



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA-PPGIT

JOÃO VICTOR BATISTA CABRAL

**RECEPTOR DESENCADEANTE EXPRESSO EM CÉLULAS MIELOIDES TIPO 1
(TREM-1) COMO BIOMARCADOR DA SÍNDROME DA RESPOSTA
INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SRIS) E SEPSE NA CIRURGIA CARDÍACA
PEDIÁTRICA**

Recife-PE

2023

JOÃO VICTOR BATISTA CABRAL

**RECEPTOR DESENCADEANTE EXPRESSO EM CÉLULAS MIELOIDES TIPO 1
(TREM-1) COMO BIOMARCADOR DA SÍNDROME DA RESPOSTA
INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SRIS) E SEPSE NA CIRURGIA CARDÍACA
PEDIÁTRICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica - PPGIT da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do título de doutor em Inovação Terapêutica. Área de concentração: Fármacos, Medicamentos e Insumos Essenciais para a Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Coorientador: Prof. Dr. Dário Celestino Sobral Filho

Recife-PE

2023

Catálogo na Fonte:
Bibliotecária Natália Nascimento, CRB4/1743

Cabral, João Victor Batista.

Receptor desencadeante expresso em células mieloides tipo 1 (TREM-1) como biomarcador da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e sepse na cirurgia cardíaca pediátrica. / João Victor Batista Cabral. – 2023.

133 f. : il., fig.; tab.

Orientador: Dinaldo Cavalcanti de Oliveira.

Coorientador: Dário Celestino Sobral Filho.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-graduação em Inovação Terapêutica, Recife, 2022.

Inclui referências.

1. Cirurgia Cardíaca. 2. TREM-1. 3. SRIS. 4. SEPSE - crianças. I. Oliveira, Dinaldo Cavalcanti. (orient.). II. Sobral Filho, Dário Celestino. (coorient.). III. Título.

JOÃO VICTOR BATISTA CABRAL

**RECEPTOR DESENCADEANTE EXPRESSO EM CÉLULAS MIELOIDES TIPO 1
(TREM-1) COMO BIOMARCADOR DA SÍNDROME DA RESPOSTA
INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SRIS) E SEPSE NA CIRURGIA CARDÍACA
PEDIÁTRICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para a obtenção do título de Doutor em Inovação Terapêutica. Área de concentração: Fármacos, Medicamentos e Insumos Essenciais para a Saúde.

Aprovado em: 06/01/2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Profa. Dra. Amanda Tavares Xavier (Examinadora Externa)
Universidade de Pernambuco - UPE

Profa. Dra. Ana Célia Oliveira dos Santos (Examinadora Externa)
Universidade de Pernambuco – UPE

Prof. Dr. Fábio Henrique Portella Corrêa de Oliveira (Examinador Externo)
Universidade Federal Rural de Pernambuco - UFRPE

Profa. Dra. Thaysa Maria Gama Albuquerque Leão de Menezes (Examinadora Externa)
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP

À BRUTA FLOR DO QUERER

“...O queres estares sempre a fim
Do que em mim é de mim tão desigual
Faz-me querer-te bem, querer-te mal
Bem a ti, mal ao queres assim
Infinitivamente pessoal
E eu querendo querer-te sem ter fim
E, querendo-te, aprender o total
Do querer que há, e do que não há em mim...”

- Caetano Veloso

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, que não me deixou fraquejar. Que nas adversidades me mostrou um novo caminho, me dando esperança e fé que tudo iria dar certo.

À minha avó **Luzia**, que do céu me abençoa, guia meus passos, me orienta e é, como sempre foi e será, minha fortaleza segura. A você, minha vó, eu dedico esta e todas as vitórias da minha vida.

Ao **Fábio**, pessoa com quem partilho a vida. Com você me sinto mais vivo de verdade. Obrigado pelo carinho, pela paciência e por sua capacidade de me trazer paz na correria. Por ser meu porto seguro há 13 anos. Por me mostrar os melhores caminhos, por estar e ser sempre comigo, o melhor que eu preciso.

À **Nala** e ao **Lucky**, por terem me mostrado uma nova perspectiva de vida, de cuidado e de novos significados de amor e por estarem comigo em todos os momentos (inclusive neste, enquanto eu escrevo esse agradecimento).

Às minhas Tias **Francisca** e **Nicinha**, que foram e são pilares da minha vida.

Aos meus **irmãos** e **primos**, por vibrarem comigo e estarem sempre com um sorriso aberto e um olhar feliz.

Ao meu orientador **Prof. Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira**, por sua parceria, palavras de motivação e por me mostrar todos os caminhos para o alcance dos nossos objetivos.

Ao meu coorientador **Prof. Dr. Dário Celestino Sobral Filho**, por acreditar no estudo, pelas orientações para a condução da pesquisa e por me mostrar caminhos futuros.

Às minhas amigas, **Dra. Amanda Xavier** e **Dra. Mariana Barros**, que dividiram comigo essa longa jornada, que transcenderam os aspectos acadêmicos e se tornaram verdadeiras irmãs. Elas que me puxavam para a realidade na mesma medida que me faziam sonhar. Que dividiam comigo os seus sonhos e, que num conjunto de planos, medos, anseios e desabafos (PTG, PSK e HM, risos), embalado a drinques, aves, crustáceos, mamíferos, peixes, massas e tudo mais que o **Caneca Fina** pudesse proporcionar, tornou o caminho menos difícil e muito mais feliz!

Às minhas amigas e parceiras de plantão do Hospital Correia Picanço, **Thaysa, Patrícia e Natália** por toda parceria, risadas e momentos leves!

Às amigas da Coordenação de Enfermagem do Hospital Helena Moura, **Raquel e Rose**, pelas alegrias compartilhadas.

Aos meus **amigos**, família que escolhi, obrigado por sempre estarem comigo, pelo apoio nas diversas horas, pelas alegrias compartilhadas e por todo amor compartilhado. Não me atreverei a citar nenhum para não correr o risco de esquecer, mas vocês sabem: amo todos!

À **Dra. Leuridan Torres, Valéria e Kamylla** do Laboratório de Pesquisa Translacional do IMIP pelo apoio indescritível para realização das análises. Sem sombra de dúvidas, esse foi um ponto importantíssimo para execução da pesquisa!

Aos **mestres** do PPGIT por cada ensinamento, demonstração de sabedoria e novos horizontes. Todo foram pilares na minha formação profissional!

Às alunas da residência em Enfermagem em Cardiologia da UPE, **Dara e Juliana**, ao **Júlio** e a **Ludmilla** pelas valorosas contribuições!

Ao **Paulo**, secretário do PPGIT, por sua disponibilidade e ajuda nos momentos que precisei e por sua costumeira boa vontade!

À **banca avaliadora**, que desde a qualificação vem contribuindo de forma brilhante com os resultados desta tese, sempre com cordialidade gentileza e sabedoria.

A todos que porventura esqueci que contribuíram direta ou indiretamente para elaboração desta tese: muito obrigado!

“Sob a raiva, sob o medo, sob o desespero, sob o coração partido, há um brilho que nunca foi prejudicado, que nunca foi perdido. É a verdade sobre quem somos”.

- Gangaji.

RESUMO

As cardiopatias congênitas são definidas como anormalidades estruturais e funcionais do coração e grandes vasos. A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e a sepse são graves problemas de saúde pública com impactos negativos. O receptor desencadeante expresso em células mielóides tipo 1 (TREM-1) é um marcador de processos inflamatórios e infecciosos e deste modo poderá ser uma ferramenta útil para previsão e evolução da SRIS e da sepse. Objetivou-se determinar a validade do TREM-1 na SRIS e sepse na cirurgia cardíaca pediátrica. Foram feitas duas revisões e o estudo original, exploratório, translacional do tipo corte transversal com 32 pacientes pediátricos submetidos a cirurgia cardíaca. A dosagem do TREM-1 foi feita através da técnica ELISA. Do pré para o pós-operatório houve diferença significativa das concentrações do sTREM-1 (pré= 201,39 pg/mL $\pm$ DP 99,84, pós= 302,74 pg/mL $\pm$ DP 171, $p = 0,002$). Nos pacientes submetidos à CEC sTREM-1 foi maior (307,53 pg/mL) quando comparado àqueles sem CEC (292,19 pg/mL, $p < 0,001$). Em relação a sepse, tanto no pré, quanto no pós-operatório, a média do sTREM-1 foi maior nos pacientes com sepse (pré= 218,51 pg/mL *versus* 193,41 pg/mL, $p < 0,001$ / pós= 394,58 pg/mL *versus* 239,93 pg/mL $p < 0,001$). Quanto aos desfechos (alta e óbito), os valores médios do sTREM-1 foram maiores nos pacientes que evoluíram a óbito tanto no pré (207,22 pg/mL *versus* 203,26 pg/mL, $p < 0,001$) quanto no pós-operatório (652,97 pg/mL *versus* 279,39 pg/mL, $p < 0,001$). A curva ROC do sTREM-1 e sepse, verificou-se que a AuROC foi de 0,761 com IC de 95% (0,587- 0,935), $p = 0,013$. O ponto de corte diagnóstico da sepse foi de 283,53 pg/mL (sensibilidade 0,769, especificidade 0,789, índice de Youden: 0,56, RVP 3,64455 e RVN 0,292776). Na análise da curva ROC do sTREM-1 e o desfecho óbito, verificou-se que a AuROC foi de 0,921 com IC de 95% (0,773-1,000), $p = 0,05$. O ponto de corte para óbito foi de 397,00 pg/mL (sensibilidade 1,000, especificidade 0,833, índice de Youden: 0,83, RVP 5,988024 e RVN 0). Em relação aos valores médios de sTREM-1 no pré-operatório em comparação às categorias do RACHS-1, houve diferença significativa entre a categoria C4 (241,33 pg/mL) e C3 (161,5 pg/mL) ($p=0,019$), e no pós-operatório, entre a categoria C4 (355,82 pg/mL) e as demais C1 (222,53 pg/mL), C2 (291,02 pg/mL) e C3 (296,66 pg/mL) ($p= 0,005$; 0,040; e 0,040, respectivamente). Os valores médios de sTREM-1 no pré-operatório em comparação às categorias do TISS-28, apresentaram diferença significativa entre a categoria C4 (241,33 pg/mL) e C3 (161,5 pg/mL) ($p=0,020$) e no pós-operatório, entre as categorias C2 (275,22 pg/mL) e C4 (355,82 pg/mL) ($p= 0,040$). A Rede Bayesiana demonstrou maior probabilidade de sepse relacionada às concentrações pós-operatórias de PCR pós-operatória >71 mg/dL, leucograma >14.000 cél/ μ L e sTREM-1 $> 283,53$ pg/mL. Concluímos que o TREM-1 é um biomarcador válido para o diagnóstico, diferenciação e

prognóstico da SRIS e da sepse em crianças submetidas à cirurgia cardíaca. Identificamos pontos de corte com excelente sensibilidade e especificidade para sepse e óbito nesta população.

Palavras-chave: Cirurgia Cardíaca; TREM-1; SRIS; Sepse; Criança.

