysfunction remained the most prevalent, at 80.2% (97), 53.7 (65), 36.4% (44), 29.8% (36) and 28.1% (34), respectively. (Figure 4) Moreover, between 28.1% and 40.1% of the patients who suffered from this dysfunction also had base excess < -5 and between 5.5% and 32.3% had lactate > 4 mmol/dl throughout the entire postoperative period.

Respiratory dysfunction

Respiratory dysfunction was always the second most frequent finding throughout the post-operative period, already being present in 23 patients (19.0%) upon arrival in the ICU. Only 2 patients were extubated. In relation to the criteria for respiratory failure, 95.6% (22/23) had $paO_2/FIO_2 < 300$, and 8.6% (2/23) also had $paCO_2 > 65$. Cyanotic patients (7) who had $paO_2/FIO_2 < 300$ were not included. On the first day, respiratory dysfunction was present in

57% (69) of the cases, on the second day it was 51.7% (62), on the third it was down to 36.4% (44), on the fourth day it was at 28.1% (34) and on the fifth day it was 28.9% (35). (Figure 4) From the first to the fifth post-operative day $\text{paO}_2/\text{FIO}_2 < 300$ was present in 24.6% to 47.2% of patients with this dysfunction, and up to 4.5% had $\text{paCO}_2 > 65$.

Renal Dysfunction

On the first post-operative day, 13.2% (16) of patients had renal dysfunction, out of which 37.5% (6/16) required peritoneal dialysis and 62.5% (10/16) had a twofold increase in baseline creatinine, which remained between 6 and 9% over the post-operative days. (Figure 4).

Hematologic Dysfunction

Hematologic dysfunction was present in 17% (21), of which 51.3% were $\text{INR} > 2$ (11/21), 47.6% (10/21) had platelets below 80,000 and only 9.5% (2/21) had alterations in both parameters. Between the first and the fifth PO day, this dysfunction ranged from 6.6 to 11%. Figure 4.

The association between these dysfunctions and risk of mortality was assessed throughout the post-operative days and it was found that the presence of sepsis in the first postoperative day had the highest odds ratio (OR) = 31.71 (2.6 to 393.8), followed by renal dysfunction on the third day, OR = 14.1 (2.9 to 66.6); ventricular uni correction, OR = 14.2 (2.9 to 66.66); MODS on the third day, OR = 10.0 (1.9 to 50.9); presence of low cardiac output syndrome (LCOS) on the fifth day, OR = 9.1 (2.1 to 40.2); and cardiac and respiratory dysfunction on the fifth day, OR = 6 (1.4 to 25.6). On the other hand, the absence of SIRS in

the immediate postoperative period was protective, with OR = 0.92 (0.87 to 0.97). See Table 4. Furthermore, the mean time of cardiac support was higher in non-survivors (98.8 vs. 53.7 hours) than it was in survivors ($p < 0.05$), as was respiratory support (42.2 h vs. 87 hours) and time of hypotension (85.2 h vs. 62.2 hours). Table 5. All biomarkers were assessed to find which ones showed better discriminative power in predicting the development of the following outcomes over the postoperative days: sepsis, MODS and mortality. **For sepsis**, the higher associations were 6hPO glucose (OR = 2.4 [1.03 to 5.7]); POI and POD3, ScvO₂ (OR = 2.4 (1.09 to 5.8)) and (OR = 6.25 [2.2-29.8]); 6hPO troponin I (OR = 2.8 [1.1 to 6.8]) and bastonades POD1 (OR = 6.5 [1.4 to 29.6]). See also Table 6 for cutoff values. **For MODS**, the best associations were 6hPO and SvcO₂ POD1 (OR = 12.2 [2.6 to 55.7]) (OD = 2.87 [1.1 to 7.4]) and POI/6hPO/POD1, troponin-I (OR = 3.2 [1.6 to 8.0]); POI/6hPOCRP (OR = 3.7 [1.3 to 10.8]). See Table 7. **For mortality**, the best associations were PO1d and PO2d lactate (OR = 24.1 [IC 4-112]) and (OR = 9.7 [CI 1.2 to 85.7]); PO1d EB (OR = 30.6 [CI 2.6 to 351]); PO1d total leukocytes (OR = 5.8 (1.2 to 29.8]) See also Table 8.

Discussion

After this retrospective cohort of children after open heart surgery with circulatory bypass we can conclude that 1) fever and leucocytosis are most frequently related to systemic inflammatory response syndrome (SIRS) than to sepsis during the first days after open heart surgery with circulatory bypass in children; 2) There is an association between mortality and sepsis, low cardiac output syndrome, and late cardiac, renal and respiratory dysfunction; 3) the biomarkers studies were not capable to well discriminate septic children in this cohort.

The use of diagnostic criteria for post-CPB SIRS still lacks a consensus. The frequency of SIRS using the existing criteria varied between 22 and 27.5% in prior studies,

and our study found the highest incidence.^{8,17} These differences might initially derive from variations in the criteria used, as well as differences in the conduction of CPB, such as the use of corticosteroids and modified ultrafiltration.

A recent study¹⁸ found a 21.9% prevalence of SIRS. Temperature change rate was lower in that group, fever being reported to be at 12.9%, unlike our population where hypothermia was much more frequent. Respiratory dysfunction occurred in 22.8% of the cases versus 19% in our sample. Furthermore, renal dysfunction was also less frequent in our group (13.2% versus 22.8%). On the other hand, that study detected cardiac dysfunction in 15.8% of the cases whereas our study found 81.3%. SIRS criteria are very sensitive and unspecific.

Kirklin, et al.⁸ found recurrent organ failure to be associated with a 22% overall mortality rate. In our study, only the presence of heart and respiratory failure on the fifth postoperative day was found to be associated with increased mortality. This could imply that there is a proportion of "physiological" failures which are expected in this period and which soon restore to normalcy. Our study corroborates this hypothesis in that there was a reduction in the number of patients with MODS by the fifth day. Also, in that study⁸, patients with SIRS had a more prolonged hospitalization period.

Our study found that the absence of SIRS was a protective factor against mortality. We can discuss some explanations that may be due to increased ventilation time, the need for more interventions, and a higher risk of infection.

The mortality rate in our sample was 7.9%, which is slightly higher than the rates reported in recent studies, which found mortality to be between 3.7% and 4.3%.¹⁹⁻²¹ The complexity of procedures is the current basis for mortality risk stratification using two methods: RACHIS-1 and Aristotle^{22,23}, which was not determined in this population and may influence the differences found. There were other factors associated with increased risk that

were not assessed, such as prematurity, low birth weight, associated anomalies, re-interventions, residual defects and complications.^{22,26}

According to Goldstein, et al.², the discussion of the validity of MODS criteria for patients in the postoperative period of cardiac surgery has become necessary. Respiratory dysfunction is done retrospectively, which begs the question: from what postoperative hour is it deemed that the removal of ventilation is desirable and that it is no longer due to an expected post-operative recovery? The criterion of cardiac dysfunction may also be questioned when applied to these patients given that within this criterion lies the need to perform 40 ml/Kg expansion for cardiac dysfunction to be characterized, which is a relatively rare situation when it comes to patients with simple defects like those in our sample. Renal and hematological disorders are rare in this group. One study²⁷ recently assessed the risk of renal dysfunction in children in the postoperative period of cardiac surgery and found a prevalence of 5.8% using the RIFLE criteria, yet this criteria takes into account increased creatinine as well as the presence of oliguria. They also found that CPB was the only independent factor for the development of renal dysfunction.

In our sample, serum dosages of troponin I showed a relation to sepsis and MODS, with levels ≥ 5 ng/mL in the POI, after 6 hours and 1PO. Froese et al.²⁸ found that a level > 13 ng/ml has 78% sensitivity and 72% specificity in predicting low output syndrome (LOS) after cardiac surgery in children. Also correlated are an increased length of time before the use of inotropic agents is suspended, the maximum dose of inotropic agents, ventilation time and length of hospitalization. Carmona, et al.²⁹ and Bottio, et al.³⁰ found similar results concerning troponin I and cardiac dysfunction. These factors were not evaluated in our group. The presence or absence of low output syndrome on the fifth post-operative day was associated with increased risk of mortality (OR = 9.1) predicting a relationship with lack of cardiac compensation, which probably explains why the dosage of Troponin is associated with sepsis

and MODS, as it is related to LOS. Further studies evaluating the relationship between Troponin and contractile function deficit and the presence of residual defects may assist in this understanding of increased risk.

There is an association between elevated levels of glucose and morbidity in the post-operative period of cardiac surgery.^{31,33} Its toxicity in adults has been well established and includes a pro-inflammatory effect, as well as neuronal, endothelial and mitochondrial dysfunctions.^{34,36} However, in our study, an association was found between levels < 100 mg/dl in 6 hours and sepsis. Other factors that may have influenced this finding, such as prematurity, age, complexity of procedure, presence of complications, were not assessed.

In our group there was no association between hyperglycemia and unfavorable outcomes.³⁹

Central venous oxygen saturation and serum lactate levels are different indices of adequacy of oxygen delivery. There is an association between elevated levels of lactate and worse prognosis. A study in our unit found that lactate is a prognostic marker in infants after Jatene's surgery⁴. The present study also found an association between venous saturation and lactate levels and mortality and MODS, respectively. Lactate levels on day 1 PO ≥ 2.5 mmol/L present 75% sensitivity and 91.4% specificity and the levels on day 2 PO ≥ 2 mmol/L have 75% sensitivity and 88.6% specificity. Ranucci, et al.⁴¹ found that peak lactate was increased when the level of venous saturation was $< 68\%$. Both were associated with morbidity and mortality. A central venous saturation $< 68\%$ associated with a peak lactate > 3 mmol/L has an 89% sensitivity and specificity in predicting morbidity. In our study, we found that central venous saturation $< 60\%$ in immediate PO has 30% sensitivity and 88.6% specificity in predicting sepsis, and in the sixth hour a value $\leq 73\%$ presents 56.8% sensitivity and 96.2% specificity. On day 1PO, levels $\leq 65\%$ have 31.8% sensitivity and 88.5% specificity in predicting MODS.

The original findings of our study relate to the daily assessment of the criteria for SIRS, sepsis and MODS in a population of cardiac PO. The understanding of the inflammatory response that takes place after CPB through serum cytokines has been widely studied, however, these studies have brought little clinical change. In a simple way, our study described what is already known in clinical practice, but is not discussed enough in the literature; that the fever/hypothermia and leukocytosis often found in patients in the post-operative period of cardiac surgery is much more often due to SIRS than infection. Our study found that the probability of infection was below 8% on almost every post-operative day except on the second and fifth PO day. The latter is more likely due to sepsis, since the inflammatory effects of CPB do not last long, yet prospective and controlled studies should offer better answers as to the high prevalence of suspected infection found in our group.

1. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest*. Apr 1996;109(4):1033-1037.
2. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. Jan 2005;6(1):2-8.
3. Baue AE. MOF, MODS, and SIRS: what is in a name or an acronym? *Shock (Augusta, Ga)*. Nov 2006;26(5):438-449.
4. Baue AE. A debate on the subject "Are SIRS and MODS important entities in the clinical evaluation of patients?" The con position. *Shock (Augusta, Ga)*. Dec 2000;14(6):590-593.
5. Abraham E. Why immunomodulatory therapies have not worked in sepsis. *Intensive care medicine*. Jun 1999;25(6):556-566.
6. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *The New England journal of medicine*. Jan 9 2003;348(2):138-150.
7. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, Le Gall JR, Reinhart K, Ranieri VM, Gerlach H, Fielden J, Groba CB, Payen D. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive care medicine*. Mar 2006;32(3):421-427.
8. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. Dec 1983;86(6):845-857.
9. Lefer AM, Campbell B, Scalia R, Lefer DJ. Synergism between platelets and neutrophils in provoking cardiac dysfunction after ischemia and reperfusion: role of selectins. *Circulation*. Sep 29 1998;98(13):1322-1328.
10. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*. Sep 1997;112(3):676-692.
11. Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*. Feb 1993;55(2):552-559.
12. Saez-Llorens X, Vargas S, Guerra F, Coronado L. Application of new sepsis definitions to evaluate outcome of pediatric patients with severe systemic infections. *The Pediatric infectious disease journal*. Jul 1995;14(7):557-561.
13. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Regnier B. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and

septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *Jama*. Sep 27 1995;274(12):968-974.

14. Bone RC. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *Jama*. Dec 23-30 1992;268(24):3452-3455.
15. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *Jama*. Jan 11 1995;273(2):117-123.
16. Carvalho PR, Feldens L, Seitz EE, Rocha TS, Soledade MA, Trotta EA. [Prevalence of systemic inflammatory syndromes at a tertiary pediatric intensive care unit]. *Jornal de pediatria*. Mar-Apr 2005;81(2):143-148.
17. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, Faymonville ML, Messmer BJ, Buro-Rathsmann K, von Bernuth G. Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. Relation to postoperative multiple system organ failure. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. Dec 1993;106(6):978-987.
18. Soares LC, Ribas D, Spring R, Silva JM, Miyague NI. [Clinical profile of systemic inflammatory response after pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. Jan;94(1):127-133.
19. Welke KF, Karamlou T, Ungerleider RM, Diggs BS. Mortality rate is not a valid indicator of quality differences between pediatric cardiac surgical programs. *The Annals of thoracic surgery*. Jan;89(1):139-144; discussion 145-136.
20. O'Brien SM, Clarke DR, Jacobs JP, Jacobs ML, Lacour-Gayet FG, Pizarro C, Welke KF, Maruszewski B, Tobota Z, Miller WJ, Hamilton L, Peterson ED, Mavroudis C, Edwards FH. An empirically based tool for analyzing mortality associated with congenital heart surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. Nov 2009;138(5):1139-1153.
21. Welke KF, O'Brien SM, Peterson ED, Ungerleider RM, Jacobs ML, Jacobs JP. The complex relationship between pediatric cardiac surgical case volumes and mortality rates in a national clinical database. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. May 2009;137(5):1133-1140.
22. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. Jan 2002;123(1):110-118.
23. Lacour-Gayet F, Clarke D, Jacobs J, Comas J, Daebritz S, Daenen W, Gaynor W, Hamilton L, Jacobs M, Maruszewski B, Pozzi M, Spray T, Stellin G, Tchervenkov C, Mavroudis C. The Aristotle score: a complexity-adjusted method to evaluate surgical results. *Eur J Cardiothorac Surg*. Jun 2004;25(6):911-924.

24. Dorfman AT, Marino BS, Wernovsky G, Tabbutt S, Ravishankar C, Godinez RI, Priestley M, Dodds KM, Rychik J, Gruber PJ, Gaynor JW, Levy RJ, Nicolson SC, Montenegro LM, Spray TL, Dominguez TE. Critical heart disease in the neonate: presentation and outcome at a tertiary care center. *Pediatr Crit Care Med*. Mar 2008;9(2):193-202.
25. Benavidez OJ, Gauvreau K, Del Nido P, Bacha E, Jenkins KJ. Complications and risk factors for mortality during congenital heart surgery admissions. *The Annals of thoracic surgery*. Jul 2007;84(1):147-155.
26. Ma M, Gauvreau K, Allan CK, Mayer JE, Jr., Jenkins KJ. Causes of death after congenital heart surgery. *The Annals of thoracic surgery*. Apr 2007;83(4):1438-1445.
27. Manrique A, Jooste EH, Kuch BA, Lichtenstein SE, Morell V, Munoz R, Ellis D, Davis PJ. The association of renal dysfunction and the use of aprotinin in patients undergoing congenital cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and analgesia*. Jul 2009;109(1):45-52.
28. Froese NR, Sett SS, Mock T, Krahn GE. Does troponin-I measurement predict low cardiac output syndrome following cardiac surgery in children? *Crit Care Resusc*. Jun 2009;11(2):116-121.
29. Carmona F, Manso PH, Vicente WV, Castro M, Carlotti AP. Risk stratification in neonates and infants submitted to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a multimarker approach combining inflammatory mediators, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and troponin I. *Cytokine*. Jun 2008;42(3):317-324.
30. Bottio T, Vida V, Padalino M, Gerosa G, Stellin G. Early and long-term prognostic value of Troponin-I after cardiac surgery in newborns and children. *Eur J Cardiothorac Surg*. Aug 2006;30(2):250-255.
31. Alves RL, Cerqueira MP, Kraychete NC, Campos GO, Martins Mde J, Modolo NS. Perioperative blood glucose level and postoperative complications in pediatric cardiac surgery. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. Nov;97(5):372-379.
32. Polito A, Thiagarajan RR, Laussen PC, Gauvreau K, Agus MS, Scheurer MA, Pigula FA, Costello JM. Association between intraoperative and early postoperative glucose levels and adverse outcomes after complex congenital heart surgery. *Circulation*. Nov 25 2008;118(22):2235-2242.
33. Yates AR, Dyke PC, 2nd, Taeed R, Hoffman TM, Hayes J, Feltes TF, Cua CL. Hyperglycemia is a marker for poor outcome in the postoperative pediatric cardiac patient. *Pediatr Crit Care Med*. Jul 2006;7(4):351-355.
34. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology*. Apr 26 2005;64(8):1348-1353.

35. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, Wouters PJ, De Wolf-Peeters C, Van den Berghe G. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet*. Jan 1-7 2005;365(9453):53-59.
36. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, Vander Perre S, Wouters PJ, Skogstrand K, Hansen TK, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *The Journal of clinical investigation*. Aug 2005;115(8):2277-2286.
37. Moga MA, Manlhiot C, Marwali EM, McCrindle BW, Van Arsdell GS, Schwartz SM. Hyperglycemia after pediatric cardiac surgery: impact of age and residual lesions. *Critical care medicine*. Feb;39(2):266-272.
38. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, Wouters PJ, Vanhorebeek I, van den Heuvel I, Mesotten D, Casaer MP, Meyfroidt G, Ingels C, Muller J, Van Cromphaut S, Schetz M, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet*. Feb 14 2009;373(9663):547-556.
39. Verhoeven JJ, Hokken-Koelega AC, den Brinker M, Hop WC, van Thiel RJ, Bogers AJ, Helbing WA, Joosten KF. Disturbance of glucose homeostasis after pediatric cardiac surgery. *Pediatric cardiology*. Feb;32(2):131-138.
40. Rocha TS, Silveira AS, Botta AM, Ricachinevsky CP, Dalle Mulle L, Nogueira A. Serum lactate as mortality and morbidity marker in infants after Jatene's operation. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. Jul-Sep;25(3):350-358.
41. Ranucci M, Isgro G, Carlucci C, De La Torre T, Enginoli S, Frigiola A. Central venous oxygen saturation and blood lactate levels during cardiopulmonary bypass are associated with outcome after pediatric cardiac surgery. *Critical care (London, England)*.14(4):R149.