ABSTRACT

Congenital heart defects are defined as structural and functional abnormalities of the heart and great vessels. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis are serious public health problems with negative impacts. The triggering receptor expressed in myeloid cells type 1 (TREM-1) is a marker of inflammatory and infectious processes and therefore could be a useful tool for predicting the evolution of SIRS and sepsis. The objective was to determine the validity of TREM-1 in SIRS and sepsis in pediatric cardiac surgery. Two reviews and the original, exploratory, translational cross-sectional study were carried out with 32 pediatric patients undergoing cardiac surgery. The dosage of TREM-1 was performed using the ELISA technique. There was a significant difference in sTREM-1 concentrations between pre and postoperative periods (pre= 201.39 pg/mL $\pm$ SD 99.84, post= 302.74 pg/mL $\pm$ SD 171, $p = 0.002$). In patients undergoing CPB sTREM-1 was higher (307.53 pg/mL) when compared to those without CPB (292.19 pg/mL, $p < 0.001$). Regarding sepsis, both before and after the operation, the sTREM-1 mean was higher in patients with sepsis (pre= 218.51 pg/mL versus 193.41 pg/mL, $p < 0.001$ / post= 394.58 pg/ml versus 239.93 pg/ml $p < 0.001$). As for the outcomes (discharge and death), the mean values of sTREM-1 were higher in patients who died both in the pre (207.22 pg/mL versus 203.26 pg/mL, $p < 0.001$) and post- operative (652.97 pg/mL versus 279.39 pg/mL, $p < 0.001$). From the ROC curve of sTREM-1 and sepsis, it was found that AuROC was 0.761 with 95% CI (0.587-0.935), $p=0.013$. The diagnostic cutoff point for sepsis was 283.53 pg/mL (sensitivity 0.769, specificity 0.789, Youden index: 0.56, RVP 3.64455 and RVN 0.292776). In the analysis of the sTREM-1 ROC curve and the death outcome, it was found that the AuROC was 0.921 with a CI of 95% (0.773-1.000), $p = 0.05$. The cutoff point for death was 397.00 pg/mL (sensitivity 1.000, specificity 0.833, Youden index: 0.83, RVP 5.988024 and RVN 0). Regarding the mean preoperative sTREM-1 values compared to the RACHS-1 categories, there was a significant difference between category C4 (241.33 pg/mL) and C3 (161.5 pg/mL) ($p= 0.019$), and in the postoperative period, between category C4 (355.82 pg/mL) and the other categories C1 (222.53 pg/mL), C2 (291.02 pg/mL) and C3 (296.66 pg /ml) ($p= 0.005$; 0.040; and 0.040, respectively). Mean preoperative sTREM-1 values compared to the TISS-28 categories showed a significant difference between category C4 (241.33 pg/mL) and C3 (161.5 pg/mL) ($p=0.020$) and postoperatively, between categories C2 (275.22 pg/mL) and C4 (355.82 pg/mL) ($p= 0.040$). The Bayesian Network demonstrated a higher probability of sepsis related to postoperative concentrations of postoperative CRP >71 mg/dL, leukogram $>14,000$ cells/ μ L and sTREM-1 > 283.53 pg/mL. We conclude that TREM-

1 is a valid biomarker for the diagnosis, differentiation and prognosis of SIRS and sepsis in children undergoing cardiac surgery. We identified cutoff points with excellent sensitivity and specificity for sepsis and death in this population.

Keywords: Cardiac Surgery; TREM-1; SIRS; Sepsis; Child.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	<i>Cluster</i> localizado na posição 21 do braço curto do cromossomo 6 humano, formado por genes que codificam as frações da proteína TREM-1.....	33
Figura 2 –	Esquema demonstrando a transdução de sinais envolvida na interação entre a sepse, TREM-1 e liberação de citocinas inflamatórias. A sepse estimula a expressão do gene TREM-1, que estimula a liberação de citocinas inflamatórias que, por sua vez, exercem um mecanismo de retroalimentação positiva com a expressão de TREM-1 na superfície de macrófagos.....	34
Figura 3 –	Diagrama de Fluxo de Resultados da Estratégia de Pesquisa e Seleção do Estudo.....	38
Figura 4 –	Fluxo da Estratégia de Pesquisa e Seleção de Estudo.....	40
Figura 5 –	Gráfico de análise da curva ROC do sTREM-1 pós-operatório e sepse de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.....	65
Figura 6 –	Gráfico de análise da curva ROC do sTREM-1 pós-operatório e óbito de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.....	68
Figura 7 –	Estrutura de modelo de rede Bayesiana mostrando a relação entre PCR, leucograma e sTREM pós-operatórios sobre a ocorrência de sepse.....	86

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –	Cruzamento dos descritores nas bases de dados.....	39
Quadro 2 –	Síntese dos estudos de acordo com autor, ano, nível de evidência, número de pacientes e principais resultados.....	48
Quadro 3 –	Estudos sobre o TREM-1 e sua associação com a SRIS.....	53
Quadro 4 –	Concentrações de sTREM-1 no pré e pós-operatório <i>versus</i> cianose, CEC, uso de hemocomponentes, complicações intracirúrgicas e desfechos de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.....	63
Quadro 5 –	Área sob a curva do sTREM-1 pós-operatório e sepse de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.....	64
Quadro 6 –	Área sob a curva do sTREM-1 pós-operatório e óbito de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.....	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Descritores da busca conforme estratégia PICOS.....	40
Tabela 2 –	Níveis de Evidência <i>Oxford Centre Evidence Based Medicine</i>	41
Tabela 3 –	Descrição dos nós do modelo de rede Bayesiana gerado neste manuscrito.....	46
Tabela 4 –	Exemplos de tabelas de probabilidade condicional para cada estrato dos nós da RB.....	47
Tabela 5 –	Caracterização epidemiológica e clínica de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.....	58
Tabela 6 –	Caracterização clínica de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.....	59
Tabela 7 –	Concentrações do sTREM-1 no pré e pós-operatório de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.....	60
Tabela 8 –	Pontos de corte, sensibilidade e especificidade do sTREM-1 no pós-operatório e sepse de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.....	66
Tabela 9 –	Pontos de corte, sensibilidade e especificidade do sTREM-1 no pós-operatório e óbito de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.....	69
Tabela 10 –	Concentrações do sTREM-1 do pré para o pós-operatório de acordo com o tempo de CEC de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.....	70
Tabela 11 –	Concentrações do leucograma pré-operatório e sTREM-1 no pré e pós-operatório de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.....	72
Tabela 12 –	Concentrações do Leucograma pós-operatório e sTREM-1 no pós-operatório de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.....	73

Tabela 13 –	Concentrações da PCR pré-operatória e sTREM-1 no pré e pós-operatório de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.....	75
Tabela 14 –	Concentrações da PCR pós-operatória e sTREM-1 no pós-operatório de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.....	76
Tabela 15 –	Tempo de VM e sTREM-1 no pré e pós-operatório de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.....	78
Tabela 16 –	Tempo de internação em UTI e sTREM-1 no pré e pós-operatório de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.....	80
Tabela 17 –	Tempo de internação hospitalar e sTREM-1 no pré e pós-operatório de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.....	81
Tabela 18 –	Categorias de RACHS-1 e concentrações médias do sTREM-1 no pré e pós-operatório de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.....	83
Tabela 19 –	Categorias do TISS-28 e concentrações médias do sTREM-1 no pré e pós-operatório de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.....	89

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMSTAR – do inglês *Measurement Toll to Assess Systematic Reviews*

ACCM – do inglês *American College of Chest Physicians*

APACHE II – do inglês *Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II*

AuROC – do inglês *Area under the ROC Curve*

BVS – Biblioteca Virtual da Saúde

CAAE – Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

CC – Cardiopatias Congênitas

CCS – Campanha Sobrevivendo à Sepsis

CEC – Circulação Extracorpórea

CIA – Comunicação Interatrial

CIV – Comunicação Interventricular

CNS – Conselho Nacional de Saúde

CoAo – Coarctação da Aorta

DeCs – Descritores em Ciências da Saúde

ELISA – do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

EP – Estenose Pulmonar

FC – Frequência Cardíaca

FR – Frequência Respiratória

GRADE – do inglês *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

LILACS – Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde

LODS – do inglês *Logistic Organ Dysfunction System*

MeSH – do inglês *Medical Subject Headings*

NE – Nível de Evidência

OR – do inglês Odds Ratio

OMS – Organização Mundial da Saúde

PALS – do inglês *Pediatric Advanced Life Support*

PAV – Pneumonia Associada à Ventilação

PCA – Persistência do Canal Arterial

PCR – Proteína C Reativa

PCT – Procalcitonina

PICO – População, Intervenção, Comparação e Resultados

PICOS – População, Intervenção, Comparação, Resultados e Estudos

PRISM II – do inglês *Pediatric Risk of Mortality II*

PRISMA – do inglês *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PROCAPE – Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco

PRRs – Receptores de Reconhecimento de Padrões

PubMed/MEDLINE – do inglês *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

RACHS-1 – do inglês *Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery*

RB – Rede Bayseana

RVN – Razão de Verossimilhança Negativa

RVP – Razão de Verossimilhança Positiva

SDRA – Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

SOFA – do inglês *Sequential Orgn Failure Assessment*

SRIS – Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

SUS – Sistema Único de Saúde

TALE – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCP – Tabela de Probabilidades Condicionais

TGA – Transposição das Grandes Artérias

TISS-28 – do inglês *Therapeutic Intervention Scoring System-28*

TLR – do inglês *Tool Like Receptor*

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

TREM-1 – Receptor Expresso Desencadeante de Células Mielóides do Tipo 1

T4F – Tetralogia de Fallot

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

UPE – Universidade de Pernambuco

URCTPED – Unidade de Recuperação Cardiorácica Pediátrica

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

UTIPED – Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

VM – Ventilação Mecânica

LISTA DE SÍMBOLOS

α – Alfa

$\geq$ – Maior ou igual a

$<$ – Menor que

kDa – Quilodalton

® – Marca registrada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	21
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	24
2.1	Malformações cardíacas congênitas: definições, tipos, aspectos epidemiológicos e clínicos.....	24
2.2	Cirurgia cardíaca pediátrica.....	26
2.3	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS).....	27
2.4	Sepse.....	28
2.5	Biomarcadores.....	29
2.5.1	Proteína C Reativa.....	30
2.5.2	Procalcitonina.....	31
2.5.3	Interleucina 6.....	32
2.5.4	TREM-1.....	32
3	OBJETIVOS.....	36
3.1	Objetivo Geral.....	36
3.2	Objetivos Específicos.....	36
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	37
4.1	Desenho do Estudo.....	37
4.1.1	Desenho do Estudo – Artigo 1 (Apêndice A).....	37
4.1.2	Desenho do Estudo – Artigo 2 (Apêndice B).....	38
4.2	Local e Período do Estudo.....	42
4.3	População e Amostra.....	42
4.4	Variáveis.....	43
4.5	Critérios de Inclusão e Exclusão.....	43
4.6	Estratégia de Operacionalização da Pesquisa.....	43
4.7	Coleta de Sangue, Processamento das Amostras e Análises Clínicas.....	44
4.8	Análises Estatísticas.....	44
4.8.1	Rede Bayesiana.....	45
4.8.2	Estrutura do Modelo.....	45
4.8.3	Nós e Distribuição de Probabilidade.....	46
4.8.4	Construção das Tabelas de Probabilidade Condicional.....	46
4.8.5	Corrida do Modelo da Rede Bayesiana.....	47

4.9	Considerações Éticas.....	47
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	48
5.1	Resultados e Discussão – Artigo 1.....	48
5.2	Resultados e Discussão – Artigo 2.....	52
5.3	Resultados e Discussão – Estudo Original.....	58
6	CONCLUSÕES.....	87
	REFERÊNCIAS.....	88
	APÊNDICE A – ARTIGO 1.....	99
	APÊNDICE B – ARTIGO 2.....	104
	APÊNDICE C – PROTOCOLO DE PESQUISA PUBLICADO NA PROSPERO.....	118
	APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	122
	APÊNDICE E – TERMO DE ASSENTAMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	124
	APÊNDICE F – FORMULÁRIO DE COLETA DA PESQUISA.....	126
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO – PLATAFORMA BRASIL.....	129

1 INTRODUÇÃO

As cardiopatias congênitas (CC) são definidas como anormalidades estruturais e funcionais do coração e grandes vasos. Estima-se que no mundo, sua incidência seja de 12 milhões de pessoas, com um número aproximado de 300.000 óbitos e com percentual de aumento de casos de 1% a 5% por ano. Nos Estados Unidos, 1/3 destas crianças necessitam de internamento hospitalar durante a infância, especialmente no primeiro ano de vida, quando são realizados, em média, 2,4 procedimentos invasivos para cada mil nascidos vivos. No Brasil, a CC é a malformação congênita de maior prevalência, representando 1% do total de nascimentos (SANTOS et al., 2022).