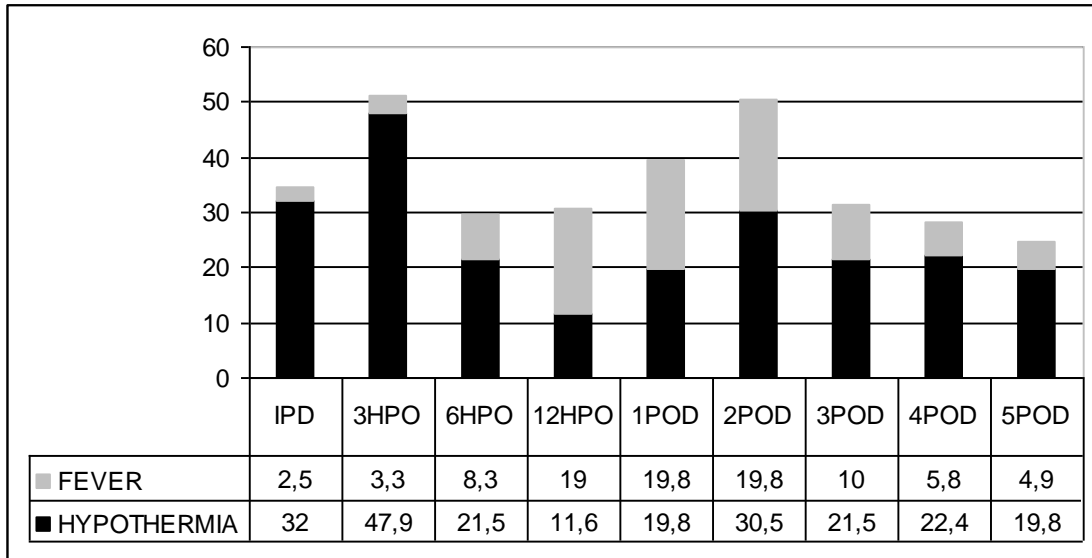


Figure 1. Hypothermia x fever after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children

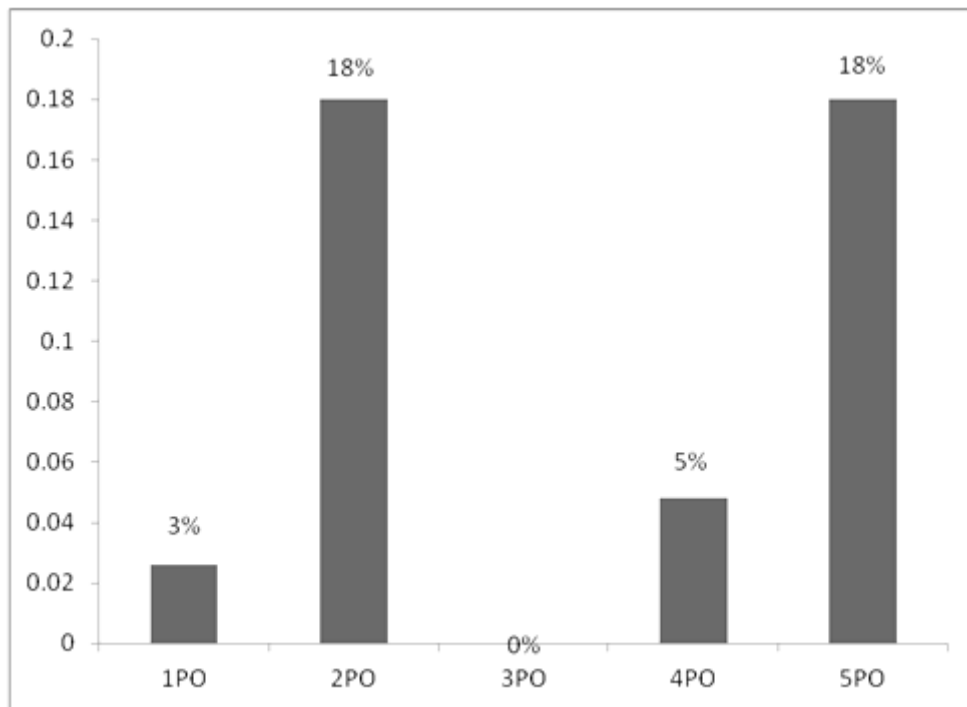


Figure 2. Hyperthermia and Hypothermia after cardiac surgery and sepsis

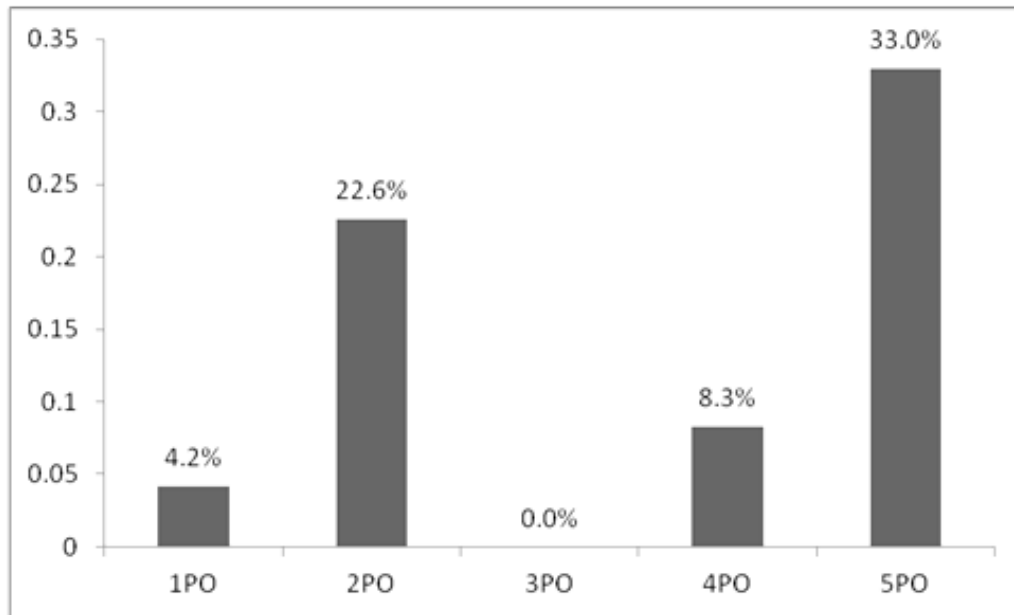


Figure 3. Leukocytosis after cardiac surgery and sepsis

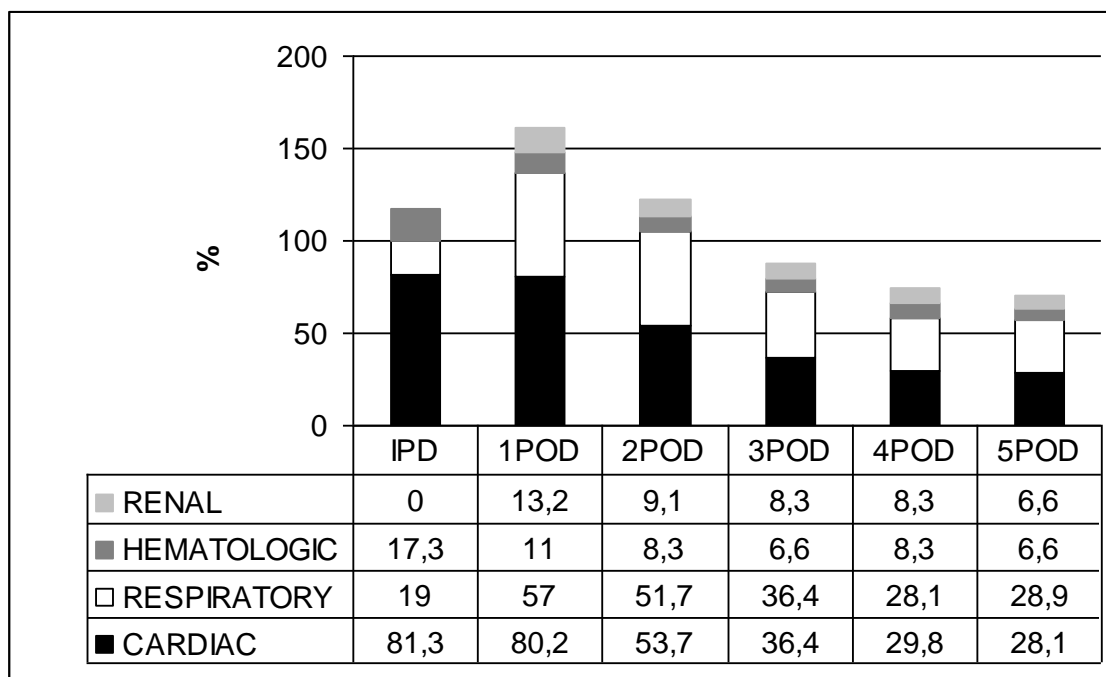


Figure 4. Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children

Table 1. Type of defect and operation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children

	n	%
Ventricular septal defect (VSD)	26	21.5
Atrial septal defect (ASD)	17	14.0
Tetralogy of Fallot (TOF)	17	14.0
Atrioventricular septal defect (AVSD)	15	12.4
Transposition of great arteries (TGA- Jatene's operation)	13	10.7
Single ventricle physiology (total cavopulmonary anastomosis)	9	7.4
Valvar disease (plasty or replacement)	7	5.8
Total anomalous pulmonary venous connection (TAPVC)	4	3.3
Subaortic stenosis	4	3.3
Partial anomalous pulmonary venous connection (PAPVC)	3	2.5
Hypoplastic left heart syndrome (HLHS) (Hybrid procedure II)	1	0.8
Hypoplastic left heart syndrome (HLHS) (Norwood)	1	0.8
Right ventricular aneurysm	1	0.8
Aortoplasty	1	0.8
AVSD + TOF	1	0.8
Vascular ring	1	0.8
Total	121	100

Table 2. Characteristics of septic children after open heart surgery with cardiopulmonary bypass

Age	Surgical procedure	POD	SIRS criteria	Site	Agent	Outcome
21d	Jatene + aortoplasty	1	Hipotermia	Blood	<i>Stafilococcus aureus</i>	Died
4y	Ventriculoseptoplasty	1	Fever+ elevated total leukocyte count+ elevated immature granulocytes	presumided	-	Died
6m	Atrioventricular canal correccion	1	Fever + elevated total leukocyte count + elevated immature granulocytes	presumided	-	Discharged
6y	Atriosseptoplasty	2	Fever + elevated immature granulocytes	VAP	-	Discharged
1Y5m	Subaortic ring	2	Fever + elevated total leukocyte count + elevated immature granulocytes	VAP	-	Died
2m	TPVR correction	2	Hipotermia + elevated total leukocyte count + elevated immature granulocytes	Blood	<i>Stafilococcus coagulase negativo</i>	Discharged
4m	Atrioventricular canal correccion	2	Hipotermia + elevated total leukocyte count	VAP	-	Discharged
4m	Atrioventricular canal correccion	2	Fever + elevated total leukocyte count	VAP	-	Discharged
7m	Atrioventricular canal correccion	2	Hipotermia + elevated total leukocyte count	presumided	-	Discharged
10m	Atrioventricular canal correccion	2	Fever	presumided	-	Discharged
4m	TOF correction	2	Hipotermia + elevated total leukocyte count	Blood	<i>Citrobacter freudi</i>	Discharged
7m	TOF correction	2	Hipotermia	VAP	-	Discharged
5y	Total cavopulmonary anastomosis	2	Fever	VAP	-	Discharged
1y2m	Ventriculoseptoplasty	2	elevated immature granulocytes	presumided	-	Discharged
8m	Mitral valve protesys replacement	3	Hipotermia	VAP	-	Discharged
8m	Vascular ring	3	Fever	VAP	<i>Influenza A</i>	Discharged
2d	Aortoplastiy	3	Fever + Hipotermia	presumided	-	Died
10y	Rastelli procedure	4	Hipotermia+ elevated total leukocyte count + elevated immature granulocytes	VAP	-	Discharged
13d	Jatene procedure	4	Hipotermia	Blood	<i>Stafilococcus aureus</i>	Discharged
8m	TOF correction	5	Fever + elevated total leukocyte count	presumided	-	Discharged

1y4m	Atrioventricular canal correccion + TOF	5	Fever	Blood	<i>Stafilococcus coagulase negativo</i>	Discharged
5m	ventriculoseptoplasty	5	Hipothermia	VAP	-	Discharged
7m	Atrioventricular canal correccion	5	Hipothermia + elevated total leukocyte count	VAP	-	Discharged
3m	Atrioventricular canal correccion	5	Fever + elevated immature granulocytes	presumided	-	Discharged
3d	Jatene procedure	5	Hipotermia+ elevated total leukocyte count	presumided	-	Discharged
1y9m	Ventriculoseptoplastiy after TOF	6	Hipothermia	VAP	-	Discharged
2y3m	Atriosseptoplasty + AV valve plasty	6	Hipothermia	VAP	-	Discharged
2y	Cavopulmonary anastomosis	6	Hipothermia	presumided	-	Discharged
5d	Jatene procedure	6	Hipothermia	VAP	-	Discharged
1y2m	Ventriculoseptoplasty	7	Hipothermia	VAP	-	Discharged
20d	Jatene + ventriculoseptoplasty	7	Hipothermia	VAP	<i>Acinetobacter sp</i>	Discharged
2m	Aortopulmonary shunt	7	Hipothermia	VAP	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Died
10y8m	Aortic valve protesys replacement	8	Hipothermia	Blood	<i>Enterobacter cloacae</i>	Died

y=years; m=months; d=days; TAPVR=total anomalous pulmonary venous returnl; TOF= tetralogy of Fallot; POD=postoperatory day; SIRS=systemic inflammatory response syndrome; VAP=ventilator-associated pneumonia.

Table 3. SIRS and its criteria after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children

	IPOD	1 th POD	2 nd POD	3 rd POD	4 th POD	5 th POD
SIRS %		33.1	39.7	19.8	17.4	13.2
T <35°C	87.5	30.8	37.3	54.2	66.7	81.3
T >38°C	12.5	20.5	35.4	29.2	19	12.5
HR	37.5	33.3	35.4	25	38.1	37.5
RR	87.5	79.5	81.3	91.7	85.7	81.3
Leucocytosis	-	76.5	43.8	25	28.6	25
immature neutrophils > 10%	-	38.5	29.2	8.3	19.0	18.8
MODS %	22.3	53.8	41.3	29.8	24.8	24.8
no SIRS and no MODS %	38.0	31.1	38.8	56.2	62.0	69.4
SEPSIS	0	2.5	11.6	3.3	0.8	4.1

IPD=immediate postoperative day; SIRS=systemic inflammatory response syndrome; T= body temperature; HR=heart rate; RR=respiratory rate; MODS=multiple organ dysfunction syndrome.

Table 4. Univariate analysis: risk factors for mortality

Factors	POD¶	OD	IC 95	p
Sepsis	1	31.71	2.5-393	0.014
	2	0.95	0.11-8.2	0.96
	3	4.54	0.42-48.8	0.17
	4	0.92	0.88-0.97	0.77
	5	0.92	0.88-0.97	0.51
SIRS	1	2.83	0.71-11.2	0.15
	2	1.2	0.31-4.85	0.76
	3	2.16	0.51-9.3	0.29
	4	2.61	0.59-11.91	0.18
	5	3.8	0.85-17.9	0.064
LCOS	1	1.1	1.05-1.28	0.079
	2	3.5	0.39-31.09	0.23
	3	1.1	0.96-1.25	0.53
	4	2.18	0.19-24.2	0.51
	5	9.1	2.1-40.2	0.014
Renal D.	1	0.8	0.057-11.3	0.87
	2	-		
	3	14.1	2.9-66.6	0.03
	4	-		
	5	-		
Cardiac D.	1	1.10	1.03-1.17	0.23
	2	1.14	1.04-1.25	0.14
	3	1.18	1.04-1.35	0.54
	4	1.24	1.06-1.46	0.49
	5	6.00	1.4-25.6	0.016
Respiratory D.	1	1.13	1.04-1.23	0.07
	2	1.13	1.03-1.23	0.17
	3	1.19	1.04-1.35	0.33
	4	1.21	1.03-1.42	0.38
	5	6.00	1.4-25.6	0.016

LCOS=low cardiac output syndrome; SIRS=systemic inflammatory response syndrome; D=disfunction; POD=postoperative day.

Table 5. Survivors versus non survivors after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children

	Non survivors (n= 9)	Survivors (n=112)	
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	p
LOS PICU [days]	6.00 \pm 4.40	6.06 \pm 6.89	0.48#
Age [months]	23.57 \pm 43.10	31.23 \pm 39.09	0.57#
Weigth [Kg]	10.56 \pm 14.68	10.9 \pm 9.14	0.91#
CBP time [min]	70.00 \pm 66.62	66.86 \pm 37.7	0.82*
Clamp time [min]	53.33 \pm 46.97	36.17 \pm 31.12	0.13#
CBP T ^y [°C]	32.00 \pm 2.39	31.5 \pm 2.2	0.54*
Hypotension time [hours]	85.22 \pm 38.25	62.14 \pm 38.13	0.043#
Inotropics use time [hours]	98.89 \pm 34.19	53.77 \pm 43.28	0.03#
MV ^c use time [hours]	87.28 \pm 44.20	42.12 \pm 48.19	0.016#

LOS=Lenght of stay; PICU=pediatric intensive care unit; CBP=cardiopulmonary bypass; € aortic clamp; T=temperature during CBP; MV=mechanical ventilation; * Student T test; # Mann Whitney test.

Table 6. Sensitivity (S) e Specificity (E) for SEPSIS

	Cutoff	S	E	AUC
PO6h glucose [mg/dL]	\leq 100	33 %	91.4%	0.62
POI ScvO2 I[%]	\leq 60	30%	88.6 %	0.63
PO 6hTroponin I [ng/ml]	\geq 5.2	28 %	90.0%	0.64
POD1 Bastonades	\geq 13.5	28%	88.6%	0.65

PO6h=sixth postoperative hour; POI=immediate postoperative period; POD1=first postoperative day; ScvO2=central venous saturation.

Table 7. Sensitivity (S) e Specificity (E) for MODS

	Cutoff	S	E	AUC
POD1 ScvO2 [%]	\leq 65	31.8%	88.5%	0.64
PO6h ScvO2 [%]	\leq 73	56.8%	96.2%	0.84
POI Troponin I [ng/ml]	\geq 5.5	18.0%	89.5%	0.66
PO6hTroponin I [ng/ml]	\geq 4.5	23.7%	89.5%	0.66
PO6h C reactive protein [mg/dL]	\geq 21.5	11.9%	92.1%	0.63

POD1=first postoperative day; ScvO2=central venous saturation; PO6h=sixth postoperative hour; POI=immediate postoperative period.

Table 8. Sensitivity (S) e Specificity (E) for Mortality

	Cutoff	S	E	AUC
POD1 Serum lactate [mmol/L]	\geq 2.95	75 %	91.4%	0.89
POD2 Serum lactate [mmol/L]	\geq 2.0	75%	88.6%	0.83
POD1 Base excess [-]	\geq 8.3	75%	91.4%	0.92
POD1 leucocyte count [n]	\geq 17700	75%	82.9%	0.82
POD1 Bastonades[%]	\geq 8.5	75%	60%	0.73

POD1=first postoperative day; POD2=second postoperative day.

8 ARTIGO 2 EM PORTUGUÊS

Cinética do sTREM-1 no pós-operatório de cirurgia cardíaca em crianças

Objetivo geral: estudar a cinética do *soluble triggering receptor on myeloid cells-1* (sTREM-1), procalcitonina (PCT), proteína C reativa (PCR) no pós-operatório de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC) em crianças.

Objetivos específicos:

Comparar os níveis séricos de sTREM-1, PCT e PCR entre pacientes sépticos e com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS).

Desenho: estudo de coorte prospectivo.

Setting: unidade terapia intensiva cardiológica (UTIC)

Medidas: saturação venosa central de oxigênio, lactato arterial, glicose sérica, dosagem de troponina I, contagem total de leucócitos no sangue periférico, PCR, presença de SIRS, sepse e DMO foram avaliados nos cinco primeiros dias de pós-operatório na coorte retrospectiva.

Na coorte prospectiva as amostras foram colhidas no pré-operatório, na chegada na unidade de tratamento intensivo, no primeiro (1PO), segundo (2PO) e terceiro (3PO) dias de pós-operatório para dosagem específica de sTREM-1, PCT, PCR.

Resultados: Nesta coorte prospectiva foram incluídos 31 pacientes com medianas de idade de 11 meses [IQ 6-42], peso de 8,1Kg [IQ 6-14], de tempo de CEC de 58 minutos [IQ 45-84], de clampeamento de 32 minutos [IQ 32-32] e temperatura durante a CEC de 31°C. A mediana de tempo de internação na UTIC foi de 7 dias [IQ2-8]. Os defeitos septais foram os mais frequentes em 54,8% (17) seguidos da Tetralogia de Fallot. Ocorreram 6,5% (2) de

óbitos e 12,7% (4) de sepse. A SIRS esteve presente em 45,8% (14) na chegada da UTI. Observou-se elevação significativa dos níveis séricos de sTREM-1, PCT e PCR após a CEC. Os níveis medianos de sTREM-1 e da PCR estão acima dos níveis normais em todos momentos avaliados sendo a mediana do sTREM-1 de 143,6 pg/ml no pré-operatório; de 96,9 pg/ml após a CEC; de 140,2pg/ml após 24h da CEC; de 191,5 pg/ml após 48h , ($p < 0,05$); e de 193,3pg/ml após 72h. Os níveis medianos de PCT estão acima dos normais somente no 3PO, considerando-se um ponto de corte de 0,5 ng/ml. Comparando-se os níveis medianos de PCR, PCT e sTREM-1 entre sépticos e não infectados não houve diferença significativa. Conclusões: Os achados em relação à cinética da PCR e PCT confirmam os dados da literatura: diminuição dos níveis em 48h pós CEC. Os achados são originais em relação à cinética do sTREM-1. Não houve diferença nos níveis séricos de sTREM-1, PCT e PCR entre sépticos e não infectados, entretanto novos estudos são necessários devido à amostra pequena.

Unitermos: Síndrome da resposta inflamatória sistêmica. SIRS. Sepse. Disfunção de múltiplos órgãos. Procalcitonina. Proteína C reativa. sTREM-1. Cirurgia cardíaca. Crianças.

Introdução

O diagnóstico preciso de sepsis ainda representa um desafio para os intensivistas tanto devido ao acesso limitado a ferramentas diagnósticas específicas, como também pela alta taxa de mortalidade envolvida com esse diagnóstico. Acredita-se que quanto mais precoce sua identificação maior a chance de reversibilidade do quadro. Um novo mediador, chamado de receptor solúvel expressado em células mielóides (sTREM-1) vem sendo pesquisado com resultados promissores. A dosagem sérica de tal receptor já se mostrou altamente sensível/específico em identificar precocemente sepsis em pacientes adultos clínicos, sendo superior tanto a dosagem sérica de proteína C reativa como a de procalcitonina¹. Os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extra-corpórea (CEC) são um grupo onde existe uma ativação inflamatória inespecífica semelhante àquela ocorrida durante a sepsis^{2,3}. Há aumento da proteína C reativa e procalcitonina até 72h após a CEC, com pico nas 48h^{4,9}. Além disso, também não há estudos sobre o comportamento do sTREM-1 nesta população pediátrica. O objetivo do presente estudo foi estudar a cinética da PCR, PCT e sTREM-1 em crianças no pós-operatório de cirurgia cardíaca com CEC, comparar os níveis séricos entre pacientes sépticos e com SIRS.

Métodos

Esta foi uma coorte prospectiva de 31 pacientes com idade 1 mês e 12 anos idade submetidos à cirurgia cardíaca com CEC com hipotermia moderada admitidos consecutivamente no Hospital da Criança Santo Antônio de Porto Alegre. As amostras foram colhidas no pré-operatório, na chegada na unidade de tratamento intensivo, no primeiro, segundo e terceiro dias de pós-operatório. As variáveis de interesse coletadas foram idade, peso, estado nutricional; dados perinatais (Peso ao nascimento, APGAR, idade gestacional),

anormalidade genética; presença de infecção respiratória; tempo de internação; antibioticoterapia; complicações; necessidade de ventilação mecânica; escore de drogas vasoativas; imunodeficiência; doença pré-existente, tipo de cirurgia, tempo de CEC e clampeamento, presença de complicações na primeiras 72h. Presença de SIRS, sepse, choque séptico segundo Goldstein, et al.¹ Os responsáveis pelos pacientes foram consultados pela autora e, a partir da concordância e assinatura do termo de consentimento foram incluídos no estudo. As coletas foram realizadas pelas enfermeiras responsáveis pelas rotinas da unidade de internação no pré-operatório e pela unidade de tratamento intensivo no pós-operatório. As amostras foram centrifugadas, armazenadas a -20°C. As dosagens séricas de sTREM-1 (Quantikine®, nível de detecção médio de 13.8 pg/mL. Variabilidade intra ensaio 3,6-5,2% e inter ensaio 2,8-7,4%) e procalcitonina (RayBio®, nível de detecção de 30pg/ml; variabilidade intra < 10% e inter < 12%) foram realizadas pela técnica de ELISA segundo o manual dos kits de anticorpos monoclonais pela autora G.V. A dosagem sérica da Proteína C reativa (PCR) foi realizada no laboratório central de nossa instituição, uma dosagem quantitativa, usando-se a técnica de imunonefelometria com níveis de detecção de 3,5 mg/dL.

Estatística

Foi utilizado o teste de ANOVA para variação dos níveis séricos ao longo do tempo. E os testes T student e Mann Whitney para comparação entre sépticos e não infectados, com nível de significância de 0,05.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Resultados

Foram incluídos no estudo 31 pacientes com medianas de idade de 11 meses, de peso de 8,1Kg, de tempo de CEC de 58 minutos, de clampeamento de 31 minutos e temperatura durante a CEC de 31°C, respectivamente. A mediana de tempo de internação na UTI foi de 7 dias. Os defeitos septais (comunicação interventricular, CIV, comunicação interatrial, CIA, defeito do septo atrioventricular, DSAV) foram os mais frequentes 54,8% (17) seguidos da tetralogia de fallot (TOF) (Tabela 1). Ocorreram 6,5% (2) de óbitos e 12,7% (4) de sepse. A Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) esteve presente em 45,8%(14) na chegada da UTI, sendo a hipotermia encontrada em 13 (41,9%) e a hipertermia em apenas 1 (3,2%). A hipotermia seguiu sendo mais frequente em todos momentos avaliados 1PO 54,2% (17) e 2PO 58,3 % (18).

A disfunção de múltiplos órgãos (DMO) esteve presente na chegada em 20,8% (6). A presença de SIRS não infecciosa é mais frequente ao longo dos dias de pós-operatório, 94,4% (22/23) no 1PO e 100% 2PO. A presença de leucocitose 94,4% (22/23) no 1PO e 100% (19/19) no não estava relacionada à infecção. Ocorreram 4 casos de sepse, 2 casos no 1PO, com hemocultura positiva do prime e 2 no 4PO, um com cultura da secreção traqueal positiva e achado radiológico e outro caso foi de sepse presumida.

Em relação à PCR, à PCT e ao sTREM-1, houve elevação significativa dos níveis em relação ao nível basal pós-CEC, entretanto não houve diferença entre os níveis do 2PO e do 3PO para todos eles. Os níveis medianos de sTREM-1 e do PCR estão acima dos níveis normais em todos momentos avaliados (vide tabela 2 e Figura 1). Os níveis medianos de sTREM-1 e da PCR estão acima dos níveis normais em todos momentos avaliados sendo a mediana do sTREM-1 de 143,6 pg/ml no pré-operatório; de 96,9 pg/ml após a CEC ; de 140,2 pg/ml após 24h da CEC; de 191,5 pg/ml após 48h , ($p < 0,05$); e de 193,3 pg/ml após 72h. Os níveis de PCT estão acima dos normais somente no 3PO, considerando-se um ponto

de corte de 0,5 ng/ml. Comparando-se os níveis séricos de PCR, PCT e sTREM-1 entre sépticos e não infectados não houve diferença significativa (Tabela 2). Pode-se notar que as mediana dos níveis de PCR e sTREM-1 permanecem em níveis maiores do 2PO para o 3 PO entretanto não houve diferença

Avaliando-se os níveis séricos da PCR, da PCT e do sTREM-1 nos 4 pacientes infectados, pode-se notar que a PCR é indetectável no 1PO, menor do que 50 mg/dL no 2PO, entre 80 e 130 mg/dL no 3PO e ao redor de 100 mg/dL no 4PO (Figura 2). A PCT é indetectável no 1PO, tendo uma variabilidade grande entre os pacientes, com apenas 1 paciente em cada momento tendo valor acima do normal 0,5 ng/ml (Figura 3). O sTREM-1 está entre 20-300 pg/ml no 1PO, entre 20-320 pg/ml no 2PO, entre 100-300 pg/ml no 3PO e ao redor de 250 pg/ml no 4PO (Figura 4).

Avaliando-se outros biomarcadores ao longo dos dias de PO, como troponina I, lactato, glicemia, excesso de base não houve diferença na mediana entre os septicos e não infectados.

A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para diversos pontos de corte dos 3 biomarcadores principais PCR, PCT e sTREM-1, nenhum obteve área sob a curva ROC significativa.

Discussão

Os achados em relação à cinética da proteína C e procalcitonina confirmam os dados da literatura: diminuição dos níveis em 48h pós CEC. Os achados são originais em relação à cinética do s TREM-1, parece haver uma tendência de nos sépticos manterem-se elevados níveis após as 48h nos 3 marcadores. Não foi observado um poder discriminativo de infecção neste grupo de todos marcadores devido à amostra pequena e baixa prevalência de sepse.

Em nosso estudo foi mais alta a prevalência de SIRS do que as normalmente relacionadas. Durante a cirurgia cardíaca, um número de fatores que incluem anestesia, liberação de endotoxinas, circulação extracorpórea (CEC), trauma cirúrgico, injúria de isquemia e reperfusão e hipotermia induzem a uma resposta inflamatória complexa celular e humoral, levando a ativação de complemento e de leucócitos^{17,21}. Em casos não complicados este processo é autolimitado. Reciprocamente, quando a SIRS é exacerbada, a DMO pode estar presente. Nos últimos tempos, esforços terapêuticos e diagnósticos tem se direcionado no sentido de reduzir esta resposta inflamatória e distinguir SIRS de sepse após à CEC^{17,18}.

Em nossa casuística ocorreram 4 casos de sepse (12%) , sendo relacionadas à corrente sanguínea e sistema respiratório. A prevalência de infecção nesta população pode estar entre 8,7 à 38% dependendo do estudo^{11,15}. As infecções precoces são relatadas como pneumonia e sepse, e as tardias são superficiais. Mc Master, et al.¹⁶ compararam os níveis de PCT entre infectados e não infectados e estavam interessados nos valores de PCT até o quinto dia de pós-operatório. Em nossa amostra não houve diferença nos níveis entre infectados ou não.

Em nosso estudo não pudemos estabelecer diferenças entre infectados e não infectados grupos, provavelmente devido à baixa incidência de infecção e a diminuta amostra. No estudo de Crespo-Marcos²², PCT superior a 0,17 ng/ml tem sensibilidade de 73,3% e especificidade de 72,2% e superiores a 1,98 ng/ml tem sensibilidade de 57,1% e especificidade de 87% nas 48 horas para diagnóstico de infecção. Existe grande controvérsia sobre o papel da PCT na detecção de complicações infecciosas no PO. Alguns estudos têm descrito sua utilidade, tendo estabelecido pontos de corte muito variáveis (entre 0,9 e 5 ng/ml). Naquele estudo²² não houve diferença entre quem desenvolveu complicações infecciosas e quem não desenvolveu nos valores da PCT.

Um estudo pioneiro sobre o comportamento dos níveis de PCR no pós-operatório demonstrou que eles aumentam em comparação ao pré-operatório no pós-operatório imediato,

e esse fenômeno se mantém até o terceiro dia. Adicionalmente, as concentrações de PCT também aumentaram imediatamente após CEC e permaneceram elevadas até o segundo dia (48h). Contudo, a PCT não excedeu 2 ng/mL⁷. Estes achados foram semelhantes do nosso estudo.

Boralessa, et al.²³ relataram que a PCR permaneceu elevada nos primeiros 8 dias após a CEC na ausência de infecção. Chew, et al.²⁴ também apontaram um incremento persistente da PCR nas primeiras 48 horas após CEC. Aumentos na PCR têm sido relatadas em pacientes com SIRS^{24,26} e na presença de infecções não bacterianas^{27,29}. Em alguns estudos os autores sugerem que níveis entre 40 a 50 mg/L, são mais prováveis de predizer infecção^{30,31}.

Arkader, et al.³² estudaram a PCT e a PCR em 14 crianças em estado crítico com sepse bacteriana e compararam os resultados com 14 com SIRS após cirurgia cardíaca com CEC, e concluíram que a PCT é melhor para diferenciar SIRS de sepse do que a PCR. Em nosso estudo não foi possível determinar quais níveis são mais discriminativos de infecção.

Parâmetros laboratoriais tais como PCR e contagem de leucócitos são frequentemente elevados após a cirurgia apesar da ausência de infecção^{17,23}. Nosso estudo também confirma este achado, pois a probabilidade de infecção com leucocitose neste grupo é ao redor 5%. PCT tem sido recentemente proposta como um marcador mais específico de infecção, sendo capaz de diferenciar entre SIRS e infecção³³, entretanto em nosso estudo não foi possível confirmar esta hipótese.

Um estudo³² mostrou que o uso de corticoides não afetou a cinética da PCT e da PCR em pacientes com SIRS, como são observados incrementos na PCT e PCR após a CEC, e da PCR em amostras de outros momentos. Entretanto os aumentos da PCT achados após a CEC não ultrapassam os níveis de referência dos pacientes com SIRS (0,2 ng/ml), nosso serviço tem como rotina administrar dexametasona na indução anestésica e foi verificada uma menor

alteração dos níveis da PCT do que da PCR e sTREM-1 em nosso grupo ao longo das horas de PO.

Os pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca com CEC desenvolvem muito frequentemente SIRS não infecciosa e assim deve-se pesar os efeitos tóxicos dos antibióticos. Arkader, et al. estudaram o comportamento das PCT e PCR ao longo das horas pós CEC e observaram elevação não superior aos valores de referência para pacientes com SIRS da PCT que retorna aos níveis pré-CEC no segundo dia de pós-operatório; já a PCR elevou-se significativamente e permaneceu elevada após o 2º dia PO⁷. McMaster, et al. encontraram achados semelhantes e também que aqueles que desenvolveram infecção localizada, sepse presumida e comprovada tinham níveis significativamente mais elevados de PCT, e também que neste caso, a PCR se mostrou marcador pobre de infecção e sepse¹⁶, em nossa amostra existe a maior prevalência de SIRS não infecciosa e por isso pode-se supor que não seja indicado de uso empírico de antibióticos apenas pela presença de febre e leucocitose nas primeiras 48h, entretanto estudos com populações maiores são necessários.

Nosso estudo é pioneiro em determinar a cinética do marcador sTREM-1 em uma população de crianças com risco aumentado de SIRS. Este marcador mostrou uma curva semelhante a da PCR podendo ser considerado uma alternativa a PCT devido aos altos custos desta. Entretanto, novos estudos devem ser realizados para determinar pontos de corte de acordo com os dias de PO para que esse marcador possa ser também utilizado como discriminador de infecção em crianças em pós operatório de cirurgia cardíaca com CEC.

1. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Cravoisy A, Levy B, Faure GC, Bollaert PE. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Annals of internal medicine*. Jul 6 2004;141(1):9-15.
2. Lespron Robles MC. [Systemic inflammatory response in pediatric cardiac surgery]. *Archivos de cardiologia de Mexico*. Apr-Jun 2006;76 Suppl 2:S92-99.
3. Allen ML, Hoschtitzky JA, Peters MJ, Elliott M, Goldman A, James I, Klein NJ. Interleukin-10 and its role in clinical immunoparalysis following pediatric cardiac surgery. *Critical care medicine*. Oct 2006;34(10):2658-2665.
4. Skrak P, Kovacikova L, Kunovsky P. Procalcitonin, neopterin and C-reactive protein after pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Bratislavské lekárske listy*. 2007;108(12):501-505.
5. Michalik DE, Duncan BW, Mee RB, Worley S, Goldfarb J, Danziger-Isakov LA, Davis SJ, Harrison AM, Appachi E, Sabella C. Quantitative analysis of procalcitonin after pediatric cardiothoracic surgery. *Cardiology in the young*. Feb 2006;16(1):48-53.
6. Hammer S, Fuchs AT, Rinker C, Daebritz S, Kozlik-Feldmann R, Netz H. Interleukin-6 and procalcitonin in serum of children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Acta cardiologica*. Dec 2004;59(6):624-629.
7. Arkader R, Troster EJ, Abellan DM, Lopes MR, Junior RR, Carcillo JA, Okay TS. Procalcitonin and C-reactive protein kinetics in postoperative pediatric cardiac surgical patients. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. Apr 2004;18(2):160-165.
8. Beghetti M, Rimensberger PC, Kalangos A, Habre W, Gervaix A. Kinetics of procalcitonin, interleukin 6 and C-reactive protein after cardiopulmonary-bypass in children. *Cardiology in the young*. Apr 2003;13(2):161-167.
9. Lindberg L, Forsell C, Jogi P, Olsson AK. Effects of dexamethasone on clinical course, C-reactive protein, S100B protein and von Willebrand factor antigen after paediatric cardiac surgery. *British journal of anaesthesia*. Jun 2003;90(6):728-732.
10. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. Jan 2005;6(1):2-8.
11. Mehta PA, Cunningham CK, Colella CB, Alferis G, Weiner LB. Risk factors for sternal wound and other infections in pediatric cardiac surgery patients. *The Pediatric infectious disease journal*. Oct 2000;19(10):1000-1004.