Inúmeras condições maternas imprimem maior risco de desenvolvimento das CC na criança, a exemplo de idade avançada, infecções durante a gravidez, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, doenças da tireoide, consanguinidade parental e uso de substâncias teratogênicas. Além destes, fatores como prematuridade, baixo peso ao nascer, alterações cromossômicas e/ou malformações extracardiacas, contribuem para a ocorrência das CC (MELO e LIMA et al., 2022)

Crianças com CC, principalmente aquelas consideradas complexas, que dificilmente chegariam à vida adulta, hoje, podem apresentar sobrevida comum à população geral, em decorrência das correções cirúrgicas realizadas durante a infância. Estas abordagens cirúrgicas podem ser classificadas como paliativas ou corretivas, tomando por base a anatomia cardíaca e as repercussões hemodinâmicas. É consenso que, quanto mais precoce a cirurgia for realizada, menos repercussões futuras serão vistas nos pacientes (LUZ et al., 2022).

Apesar do propósito de melhoria clínica da criança com CC, a cirurgia cardíaca é um procedimento que apresenta riscos para complicações, que são agravadas por fatores pré-operatórios, circulação extracorpórea (CEC), maior tempo cirúrgico, de clampeamento aórtico e de ventilação mecânica, além de fatores relacionados aos processos inflamatórios e infecciosos, comuns nestes pacientes e potencializados com intervenções do manejo pré-operatório (SANTOS et al., 2022).

A Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) é definida como um processo inflamatório sistêmico não específico, que ocorre na ausência de uma infecção. Para crianças, os critérios da SRIS são idade-específicos, e incluem ao menos dois dentre quatro fatores, sendo um deles alterações térmicas ou leucocitose e os demais critérios abrangem taquicardia ou taquipneia. SRIS é frequentemente observada em crianças após cirurgia de peito aberto. Após uma cirurgia cardíaca, os mecanismos fisiopatológicos da SRIS envolvem aumento da permeabilidade capilar mediada por citocinas, depleção do volume intravascular, edema generalizado, comprometimento

circulatório e microcirculação alterada. O processo inflamatório pode futuramente comprometer as funções pulmonar, cardíaca, renal, hepática e cerebral (BOEHNE et al., 2017).

Por sua vez, a sepse pode ser definida como uma falência multiorgânica resultante de uma resposta desregulada do organismo diante de um processo infeccioso, que leva a criança a apresentar sinais clínicos, como taquipneia, taquicardia e febre, mas também, sinais de comprometimento de perfusão em órgãos específicos (SILVA et al., 2021).

Trata-se de uma das principais causas de internação em pacientes pediátricos. Nos últimos anos, uma série de iniciativas se propuseram, não apenas aprimorar a compreensão e determinar melhores conceitos para a sepse, mas também, reduzir a morbimortalidade e impactos subsequentes, através de oportuno diagnóstico e estabelecimento de terapêutica precoce orientada por diretrizes específicas para população pediátrica. Apesar desses esforços, de acordo com a Organização Mundial Saúde (OMS), a sepse ainda permanece como uma das mais importantes causas de morte na infância (LANZIOTI et al., 2016).

Considerando o ponto de vista econômico, a SRIS e a sepse representam enormes dispêndios para os sistemas de saúde, assim como, resulta em perda de produtividade em virtude da longa permanência hospitalar e altas taxas de mortalidade. Estima-se que o custo direto na sepse nos Estados Unidos anualmente é de cerca de 17 bilhões de dólares, não incluindo os custos sociais. Medidas preventivas, assim como a implantação de protocolos para detecção, através de novos biomarcadores e tratamento otimizado, são passos voltados para a diminuição das taxas de morbimortalidade e dos custos associados (SALIM et al., 2016).

Um biomarcador pode ser definido como uma característica passível de ser medida objetivamente e avaliada como indicador de processos biológicos normais, processos patológicos e/ou respostas a uma intervenção terapêutica. As evidências do uso de biomarcadores vêm sendo estudadas e confirmam que seu uso deve ser criterioso, devendo-se compreender sua indicação, utilização e aplicabilidade, associada à avaliação clínica. O uso dos biomarcadores com finalidades de triagem e diagnóstico vem sendo estudado há mais tempo. Atualmente já há biomarcadores que identificam precocemente distúrbios com pior prognóstico, com uma melhor correlação com a gravidade clínica, sendo promissor seu uso como estratificadores de risco e de prognóstico. Os estudos na faixa etária pediátrica, no entanto, ainda são escassos, se compararmos com os já realizados em adultos e até mesmo na população neonatal (LANZIOTTI et al., 2016).

O receptor desencadeador expresso de células mielóides do tipo 1 (TREM-1) é um integrante da superfamília de imunoglobulinas encontrado na superfície de neutrófilos, monócitos e macrófagos, com papel regulador na inflamação. Sua ativação induz à produção de citocinas e quimiocinas pró-

inflamatórias, eleva a expressão de moléculas coestimuladoras e leva à degranulação de neutrófilos e atividade fagocitária. O TREM-1 vem sendo estudado como importante biomarcador nas diversas situações que envolvem estados inflamatórios agudos e, seu uso para prática clínica, demonstra bons resultados no diagnóstico e prognóstico dessas condições. Muitos estudos foram feitos para avaliar o potencial do papel de TREM-1 em prever mortalidade e mostrou eficácia prognóstica diferente (LI et al., 2013; SU et al., 2013).

Intervenções invasivas, a exemplo das cirurgias cardíacas, são capazes de acarretar mudanças fisiológicas e induzir respostas inflamatórias com graus de severidade diferentes, independentemente de sua relação etiológica com processos infecciosos. Deste modo, prever e diagnosticar a ocorrência de processos inflamatórios é um ponto importante para que medidas sejam adotadas a fim de minimizar esse quadro.

Dentro desta perspectiva, biomarcadores são considerados significativos na prática clínica por possibilitarem o reconhecimento precoce de determinadas patologias e permitir a previsão do curso da inflamação, especialmente em casos de SRIS e sepse, constituindo assim uma ferramenta diagnóstica útil que permite uma intervenção terapêutica antecipada e imediata (PATOULIAS et al., 2018).

O TREM-1 é induzido em processos inflamatórios e infecciosos, apresentando aumento de sua concentração na forma solúvel em fluidos corporais durante a SRIS e a sepse. Deste modo, este marcador poderia ser uma ferramenta significativa para previsão e evolução tanto de SRIS estéreis como de sepse. Apesar dos diversos estudos que mostram a relação do TREM-1 com quadros inflamatórios e ressaltam sua utilização preditiva para SRIS e sepse, são escassos os que comprovem sua validade na população pediátrica e, especialmente, em cirurgias cardíacas nesta população. Considerando a relevante incidência de cardiopatias congênitas e o elevado número de cirurgias cardíacas, é de fundamental importância que se conheçam biomarcadores que permitam a previsão e o gerenciamento do curso da evolução de quadros inflamatórios e infecciosos após estas intervenções cirúrgicas, permitindo tratativas mais precoces e aumento da sobrevida após a cirurgia.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Malformações cardíacas congênitas: definições, tipos, aspectos epidemiológicos e clínicos

As malformações cardíacas congênitas constituem um amplo espectro clínico, compreendendo desde defeitos que evoluem de forma assintomática, até aqueles que resultam em sintomas importantes e altas taxas de mortalidade (GODOY, et al., 2012). Representam uma das malformações mais frequentes, cuja incidência varia de 8 a 10 por 1.000 nascidos vivos, sendo uma significativa causa de morbimortalidade no primeiro ano de vida (GRASSI et al., 2014). A prevalência total de CC sofre variação por região geográfica e ao longo do tempo. Os fatores etiológicos da CC permanecem ainda inexplicados em até aproximadamente 80% dos casos (MAMASOULA et al., 2022).

Somente 15 a 20% dos casos de cardiopatias tem etiologia conhecida. No entanto, acredita-se que estas doenças se originam da associação entre fatores genéticos e ambientais. Aproximadamente, 130 milhões de crianças nascem por ano no mundo dos quais 4 milhões morrem no período pré-natal e 7% destas mortes são relacionadas às cardiopatias (SILVA et al., 2021).

Fatores de ordem genética e ambiental podem elevar o risco de CC, mas, de forma expoente a literatura vem sugerindo que um elevado número de fatores de risco não genéticos executa um papel crucial no desenvolvimento de CC, como o consumo de cigarros, álcool e a exposição a substâncias teratogênicas durante a gravidez (YAN et al., 2022).

Retratar a ocorrência das malformações congênitas é difícil. Dados de 2017, demonstram que a incidência de CC foi estimada em 12 milhões de pessoas, com cerca de 300.000 mortes no mundo. Por ano, o percentual de aumento, varia de 1% a 5%. Nos Estados Unidos, 1/3 das crianças com malformações cardíacas necessitam de hospitalização durante a infância, sendo realizados 2,4 procedimentos invasivos durante o primeiro ano de vida para cada mil nascidos vivos (SANTOS et al., 2022).

Na América Latina, os registros ainda são pouco precisos ou por vezes superestimados (CATARINO et al., 2017). No Brasil, estima-se que ocorram 29.000 nascimentos de crianças com CC por ano (1% do total), das quais aproximadamente 80% necessitam de correção cirúrgica e destas, metade ainda no primeiro ano de vida (LOPES et al., 2018). A mortalidade geral nesse grupo é estimada em 6% e, nas formas graves, chega a 30%, ainda no período neonatal (LUZ et al., 2022; SILVA et al., 2008). Nos menores de 1 ano são a nona causa de óbito; nas crianças de 1 a 9 anos ocupam a oitava colocação; e entre a faixa etária de 10 a 14 anos, a sétima (SALIM et al., 2016).

No estado de Pernambuco, Arruda, Amorim e Souza (2008), determinaram que entre 1979 e 2003 as malformações congênitas do sistema cardiovascular foram responsáveis por 41% dos óbitos entre recém-nascidos e menores de um ano. Entre 1996 e 2016, no estado, as CC foram responsáveis por 3.584 óbitos, predominantemente em menores de um ano. A taxa de mortalidade geral apresentou tendência de crescimento linear e as características gerais demonstraram que as mortes foram maiores na presença de prematuridade, baixo peso ao nascer, sexo masculino e em nascidos de mães sem escolaridade, com parto domiciliar (CABRAL et al., 2021).

As CC com maior ocorrência são a comunicação interventricular (CIV), comunicação interatrial (CIA), persistência do canal arterial (PCA), estenose pulmonar (EP), coarctação da aorta (CoAo), tetralogia de Fallot (T4F) e a transposição das grandes artérias (TGA), cada um com graus de repercussão e comprometimentos variáveis (LUZ et al., 2022). São classificadas clinicamente pela presença ou não de cianose, sendo consideradas cianóticas ou acianóticas (VIGNOL et al., 2022).

Grande parte da população infantil acometida por CC torna-se gravemente doente no primeiro ano de vida, apresentando diversas intercorrências associadas à insuficiência cardíaca e hipoxemia, como déficit do crescimento pondero-estatural, infecções de repetição, hipermetabolismo e retardo do desenvolvimento neuropsicomotor (RIBEIRO, 2006).

Os cardiopatas podem apresentar desnutrição e atraso do crescimento, tanto pela lesão estrutural como pela associação com outros fatores, independente da natureza do defeito cardíaco e da presença ou não de cianose. Neste grupo, há perda de massa corporal que afeta, de forma global o organismo e compromete as funções miocárdica e ventilatória, a capacidade de cicatrização e a competência imunológica, com consequente aumento de risco para infecção, por iniciar a chamada síndrome da imunodeficiência nutricionalmente adquirida, o que pode aumentar as chances de mortalidade no pós-operatório (MONTEIRO et al., 2017; RODRIGUEZ et al., 2013; SANTOS et al., 2017; SILVEIRA, 2015).

As apresentações clínicas das CC são múltiplas, o que dificulta o diagnóstico das doenças, principalmente nos pacientes assintomáticos. É conhecido que a alta hospitalar na ausência de diagnóstico ou o não reconhecimento fetal do defeito cardíaco, se associa com complicações maiores e mortes. Em contrapartida, o manejo em tempo hábil reduz significativamente a morbimortalidade. Assim, é evidente a necessidade de melhorar estratégias de saúde voltadas à assistência aos pacientes com malformações cardíacas congênitas (MELO e LIMA et al., 2022).

2.2 Cirurgia cardíaca pediátrica

A indicação para a correção cirúrgica tornou-se hoje rotineira, logo após a caracterização diagnóstica da CC, sendo esta, dependente de vários fatores como: idade, peso, complexidade e tipo da cardiopatia, e intervenção cirúrgica propriamente dita; todavia, a evolução do paciente pode ser comprometida pelo alto grau de estresse da intervenção cirúrgica (CATARINO et al., 2017; RIBEIRO, 2006).

Apesar do propósito de melhoria clínica da criança com CC, a cirurgia cardíaca é um procedimento que apresenta riscos para complicações, que são agravadas por fatores pré-operatórios, circulação extracorpórea (CEC), maior tempo cirúrgico, de clampeamento aórtico e de ventilação mecânica, além de fatores relacionados aos processos inflamatórios e infecciosos, comuns nestes pacientes e potencializados com intervenções do manejo pré-operatório (SANTOS et al., 2022).

O período intraoperatório é crucial na evolução de crianças cardiopatas. As variações volêmicas, na temperatura corporal, composição plasmática e fluxo sanguíneo tecidual, são presentes e com consequências fisiopatológicas importantes. Agressões adicionais, por vezes inevitáveis, como a CEC, contribuem para agravar ainda mais o desequilíbrio orgânico. O estresse gerado evoca mecanismos de defesa definidos como resposta neuro-endócrino-imuno-metabólica ao trauma, ao evento lesivo inicial. As respostas endócrinas e imunológicas deflagradas levam a um conjunto de alterações metabólicas que objetivam proteger as principais funções fisiológicas. No entanto, à semelhança de outros mecanismos adaptativos, a exacerbação dessas respostas pode contribuir na perpetuação do estado patológico e na ocorrência de complicações clínico-cirúrgicas (ALVES et al., 2011).

A resposta inflamatória desencadeada pela cirurgia cardíaca é um processo de difícil identificação. Independente do fator desencadeante, a resposta sistêmica pode ter sérias implicações clínicas que comprometem a coagulação e a resposta imune; levam à vasodilatação; liberação de catecolaminas em grande quantidade, alterações hemodinâmicas e eletrolíticas; disfunção, lesão ou necrose miocárdica e pulmonar (SOARES et al., 2014).

A CEC é capaz de juntamente com a lesão tissular decorrente de incisão cirúrgica, deflagrar uma onda de ativação inflamatória por meio de ativação celular e liberação de mediadores inflamatórios. Nesse cenário, há estimulação de leucócitos, monócitos, macrófagos, basófilos, células endoteliais, miócitos e hepatócitos. Há aumento da concentração sanguínea de frações do sistema complemento, citocinas, principalmente o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas das classes 1, 6, 8 e 10, histamina e moléculas de adesão (AGUIAR et al., 2013; LOPES et al., 2010).

Observa-se ainda uma amplificação da cascata inflamatória, podendo associar-se às manifestações clínicas com a ocorrência de febre, disfunção miocárdica e/ou vasoplegia, observando-se hipotensão, sinais de baixo débito com hipoperfusão e hipóxia tissular, insuficiência renal aguda, lesão pulmonar aguda, síndrome do desconforto respiratório agudo, discrasias sanguíneas, sintomas neurológicos e retenção hídrica. Quando presentes, essas manifestações podem acarretar prolongamento do tempo de internação na unidade de cuidados intensivos (UCI) e internação hospitalar, devido à morbidade agregada. É comum observar a síndrome de falência de múltiplos órgãos ou até quadros graves semelhantes ao choque séptico (AGUIAR et al., 2013; LOPES et al., 2010).

Esse estado ainda é comprometido pela variação volêmica, intolerância digestória e complicações pós-operatórias. Assim as terapias direcionadas para modular essas alterações relacionadas ao estresse no metabolismo e imunidade, nos períodos pré e pós-operatórios, podem potencialmente conduzir o paciente a melhores resultados (CABRERO et al., 2010).

O pós-operatório da cirurgia cardíaca representa um período crítico no transcurso do paciente com CC. São relatadas complicações multisistêmicas, isoladas ou em combinação, que podem repercutir negativamente nos resultados cirúrgicos com impactos na morbimortalidade de maneira global. Destacam-se como complicações: atelectasias, broncoconstrição, hipoxemia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), edema pulmonar, choque, exacerbações do estado inflamatório e a sepse (LUZ et al., 2022).

2.3 Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS)

A ativação do sistema complemento e a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) são uma parte natural da resposta imune inespecífica do corpo. A resposta inflamatória pode ser originada por agentes químicos e infecciosos, bem como por traumas e cirurgias. A progressão da SRIS pode ocasionar a diminuição da resistência vascular sistêmica e hipoperfusão tecidual (JAWORSKI et al., 2014).

A SRIS como termo comum na prática clínica encontra suas origens na Conferência de Consenso do *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine* de 1991. O termo descreve a SRIS como uma resposta orgânica a um insulto fisiológico e foi utilizado primariamente para orientar o tratamento na detecção precoce da sepse. Posteriormente, a SRIS foi retirada do conceito de sepse, uma vez que seus critérios foram atendidos por mais de 90% dos pacientes na unidade de terapia intensiva, limitando sua utilidade clínica (MAHDI et al., 2017).

Os critérios SRIS foram subsequentemente refinados para a população pediátrica (idade gestacional ≥ 37 semanas a 18 anos). Inicialmente, a definição usual da SRIS a explicou como a via final comum para infecção persistente e grave, lesão tecidual maciça, elevada necessidade tecidual de oxigênio de forma prolongada ou outro insulto precipitando inflamação global (FOO et al., 2019).

A SRIS nos pacientes pediátricos pode ser definida como a presença de pelo menos dois dos seguintes critérios, sendo que um deles deve ser a alteração da temperatura ou do número de leucócitos:

- Alteração de temperatura corpórea - hipertermia ou hipotermia;
- Taquicardia - frequência cardíaca (FC) inapropriada para idade na ausência de estímulos externos ou bradicardia para criança <1 ano;
- Taquipneia - frequência respiratória (FR) inapropriada para idade ou necessidade de ventilação mecânica para um processo agudo não relacionado à doença neuromuscular de base ou necessidade de anestesia geral.
- Alteração de leucócitos – leucocitose ou leucopenia não secundárias à quimioterapia, ou presença de formas jovens de neutrófilos no sangue periférico (ILAS, 2019).

A SRIS é uma das complicações comuns após a cirurgia cardíaca. O início da resposta inflamatória é desencadeado por inúmeros processos, incluindo o contato do sangue com o circuito da CEC, reperfusão secundária ao pinçamento aórtico, endotoxemia e lesões após processos isquêmicos. Aproximadamente metade dos pacientes, previamente hígidos, desenvolvem febre no pós-operatório imediato, que tende a desaparecer em 48 a 72 horas (BASHITA et al., 2019).

2.4 Sepses

Infecção é a doença suspeita ou confirmada a partir de ensaios laboratoriais, causada por patógenos. A sepsis, por sua vez, caracteriza-se pela presença de dois ou mais sinais de SRIS, sendo um deles hipertermia/hipotermia e/ou alteração de leucócitos, concomitantemente à presença de quadro infeccioso confirmado ou suspeito. A sepsis grave caracteriza-se pela presença de disfunção cardiovascular ou respiratória. Entretanto, para fins práticos, qualquer disfunção orgânica associada à infecção caracterizará sepsis grave, que pode evoluir para uma situação de extrema gravidade que é o choque séptico (ILAS, 2019).

Em pacientes pediátricos, envolvendo a faixa etária de 0 a 12 anos, as infecções surgem com maior frequência, sendo um fator desencadeante de complicações no tratamento da criança hospitalizada. O extremo de idade do público infantil também favorece o desenvolvimento dessas

infecções, bem como as imunodeficiências congênitas ou adquiridas, doenças hemato-oncológicas, cirurgias, e, conseqüentemente, uso de imunossupressores (SILVA et al., 2021).

A sepse é um fator complicador para a saúde de crianças, não apenas como uma condição de risco à vida, mas também, pela significativa quantidade de recursos empregados para seu tratamento. Apesar dos esforços globais para melhorar o diagnóstico e o tratamento da sepse pediátrica, a mortalidade relacionada à sepse continua alta, fato ainda mais preocupante nos países de baixa e média renda, nos quais as baixas taxas de cobertura vacinal e as más condições sanitárias acarretam elevada frequência de moléstias infecciosas (SOUZA et al., 2022).

De acordo com a OMS, no mundo em 2015, ocorreram 5,9 milhões de óbitos em crianças menores de 5 anos, majoritariamente, em países em desenvolvimento e foram relacionadas com doenças infecciosas graves, associadas a sinais de má perfusão, como acidose e hipotensão. Os dados da América Latina em relação à sepse em pediatria são limitados, resultantes de estudos com pequenas amostras e populações heterogêneas. Fatores socioeconômicos podem comprometer o acesso a serviços de saúde, influenciando tanto na incidência quanto nos desfechos da sepse nesta população. A realidade brasileira se assemelha à descrita para os demais povos latino-americanos, visto que apenas 20% a 25% da população tem acesso a serviços de saúde de qualidade (SOUZA et al., 2022).

2.5 Biomarcadores

Biomarcador pode ser definido como uma característica passível de ser mensurada e que auxilia na indicação e interpretação de processos biológicos normais, processos patológicos e/ou respostas a uma intervenção terapêutica. As evidências do uso de biomarcadores vêm sendo estudadas e confirmam que seu uso deve ser criterioso, devendo-se compreender sua indicação, utilização e aplicabilidade, associada à avaliação clínica (LANZIOTI et al., 2016).

Os biomarcadores podem incluir biofluidos (urina, sangue, saliva, fezes, líquido cefalorraquidiano), outros tecidos (incluindo cabelos ou unhas), exames radiográficos, genéticos ou quaisquer outros testes fisiológicos. Novos biomarcadores carecem de alta correlação com o padrão-ouro atual e devem oferecer uma melhoria em relação ao já disponível. A amostra deve ser de fácil obtenção, processamento e análise em laboratório. Todos estes aspectos são necessários para que as medições em série sigam as tendências. Idealmente, os testes também devem ter alta especificidade e sensibilidade e apresentarem baixo custo (SHORES et al., 2018).

Sabe-se que a resposta do hospedeiro aos mais diversos patógenos é variável e individual e envolve a alteração de biomarcadores sanguíneos, que participam de respostas inflamatórias. A

resposta específica de qualquer paciente depende do foco da infecção, do patógeno causador da infecção e do hospedeiro (predisposição genética e doenças coexistentes), com diferentes respostas a níveis local, regional e sistêmico (LANZIOTI et al., 2016).

No cenário da cirurgia cardíaca, em pacientes submetidos à CEC, estados de exacerbada inflamação e infecções pós-operatórias podem ser uma complicação grave associada a disfunção orgânica sistêmica, aumento do tempo de internação e mortalidade. A resposta inflamatória desencadeada pela CEC tornou desafiador o uso de marcadores inflamatórios. Entre os marcadores inflamatórios utilizados para a identificação de SRIS e infecção que podem ser alteradas após a CEC são a Proteína C Reativa (PCR), Procalcitonina (PCT), Interleucina-6 (IL-6) e, provavelmente, o TREM-1 (FARIAS et al., 2021).