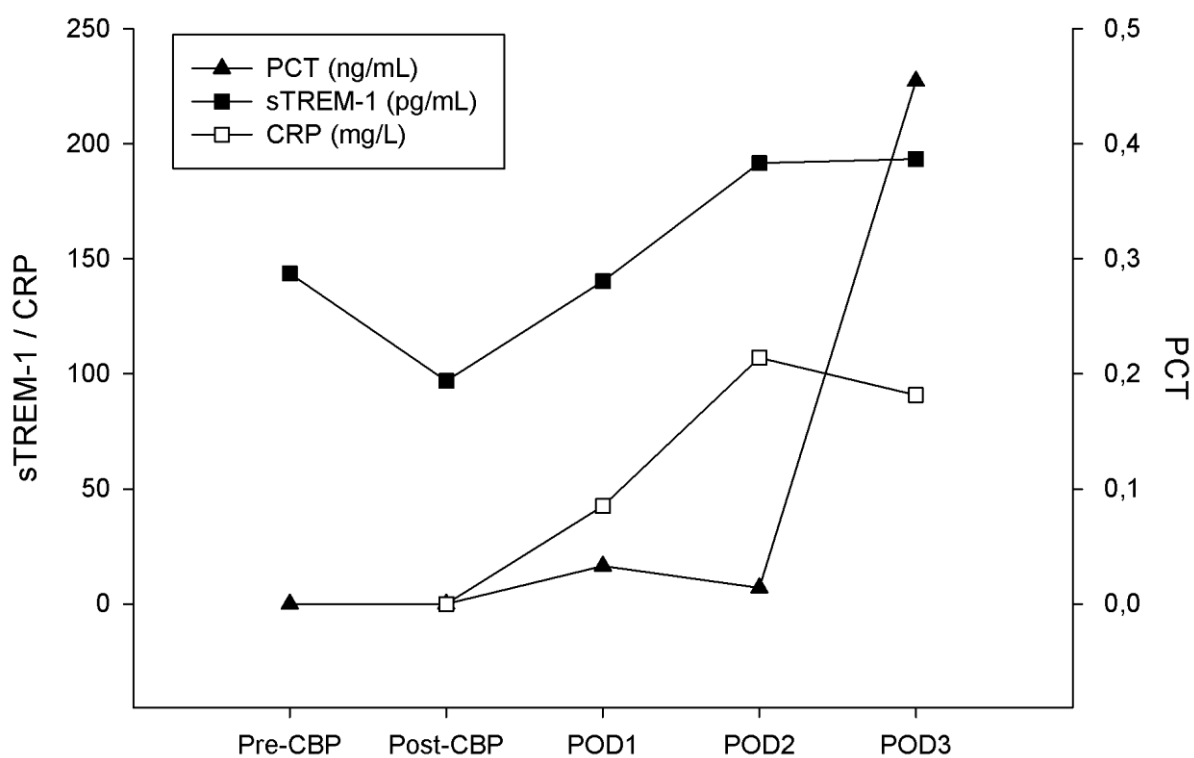
12. Valera M, Scolfaro C, Cappello N, Gramaglia E, Grassitelli S, Abbate MT, Rizzo A, Abbruzzese P, Valori A, Longo S, Tovo PA. Nosocomial infections in pediatric cardiac surgery, Italy. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Dec 2001;22(12):771-775.
13. Levy I, Ovadia B, Erez E, Rinat S, Ashkenazi S, Birk E, Konisberger H, Vidne B, Dagan O. Nosocomial infections after cardiac surgery in infants and children: incidence and risk factors. *The Journal of hospital infection*. Feb 2003;53(2):111-116.
14. Sarvikivi E, Lyytikainen O, Nieminen H, Sairanen H, Saxen H. Nosocomial infections after pediatric cardiac surgery. *American journal of infection control*. Oct 2008;36(8):564-569.
15. Grisaru-Soen G, Paret G, Yahav D, Boyko V, Lerner-Geva L. Nosocomial infections in pediatric cardiovascular surgery patients: a 4-year survey. *Pediatr Crit Care Med*. Mar 2009;10(2):202-206.
16. McMaster P, Park DY, Shann F, Cochrane A, Morris K, Gray J, Cottrell S, Belcher J. Procalcitonin versus C-reactive protein and immature-to-total neutrophil ratio as markers of infection after cardiopulmonary bypass in children. *Pediatr Crit Care Med*. Mar 2009;10(2):217-221.
17. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*. Sep 1997;112(3):676-692.
18. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *The Annals of thoracic surgery*. Jan 1997;63(1):269-276.
19. Adamik B, Kubler-Kielb J, Golebiowska B, Gamian A, Kubler A. Effect of sepsis and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma level of nitric oxide metabolites, neopterin, and procalcitonin: correlation with mortality and postoperative complications. *Intensive care medicine*. Sep 2000;26(9):1259-1267.
20. Martinez-Pellus AE, Merino P, Bru M, Canovas J, Seller G, Sapina J, Fuentes T, Moro J. Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass. Role of type of flow and protective effect of selective digestive decontamination. *Intensive care medicine*. Dec 1997;23(12):1251-1257.
21. Lequier LL, Nikaidoh H, Leonard SR, Bokovoy JL, White ML, Scannon PJ, Giroir BP. Preoperative and postoperative endotoxemia in children with congenital heart disease. *Chest*. Jun 2000;117(6):1706-1712.
22. Crespo-Marcos D, Rey-Galan C, Lopez-Herce-Cid J, Crespo-Hernandez M, Concha-Torre A, Perez-Solis D. [Kinetics of C-reactive protein and procalcitonin after paediatric cardiac surgery]. *An Pediatr (Barc)*. Oct;73(4):162-168.

23. Boralessa H, de Beer FC, Manchie A, Whitwam JG, Pepys MB. C-reactive protein in patients undergoing cardiac surgery. *Anaesthesia*. Jan 1986;41(1):11-15.
24. Chew MS, Brandslund I, Brix-Christensen V, Ravn HB, Hjortdal VE, Pedersen J, Hjortdal K, Hansen OK, Tonnesen E. Tissue injury and the inflammatory response to pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a descriptive study. *Anesthesiology*. May 2001;94(5):745-753; discussion 745A.
25. Kerbaul F, Guidon C, Lejeune PJ, Mollo M, Mesana T, Gouin F. Hyperprocalcitonemia is related to noninfectious postoperative severe systemic inflammatory response syndrome associated with cardiovascular dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. Feb 2002;16(1):47-53.
26. Berendes E, Mollhoff T, Aken HV, Erren M, Deng MC, Loick HM. Increased plasma concentrations of serum amyloid A: an indicator of the acute-phase response after cardiopulmonary bypass. *Critical care medicine*. Sep 1997;25(9):1527-1533.
27. Gattone M, Iacoviello L, Colombo M, Castelnuovo AD, Soffiantino F, Gramoni A, Picco D, Benedetta M, Giannuzzi P. Chlamydia pneumoniae and cytomegalovirus seropositivity, inflammatory markers, and the risk of myocardial infarction at a young age. *American heart journal*. Oct 2001;142(4):633-640.
28. Juffrie M, Meer GM, Hack CE, Haasnoot K, Sutaryo, Veerman AJ, Thijs LG. Inflammatory mediators in dengue virus infection in children: interleukin-6 and its relation to C-reactive protein and secretory phospholipase A2. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. Jul 2001;65(1):70-75.
29. Kawasaki Y, Hosoya M, Katayose M, Suzuki H. Correlation between serum interleukin 6 and C-reactive protein concentrations in patients with adenoviral respiratory infection. *The Pediatric infectious disease journal*. May 2002;21(5):370-374.
30. Guven H, Altintop L, Baydin A, Esen S, Aygun D, Hokelek M, Doganay Z, Bek Y. Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. *The American journal of emergency medicine*. May 2002;20(3):202-206.
31. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Kohl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Critical care medicine*. Aug 2000;28(8):2793-2798.
32. Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Junior RR, Carcillo JA, Leone C, Okay TS. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Archives of disease in childhood*. Feb 2006;91(2):117-120.

33. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *International journal of antimicrobial agents*. Jul 2002;20(1):1-9.

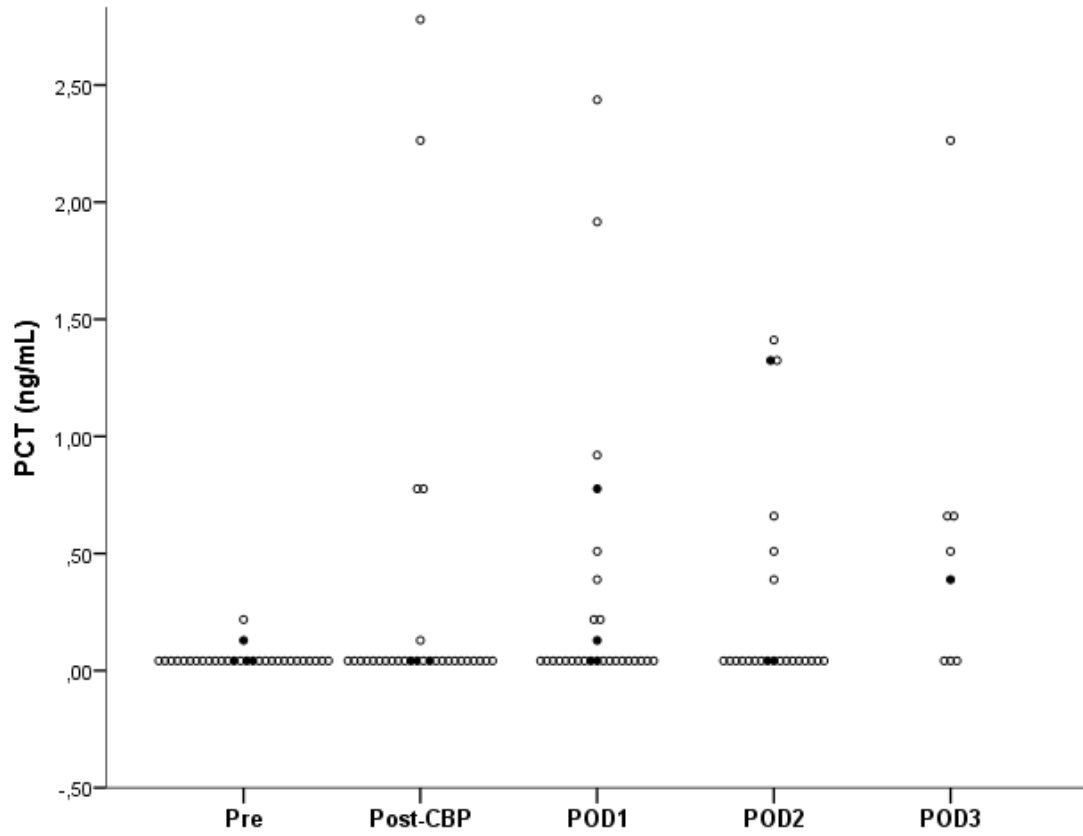
Tabela 1. Procedimentos realizados

	n	%
Comunicação interatrial (CIA)	4	12,9
CIA+ PLASTIA MITRAL	1	3,2
CIA+ Comunicação interventricular (CIV)	3	9,7
CIV	5	16,1
CIV+ anel subaórtico	1	3,2
Defeito do septo atrioventricular (DSAV)	3	9,7
DSAV+ tetralogia de Fallot (TOF)	1	3,2
Drenagem venosa anomala pulmonar total (DVAPT)	1	3,2
Anastomose cavopulmonar parcial	2	6,5
Janela aorto pulmonar	1	3,2
Colocação de prótese mitral	1	3,2
Cirurgia de Ross	1	3,2
TOF	6	19,4
Transplante cardíaco	1	3,2
Total	31	100,0



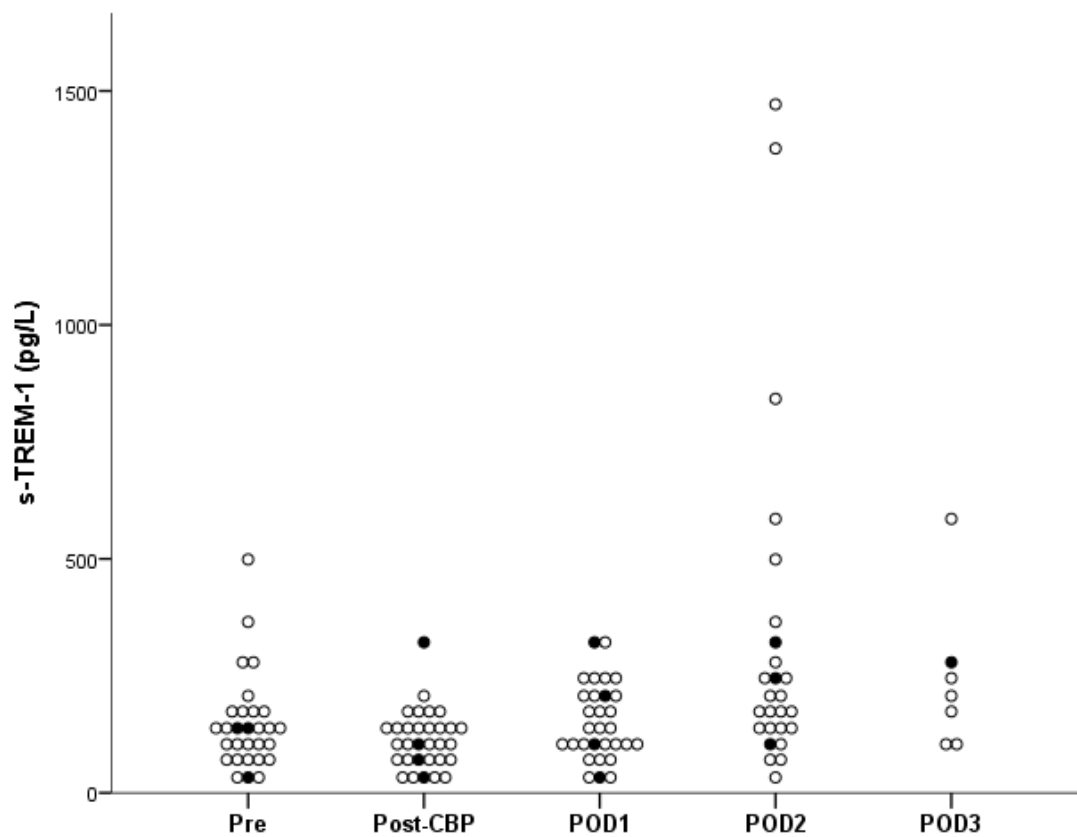
Post-CBP (pós extracorpórea); POD1 (primeiro dia pós-operatório); POD2 (segundo dia pós-operatório); POD3 (terceiro dia pós-operatório).

Figura 1. Cinética do sTREM-1, procalcitonina (PCT) e proteína C reativa (CRP) no pós-operatório de cirurgia cardíaca em crianças (* p < 0,05) [medianas]



●=Sepse; ○=SIRS; Post-CBP (pós extracorpórea); POD1 (primeiro dia pós- operatório); POD2 (segundo dia pós-operatório); POD3 (terceiro dia pós-operatório)

Figura 3. Cinética da procalcitonina (PCT) no pós-operatório de cirurgia cardíaca em crianças (p < 0,05*)



●=Sepse; ○=SIRS; Post-CBP (pós extracorpórea); POD1 (primeiro dia pós- operatório); POD2 (segundo dia pós-operatório); POD3 (terceiro dia pós-operatório)

Figura 4 . Cinética do sTREM-1 no pós-operatório de cirurgia cardíaca em crianças ($p < 0,05^*$)

Tabela 2. Comparação sTREM-1, proteína C reativa e procalcitonina entre sepse e SIRS

	Sepse(4) Mediana	SIRS (27) Mediana	P*
sTREM -1 pré (pg/ml)	147,7	140,6	0,44
sTREM -1 imediato	90,6	115,2	0,44
sTREM-1 24h	168,0	140,2	0,62
sTREM -1 48h	240,1	189,7	0,62
sTREM -1 72h	262,6	184,5	0,81
Proteína C reativa imediato (mg/L)	0	0	0,018
Proteína C reativa 24h	41,9	42,6	0,56
Proteína C reativa 48h	109,0	105,0	0,75
Proteína C reativa 72h	104	77,6	0,57
Procalcitonina pré (ng/ml)	0	0	0,4
Procalcitonina imediato	0	0	0,58
Procalcitonina 24h	0,04	0,014	0,025
Procalcitonina 48h	0,05	0,003	0,43
Procalcitonina 72h	0,38	0,52	0,81

*Mann Whitney test

9 ARTIGO 2 EM INGLÊS

Kinetics of sTREM-1 during the postoperative period of cardiac surgery in children *

Main objective: to study the kinetics of sTREM-1, procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) in this group.

Secondary objective: to compare serum sTREM-11, PCT and CRP in patients with sepsis and systemic inflammatory response syndrome.

Design: prospective cohort.

Setting: cardiac pediatric intensive care unit.

Measurements: venous oxygen saturation (SvcO₂), arterial lactate, glucose, troponin, total leukocyte count and C reactive protein, presence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) were evaluated in the first 5 post-operative days. The samples of the prospective study were taken in the pre-operative period, on arrival in the intensive care unit, and on the first (POD1), second and third post-operative days for dosing CRP, PCT and sTREM-1.

Main results: The prospective cohort included 31 patients with a median age of 11 months [IQR: 6-42], median weight of 8.1Kg [IQR: 6-14], median CPB time of 58 minutes [IQR: 45-84], median clamping time of 31 minute [IQR: 21-50] and median temperature of 32°C during CPB [IQR: 32-32]. The median ICU stay was 7 days [IQR: 2- 9]. Septal defects were the most frequent, at 54.8% (17), followed by Tetralogy of Fallot. Mortality rate was 6.5% (2)

* Artigo submetido à Pediatric Critical Care, 2012.

and incidence of sepsis was 12.7% (4). Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was present in 45.8% (14) of cases upon arrival at the ICU. We observed significant elevation of serum sTREM-1, PCT and CRP after CPB. The median levels of sTREM-1 and CRP levels are above normal levels at all time points evaluated with a sTREM-1 median of 143.6 pg/ml preoperatively, of 96.9 pg / ml after CPB, of 140.2 pg/ml after 24 hours of CPB, of 191.5 pg/ml after 48 h ($p < 0.05$) and 193.3 pg/ml after 72 h. Median PCT levels are above normal only in 3PO, considering a cutoff of 0.5 ng/ml. Comparing the median serum levels of CRP, PCT and sTREM-1 between septic and uninfected no significant difference was found. Conclusions: The findings in relation to the kinetics of CRP and PCT confirm previous literature: decreased levels in 48 hours after CPB. The findings are unique compared to the kinetics of sTREM-1. There was no difference in serum levels of sTREM-1, PCT and CRP between septic and uninfected, however further studies are needed due to the small sample.

Keywords: Systemic inflammatory response syndrome. SIRS. Sepsis. Multiple organ dysfunction, procalcitonin. C-reactive protein. sTREM-1. Cardiac surgery. Children.

Introduction

The accurate diagnosis of sepsis still represents a challenge for intensive care teams both due to limited access to specific diagnostic tools and to the high mortality rates for this diagnosis. It is believed that the earlier the diagnosis, the greater the chance of reversibility of the condition. A new mediator, called soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM-1) has emerged with promising results. The serum levels of this receptor have proved highly sensitive/specific for the early identification of sepsis in adult clinical patients, being superior to serum levels of both C-reactive protein and Procalcitonin.¹ Patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) are a group in which there is a nonspecific inflammatory activation similar to that which occurs during sepsis.^{2,3} There is an increase in C-reactive protein (CRP) and Procalcitonin (PCT) up to 72h after CPB, with a peak at 48h.⁴⁻⁹ Given that there are no studies on the behavior of sTREM-1 for this pediatric population, the aim of this study was to study the kinetics of CRP, PCT and sTREM-1 in children after cardiac surgery with CPB, comparing serum levels between patients with SIRS and those with sepsis.

Methods

This was a prospective cohort of 31 consecutive patients admitted to Hospital da Criança Santo Antônio de Porto Alegre. Patients were aged 1 month to 12 years of age and underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and moderate hypothermia. The samples were taken in the pre-operative period, on arrival in the intensive care unit, and on the first, second and third post-operative days. The interest variables collected were age, weight, nutritional status; Perinatal data (birth weight, gestational age, and APGAR scores), genetic abnormalities; the presence of respiratory infection; length of hospital stay; antibiotic

therapy; complications; need for mechanical ventilation; score of vasoactive drugs; immune deficiency; pre-existing disease, type of surgery, CPB and clamping time, and presence of complications in the first 72 hours; and presence of SIRS, sepsis, or septic shock according to Goldstein, et al.¹⁰.

Those responsible for the patients were consulted by the author and, once the consent form was signed, the patients were included in the study. In the perioperative period, samples were collected by the nurses in charge of inpatient routines for the unit, and in the post-operative period it was the intensive care team who collected them. The samples were centrifuged and stored at -20°C. The serum levels of sTREM-1 (Quantikine®, mean detection level of 13.8pg/mL, intra-assay variability 3.6-5.2% and inter-assay variability 2.8-7.4%) and Procalcitonin (RayBio®, detection level of 30pg/mL; intra-assay variability < 10% and inter variability < 12%) were measured by author G.V using ELISA in accordance with the manual of monoclonal antibody kits. Serum C-reactive protein (CRP) concentrations were measured at the central laboratory of our institution using the quantitative immunonephelometry analysis with detection levels of 3.5mg/dL.

Statistics

ANOVA for fluctuation of serum levels over time. ROC curve to verify the discriminative capacity of serum levels between patients with or without complications and a significance level of 0.05.