2.5.1 Proteína C Reativa

A PCR é uma proteína inflamatória de fase aguda sintetizada nos hepatócitos e apresentando valores aumentados na vigência de condições inflamatórias e infecções. Foi descoberta por Tillet e Francis em 1930 no curso da investigação de pacientes com infecções pneumocócicas e, desde então, vem sendo utilizada para diagnóstico de inflamações e infecções graves, assim como para guiar a antibioticoterapia em adultos e crianças (FARIAS et al., 2021).

A concentração sanguínea da PCR aumenta rapidamente, em cerca de 25%, durante estados inflamatórios. Em pós-operatórios são mais sensíveis para detectar complicações do que elevações de leucócitos, de frequência cardíaca ou do surgimento de febre. A dosagem da PCR não sofre interferência de anemia, policitemia, esferocitose, macrocitose, insuficiência cardíaca congestiva ou de hipergamaglobulinemia, sendo responsável por amplificar a resposta imune, aumentando a lesão tecidual e participar na ativação do sistema complemento. A verificação dos níveis da PCR pode auxiliar no diagnóstico precoce de complicações inflamatórias em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca (AGUIAR et al., 2013; LOPES et al., 2010).

Entre SRIS e o uso de biomarcadores para infecção, o mais comumente utilizado é PCR. No pós-operatório imediato, elevação dos valores de PCR podem sugerir complicação de ordem infecciosa. Tal fator, pode justificar a razão para a manutenção de profilaxia antibiótica prolongada ou a introdução de antibioticoterapia empírica (JAWORSKI et al., 2014).

Dada a sua estabilidade e meia-vida constante, as concentrações de PCR podem aumentar de forma rápida nas primeiras 4 a 6 horas após a ocorrência da infecção e atinge seu pico entre a 36^a e a

50ª hora pós-infecção. Nesse sentido, os valores de pico variam durante a inflamação ou lesão tecidual aguda de 100 a 1000 vezes maior do que em pessoas saudáveis (LUO et al., 2022).

2.5.2 Procalcitonina

A PCT é um pró-hormônio da calcitonina, produzida nas células C da glândula tireoide, que em situações de normalidade, é indetectável. Seu uso potencial no diagnóstico de infecções bacterianas foi proposto pela primeira vez em 1993, desde então, vários estudos exploraram seu papel identificar infecções, prever sua gravidade e orientar antibioticoterapia (FARIAS et al., 2021). Foi demonstrado que a PCT é mais específica e sensível para esse fim do que outros marcadores de fase aguda como a PCR (JAWORSKI et al., 2018).

Durante os períodos subsequentes ao trauma, infecções bacterianas ou doenças imunológicas, organicamente ocorre uma resposta imune devido à deterioração do sistema imunológico. As toxinas internas e externas produzidas desencadeiam a produção de grande quantidade de PCT (LUO et al., 2022).

A PCT tem potencial utilidade para prever sepse em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC, principalmente naqueles que apresentaram febre nas primeiras 48 horas. É observado seu uso como marcador precoce para infecção bacteriana, em virtude de sua elevação após cirurgia cardíaca. Diferentes variáveis clínicas foram relacionadas ao nível elevado de PCT, incluindo tempo de internação em UTI, de VM, de clampeamento aórtico e duração da CEC, além de ser preditiva para eventos adversos maiores (BASHITA et al., 2019).

Marcadores usados rotineiramente em diagnósticos como a PCR e PCT também são suficientemente sensíveis e específicos, todavia, seu uso para diagnóstico de SRIS e sepse ainda não foi definido de forma consensual. O diagnóstico precoce, vital para o tratamento e desfecho dos pacientes, e o diagnóstico diferencial de SRIS, sepse e choque séptico apresenta restrições quando são utilizados apenas marcadores rotineiros. Novos marcadores de inflamação aguda, essenciais como ferramenta diagnóstica e prognóstica em crianças com suspeita clínica de SRIS e sepse, estão sendo estudados nos últimos anos (DURAMAZ, et al., 2021; SMOK, DOMAGASLSKI e PAWŁOWSKA, 2020).

2.5.3 Interleucina 6

As interleucinas são proteínas solúveis de baixo peso molecular que medeiam o crescimento celular, a inflamação, a imunidade, a diferenciação e a reparação celular. Além das células do sistema imunológico, as citocinas são produzidas por diferentes tipos de células durante a ativação da imunidade inata e adquirida. São os principais meios de comunicação intracelular contra a invasão de patógenos. As citocinas determinam o início da resposta inflamatória e definem a magnitude e a natureza da resposta imune específica (ESCUDERO, 2018).

Dentre as inúmeras interleucinas conhecidas e estudadas, a IL-6 tem destaque por ser uma citocina pró-inflamatória produzida por macrófagos, células endoteliais e células T. Sua atuação hepática induz a síntese de proteínas de fase aguda, a proliferação de células B produtoras de anticorpos e permite a ativação e diferenciação de linfócitos T. Vem demonstrando bons resultados no diagnóstico de desempenho moderado para sepse e é frequentemente usada como um comparador para outros biomarcadores (JEROME, McPHAIL e MENON, 2022).

A IL-6 é uma das principais citocinas pró-inflamatórias. Exerce uma influência significativa nas células imunes inatas, aumentando a sensibilidade de monócitos e neutrófilos, bem como a atividade citotóxica das células NK. Ao mesmo tempo, afeta a resposta imune adaptativa humoral e celular. As células secretoras de IL-6 incluem células do sistema imunológico - monócitos, linfócitos T e B, neutrófilos e células NK - e várias outras células, como queratinócitos, fibroblastos, células endoteliais ou células musculares. Sua concentração sérica fisiológica é de 1-5pg/mL e aumenta no curso de situações infecciosas e não infecciosas, como as cirurgias. Uma elevação dos seus valores basais é observada de 1 a 3 horas após o fator desencadeante (SMOK, DOMAGASLSKI e PAWŁOWSKA, 2020).

A IL-6 é tornou-se comum na prática clínica e, alguns dados suportam a associação direta da produção de IL-6 com a condução das cirurgias. Concretamente, pacientes submetidos a cirurgia cardíaca apresentam crescimento análogo de IL-6 independentemente da presença de CEC e sua concentração aumenta rapidamente, resultando no aumento da PCR (FIERRO, ZUNIGA e RONDICH, 2020; LUO et al., 2022).

2.5.4 TREM-1

O TREM-1 faz parte de um conjunto de receptores que são importantes reguladores da resposta imune em razão da sua capacidade de ampliar ou diminuir os sinais induzidos pelos receptores de

reconhecimento de padrão (PRR) (ALLCOCK et al., 2003). É um membro da superfamília de imunoglobulinas, expresso na superfície de neutrófilos, monócitos e macrófagos, principalmente via ligantes de receptores do tipo *Toll* (TLR). Ele faz interface com a DAP-12, uma proteína transmembranar com ativação imunoreceptora à base de tirosina. Essa interação induz uma cascata de sinal intracelular e exerce um papel regulador nas vias de sinalização, induzidas por classes de PRRs (PATOULIAS et al., 2018).

O TREM-1 tem aproximadamente 30kDa e é composto de um peptídeo sinal, um domínio extracelular, um domínio transmembranar e um domínio citoplasmático de 5 aminoácidos (PELHAM et al., 2014). O domínio extracelular pode ser detectado nos fluidos corporais como sTREM-1 (parte solúvel), que funciona como um sinalizador de receptor (JEDYNAK et al., 2018). O *cluster* que codifica estas moléculas é formado por aproximadamente 7 genes localizados na posição 21 do braço curto do cromossomo 6 humano (GENUA et al., 2014) (Figura 1).

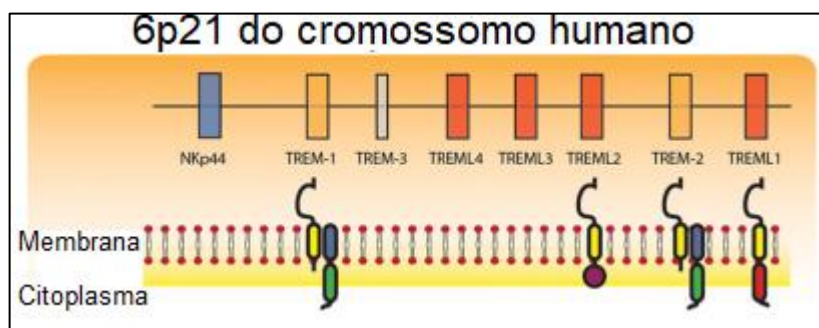


Figura 1 – *Cluster* localizado na posição 21 do braço curto do cromossomo 6 humano, formado por genes que codificam as frações da proteína TREM-1

Fonte: Adaptado e traduzido de Genua et al., (2014).

A ativação do TREM-1 leva à produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, aumento da expressão de moléculas co-estimulatórias, redução dos níveis de interleucina 10, enquanto induz a degranulação da neutrófilos e aumento de sua atividade fagocítica, além de aumentar sua própria expressão, que é induzida com efeito favorável no processo inflamatório. Paralelamente, a clivagem enzimática de TREM-1 resulta em aumento dos níveis plasmáticos da sua forma solúvel (sTREM-1) (PATOULIAS et al., 2018).

Essa amplificação da resposta inflamatória pelo TREM-1 agora é considerada um contribuinte crítico para as respostas imunes desreguladas na sepse, onde há expressão elevada de TREM-1 em células imunes e aumento dos seus níveis circulantes associados a aumento da mortalidade. Como resultado, um esforço considerável tem sido feito para identificar ligantes endógenos de TREM-1 e

desenvolver peptídeos inibidores que possam inibi-lo para atenuar a resposta inflamatória exacerbada na sepse. A modulação do TREM-1 provou ser uma estratégia promissora para o desenvolvimento de agentes terapêuticos para o tratamento da sepse (SISKIND, BRENNER e WANG, 2022) (Figura 2).

A utilidade dos níveis séricos de sTREM-1 para diagnóstico de infecção tem sido analisada (BRENNER et al., 2017; GIBOT et al., 2005; KOFOED et al., 2007, SCHULTZ et al., 2008, WU et al., 2012). Muitos estudos objetivaram avaliar o potencial do sTREM-1 em prever mortalidade e mostrou eficácia prognóstica diferente (LI et al., 2013; SU et al., 2013).

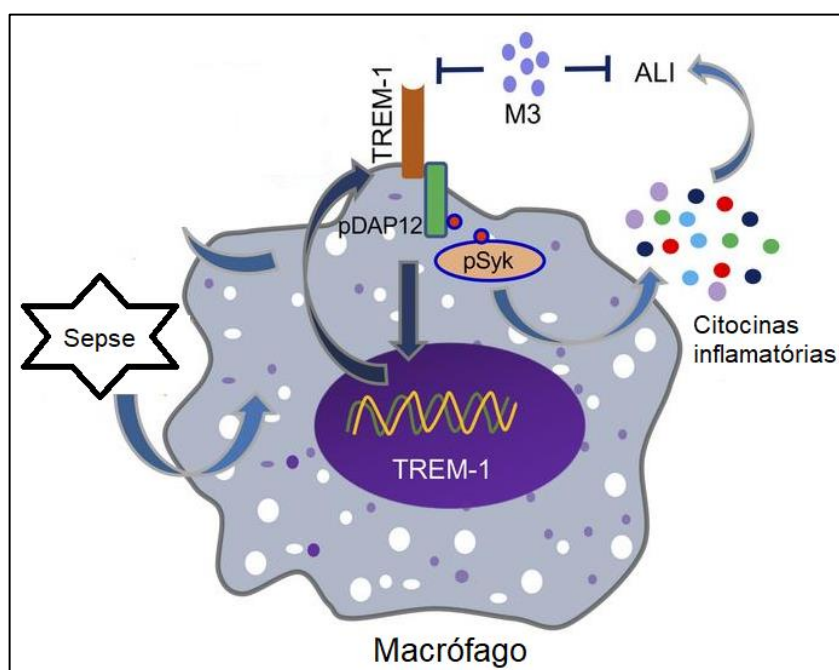


Figura 2 – Esquema demonstrando a transdução de sinais envolvida na interação entre a sepse, TREM-1 e liberação de citocinas inflamatórias. A sepse estimula a expressão do gene TREM-1, que estimula a liberação de citocinas inflamatórias que, por sua vez, exercem um mecanismo de retroalimentação positiva com a expressão de TREM-1 na superfície de macrófagos.