The study was approved by the Ethics and Research Committee of the Santa Casa hospital in Porto Alegre and the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Results

This study included 31 patients with a median age of 11 months, median weight of 8.1Kg, CPB time of 58 minutes, 31 minute clamping and median temperature of 31°C during CPB. The median ICU stay was 7 days. Septal defects (interventricular communication - VSD, interatrial communication - ASD, atrioventricular septal defect - AVSD) were the most frequent, at 54.8% (17), followed by tetralogy of Fallot (TOF) (Table 1). Mortality rate was 6.5% (2) and incidence of sepsis was 12.7% (4). Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was present in 45.8% (14) of the cases upon arrival at the ICU, and hypothermia was found in 13 (41.9%) patients, while hyperthermia was detected in only 1 case (3.2%). Hypothermia remained the most frequent finding in every assessment: day 1 PO 54.2% (17) and day 2 PO 58.3% (18).

The prevalence of multiple organ dysfunction (MODS) upon arrival was 20.8% (6). The presence of non-infectious SIRS was more frequent throughout the postoperative days, there being 94.4% (22/23) on the first post-operative day and 100% on day 2. The prevalence of Leukocytosis was 94.4% (22/23) on day 1 and 100% (19/19) on day 2. Two cases of sepsis were found on the first post-operative day with positive blood culture and 2 others occurred on the fourth post-operative day, one with positive tracheal secretion culture and radiological findings and the other one with suspected sepsis.

As to the 3 biomarkers, there was a significant elevation in the levels in relation to post-CPB baseline levels, though no differences were found in any of them between post-operative day 2 and day 3. Median sTREM-1 and CRP levels were above normal at all times (see table). PCT levels were only above normal on the third day, considering a cutoff point of 0.5 ng/ml. No significant difference was found when comparing the serum levels of CRP, PCT and sTREM-1 between non-infected and septic patients (table 2). It should be pointed

out that although mean levels of CRP and sTREM-1 remained higher from day 2 to day 3, there was no actual statistical difference.

Evaluating the serum levels of CRP, PCT and sTREM-1 in infected patients, it may be noted that the CRP is undetectable in POD1, smaller than 50mg /dL in POD, between 80 and 130mg /dL in POD3 and at around 100mg/dL in POD4 (Figure 2). PCT is undetectable in POD1 having a large variability between patients with only 1 patient at all times above normal value with 0.5 ng/ml (Figure 3). The sTREM-1 is between 20-300pg/ml in POD1 between 20-320pg / ml in POD2 between 100-300pg/ml in POD3 and about 250pg/ml in POD4 (Figure 4).

When assessing other biomarkers such as troponin I, lactate, glucose and base excess, no difference was found over the post-operative days in the means of septic patients and non-infected ones.

The sensitivity, specificity, and the positive and negative predictive value for several cut-off points of the 3 main biomarkers. CRP, PCT and sTREM-1 had no significant area under the ROC curve. Please note the discrepancies between sensitivity and specificity of the different moments of the post-operative period.

Discussion

The findings regarding the kinetics of C-reactive protein and Procalcitonin corroborate existing data from the literature: these levels decrease by the 48th hour following cardiopulmonary bypass. Yet the findings are unique regarding the kinetics of sTREM-1; the trend seems to be that these levels remain high in septic patients after 48 hours for all 3 markers. Due to our small sample size and the low prevalence of infection, all markers demonstrated poor discriminative power for infection.

The prevalence of infection in this population may be between 8.7 and 38%, depending on the study.^{10,14} Early infections were reported, such as pneumonia and sepsis, and the late ones were superficial. In our series, infection stood around 12%, and was related to bloodstream and respiratory infections. McMaster, et al.¹⁵ compared PCT levels between infected and non-infected patients and were interested in PCT values until the fifth post-operative day. In our sample, no differences were found in these levels between infected and non-infected patients.

During heart surgery, a number of factors, including anesthesia, release of endotoxins, cardiopulmonary bypass, surgical trauma, hypothermia, and ischemic and reperfusion injury, induce a complex cellular and humoral inflammatory response, leading to the activation of leukocytes and complements.^{16,20} This process is self-limited when cases are uncomplicated. Conversely, when SIRS is exacerbated, MODS might be present. In recent times, diagnostic and therapeutic efforts have been dedicated to reducing this inflammatory response and distinguishing SIRS from sepsis following CPB.^{16,17} The prevalence of SIRS in our study was higher than that usually reported.

In this series²¹, PCT over 0.17 ng/ml (with 73.3% sensitivity and 72.2% specificity) and over 1.98 ng/ml (57.1% sensitivity and 87% specificity) in 48 hours. There is great controversy over the role played by PCT in the detection of infectious complications in the post-operative period. Some studies have described its usefulness, establishing a variety of cut-off points (between 0.9 and 5 ng/ml). In this study²¹, there was no difference between PCT values in those who developed infectious complications and those who did not. Our study could not establish differences between these groups, probably due to the low incidence of infection and small sample size.

A pioneering study on the behavior of post-operative CRP levels showed that they rise in the immediate post-operative period when compared to the pre-op, and this phenomenon

remains until the third day. Additionally, PCT concentrations also increased immediately after CPB and remained elevated until the second day (48h). However, PCT did not exceed 2 ng/ml.⁷ These findings are similar to those found in our study.

Boralessa, et al.²² reported that CRP remained high during the first 8 days following CPB in the absence of infection. Chew, et al.²³ also observed a persistent increase in CRP levels in the first 48 hours after CPB. Increases in CRP have also been reported in patients with SIRS^{23,25} and in the presence of non-bacterial infections.^{26,28} In some studies, authors have suggested that levels between 40 and 50 mg/L are more likely to predict infection.^{29,30}

Arkader, et al.³¹ studied the PCT and the CRP levels in 14 children in critical condition with bacterial sepsis and compared the results with 14 children with SIRS after cardiac surgery with CPB, and concluded that PCT is better at differentiating SIRS from sepsis than CRP is. In our study it was not possible to determine which levels are more discriminative of infection.

Laboratory parameters such as C-reactive Protein and white blood cell count are often elevated after surgery even in the absence of infection.^{16,22} Our study also confirms this finding, since the probability of infection with Leukocytosis in this group was around 5%. PCT has recently been proposed as a more specific marker of infection, in that it can differentiate between SIRS and infection³², however, in our study it was not possible to confirm this hypothesis.

A study³¹ showed that the use of corticosteroids did not affect the kinetics of PCT and CRP in patients with SIRS, given that both PCT and CRP were observed to increase after CPB, as did CRP in samples from other moments. However, the increase in PCT following cardiopulmonary bypass did not exceed the reference levels for patients with SIRS (0.2 ng/ml). Our service has routinely administered dexamethasone in anesthetic induction and, in

our group, less alteration to PCT levels was found as compared to CRP and sTREM-1 levels over the post-operative hours.

It is common for patients in the post-operative period of cardiac surgery with CPB to develop non-infectious SIRS, so one must weigh in the toxic effects of antibiotics. Arkader, et al. studied the behavior of PCT and CRP in the hours following CPB and observed that while PCT levels were elevated they never exceeded the reference values for patients with SIRS and dropped back to pre-bypass levels by the second postoperative day; yet CRP rose significantly and remained high after post-operative day 2.⁷ McMaster, et al. reported similar findings and also found that those who developed local infection, and suspected or confirmed sepsis had significantly higher PCT levels. They also found that, in this case, the CRP proved a poor marker of infection and sepsis.¹⁵ In our sample there was a higher incidence of non-infectious SIRS and thus it can be assumed that the empiric use of antibiotics simply due to the presence of fever and Leukocytosis is not indicated within the first 48 hours. However, studies with larger populations are needed.

Our study is the first to determine the kinetics of the sTREM-1 marker in a population of children with increased risk of SIRS. This marker showed a curve similar to that of CRP and may be considered an alternative to PCT due to the lower costs involved. However, further studies should be conducted to determine cut-off points according to the number of post-operative days for this marker.

1. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Cravoisy A, Levy B, Faure GC, Bollaert PE. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Annals of internal medicine*. Jul 6 2004;141(1):9-15.
2. Lespron Robles MC. [Systemic inflammatory response in pediatric cardiac surgery]. *Archivos de cardiologia de Mexico*. Apr-Jun 2006;76 Suppl 2:S92-99.
3. Allen ML, Hoschtitzky JA, Peters MJ, Elliott M, Goldman A, James I, Klein NJ. Interleukin-10 and its role in clinical immunoparalysis following pediatric cardiac surgery. *Critical care medicine*. Oct 2006;34(10):2658-2665.
4. Skrak P, Kovacikova L, Kunovsky P. Procalcitonin, neopterin and C-reactive protein after pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Bratislavské lekárske listy*. 2007;108(12):501-505.
5. Michalik DE, Duncan BW, Mee RB, Worley S, Goldfarb J, Danziger-Isakov LA, Davis SJ, Harrison AM, Appachi E, Sabella C. Quantitative analysis of procalcitonin after pediatric cardiothoracic surgery. *Cardiology in the young*. Feb 2006;16(1):48-53.
6. Hammer S, Fuchs AT, Rinker C, Daebritz S, Kozlik-Feldmann R, Netz H. Interleukin-6 and procalcitonin in serum of children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Acta cardiologica*. Dec 2004;59(6):624-629.
7. Arkader R, Troster EJ, Abellan DM, Lopes MR, Junior RR, Carcillo JA, Okay TS. Procalcitonin and C-reactive protein kinetics in postoperative pediatric cardiac surgical patients. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. Apr 2004;18(2):160-165.
8. Beghetti M, Rimensberger PC, Kalangos A, Habre W, Gervaix A. Kinetics of procalcitonin, interleukin 6 and C-reactive protein after cardiopulmonary-bypass in children. *Cardiology in the young*. Apr 2003;13(2):161-167.
9. Lindberg L, Forsell C, Jogi P, Olsson AK. Effects of dexamethasone on clinical course, C-reactive protein, S100B protein and von Willebrand factor antigen after paediatric cardiac surgery. *British journal of anaesthesia*. Jun 2003;90(6):728-732.
10. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. Jan 2005;6(1):2-8.
11. Mehta PA, Cunningham CK, Colella CB, Alferis G, Weiner LB. Risk factors for sternal wound and other infections in pediatric cardiac surgery patients. *The Pediatric infectious disease journal*. Oct 2000;19(10):1000-1004.

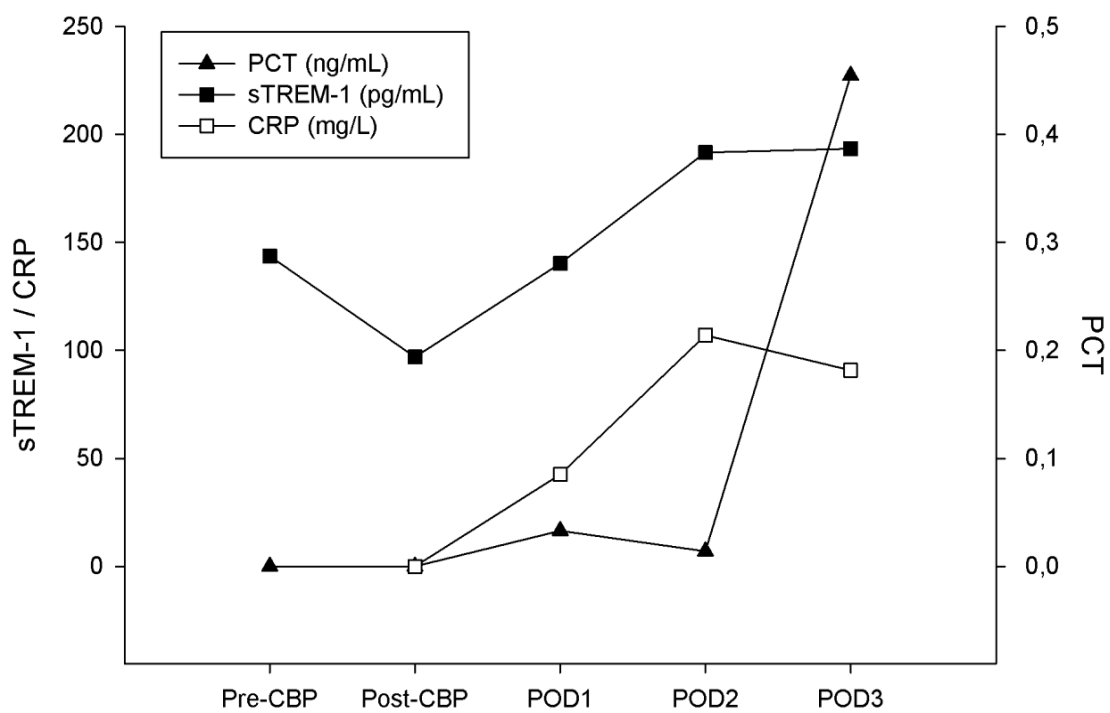
12. Valera M, Scolfaro C, Cappello N, Gramaglia E, Grassitelli S, Abbate MT, Rizzo A, Abbruzzese P, Valori A, Longo S, Tovo PA. Nosocomial infections in pediatric cardiac surgery, Italy. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Dec 2001;22(12):771-775.
13. Levy I, Ovadia B, Erez E, Rinat S, Ashkenazi S, Birk E, Konisberger H, Vidne B, Dagan O. Nosocomial infections after cardiac surgery in infants and children: incidence and risk factors. *The Journal of hospital infection*. Feb 2003;53(2):111-116.
14. Sarvikivi E, Lyytikainen O, Nieminen H, Sairanen H, Saxen H. Nosocomial infections after pediatric cardiac surgery. *American journal of infection control*. Oct 2008;36(8):564-569.
15. Grisaru-Soen G, Paret G, Yahav D, Boyko V, Lerner-Geva L. Nosocomial infections in pediatric cardiovascular surgery patients: a 4-year survey. *Pediatr Crit Care Med*. Mar 2009;10(2):202-206.
16. McMaster P, Park DY, Shann F, Cochrane A, Morris K, Gray J, Cottrell S, Belcher J. Procalcitonin versus C-reactive protein and immature-to-total neutrophil ratio as markers of infection after cardiopulmonary bypass in children. *Pediatr Crit Care Med*. Mar 2009;10(2):217-221.
17. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*. Sep 1997;112(3):676-692.
18. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *The Annals of thoracic surgery*. Jan 1997;63(1):269-276.
19. Adamik B, Kubler-Kielb J, Golebiowska B, Gamian A, Kubler A. Effect of sepsis and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma level of nitric oxide metabolites, neopterin, and procalcitonin: correlation with mortality and postoperative complications. *Intensive care medicine*. Sep 2000;26(9):1259-1267.
20. Martinez-Pellus AE, Merino P, Bru M, Canovas J, Seller G, Sapina J, Fuentes T, Moro J. Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass. Role of type of flow and protective effect of selective digestive decontamination. *Intensive care medicine*. Dec 1997;23(12):1251-1257.
21. Lequier LL, Nikaidoh H, Leonard SR, Bokovoy JL, White ML, Scannon PJ, Giroir BP. Preoperative and postoperative endotoxemia in children with congenital heart disease. *Chest*. Jun 2000;117(6):1706-1712.
22. Crespo-Marcos D, Rey-Galan C, Lopez-Herce-Cid J, Crespo-Hernandez M, Concha-Torre A, Perez-Solis D. [Kinetics of C-reactive protein and procalcitonin after paediatric cardiac surgery]. *An Pediatr (Barc)*. Oct;73(4):162-168.

23. Boralessa H, de Beer FC, Manchie A, Whitwam JG, Pepys MB. C-reactive protein in patients undergoing cardiac surgery. *Anaesthesia*. Jan 1986;41(1):11-15.
24. Chew MS, Brandslund I, Brix-Christensen V, Ravn HB, Hjortdal VE, Pedersen J, Hjortdal K, Hansen OK, Tonnesen E. Tissue injury and the inflammatory response to pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a descriptive study. *Anesthesiology*. May 2001;94(5):745-753; discussion 745A.
25. Kerbaul F, Guidon C, Lejeune PJ, Mollo M, Mesana T, Gouin F. Hyperprocalcitonemia is related to noninfectious postoperative severe systemic inflammatory response syndrome associated with cardiovascular dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. Feb 2002;16(1):47-53.
26. Berendes E, Mollhoff T, Aken HV, Erren M, Deng MC, Loick HM. Increased plasma concentrations of serum amyloid A: an indicator of the acute-phase response after cardiopulmonary bypass. *Critical care medicine*. Sep 1997;25(9):1527-1533.
27. Gattone M, Iacoviello L, Colombo M, Castelnuovo AD, Soffiantino F, Gramoni A, Picco D, Benedetta M, Giannuzzi P. Chlamydia pneumoniae and cytomegalovirus seropositivity, inflammatory markers, and the risk of myocardial infarction at a young age. *American heart journal*. Oct 2001;142(4):633-640.
28. Juffrie M, Meer GM, Hack CE, Haasnoot K, Sutaryo, Veerman AJ, Thijs LG. Inflammatory mediators in dengue virus infection in children: interleukin-6 and its relation to C-reactive protein and secretory phospholipase A2. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. Jul 2001;65(1):70-75.
29. Kawasaki Y, Hosoya M, Katayose M, Suzuki H. Correlation between serum interleukin 6 and C-reactive protein concentrations in patients with adenoviral respiratory infection. *The Pediatric infectious disease journal*. May 2002;21(5):370-374.
30. Guven H, Altintop L, Baydin A, Esen S, Aygun D, Hokelek M, Doganay Z, Bek Y. Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. *The American journal of emergency medicine*. May 2002;20(3):202-206.
31. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Kohl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Critical care medicine*. Aug 2000;28(8):2793-2798.
32. Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Junior RR, Carcillo JA, Leone C, Okay TS. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Archives of disease in childhood*. Feb 2006;91(2):117-120.

33. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *International journal of antimicrobial agents*. Jul 2002;20(1):1-9.

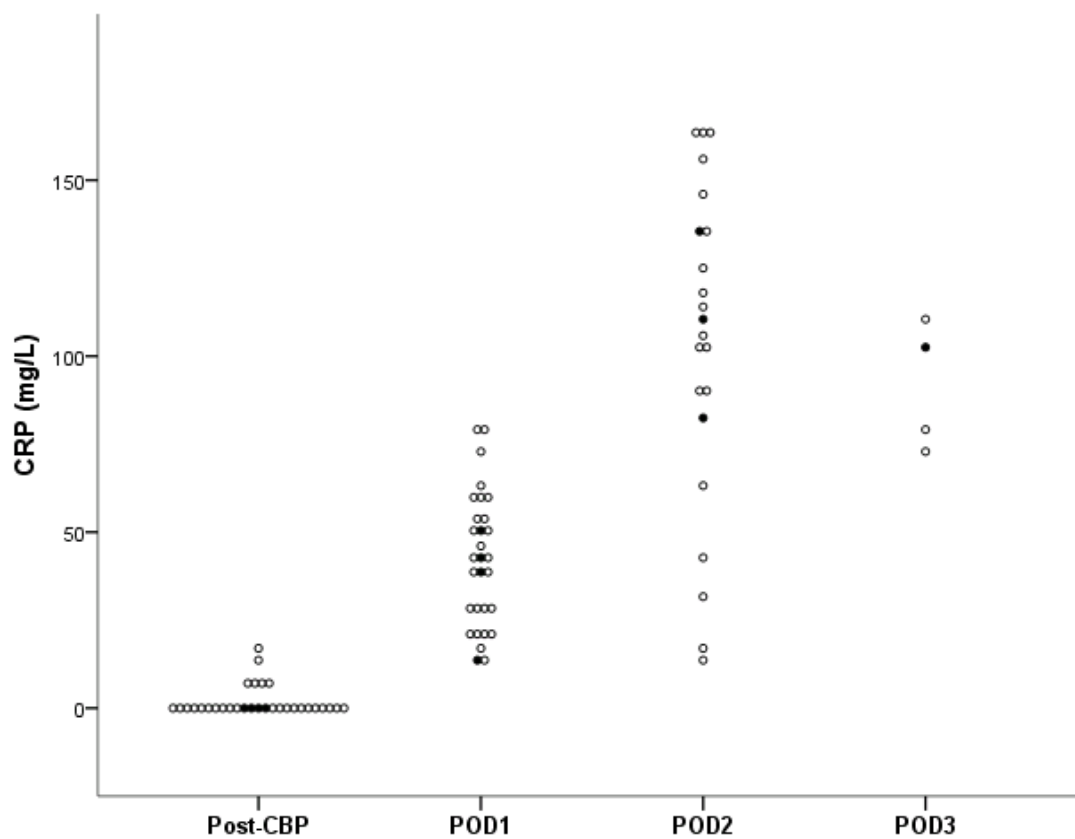
Table 1. Type of defect and operation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children

	n	%
Atrial septal defect (ASD)	4	12.9
ASD + mitral plasty	1	3.2
ASD + VSD	3	9.7
Ventricular septal defect (VSD)	5	16.1
VSD + subaortic ring	1	3.2
Atrioventricular defect (AVSD)	3	9.7
AVSD + TOF	1	3.2
Total anomalous pulmonary venous connection (TAPVC)	1	3.2
Single ventricle physiology (parcial cavopulmonary anastomisis)	2	6.5
Aortopulmonary window	1	3.2
Mitral valve replacement	1	3.2
Ross procedure	1	3.2
Tetralogy of Fallot (TOF)	6	19.4
Heart transplant	1	3.2
Total	31	100.0



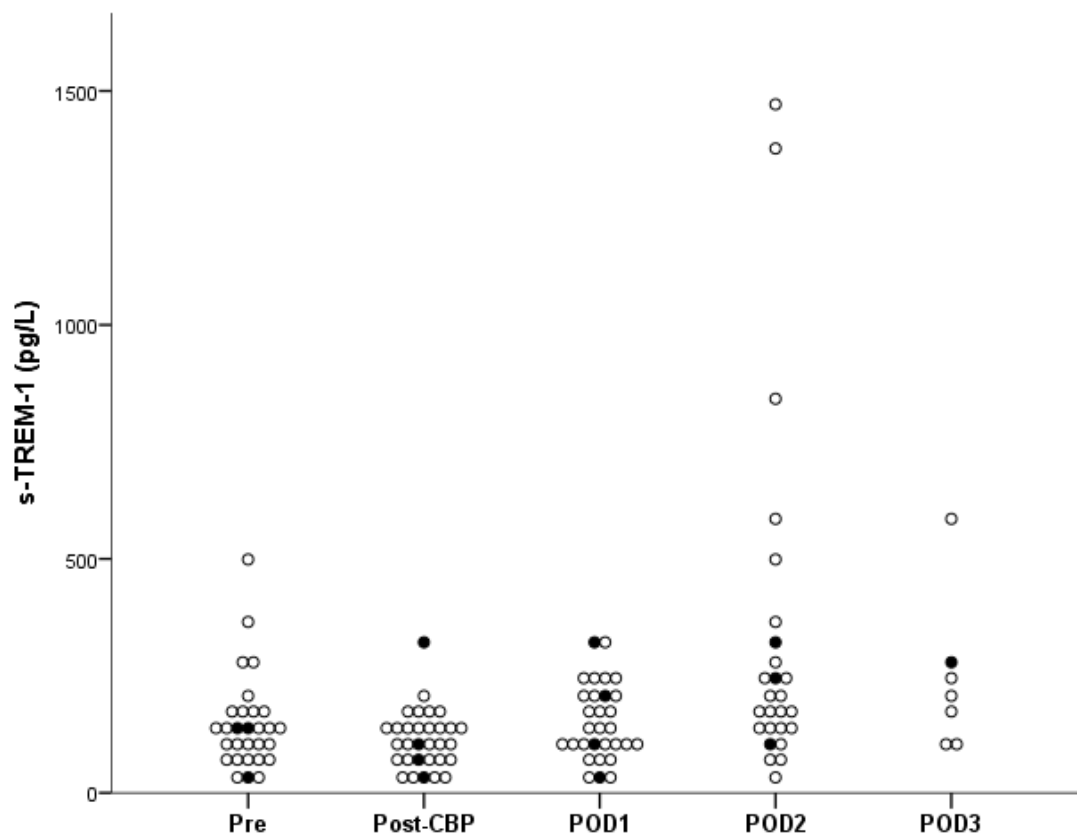
* $p < 0.05$ Post-CBP (post circulatory bypass); POD1 (first postoperative day); POD2 (second postoperative day); POD3 (third postoperative day).

Figure 1. s-TREM-1, procalcitonin (PCT) and C reactive protein (CRP) kinetics after open heart surgery in children



●=sepsis; ○=SIRS; Post-CBP (post circulatory bypass); POD1 (first postoperative day); POD2 (second postoperative day); POD3 (third postoperative day).

Figure 2. C reactive protein (CRP) kinetics after open heart surgery in children (*p < 0,05)



●=sepsis; ○=SIRS; Post-CBP; Post-CBP (post circulatory bypass); POD1 (first postoperative day); POD2 (second postoperative day); POD3 (third postoperative day).

Figure 4. sTREM-1 cinetics after open heart surgery in children (* p < 0,05)

Table 2. s TREM-1, C reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT): sepsis versus SIRS

	Sepsis(4) Median	SIRS (27) Median	P*
Pre sTREM-1 (pg/ml)	147.7	140.6	0.44
Immediate sTREM-1	90.6	115.2	0.44
24h sTREM-1	168.0	140.2	0.62
48h sTREM-1	240.1	189.7	0.62
72h sTREM-1	262.6	184.5	0.81
Immediate CRP (mg/L)	0	0	0.018
24h CRP	41.9	42.6	0.56
48h CRP	109.0	105.0	0.75
72h CRP	104	77.6	0.57
Pre PCT (ng/ml)	0	0	0.4
Immediate PCT	0	0	0.58
24 h PCT	0.04	0.014	0.025
48h PCT	0.05	0.003	0.43
72h PCT	0.38	0.52	0.81

CRP=C reactive protein; PCT=procalcitonin; *Mann Whitney U

10 CONCLUSÕES

A complexidade da resposta do hospedeiro torna difícil que um único marcador possa adequadamente descrever e estratificar sepse. Idealmente, um painel de multimarcadores adicionará acurácia e estratificação de risco em sepse. Esta é uma resposta inata do hospedeiro à infecção. Novos entendimentos de mediadores e rotas inflamatórias, imunidade e variabilidade genética na sepse sugerem que as definições de SIRS, sepse, sepse grave, choque séptico estão simplificadas. Elas se baseiam na presença de sinais fisiológicos inespecíficos do hospedeiro em resposta à infecção. Deste modo, não existe um padrão-ouro patológico que confirme a presença ou ausência de sepse.

A interpretação da literatura sobre o uso da PCT e PCR como marcadores precoces de infecção bacteriana é difícil devido às variações de pontos de corte e pelas diferentes populações de estudo. Heterogeneidade não somente dentro dos grupos estudados, mas também nas definições como sepse, infectado, distresse respiratório, distúrbio hemodinâmico são amplas. Estudos futuros são necessários com definições mais rígidas de infecção. O achado de um único ponto de corte permanecerá um desafio já que a zona de incerteza sempre existirá. Os resultados favoráveis dos estudos da PCT como um marcador de infecção bacteriana em neonatos e crianças não tem deslocado o uso da PCR na prática clínica. A alta sensibilidade e especificidade dá à PCT vantagens na prática clínica. A cinética rápida resulta em um aumento em 6-8 horas do início da febre, atingindo um platô em 12 horas e seu declínio rápido após o início dos antibióticos. Adicionalmente, mostra correlação com gravidade da doença, podendo ser usada como marcador prognóstico. O uso disseminado da PCT como marcador pode ser proibitivo devido aos maiores custos em relação a PCR. Contudo, estudos de custo efetividade são necessários. A alta especificidade da PCT pode reduzir o uso de antibióticos e as admissões hospitalares.

As características da PCT podem, deste modo, resultar na relação de custo-efetividade favorável desta em relação a PCR. Em conclusão, o uso da PCT como marcador precoce de infecção bacteriana em crianças, resulta em melhor sensibilidade e especificidade que a PCR.

A melhora das técnicas baseadas na reação da cadeia da polimerase tem resultado na detecção de pequenas quantidades de DNA de bactérias, que aumentam a sensibilidade e contribuem para detecção precoce das bactérias. Pode colocar em cheque a necessidade de biomarcadores para o diagnóstico de infecção.

O presente trabalho permite as seguintes conclusões:

1) Durante a primeira semana de pós-operatório de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea em crianças a presença de febre/hipotermia bem como de leucocitose está mais frequentemente relacionada à SIRS não infecciosa do que à sepse.

2) Existe associação de mortalidade com sepse, síndrome de baixo débito e disfunção cardíaca, respiratória e renal tardias neste grupo.

3) Os achados em relação à cinética da proteína C e procalcitonina confirmam os dados da literatura: diminuição dos níveis em 48h pós CEC.

4) Os achados são originais em relação à cinética do sTREM-1.

5) Os níveis dos 3 marcadores parecem ter uma tendência de se manterem elevados após as 48h nos pacientes sépticos.

6) Não foi observado um poder discriminativo de infecção de todos os marcadores neste grupo e à sua baixa prevalência e ao reduzido tamanho da amostra.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Aburawi EH, Liuba P, Berg A, Pesonen E. A transthoracic doppler echocardiography study of C-reactive protein and coronary microcirculation in children after open heart surgery. *Cardiol Young*. 2007;17(5):472-7.
- 2 Adamik B, Kübler-Kielb J, Golebiowska B, Gamian A, Kübler A. Effect of sepsis and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma level of nitric oxide metabolites, neopterin, and procalcitonin: correlation with mortality and postoperative complications. *Intensive Care Med*. 2000;26(9):1259-67.
- 3 Adib-Conquy M, Monchi M, Goulenok C, Laurent I, Thuong M, Cavaillon JM, et al. Increased plasma levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and procalcitonin after cardiac surgery and cardiac arrest without infection. *Shock*. 2007;28(4):406-10.
- 4 Agarwal HS, Bennett JE, Churchwell KB, Christian KG, Drinkwater DC Jr, He Y, et al. Recombinant factor seven therapy for postoperative bleeding in neonatal and pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(1):161-8.
- 5 Alaedeen DI, Queen AL, Leung E, Liu D, Chwals WJ. C-Reactive protein-determined injury severity: length of stay predictor in surgical infants. *J Pediatr Surg*. 2004;39(12):1832-4.
- 6 Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med*. 2000;28(9):3171-6.
- 7 Aouifi A, Piriou V, Blanc P, Bouvier H, Bastien O, Chiari P, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth*. 1999;83(4):602-7.
- 8 Arkader R, Troster EJ, Abellan DM, Lopes MR, Júnior RR, Carcillo JA, Okay TS. Procalcitonin and C-reactive protein kinetics in postoperative pediatric cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18(2):160-5.
- 9 Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Júnior RR, Carcillo JA, Leone C, et al. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child*. 2006;91(2):117-20.

- 10 Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341(8844):515-8.
- 11 Balci IC, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care*. 2003;7(1):85-90.
- 12 Barati M, Bashar FR, Shahrami R, Zadeh MH, Taher MT, Nojomi M. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and the diagnosis of sepsis. *J Crit Care*. 2010;25(2):362.e1-6.
- 13 Barraud D, Gibot S. Triggering receptor expressed on myeloid cell 1. *Crit Care Clin*. 2011;27(2):265-79.
- 14 Becker KL, Nylen ES, White JC, Müller B, Snider RH Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1512-25.
- 15 Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol*. 2010;159(2):253-64.
- 16 _____. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med*. 2008;36(3):941-52.
- 17 Beghetti M, Rimensberger PC, Kalangos A, Habre W, Gervaix A. Kinetics of procalcitonin, interleukin 6 and C-reactive protein after cardiopulmonary-bypass in children. *Cardiol Young*. 2003;13(2):161-7.
- 18 Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics*. 1998;102(4):E41.
- 19 Benoist JF, Mimoz O, Assicot M, Edouard A. Serum procalcitonin, but not C-reactive protein, identifies sepsis in trauma patients. *Clin Chem*. 1998;44(8):1778-9.

- 20 Bingold TM, Pullmann B, Sartorius S, Geiger EV, Marzi I, Zacharowski K, et al. Soluble triggering receptor on myeloid cells-1 is expressed in the course of non-infectious inflammation after traumatic lung contusion: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2011;15(2):R115.
- 21 Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem*. 2004;279(47):48487-90.
- 22 Bleharski JR, Kiessler V, Buonsanti C, Sieling PA, Stenger S, Colonna M, et al. A role for triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in host defense during the early-induced and adaptive phases of the immune response. *J Immunol*. 2003;170(7):3812-8.
- 23 Bochicchio GV, Napolitano LM, Joshi M, Knorr K, Tracy JK, Ilahi O, et al. Persistent systemic inflammatory response syndrome is predictive of nosocomial infection in trauma. *J Trauma*. 2002;53(2):245-50; discussion 250-1.
- 24 Boeken U, Feindt P, Micek M, Petzold T, Schulte HD, Gams E. Procalcitonin (PCT) in cardiac surgery: diagnostic value in systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and after heart transplantation (HTX). *Cardiovasc Surg*. 2000;8(7):550-4.
- 25 Bopp C, Hofer S, Bouchon A, Zimmermann JB, Martin E, Weigand MA. Soluble TREM-1 is not suitable for distinguishing between systemic inflammatory response syndrome and sepsis survivors and nonsurvivors in the early stage of acute inflammation. *Eur J Anaesthesiol*. 2009;26(6):504-7.
- 26 Boralessa H, de Beer FC, Manchie A, Whitwam JG, Pepys MB. C-reactive protein in patients undergoing cardiac surgery. *Anaesthesia*. 1986;41(1):11-5.
- 27 Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol*. 2000;164(10):4991-5.
- 28 Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature*. 2001;410(6832):1103-7.
- 29 Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2009;37(2):666-88.

- 30 Brix-Christensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45(6):671-9.
- 31 Brix-Christensen V, Petersen TK, Ravn HB, Hjortdal VE, Andersen NT, Tønnesen E. Cardiopulmonary bypass elicits a pro-and anti-inflammatory cytokine response and impaired neutrophil chemotaxis in neonatal pigs. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45(4):407-13.
- 32 Brunengraber LN, Robinson AV, Chwals WJ. Relationship of serum C-reactive protein and blood glucose levels with injury severity and patient morbidity in a pediatric trauma population. *J Pediatr Surg.* 2009;44(5):992-6.
- 33 Brunkhorst M, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med.* 1998;24(8):888-9.
- 34 Bugden SA, Coles C, Mills GD. The potential role of procalcitonin in the emergency department management of febrile young adults during a sustained meningococcal epidemic. *Emerg Med Australas.* 2004;16(2):114-9.
- 35 Butts RJ, Scheurer MA, Atz AM, Zyblewski SC, Hulsey TC, Bradley SM, et al. Comparison of maximum vasoactive inotropic score and low cardiac output syndrome as markers of early postoperative outcomes after neonatal cardiac surgery. *Pediatr Cardiol.* 2012;33(4):633-8.
- 36 Carrol ED, Newland P, Riordan FA, Thomson AP, Curtis N, Hart CA. Procalcitonin as a diagnostic marker of meningococcal disease in children presenting with fever and a rash. *Arch Dis Child.* 2002;86(4):282-5.
- 37 Carrol ED, Newland P, Thomson AP, Hart CA. Prognostic value of procalcitonin in children with meningococcal sepsis. *Crit Care Med.* 2005;33(1):224-5.
- 38 Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;20(1):1-9.
- 39 Casado-Flores J, Blanco-Quirós A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, Nieto M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4(2):190-5.

- 40 Casado-Flores J, Blanco-Quirós A, Nieto M, Asensio J, Fernández C. Prognostic utility of the semi-quantitative procalcitonin test, neutrophil count and C-reactive protein in meningococcal infection in children. *Eur J Pediatr*. 2006;165(1):26-9.
- 41 Casado Flores J, Blanco Quirós A. Procalcitonin. A new marker for bacterial infection. *An Esp Pediatr*. 2001;54(1):69-73.
- 42 Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care*. 2004;8(4):R234-42.
- 43 Celebi S, Koner O, Menda F, Balci H, Hatemi A, Korkut K, et al. Procalcitonin kinetics in pediatric patients with systemic inflammatory response after open heart surgery. *Intensive Care Med*. 2006;32(6):881-7.
- 44 Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, Chen JC. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care*. 2004;8(1):R12-20.
- 45 Chen HL, Hung CH, Tseng HI, Yang RC. Soluble form of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as a diagnostic marker of serious bacterial infection in febrile infants less than three months of age. *Jpn J Infect Dis*. 2008;61(1):31-5.
- 46 Cheval C, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Assicot M, de Jonghe B, Misset B, et al. Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2000;26 Suppl 2:S153-8.
- 47 Chew MS, Brandslund I, Brix-Christensen V, Ravn HB, Hjortdal VE, Pedersen J, et al. Tissue injury and the inflammatory response to pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a descriptive study. *Anesthesiology*. 2001;94(5):745-53; discussion 5A.
- 48 Choussat R, Montalescot G, Collet J, Jardel C, Ankri A, Fillet A, et al. Effect of prior exposure to *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, or cytomegalovirus on the degree of inflammation and one-year prognosis of patients with unstable angina pectoris or non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2000;86(4):379-84.
- 49 Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly*. 2005;135(31-32):451-60.

- 50 _____. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J.* 2007;30(3):556-73.
- 51 Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(1):84-93.
- 52 Chwals WJ. Metabolism and nutritional frontiers in pediatric surgical patients. *Surg Clin North Am.* 1992;72(6):1237-66.
- 53 _____. Overfeeding the critically ill child: fact or fantasy? *New Horiz.* 1994;2(2):147-55.
- 54 Chwals WJ, Fernandez ME, Charles BJ, Schroeder LA, Turner CS. Serum visceral protein levels reflect protein-calorie repletion in neonates recovering from major surgery. *J Pediatr Surg.* 1992;27(3):317-20; discussion 320-1.
- 55 Chwals WJ, Fernandez ME, Jamie AC, Charles BJ. Relationship of metabolic indexes to postoperative mortality in surgical infants. *J Pediatr Surg.* 1993;28(6):819-22.
- 56 Chwals WJ, Fernandez ME, Jamie AC, Charles BJ, Rushing JT. Detection of postoperative sepsis in infants with the use of metabolic stress monitoring. *Arch Surg.* 1994;129(4):437-42.
- 57 Chwals WJ, Letton RW, Jamie A, Charles B. Stratification of injury severity using energy expenditure response in surgical infants. *J Pediatr Surg.* 1995;30(8):1161-4.
- 58 Cole DS, Watts A, Scott-Coombes D, Avades T. Clinical utility of peri-operative C-reactive protein testing in general surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2008;90(4):317-21.
- 59 Colonna M, Facchetti F. TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells): a new player in acute inflammatory responses. *J Infect Dis.* 2003;187 Suppl 2:S397-401.
- 60 Crespo-Marcos D, Rey-Galan C, López-Herce-Cid J, Crespo-Hernández M, Concha-Torre A, Pérez-Solís D. Kinetics of C-reactive protein and procalcitonin after paediatric cardiac surgery. *An Pediatr (Barc).* 2010;73(4):162-8.
- 61 Damas P, Canivet JL, de Groote D, Vrindts Y, Albert A, Franchimont P, et al. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med.* 1997;25(3):405-12.