Fonte: Adaptada e traduzida de Denning et al., (2020).

A sensibilidade e especificidade dos sinais clínicos da sepse e exames laboratoriais comumente usados são satisfatórios no diagnóstico de sepse, mas não permite o uso individualmente. A PCT, PCR e IL-6 são úteis no diagnóstico de sepse em suas formas graves e geralmente são usadas na prática clínica, mas, embora facilitem a diferenciação entre sepse e SRIS, suas precisões não são suficientes. Recentemente, as concentrações séricas de sTREM-1 foram promissoras no diagnóstico de SRIS e sepse, no entanto, resultados detalhados de diferentes pesquisadores são heterogêneos (JEDYNAK et al., 2019).

A sepse é uma causa comum de morbimortalidade em Unidades de Terapia Intensiva Pediátricas (UTIPED). Sinais clínicos e laboratoriais de inflamação sistêmica, não são sensíveis nem específicas o suficiente para o diagnóstico de sepse e muitas vezes podem ser enganosos. De forma isolada, grandes cirurgias e muitas outras condições podem provocar sinais de SRIS na ausência de infecção microbiana. Há deste modo, a necessidade de ferramentas laboratoriais capazes de fazer diagnosticar e fazer distinção entre SRIS e sepse (SOUD et al., 2011).

Estímulos infecciosos e inflamatórios podem levar a ativação do sTREM-1, o que o torna um parâmetro diagnóstico valioso para monitorar a ativação de macrófagos em condições inflamatórias. Rios-Toro et al., (2017) demonstraram que, considerando os escores do *Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II (APACHE II)* e *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)* como indicativos da gravidade da sepse, a correlação entre os níveis séricos basais de sTREM-1 e esses escores, permitem considerar o sTREM-1 como biomarcador da gravidade da sepse.

Esse aspecto é de grande interesse, pois, tanto para o diagnóstico como para o desfecho da previsão de sepse, muitos biomarcadores são descritos na literatura, mas devido ao seu caráter inespecífico e seu valor preditivo insuficiente para o indivíduo, as pesquisas ainda se concentram em novos aspectos em biomarcadores relacionados à sepse (BRENNER et al., 2017).

Dados mais recentes vincularam o sTREM-1 com a doença inflamatória intestinal, pancreatite e outras condições não infecciosas. Os dados evidenciaram o sTREM-1 como um biomarcador potencialmente eficaz em infecções bacterianas, um valor diagnóstico moderado na diferenciação sepse e SRIS. Vários estudos abordaram o papel do sTREM-1 em populações de pacientes pediátricos. No entanto, esses resultados nunca foram agrupados e não foram avaliados no âmbito da cirurgia cardíaca pediátrica (PONTRELLI et al., 2016).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Determinar a validade do TREM-1 na SRIS e sepse nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca pediátrica.

3.2 Objetivos Específicos

- Determinar a validade do TREM-1 como biomarcador de SRIS e sepse em pacientes pediátricos;
- Investigar o valor diagnóstico e prognóstico do TREM-1 para SRIS e sepse em pacientes pediátricos submetidos à cirurgia cardíaca;
- Identificar a gravidade da cardiopatia por meio da escala *Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery* (RACHS-1) e comparar com as concentrações sanguíneas do TREM-1 no pré e pós-operatório;
- Determinar a gravidade clínica por meio da escala *Therapeutic Intervention Scoring System-28* (TISS-28) e comparar com os valores do TREM-1 no pré e pós-operatório;
- Determinar o tempo de CEC e comparar com os valores do TREM-1 no pré e pós-operatório;
- Comparar os valores pré e pós-operatórios do TREM-1 com complicações cirúrgicas; tempo de ventilação mecânica (VM); tempo de internamento em UTI; tempo de internação total, mortalidade e alta.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo de método misto, realizado através de revisão integrativa e revisão sistemática para determinar a validade do TREM-1 na população pediátrica com SRIS e sepse e, o estudo original, exploratório, translacional do tipo corte transversal com comparação de grupos, com crianças portadoras de cardiopatias congênitas submetidas à correção cirúrgica.

4.1.1 Desenho do Estudo – Artigo 1 (Apêndice A)

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada em seis etapas: identificação do tema e seleção das questões de pesquisa, estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, busca do estudo e extração dos resultados, avaliação do estudo, interpretação dos resultados e síntese do conhecimento (MENDES, SILVEIRA e GALVÃO, 2019).

O tema da questão de pesquisa baseou-se na estratégia PICO (P – população: pacientes pediátricos; I – interesse: TREM-1 como biomarcador; CO – co-contexto: pacientes com sepse), que resultou na seguinte questão: O TREM-1 é um biomarcador válido para sepse na população pediátrica?

Os critérios de inclusão foram os seguintes: artigos sobre o uso de TREM-1 como biomarcador de sepse em população pediátrica, estudos clínicos e observacionais ou revisões sistemáticas, publicados entre 2015 e 2020. Foram excluídos artigos sobre populações adultas e/ou idosas, livros, monografias, teses, dissertações e editoriais. Foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed/*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *ScienceDirect*, *Literatura Latino Americana y del Caribe em Ciências de La Salud* (LILACS) e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS).

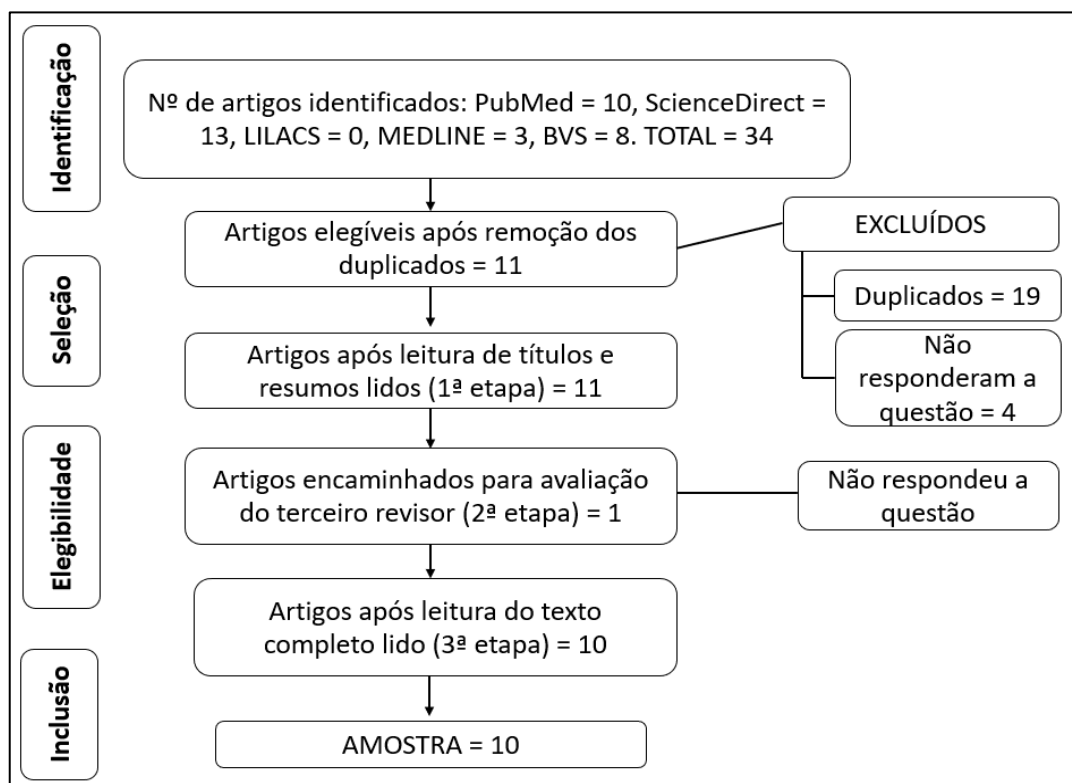
A amostragem foi realizada por meio do levantamento e análise das publicações utilizando as palavras-chave selecionadas a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), a saber, “TREM-1”, “sepse” e “criança”, e suas respectivas traduções para o português, cruzadas pelo operador booleano “e”.

Inicialmente, os títulos e resumos dos estudos foram lidos por dois pesquisadores independentes e cada pesquisador decidiu pela inclusão do estudo avaliado (primeira etapa). Os casos discordantes foram avaliados por um terceiro pesquisador (segunda etapa). Posteriormente, os artigos incluídos

pelos três pesquisadores foram lidos na íntegra para responder à questão de revisão (terceira etapa) (Figura 3).

A busca resultou em 34 estudos, que foram avaliados segundo os critérios de elegibilidade, resultando em uma amostra de dez artigos. A avaliação do nível de evidência (NE) foi guiada pelas determinações do *Oxford Centre Evidence Based Medicine* (OXFORD, 2019). A informação extraída foi descritiva e diretamente relacionada com a questão de revisão.

Figura 3 – Diagrama de fluxo de resultados da estratégia de pesquisa e seleção do estudo



4.1.2 Desenho do Estudo – Artigo 2 (Apêndice B)

Trata-se de uma Revisão Sistemática da Literatura de acordo com o Protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A pergunta desta revisão foi se o TREM-1 pode ser utilizado como biomarcador da SRIS em pacientes pediátricos? A partir da estratégia PICOS (1-Population, 2-Intervention or Exposition, 3-Comparision, 4-Outcome e 5-Study Design), foram considerados elegíveis os estudos que: 1 – a população fosse composta por pacientes pediátricos; 2 – com suspeita/diagnóstico de SRIS; 3 – comparassem a validade do TREM-1 com outros marcadores; 4 – apresentassem associação do TREM-1 com a ocorrência de complicações e

óbito; e 5 – fossem estudos clínicos e/ou observacionais. As seguintes bases de dados foram consultadas até outubro de 2022: Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), *Cochrane Library*, *National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed / MEDLINE) e *Science Direct*, conforme o quadro 1.

Quadro 1 – Cruzamento dos descritores nas bases de dados

BASES DE DADOS	COMBINAÇÃO DOS DESCRITORES			
	TREM-1 AND SIRS	SIRS AND CRIANÇA	TREM-1 AND SIRS AND CRIANÇA	CRANÇA AND SIRS AND BIOMARCADORES
<i>Cochrane</i>	T: 2 E: 1	T: 94 E:92	T: 0	T: 1 E: 1
PubMed/Medline	T: 1 E: 1	T: 15 E:12	T: 0	T: 103 E:100
<i>Science Direct</i>	T: 38 E: 33	T: 0	T: 38 E:38	T: 0
BVS	T: 33 E: 26	T: 1 E:1	T: 6 E: 5	T: 0
TOTAL DE ESTUDOS INCLUÍDOS	13	05	01	03

Legenda: T= total de estudos; E= excluídos

A estratégia de busca guiou-se através do uso de vocabulário controlado de acordo com os DeCs como uma tradução expandida do *Medical Subject Headings* (MeSH). No DeCs, pesquisou-se em Português e obteve-se os descritores em inglês, sendo realizada sua combinação através dos operadores booleanos “and” e “or”. Os descritores utilizados para este estudo foram: TREM-1; SIRS; Criança; Biomarcadores; com o filtro por estudos clínicos e observacionais.

A busca dos estudos foi pautada pela pergunta da pesquisa e pela combinação dos descritores nas bases de dados objetivando localizar o termo no título, resumo e palavras-chave. Não houve qualquer restrição em relação ao período ou idioma, além do uso de literatura cinzenta, desde que fossem estudos clínicos e/ou observacionais. A tabela 1 abaixo representa os descritores conforme a

estratégia PICOS. Os descritores foram combinados duplamente em cada base e, quando necessário, optou-se por combinação tripla.