- 62 Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(6):1605-8.
- 63 Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36(1):396-327.
- 64 Dimopoulou I, Orfanos SE, Pelekanou A, Kotanidou A, Livaditi O, Augustatou C, et al. Serum of patients with septic shock stimulates the expression of Trem-1 on U937 monocytes. *Inflamm Res.* 2009;58(3):127-32.
- 65 Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum.* 1997;40(7):1250-6.
- 66 Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Diéguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med.* 2001;27(1):211-5.
- 67 Faist E, Schinkel C, Zimmer S. Update on the mechanisms of immune suppression of injury and immune modulation. *World J Surg.* 1996;20(4):454-9.
- 68 Ferat-Osorio E, Esquivel-Callejas N, Wong-Baeza I, Aduna-Vicente R, Arriaga-Pizano L, Sánchez-Fernández P, et al. The increased expression of TREM-1 on monocytes is associated with infectious and noninfectious inflammatory processes. *J Surg Res.* 2008;150(1):110-7.
- 69 Fioretto JR, Borin FC, Bonatto RC, Ricchetti SM, Kurokawa CS, de Moraes M, et al. Procalcitonin in children with sepsis and septic shock. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(4):323-8.
- 70 Fioretto JR, Martin JG, Kurokawa CS, Carpi MF, Bonatto RC, de Moraes MA, et al. Comparison between procalcitonin and C-reactive protein for early diagnosis of children with sepsis or septic shock. *Inflamm Res.* 2010;59(8):581-6.

- 71 Fioretto JR, Martin JG, Kurokawa CS, Carpi MF, Bonatto RC, Ricchetti SM, et al. Interleukin-6 and procalcitonin in children with sepsis and septic shock. *Cytokine*. 2008;43(2):160-4.
- 72 Ford JW, Mcvicar DW. TREM and TREM-like receptors in inflammation and disease. *Curr Opin Immunol*. 2009;21(1):38-46.
- 73 Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448-54.
- 74 Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervais A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics*. 2003;112(5):1054-60.
- 75 Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(8):679-87; quiz 688.
- 76 Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Avenel S, Lefèvre H, Ravilly S, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and interleukin 6 in bacterial and viral meningitis in children. *Presse Med*. 1998;27(23):1135-9.
- 77 Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis*. 1997;24(6):1240-2.
- 78 Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guérin S, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(10):875-81.
- 79 Giamarellos-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P, Scarpa N, Koratzanis G, Thomopoulos G, et al. Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient? *Intensive Care Med*. 2002;28(9):1351-6.
- 80 Giamarellos-Bourboulis EJ, Mouktaroudi M, Tsaganos T, Koutoukas P, Spyridaki E, Pelekanou A, et al. Evidence for the participation of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in the systemic inflammatory response syndrome after multiple trauma. *J Trauma*. 2008;65(6):1385-90.

- 81 Gibot S, Buonsanti C, Massin F, Romano M, Kolopp-Sarda MN, Benigni F, et al. Modulation of the triggering receptor expressed on the myeloid cell type 1 pathway in murine septic shock. *Infect Immun*. 2006;74(5):2823-30.
- 82 Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, Faure G, Bollaert PE, et al. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med*. 2005;33(4):792-6.
- 83 Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, Bollaert PE, Lozniewski A, Mory F, et al. A soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 modulates the inflammatory response in murine sepsis. *J Exp Med*. 2004;200(11):1419-26.
- 84 Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, Cravoisy A, Levy B, Faure GC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med*. 2004;141(1):9-15.
- 85 Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis*. 2000;181(1):176-80.
- 86 Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):2-8.
- 87 Gomez-Pina V, Soares-Schanoski A, Rodríguez-Rojas A, Del Fresno C, García F, Vallejo-Cremades MT, et al. Metalloproteinases shed TREM-1 ectodomain from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes. *J Immunol*. 2007;179(6):4065-73.
- 88 Günel E, Çağlayan O, Çağlayan F, Sahin TK. Acute-phase changes in children recovering from minor surgery. *Pediatr Surg Int*. 1998;14(3):199-201.
- 89 Hammer S, Fuchs AT, Rinker C, Daebritz S, Kozlik-Feldmann R, Netz H. Interleukin-6 and procalcitonin in serum of children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Acta Cardiol*. 2004;59(6):624-9.
- 90 Hammer S, Loeff M, Reichenspurner H, Daebritz S, Tiete A, Kozlik-Feldmann R, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on myocardial function, damage and inflammation after cardiac surgery in newborns and children. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;49(6):349-54.

- 91 Han YY, Doughty LA, Kofos D, Sasser H, Carcillo JA. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4(1):21-5.
- 92 Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(3):S45-9.
- 93 Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(3):396-402.
- 94 Harris KR, Digard NJ, Lee HA. Serum C-reactive protein. A useful and economical marker of immune activation in renal transplantation. *Transplantation.* 1996;61(11):1593-600.
- 95 Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child.* 1999;81(5):417-21.
- 96 Hatherill M, Tibby SM, Turner C, Ratnavel N, Murdoch IA. Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit Care Med.* 2000;28(7):2591-4.
- 97 Hensel M, Volk T, Döcke WD, Kern F, Tschirna D, Egerer K, et al. Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 1998;89(1):93-104.
- 98 Hensler T, Hecker H, Heeg K, Heidecke CD, Bartels H, Barthlen W, et al. Distinct mechanisms of immunosuppression as a consequence of major surgery. *Infect Immun.* 1997;65(6):2283-91.
- 99 Hoffmann G, M Czechowski, Schloesser M, Schobersberger W. Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells. *Crit Care Med.* 2002;30(9):2091-5.
- 100 Hoffmann G, Totzke G, Seibel M, Smolny M, Wiedermann FJ, Schobersberger W. In vitro modulation of inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide synthesis by procalcitonin. *Crit Care Med.* 2001;29(1):112-6.

- 101 Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309-32.
- 102 Hövels-Gürich HH, Schumacher K, Vazquez-Jimenez JF, Qing M, Hüffmeier U, Buding B, et al. Cytokine balance in infants undergoing cardiac operation. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(2):601-8; discussion 608-9.
- 103 Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica*. 3.ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.
- 104 Ilhan N, Ilhan N, Ilhan Y, Akbulut H, Kucuksu M. C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6, vascular endothelial growth factor and oxidative metabolites in diagnosis of infection and staging in patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2004;10(8):1115-20.
- 105 Irwin AD, Carrol ED. Procalcitonin. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2011;96(6):228-33.
- 106 Jacobs JW, Lund PK, Potts JT Jr, Bell NH, Habener JF. Procalcitonin is a glycoprotein. *J Biol Chem*. 1981;256(6):2803-7.
- 107 Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(8):735-46; quiz 746-7.
- 108 Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr TT, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med*. 2011;39(9):2048-58.
- 109 Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2596-602.
- 110 Jiyong J, Tiancha H, Wei C, Huahao S. Diagnostic value of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bacterial infection: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2009;35(4):587-95.
- 111 Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, Tomihisa T, Okamoto K, Shigematsu A. Surgical stress induces endotoxin hyporesponsiveness and an early decrease of monocyte mCD14 and HLA-DR expression during surgery. *Anesth Analg*. 2001;92(5):1322-6.

- 112 Kawasaki Y, Hosoya M, Katayose M, Suzuki H. Correlation between serum interleukin 6 and C-reactive protein concentrations in patients with adenoviral respiratory infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(5):370-4.
- 113 Kerbaul F, Giorgi R, Oddoze C, Collart F, Guidon C, Lejeune PJ, et al. High concentrations of N-BNP are related to non-infectious severe SIRS associated with cardiovascular dysfunction occurring after off-pump coronary artery surgery. *Br J Anaesth.* 2004;93(5):639-44.
- 114 Krüger S, Ewig S, Kunde J, Hartmann O, Marre R, Suttorp N, et al. Assessment of inflammatory markers in patients with community-acquired pneumonia-influence of antimicrobial pre-treatment: results from the German competence network CAPNETZ. *Clin Chim Acta.* 2010;411(23-24):1929-34.
- 115 Krüger S, Ewig S, Papassotiriou J, Kunde J, Marre R, von Baum H, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res.* 2009;10:65.
- 116 Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2002;97(1):215-52.
- 117 Laporta Baez Y, Palomero Rodriguez MA, De Vicente Sánchez JC, Sanabria Carretero P, Al Kassam Martínez D, et al. C-reactive protein in the diagnosis of postoperative infection in pediatric patients: a prospective observational study of 103 patients. *J Pediatr Surg.* 2011;46(9):1726-31.
- 118 Latour-Pérez J, Alcalá-López A, García-García MA, Sánchez-Hernández JF, Abad-Terrado C, Viedma-Contreras JA, et al. Diagnostic accuracy of sTREM-1 to identify infection in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem.* 2010;43(9):720-4.
- 119 Level C, Chauveau P, Delmas Y, Lasseur C, Pellé G, Peuchant E, et al. Procalcitonin: a new marker of inflammation in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(5):980-6.
- 120 Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Zorc JJ, Krief W, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics.* 2004;113(6):1728-34.

- 121 Levy I, Ovadia B, Erez E, Rinat S, Ashkenazi S, Birk E, et al. Nosocomial infections after cardiac surgery in infants and children: incidence and risk factors. *J Hosp Infect.* 2003;53(2):111-6.
- 122 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29(4):530-8.
- 123 _____. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-6.
- 124 Limpisvasti O, Yandow SM, Raney EM. C-reactive protein response following pediatric orthopaedic surgery. *J Pediatr Orthop.* 2004;24(5):574-5.
- 125 Linscheid P, Seboek D, Zulewski H, Keller U, Müller B. Autocrine/paracrine role of inflammation-mediated calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin expression in human adipose tissue. *Endocrinology.* 2005;146(6):2699-708.
- 126 Llewelyn M, Cohen J. Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med.* 2001;27 Suppl 1:S10-32.
- 127 Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest.* 2003;123(6):2043-9.
- 128 Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungtatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med.* 2003;31(6):1737-41.
- 129 Marc E, Ménager C, Moulin F, Stos B, Chalumeau M, Guérin S, et al. Procalcitonin and viral meningitis: reduction of unnecessary antibiotics by measurement during an outbreak. *Arch Pediatr.* 2002;9(4):358-64.
- 130 Martinez-Pellus AE, Merino P, Bru M, Canovas J, Seller G, Sapiña J, et al. Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass. Role of type of flow and protective effect of selective digestive decontamination. *Intensive Care Med.* 1997;23(12):1251-7.
- 131 Marty C, Misset B, Tamion F, Fitting C, Carlet J, Cavaillon JM. Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. *Crit Care Med.* 1994;22(4):673-9.

- 132 Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000;49 Suppl 1:S57-61.
- 133 Matzaraki V, Alexandraki KI, Venetsanou K, Piperi C, Myrianthefs P, Malamos N, et al. Evaluation of serum procalcitonin and interleukin-6 levels as markers of liver metastasis. *Clin Biochem.* 2007;40(5-6):336-42.
- 134 McMaster P, Park DY, Shann F, Cochrane A, Morris K, Gray J, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein and immature-to-total neutrophil ratio as markers of infection after cardiopulmonary bypass in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10(2):217-21.
- 135 Mehta PA, Cunningham CK, Colella CB, Alferis G, Weiner LB. Risk factors for sternal wound and other infections in pediatric cardiac surgery patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(10):1000-4.
- 136 Meisner M, Adina H, Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. *Crit Care.* 2006;10(1):R1.
- 137 Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18(2):79-87.
- 138 Meisner M, Rauschmayer C, Schmidt J, Feyrer R, Cesnjevar R, Bredle D, et al. Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications. *Intensive Care Med.* 2002;28(8):1094-102.
- 139 Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschaikowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med.* 2000;26 Suppl 2:S212-6.
- 140 Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med.* 1998;24(7):680-4.
- 141 Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care.* 1999;3(1):45-50.

- 142 Menger MD, Vollmar B. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis in surgical patients. *Intensive Care Med.* 1996;22(6):616-7.
- 143 Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U. Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr.* 1996;129(4):574-80.
- 144 Michalik DE, Duncan BW, Mee RB, Worley S, Goldfarb J, Danziger-Isakov LA, et al. Quantitative analysis of procalcitonin after pediatric cardiothoracic surgery. *Cardiol Young.* 2006;16(1):48-53.
- 145 Mimos O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med.* 1998;24(2):185-8.
- 146 Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta.* 2005;351(1-2):17-29.
- 147 Mok JM, Pekmezci M, Piper SL, Boyd E, Berven SH, Burch S, et al. Use of C-reactive protein after spinal surgery: comparison with erythrocyte sedimentation rate as predictor of early postoperative infectious complications. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33(4):415-21.
- 148 Mokart D, Leone M, Sannini A, Brun JP, Tison A, Delpero JR, et al. Predictive perioperative factors for developing severe sepsis after major surgery. *Br J Anaesth.* 2005;95(6):776-81.
- 149 Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun JP, Delpero JR, Houvenaeghel G, et al. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth.* 2005;94(6):767-73.
- 150 Mold C, Rodriguez W, Rodic-Polic B, Du Clos TW. C-reactive protein mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with Fc gamma R. *J Immunol.* 2002;169(12):7019-25.
- 151 Monteverde E, Fernandez A, Poterala R, Vidal N, Siaba Serrate A, Castelani P, et al. Characterization of pediatric patients receiving prolonged mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(6):e287-91.

- 152 Muller B, Becker KL. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly*. 2001;131(41-42):595-602.
- 153 Muller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000;28(4):977-83.
- 154 Muller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2007;7:10.
- 155 Muller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):396-404.
- 156 Muller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest*. 2010;138(1):121-9.
- 157 Nakagomi A, Freedman SB, Geczy CL. Interferon-gamma and lipopolysaccharide potentiate monocyte tissue factor induction by C-reactive protein: relationship with age, sex, and hormone replacement treatment. *Circulation*. 2000;101(15):1785-91.
- 158 Neely AN, Smith WL, Warden GD. Efficacy of a rise in C-reactive protein serum levels as an early indicator of sepsis in burned children. *J Burn Care Rehabil*. 1998;19(2):102-5.
- 159 Nemoto S, Sasaki T, Ozawa H, Katsumata T, Kishi K, Okumura K, et al. Oral sildenafil for persistent pulmonary hypertension early after congenital cardiac surgery in children. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38(1):71-7.
- 160 Ni Choileain N, Redmond HP. Cell response to surgery. *Arch Surg*. 2006;141(11):1132-40.
- 161 Nylen ES, O'Neill W, Jordan MH, Snider RH, Moore CF, Lewis M, et al. Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res*. 1992;24(9):439-43.
- 162 Nylen ES, Whang KT, Snider RH Jr, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med*. 1998;26(6):1001-6.

- 163 Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bögel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 1999;27(9):1814-8.
- 164 Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin. A new diagnostic parameter for severe infections and sepsis. *Anaesthesist.* 1998;47(7):581-7.
- 165 Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med.* 1999;134(1):49-55.
- 166 Paparella D, Galeone A, Venneri MT, Coviello M, Visicchio G, Cappabianca G, et al. Blood damage related to cardiopulmonary bypass: in vivo and in vitro comparison of two different centrifugal pumps. *Asaio J.* 2004;50(5):473-8.
- 167 Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000;102(18):2165-8.
- 168 Pavcnik-Arnol M, Hojker S, Derganc M. Lipopolysaccharide-binding protein in critically ill neonates and children with suspected infection: comparison with procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein. *Intensive Care Med.* 2004;30(7):1454-60.
- 169 Peltola H, Jaakkola M. C-reactive protein in early detection of bacteremic versus viral infections in immunocompetent and compromised children. *J Pediatr.* 1988;113(4):641-6.
- 170 Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805-12.
- 171 Pernow J, Wang QD. Endothelin in myocardial ischaemia and reperfusion. *Cardiovasc Res.* 1997;33(3):518-26.
- 172 Pons Leite H, Gilberto Henriques Vieira J, Brunow De Carvalho W, Chwals WJ. The role of insulin-like growth factor I, growth hormone, and plasma proteins in surgical outcome of children with congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med.* 2001;2(1):29-35.

- 173 Pova P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med.* 2002;28(3):235-43.
- 174 Pova P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragão A, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med.* 1998;24(10):1052-6.
- 175 Pova P, Coelho L, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragão A, et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Crit Care.* 2006;10(2):R63.
- 176 Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Giménez M, Azuara M, Blanco S, et al. Use of quantitative and semiquantitative procalcitonin measurements to identify children with sepsis and meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23(2):136-8.
- 177 Radsak MP, Salih HR, Rammensee HG, Schild H. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in neutrophil inflammatory responses: differential regulation of activation and survival. *J Immunol.* 2004;172(8):4956-63.
- 178 Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *Jama.* 1995;273(2):117-23.
- 179 Reinhart K, Karzai W, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med.* 2000;26(9):1193-200.
- 180 Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin.* 2006;22(3):503-19, ix-x.
- 181 Resch B, Gusenleitner W, Müller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr.* 2003;92(2):243-5.
- 182 Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martinez P, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2007;33(3):477-84.
- 183 Risnes I, Wagner K, Ueland T, Mollnes T, Aukrust P, Svennevig J. Interleukin-6 may predict survival in extracorporeal membrane oxygenation treatment. *Perfusion.* 2008;23(3):173-8.

- 184 Rivera-Chavez FA, Minei JP. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 is an early marker of infection in the surgical intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009;10(5):435-9.
- 185 Routsis C, Giamarellos-Bourboulis EJ, Antonopoulou A, Kollias S, Siasiakou S, Koronaios A, et al. Does soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 play any role in the pathogenesis of septic shock? *Clin Exp Immunol*. 2005;142(1):62-7.
- 186 Sarafidis K, Soubasi-Griva V, Piretzi K, Thomaidou A, Agakidou E, Taparkou A, et al. Diagnostic utility of elevated serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM)-1 in infected neonates. *Intensive Care Med*. 2010;36(5):864-8.
- 187 Sarvikivi E, Lyytikäinen O, Nieminen H, Sairanen H, Saxén H. Nosocomial infections after pediatric cardiac surgery. *Am J Infect Control*. 2008;36(8):564-9.
- 188 Schneider CP, Yilmaz Y, Kleespies A, Jauch KW, Hartl WH. Accuracy of procalcitonin for outcome prediction in unselected postoperative critically ill patients. *Shock*. 2009;31(6):568-73.
- 189 Schuetz P, Affolter B, Hunziker S, Winterhalder C, Fischer M, Balestra GM, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell levels following hypothermia after cardiac arrest: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(4):376-81.
- 190 Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(5):575-87.
- 191 Schuetz P, Christ-Crain M, Albrich W, Zimmerli W, Mueller B, ProHOSP Study Group. Guidance of antibiotic therapy with procalcitonin in lower respiratory tract infections: insights into the ProHOSP study. *Virulence*. 2010;1(2):88-92.
- 192 Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections-hope for hype? *Swiss Med Wkly*. 2009;139(23-24):318-26.
- 193 Schuetz P, Mueller B, Trampuz A. Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci. *Infection*. 2007;35(5):352-5.