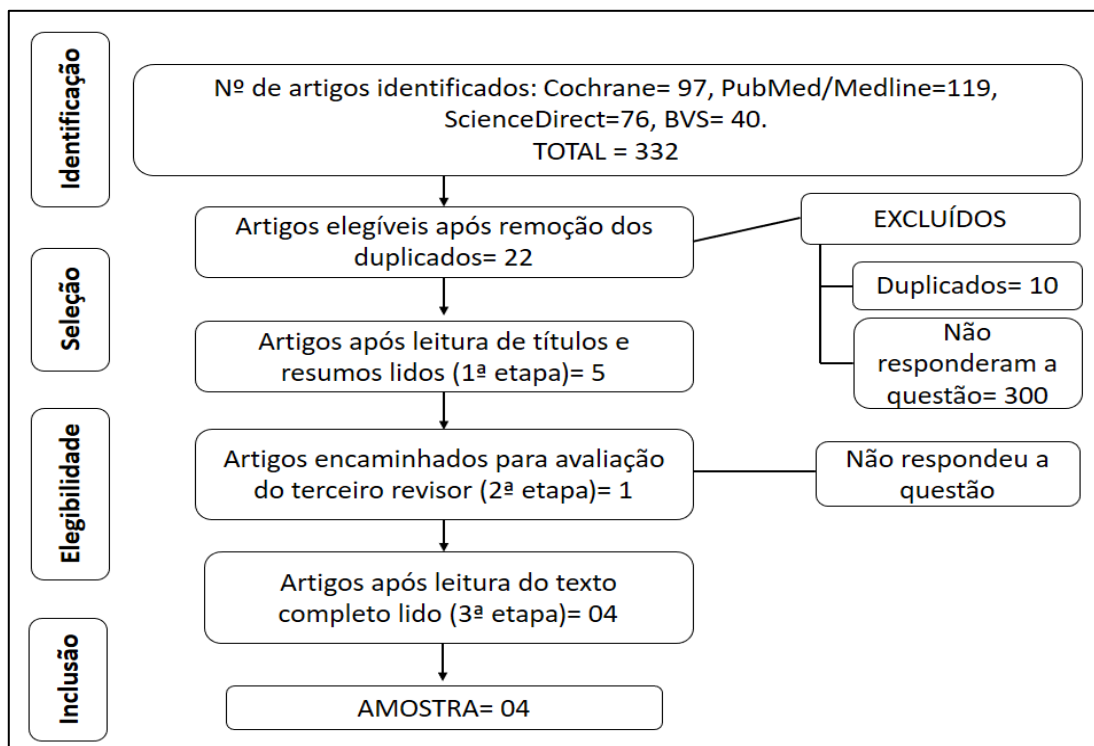
Tabela 1 – Descritores da busca conforme estratégia PICOS

Estratégia PICOS	Descritores
População	Crianças
Exposição	SIRS
Comparação	Biomarcadores
Desfecho	Complicações e Óbito
Tipo de Estudo	Clínicos / Observacionais

Fonte: Autores (2022)

A seleção dos estudos foi realizada por dois pesquisadores, de modo independente, com base nos critérios de elegibilidade. Foram lidos primariamente os títulos e resumos dos estudos e cada pesquisador registrou a concordância ou não do estudo avaliado. Os casos discordantes foram discutidos e submetidos à avaliação de um terceiro pesquisador com maior experiência na temática. Secundariamente os artigos selecionados foram lidos na íntegra a fim de buscar resposta à questão da revisão. A figura 4 descreve o fluxo de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão dos estudos.

Figura 4 – Fluxo da estratégia de pesquisa e seleção de estudos



Os dados extraídos dos artigos foram de cunho bibliométrico e técnico a partir de formulário de elaboração própria, contendo: estudo e ano de publicação; nível de evidência Oxford; tipo de estudo; objetivo; tamanho amostral e participantes (idade); desfechos, Ponto de Corte, *Oddis Ratio* (OR) e Intervalo de Confiança (IC) 95% e/ou p-valor e conclusões. A extração dos dados ocorreu por dois pesquisadores independentemente com auxílio de formulário eletrônico elaborado a partir do Microsoft Excel®, sendo realizada avaliação de compatibilidade dos dados por um terceiro pesquisador, a fim de avaliar consistência e limpeza dos dados.

A avaliação crítica da qualidade dos dados dos estudos foi realizada pelo método *Oxford Centre Evidence Based Medicine* (OXFORD, 2019), de acordo com a Tabela 2, assim como realizou-se avaliação da qualidade metodológica dos estudos conforme as recomendações *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Tabela 2 – Níveis de Evidência Conforme *Oxford Centre Evidence Based Medicine*

NE	TIPO DO ESTUDO
	NÍVEL DE EVIDÊNCIA
1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados. Estudos controlados randomizados bem delineados com desfecho clínico relevante.
1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito.
1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”. Estudo de série de casos controlados.
2A	Revisão sistemática homogênea de estudos de coorte (com grupos de comparação e controle de variáveis).
2B	Estudo de coorte com pobre qualidade de randomização, controle ou sem acompanhamento longo, estudo de coorte transversal.
2C	Resultados de pesquisas (observação de resultados terapêuticos ou evolução clínica).
3A	Revisão sistemática homogênea de estudos de caso com grupo-controle.
3B	Estudos de caso com grupo-controle.
4	Relatos de caso e série sem definição de caso-controle.
5	Opinião de autoridades respeitadas ou especialistas. Revisão da literatura não sistemática.
GRAU DE RECOMENDAÇÃO	
A	Estudos consistentes de nível 1 (A, B ou C).

B	Estudos consistentes de nível 2 (A, B ou C) ou 3 (A ou B) ou extrapolações de estudos de nível 1
C	Estudos de nível 4 ou extrapolações* de estudos de nível 2 ou 3
D	Nível de evidência 5 ou estudos inconsistentes de qualquer nível

Fonte: Adaptado de *Oxford Centre Evidence-Based Medicine* (2019)

A síntese dos dados deste estudo guiou-se pelo PRISMA, que estabelece uma lista de verificação de 27 itens que cobrem a estruturação do artigo, sendo seguida a lógica estrutural IMRD – Introdução, Métodos, Resultados e Discussão. Foram utilizados dados agregados dos artigos participantes e uma síntese descritiva foi realizada. Avaliações foram realizadas para verificar se houve associação entre TREM-1, diagnóstico da SRIS, complicações e óbitos em crianças submetidas a procedimentos cirúrgicos.

A seção de métodos foi publicada em forma de protocolo na base PROSPERO – *International Prospective Register of Systematic Reviews* filiada à Universidade de York, conforme Código PROSPERO 2022 CRD42022381838, disponível em: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022381838 (Apêndice c). Para avaliação crítica final desta revisão os autores optaram por empregar a ferramenta AMSTAR – *Measurement Toll to Assess Systematic Reviews*, por se tratar de um guia que permite o julgamento da adequação da busca, seleção e extração dos dados da revisão.

Os dados do estudo original serão descritos nas etapas seguintes.

4.2 Local e Período do Estudo

O estudo foi desenvolvido entre junho 2021 e novembro de 2022, no Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), situado na cidade do Recife-PE, considerado centro de referência norte-nordeste para o atendimento de pacientes com doenças cardiovasculares, assistindo à população das regiões supracitadas por meio do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.3 População e Amostra

A população do estudo foi constituída por todos os pacientes entre 0 (zero) e 14 anos de idade, com diagnóstico de cardiopatia congênita cianótica e acianótica e que foram submetidos a correções

cirúrgicas no período entre junho de 2021 a outubro de 2022 e admitidos na Unidade de Recuperação Cardiorádica Pediátrica (URCTPED) do referido serviço, o que resultou em 45 pacientes (n=45). A amostra foi composta de 32 pacientes, considerando as perdas.

4.4 Variáveis

- **Dependentes:** Complicações Cirúrgicas; Tempo de CEC; Tempo de Ventilação Mecânica (VM); Tempo de Internamento em Unidade de Terapia Intensiva (UTI); Tempo de Internação Total; Diagnóstico de SRIS e Seps; Letalidade e alta; Valores de RACHS-1, PRISM-II e TISS-28.

- **Independentes:** Concentrações plasmáticas de TREM-1 no pré e pós-operatório.

4.5 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos os pacientes de 0 (dia) a 14 anos de idade, de ambos os sexos, com diagnóstico de cardiopatia congênita para correção cirúrgica parcial ou total realizada no período de referência e que permaneceram internos no PROCAPE e que aceitaram participar do estudo através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice D) e do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (Apêndice E) pelos participantes e responsáveis legais. Foram excluídas crianças portadoras de síndromes genéticas, com diagnóstico infeccioso à admissão ou que já foram submetidas a cirurgias paliativas ou de correção total que se encontram internadas no serviço e aqueles, cujos responsáveis, não concordaram em participar do estudo.

4.6 Estratégia de Operacionalização da Pesquisa

As crianças potencialmente elegíveis identificadas através do livro de admissão e alta da enfermagem pediátrica pré-operatória foram incluídas em uma lista de checagem e, após a verificação dos critérios de inclusão e exclusão, os pacientes foram então incluídos no estudo. Em seguida, para cada paciente foi preenchido um instrumento de coleta de dados, do tipo formulário, padronizado, pré-codificado (Apêndice F) para entrada de dados nos softwares para análises estatísticas.

O banco de dados foi construído com o programa Microsoft Excel, 2016®, através de dupla digitação, por pessoas e momentos diferentes. Em seguida, os bancos de dados foram comparados,

corrigindo-se eventuais erros. Em seguida, o banco de dados revisado foi resubmetido a teste de consistência e limpeza, obtendo-se listagem das variáveis e corrigindo-se os erros.

4.7 Coleta de Sangue, Processamento das Amostras e Análises Clínicas

Amostras de sangue foram coletadas no pré-operatório (24h), no pós-operatório imediato, posteriormente centrifugadas para obtenção de soro e plasma e armazenadas em temperatura negativa de $-80,0\text{ }^{\circ}\text{C}$, para determinar o valor de TREM-1 e sua cinética do pré para o pós-operatório. A determinação do TREM-1 foi realizada pelo método de *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), por meio do kit comercial Human TREM-1 ELISA Kit (*DuoSet[®] ELISA Development System, R&D Systems[®] a Bio-technie[®] Brand USA*), de acordo com as instruções do fabricante. Foi utilizada a leitora de microplacas *Wellwash (Thermo Fisher Scientific Oy.)*.

4.8 Análises Estatísticas

Para a análise estatística dos dados, uma matriz foi construída, contendo todas as variáveis (dependentes e independentes). Todas as amostras foram consideradas nos testes de análise dos dados. Para avaliar a ocorrência de diferença significativa ($p<0,05$) entre dois conjuntos de dados, foram utilizados os testes t ou Mann-Whitney, considerando a normalidade dos dados, avaliada a partir do teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Para análises entre três ou mais grupos, o teste ANOVA *one-way* foi utilizado, considerando a normalidade e/ou homocedasticidade dos dados, avaliados pelos testes de Shapiro-Wilk e Bartlett, respectivamente.