- 194 Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2011;37(2):384-92.
- 195 Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection*. 1998;26(5):274-6.
- 196 Séguéla PE, Joram N, Romefort B, Manteau C, Orsonneau JL, Branger B, et al. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Cardiol Young*. 2011;21(4):392-9.
- 197 Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Köhl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med*. 2000;28(8):2793-8.
- 198 Sexton PM, Christopoulos G, Christopoulos A, Nylén ES, Snider RH Jr, Becker KL. Procalcitonin has bioactivity at calcitonin receptor family complexes: potential mediator implications in sepsis. *Crit Care Med*. 2008;36(5):1637-40.
- 199 Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):206-17.
- 200 Simon L, Saint-Louis P, Amre DK, Lacroix J, Gauvin F. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(4):407-13.
- 201 Smith JW, Colombo JL, McDonald TL. Comparison of serum amyloid A and C-reactive protein as indicators of lung inflammation in corticosteroid treated and non-corticosteroid treated cystic fibrosis patients. *J Clin Lab Anal*. 1992;6(4):219-24.
- 202 Smith JW, Gamelli RL, Jones SB, Shankar R. Immunologic responses to critical injury and sepsis. *J Intensive Care Med*. 2006;21(3):160-72.
- 203 Sogut O, Guloglu C, Orak M, Sayhan MB, Gokdemir MT, Ustundag M, et al. Trauma scores and neuron-specific enolase, cytokine and C-reactive protein levels as predictors of mortality in patients with blunt head trauma. *J Int Med Res*. 2010;38(5):1708-20.

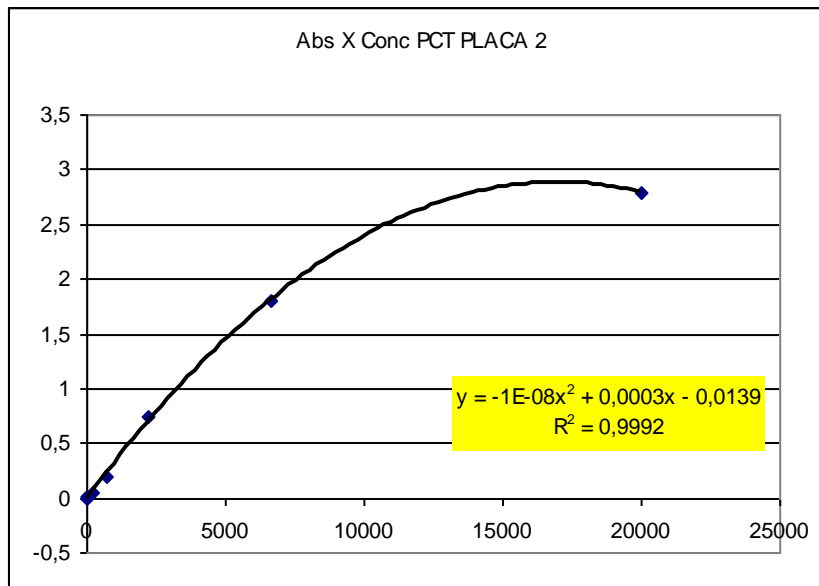
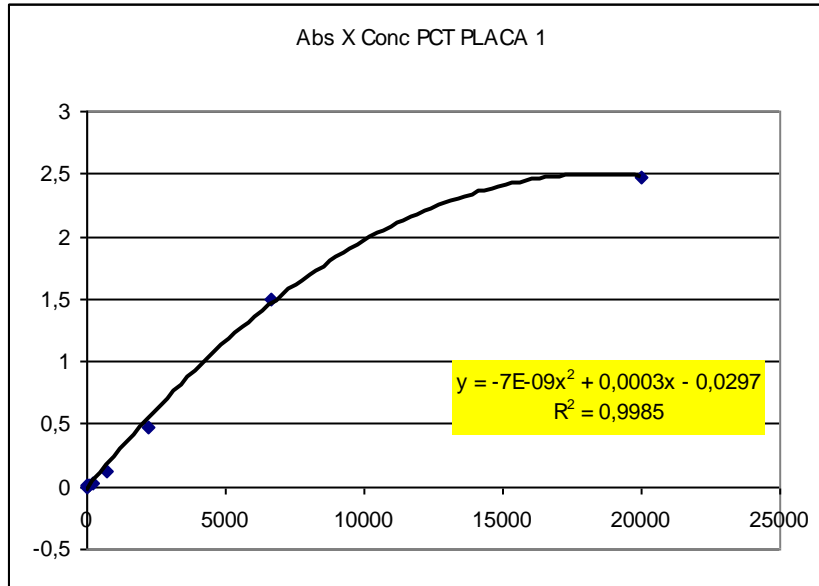
- 204 Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a of systematic review the literature. *Crit Care*. 2006;10(5):R145.
- 205 Sprong T, Peri G, Neeleman C, Mantovani A, Signorini S, van der Meer JW, et al. Pentraxin 3 and C-reactive protein in severe meningococcal disease. *Shock*. 2009;31(1):28-32.
- 206 Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today*. 1994;15(2):81-8.
- 207 Sternik L, Samee S, Schaff HV, Zehr KJ, Lerman LO, Holmes DR, et al. C-reactive protein relaxes human vessels in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(11):1865-8.
- 208 Streetz KL, Wustefeld T, Klein C, Manns MP, Trautwein C. Mediators of inflammation and acute phase response in the liver. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2001;47(4):661-73.
- 209 Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med*. 2000;26(9):1232-8.
- 210 Szalai AJ, Agrawal A, Greenhough TJ, Volanakis JE. C-reactive protein: structural biology and host defense function. *Clin Chem Lab Med*. 1999;37(3):265-70.
- 211 Szalai AJ, Nataf S, Hu XZ, Barnum SR. Experimental allergic encephalomyelitis is inhibited in transgenic mice expressing human C-reactive protein. *J Immunol*. 2002;168(11):5792-7.
- 212 Szalai AJ, Vancott JL, McGhee JR, Volanakis JE, Benjamin WH Jr. Human C-reactive protein is protective against fatal *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection in transgenic mice. *Infect Immun*. 2000;68(10):5652-6.
- 213 Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(3):210-7.

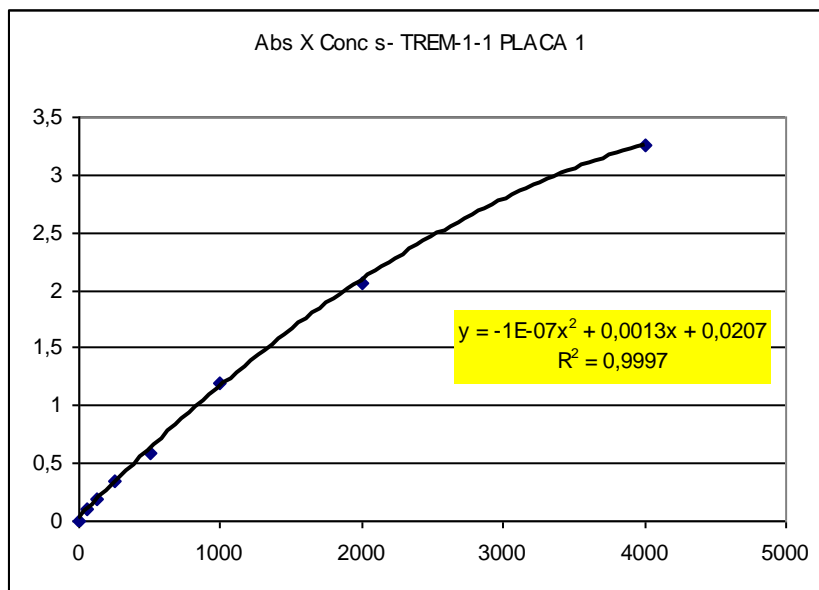
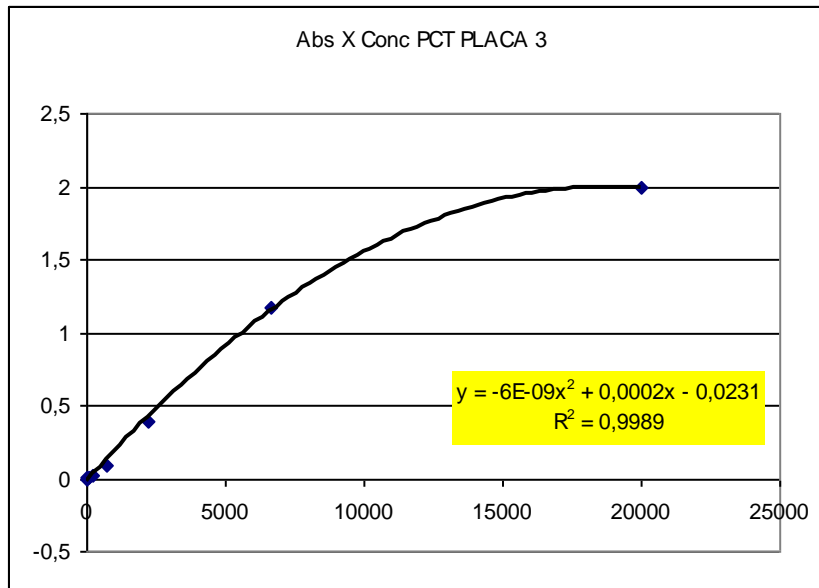
- 214 Thoennissen NH, Allroggen A, Ritter M, Dittrich R, Schmid C, Schmid HH, et al. Influence of inflammation and pump dynamic on cerebral microembolization in patients with Continuous-Flow DeBakey LVAD. *Asaio J.* 2006;52(3):243-7.
- 215 Titus MO, Wright SW. Prevalence of serious bacterial infections in febrile infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2003;112(2):282-4.
- 216 Tugrul S, Esen F, Celebi S, Ozcan PE, Akinci O, Cakar N, et al. Reliability of procalcitonin as a severity marker in critically ill patients with inflammatory response. *Anaesth Intensive Care.* 2002;30(6):747-54.
- 217 Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonça A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 1999;27(3):498-504.
- 218 Upperman JS, Sheridan RL, Marshall J. Pediatric surgical site and soft tissue infections. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(3 Suppl):S36-41.
- 219 Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2006;34(7):1996-2003.
- 220 Valera M, Scolfaro C, Cappello N, Gramaglia E, Grassitelli S, Abbate MT, et al. Nosocomial infections in pediatric cardiac surgery, Italy. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22(12):771-5.
- 221 van der Kaay DC, de Kleijn ED, de Rijke YB, Hop WC, de Groot R, Hazelzet JA. Procalcitonin as a prognostic marker in meningococcal disease. *Intensive Care Med.* 2002;28(11):1606-12.
- 222 van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(1):144-66.
- 223 van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, Kuijper EJ, Groeneveld GH, Becker MJ, et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Crit Care.* 2010;14(6):R206.
- 224 van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(10):620-30.

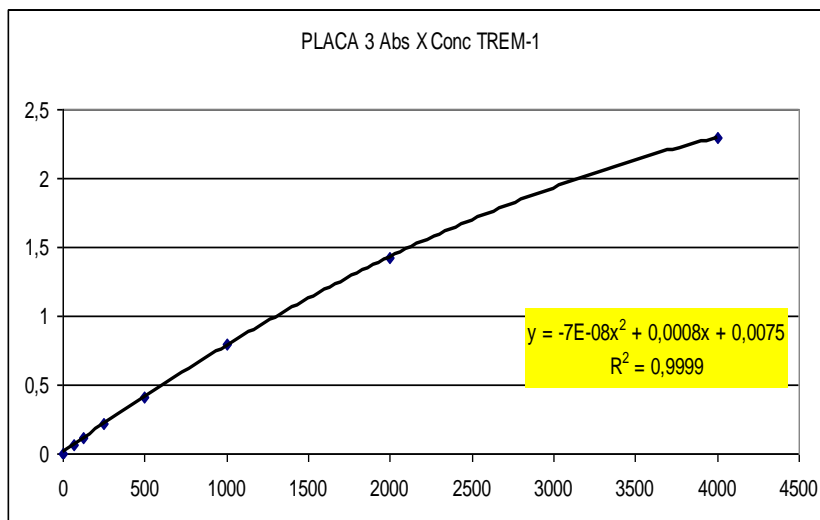
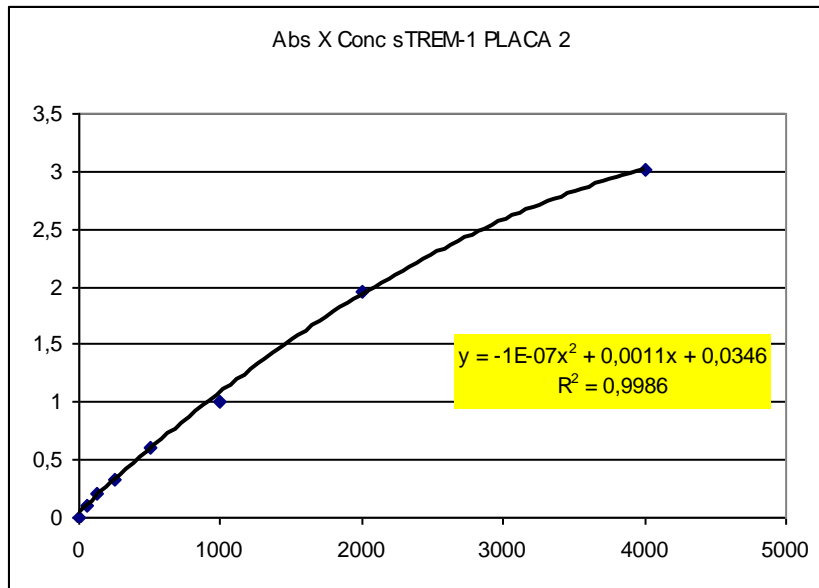
- 225 Varan B, Tokel K, Mercan S, Dönmez A, Aslamaci S. Systemic inflammatory response related to cardiopulmonary bypass and its modification by methyl prednisolone: high dose versus low dose. *Pediatr Cardiol.* 2002;23(4):437-41.
- 226 Vaschetto R, Turucz E, Dellapiazza F, Guido S, Colombo D, Cammarota G, et al. Noninvasive ventilation after early extubation in patients recovering from hypoxemic acute respiratory failure: a single-centre feasibility study. *Intensive Care Med.* 2012;38(10):1599-606.
- 227 Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation.* 2002;105(16):1890-6.
- 228 Viedma Contreras JA. Leucocyte activation markers in clinical practice. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37(6):607-22.
- 229 Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest.* 1993;91(4):1351-7.
- 230 von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23(7):539-44.
- 231 Wan S, Leclerc JL, Vincent JL. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(1):269-76.
- 232 _____. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest.* 1997;112(3):676-92.
- 233 Wang SY, Friedman M, Franklin A, Sellke FW. Myogenic reactivity of coronary resistance arteries after cardiopulmonary bypass and hyperkalemic cardioplegia. *Circulation.* 1995;92(6):1590-6.
- 234 Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med.* 2000;28(4):950-7.

- 235 Welsch T, Muller SA, Ulrich A, Kischlat A, Hinz U, Kienle P, et al. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(12):1499-507.
- 236 Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nysten ES, Snider RH, Simon GL, et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3296-301.
- 237 Wiklund L, Ronquist G, Roomans GM, Rubertsson S, Waldenström A. Response of myocardial cellular energy metabolism to variation of buffer composition during open-chest experimental cardiopulmonary resuscitation in the pig. *Eur J Clin Invest.* 1997;27(5):417-26.
- 238 Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE. Bacteraemia prediction in emergency medical admissions: role of C reactive protein. *J Clin Pathol.* 2005;58(4):352-6.
- 239 Zhang J, She D, Feng D, Jia Y, Xie L. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study. *BMC Infect Dis.* 2011;11:53.

ANEXOS







PROCOLO DE PESQUISA

Nome: _____ DN: _____ Registro: _____

Peso: _____ Escore z: _____

Antecedentes perinatais:

PN: _____; IG _____; APGAR _____

Pré-operatório:

Infecção respiratória: (1) sim (2) não

Antibioticoterapia : (1) sim (2) não Qual? _____

Complicações: (1) sim (2) não Qual? _____

Ventilação mecânica: (1) sim (2) não Tempo? _____

Escore de drogas vasoativas: _____

Tempo de internação: _____

Imunodeficiência: (1) sim (2) não

Doença pré-existente: (1) sim (2) não Qual? _____

Trans-operatório

Tipo de cirurgia: _____ Atriotomia (1) sim (2) não Ventriculotomia (1) (2)

Defeito: _____

CEC: _____ Clamp: _____ escore de drogas _____

Intercorrências: : (1) sim (2) não Qual? _____

Pós-operatório

PIM: _____ PELOD _____

Tempo de VM _____ tempo de UTI _____ escore inotrópico _____

Desfecho: (1) óbito (2) alta

Tabela 1. Faixas etárias para definição de sepse grave

Recém nascido	0 dias a 1 semana
Neonato	1 semana a 1 mês
Lactente	1 mês a 1 ano
Pré-escolar	2 a 5 anos
Escolar	6 a 12 anos
Adolescente	13 a 18 anos

Tabela 2. Sinais vitais e variáveis laboratoriais segundo a faixa etária

Idade	Frequência cardíaca		Frequência Respiratória	Leucócitos (x 10 ³ /mm ³)	Pressão sistólica
	Taquicardia	Bradycardia			
0 dias a 1 semana	> 180	< 100	> 50	> 34	< 65
1 semana a 1 mês	> 180	< 100	> 40	> 19.5 ou < 5	< 75
1 mês a 1 ano	> 180	< 90	> 34	> 17.5 ou < 5	< 100
2 a 5 anos	> 140	NA	> 22	> 15.5 ou < 5	< 94
6 a 12 anos	> 130	NA	> 18	> 13.5 ou < 4.5	< 105
13 a 18 anos	> 110	NA	> 14	> 11 ou < 4.5	< 117

PROTOCOLO DE PESQUISA

Nome: _____ DN: _____ Registro: _____

Peso: _____ Escor z: _____

Antecedentes perinatais:

PN: _____; IG _____; APGAR _____

Pré-operatório:

Doença pré-existente: (1) sim (2) não Qual? _____

Trans-operatório

Tipo de cirurgia: _____ Atriotomia (1) sim (2) não Ventriculotomia (1) (2)

Defeito: _____

CEC: _____ Clamp: _____ escore de drogas _____

Intercorrências: : (1) sim (2) não Qual? _____

Pós-operatório

Tempo de VM _____ tempo de UTI _____

Desfecho: (1) óbito (2) alta

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome:

Seu (sua) filho (a) fará cirurgia de coração. Antes, durante e nos primeiros dias após a cirurgia cardíaca serão realizados exames de sangue de rotina para guiar a retirada dos aparelhos, diminuição dos medicamentos para o coração. Estamos realizando um estudo para medir algumas substâncias que possam ajudar ainda mais nestas decisões. Gostaríamos de retirar 1 ml a mais destas coletas do seu filho (a). Não será necessário nenhum procedimento ou coleta adicional. A participação do seu filho neste estudo pode melhorar o tratamento futuro de outras crianças pelo fato de nos ajudar a aprimorar o diagnóstico e o tratamento de complicações no pós-operatório. Seu filho não sofrerá nenhum prejuízo ou risco adicional por participar da pesquisa. Será também consultado os registros médicos e de enfermagem de seu filho. Comprometemo-nos em manter sigilo sobre as informações obtidas. O fato de participar ou não da pesquisa não irá mudar o tratamento de seu (sua) filho(a) por parte da equipe. Caso o senhor(a) negue, o tratamento de seu filho(a) será o mesmo.

Colocamo-nos à disposição para qualquer dúvida durante o período da pesquisa através do Dr Paulo Carvalho pelo telefone 3359-8399 ou da Dra. Taís Sica da Rocha, pelo telefone celular 51 - 99531826.

Declaro que fui claramente informado sobre os benefícios e implicações da participação de meu (minha) filho (a) em estudo que deverá empregar amostras de sangue para dosar substâncias que poderão ser úteis em futuras decisões pós-operatórias.

Dessa forma, autorizo o uso das amostras de sangue enquanto meu (minha) filho (a) estiver internado na UTI.

Porto Alegre, ____ / ____ / ____

Pai / mãe / responsável _____

Pesquisador: _____