Para estimar o valor do ponto de corte (*cut-off*) das variáveis sTREM-1 antes a após cirurgia cardíaca relacionadas aos desfechos sepse (ocorrência ou não) e óbito (alta ou óbito), realizou-se a construção de uma curva ROC. Para isso, são gerados vários pontos de corte, bem como seus percentuais de especificidade e sensibilidade. Foram considerados modelos com robustez significativa aqueles em que a área abaixo da curva (AuROC) e acima da diagonal padrão do teste equivale a no mínimo 70% da área do gráfico, bem como modelos com $p<0,05$. A determinação do melhor ponto de corte, que corresponde aos maiores percentuais de especificidade e sensibilidade, foi realizada com emprego do índice de Youden (J) conforme equação abaixo:

$$J = \text{Sensibilidade} + \text{Especificidade} - 1$$

A concentração de sTREM-1 que corresponde ao maior valor de J foi considerada o ponto de corte do teste. A avaliação da probabilidade de ocorrência do desfecho para concentrações de sTREM-1 acima do ponto de corte determinado pelo índice J, foi determinada a partir da Razão de Verossimilhança Positiva (RVP). Por outro lado, a probabilidade de ocorrência de um falso negativo para determinado desfecho em pacientes com concentrações de sTREM-1 acima do ponto de corte foi avaliada a partir da Razão de Verossimilhança Negativa (RVN). Um modelo ideal será o que apresentar valores de RVP e RVN mais distantes e mais próximos de 0, respectivamente. As equações para cálculo de RVP e RVN são apresentadas abaixo:

$$RVP = \frac{\text{Sensibilidade}}{1 - \text{especificidade}} \qquad RVN = \frac{1 - \text{sensibilidade}}{\text{especificidade}}$$

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando os softwares R 3.1.1® (*vegan package*) e IBM SPSS Statistics® (versão 26).

4.8.1 Rede Bayesiana (RB)

Para construção do modelo da RB, seguimos os seguintes passos: (1) definição dos objetivos do modelo e seu nó final; (2) geração de um modelo, com nós e setas, baseado nas variáveis estudadas neste manuscrito; (3) quantificação das relações entre as variáveis. O modelo da RB foi desenvolvido no software Netica version 6.09® (<https://www.norsys.com>).

4.8.2 Estrutura do Modelo

Em um modelo de RB, cada nó (variável) tipicamente é definido por uma distribuição de probabilidades ao longo de um número de intervalos ou categorias. A estrutura permite que diferentes tipos de informação sejam relacionados a uma Tabela de Probabilidades Condicionais (TCP). Todos os nós de onde partem as setas são chamados de nós parentais, enquanto todos os nós que recebem a seta são denominados nós filhos. Em uma TCP, a dependência probabilística entre nós filhos e seu parental é definida. Quando o modelo é rodado, a distribuição de probabilidade dos nós filhos é atualizada, seguindo o teorema de Bayes (KOSKIT e NOBLE, 2009).

A distribuição de probabilidades na TCP pode representar a variabilidade natural dos dados, bem como qualquer outro tipo de incerteza relacionada à relação entre as variáveis. A complexidade de uma RB cresce exponencialmente com o número de nós e setas. Portanto, neste estudo, foram

inseridas apenas as variáveis reconhecidas como essencialmente relacionada a episódios de sepse durante o período pós-operatório: PCR pós-operatória, leucograma pós-operatório e a concentração sanguínea do TREM-1 após a submissão do paciente à cirurgia. O modelo tem como objetivo prever a probabilidade de ocorrência de sepse para cada um dos indicadores.

4.8.3 Nós e Distribuição de Probabilidade

Variáveis contínuas foram discretizadas em intervalos para uso em nós discretos na RB. O número de estados presente neste estudo foi o menor possível (Tabela 3), devido ao crescimento da complexidade do modelo à medida que o número de variáveis aumenta, entretanto sem prejuízo da sensibilidade do método a avaliar a probabilidade de ocorrência de sepse.

Tabela 3 – Descrição dos nós do modelo de rede Bayesiana gerado neste manuscrito

Nome do Nó	Unidade	Estratificação do Nó		
		1	2	3
PCR_POS	mg/dL	<5-70	71-138	139-207
LEUCOGRAMA_POS	cél/mL	<14.000	>14.000	-
TREM_POS	pg/mL	≤283,53	>283,53	-
SEPSE	-	Sem	Com	-

4.8.4 Construção da Tabela de Probabilidade Condicional

A tabela 4 contém exemplos de TPC para cada um dos nós. A TPC de cada nó filho foi calculada como a distribuição de frequência das variáveis dos nós parentais. Cada coluna contém a distribuição de probabilidade de um nó filho para uma dada combinação com o nó parental. A tabela completa contém 3 estratos para PCR pós-operatória x 2 estratos para o leucograma pós-cirúrgico x 2 estratos para concentrações de TREM após a cirurgia= 12 colunas

Tabela 4 – Exemplo de tabela de probabilidade condicional para cada estrato dos nós da RB

PCR_POS LEUCOGRAMA_POS TREM_POS	<5-70		139-207	
	<14.000		>14.000	
	COM SEPSE	SEM SEPSE	COM SEPSE	SEM SEPSE
≤283,53	0%	100%	67%	33%
>283,53	20%	80%	100%	0%

4.8.5 Corrida do modelo de Rede Bayesiana

Um modelo de RB pode ser rodado alterando a distribuição de probabilidade de um ou mais nós com atualização da distribuição de probabilidade de todos os nós que são ligados pela TPC em toda a rede. Neste estudo, o modelo foi testado atribuindo 100% ao nó parental (sepse) para observar a distribuição de probabilidades em cada um dos estratos de cada um dos nós da RB.

4.9 Considerações Éticas

A pesquisa foi realizada através da coleta de dados diretos após aprovação e autorização do PROCAPE, sendo assegurado o compromisso ético da utilização dos seus dados segundo a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). O referido projeto foi apresentado Gerência de Ensino e Pesquisa do PROCAPE para a devida análise e foi obtida a carta de anuência. Posteriormente, o projeto foi submetido ao Comitê de Ética através da Plataforma Brasil e aprovado conforme parecer consubstanciado número 4.734.401 e CAAE: 43277121.1.0000.5192 (Anexo A).

O autor declara que não existem conflitos de interesse, que todos os riscos e benefícios foram explicados aos participantes e que se compromete em divulgar os resultados do estudo, respeitando os critérios de sigilo e não identificação dos pacientes. Os dados originais serão guardados por cinco anos para consultas e verificações posteriores, caso necessário.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Resultados e Discussão – Artigo 1

Dos estudos incluídos, quatro usaram o TREM-1 como biomarcador preditivo (ARIZAGA-BALLESTEROS et al., 2015; BELLOS et al., 2018; CORDEIRO et al., 2016; OZDEMIR et al., 2020), quatro para fins de diagnóstico (AL-ASY et al., 2017; OZDEMIR et al., 2018; PONTRELLI et al., 2016; SALDIR et al., 2015;) e dois, como marcador prognóstico (SEN et al., 2021; ZHANG et al., 2020) de sepse.

Quanto ao tipo de estudo, oito eram inquéritos primários (ARIZAGA-BALLESTEROS et al., 2015; SALDIR et al., 2015; CORDEIRO et al., 2016; AL-ASY et al., 2017; OZDEMIR et al., 2018; OZDEMIR et al., 2020; ZHANG et al., 2020; SEN et al., 2020) e dois eram revisões sistemáticas (PONTRELLI et al., 2016; BELLOS et al., 2018). Quanto ao nível de evidência de Oxford, cinco trabalhos foram classificados como 2C (ARIZAGA-BELLASTEROS, et al., 2015; SALDIR et al., 2015; AL-ASY et al., 2017; OZDEMIR et al., 2018; SEN et al., 2020), três como 3B (CORDEIRO et al., 2016; OZDEMIR et al., 2020; ZHANG et al., 2020) e dois como 2A (PONTRELLI et al., 2016; BELLOS et al., 2018).

Em relação ao número de pacientes envolvidos, foram 1.409 nos estudos primários e 1.628 nos estudos de revisão. À luz da análise interpretativa dos resultados, apenas um (OZDEMIR et al., 2020), sugeriu que os níveis de TREM-1 não são apropriados para detecção de infecções. Os demais foram significativos e validaram o TREM-1 na predição, diagnóstico e prognóstico da sepse em crianças. As revisões concluíram que o TREM-1 é útil para prever e diagnosticar sepse (Quadro 2).

Quadro 2 – Síntese dos estudos de acordo com autor, ano, nível de evidência, número de pacientes e principais resultados

Autor e Ano / Nível de Evidência / N° de Pacientes	Principais Resultados
Arizaga-Ballesteros et al., 2015 / 2C / 71	Em neonatos com sepse de início tardio, o sTREM-1 apresentou excelente valor preditivo ($p < 0,0001$) para choque séptico/morte, mostrando especificidade e sensibilidade de 0,97 e 0,78, respectivamente.

Saldir et al., 2015 / 2C / 50	Os níveis de sTREM-1 foram significativamente maiores ($p<0,001$) em neonatos com sepse em comparação com neonatos que não apresentaram sepse.
Cordeiro et al., 2016 / 3B / 926	O TREM-1 apresentou maior influência na construção de um modelo que mostrou predição significativa ($p<0,05$) para a sepse.
Pontrelli et al., 2016 / 2A / 961	sTREM-1 como uma ferramenta de diagnóstico para sepse pediátrica, mas não pode ser considerada conclusiva devido à heterogeneidade no desenho amostral.
Al-Asy et al., 2017 / 2C / 80	Crianças com infecção bacteriana aguda apresentaram aumento significativo ($p<0,05$) nos níveis séricos de sTREM-1 comparado com pacientes que apresentaram diarreia sem quadro de infecção bacteriana, mostrando especificidade e sensibilidade de 93,7% e 94,3%, respectivamente.
Ozdemir et al., 2018 / 2C / 62	Neonatos que apresentaram sepse comprovada possuíam valores significativamente maiores ($p<0,05$) de sTREM-1 na urina do que aqueles alocados no grupo de suspeitos de sepse. A dosagem desse marcador na urina mostrou sensibilidade e especificidade de 0,90 e 0,78, respectivamente.
Bellos et al., 2018 / 2A / 667	sTREM-1 pode se tornar um biomarcador útil para a predição de sepse neonatal, no entanto, pouco número de estudos e a variação dos valores limite comprometem sua implementação na prática clínica.
Ozdemir et al., 2019 / 3B / 57	Não houve diferença significativa ($p>0,05$) nos níveis de sTREM-1 sanguíneos nos dias 1, 2 e 7 entre indivíduos com resultados positivos e

	negativos de hemocultura, sugerindo que este marcador pode não ser apropriado para prever infecções sanguíneas.
Zhang et al., 2020 / 3B / 76	O grupo de pneumonia grave apresentou níveis de sTREM-1 séricos significativamente maiores do que o grupo de pneumonia comum e o grupo controle ($p < 0,05$).
Sen et al., 2021 / 2C / 87	Valores de TREM-1 foram significativamente maiores ($p = 0,048$) em pacientes com choque séptico, comparados com aqueles que apresentaram sepse severa.

Fonte: Autores, 2021

A sepse é uma falência multisistêmica com expressivo potencial de óbito. Nos últimos anos, várias ações vêm sendo realizadas acompanhadas de recomendações e novos estudos para o combate à sepse, objetivando a facilitação do diagnóstico e intervenções precoces a fim de reduzir a mortalidade em crianças. O aumento na sobrevivência tem sido atribuído ao reconhecimento rápido associado a um tratamento adequado e direcionado. Os biomarcadores podem ser usados para predição, diagnóstico e prognóstico, além de possibilitarem a monitoração da resposta terapêutica. É importante destacar que o uso de biomarcadores deve partir de uma análise crítica e sempre interpretada à luz da clínica (GARCIA, TONIAL e PIVA, 2020).

Cordeiro et al., (2016) desenvolveram um modelo matemático com 27 biomarcadores e buscaram associar com resultados neonatais adversos em prematuros e verificaram que o TREM-1 foi preditivo para a sepse (0,99 – 0,063-1,36). Em situações mais graves, o TREM-1 também se mostrou útil, conforme Arizaga-Ballesteros et al., (2015) que demonstraram que o TREM-1 foi preditor de choque séptico ou morte com resultados significativos ($p < 0,0001$), corroborando com os achados de Sen et al., (2021) que descrevem que os valores de TREM-1 foram significativamente maiores em pacientes com choque séptico 129pg/mL (mín. 9,85 e máx. 494,90) em comparação com sepse grave 105 pg/mL (min 8,21- max 289,17) ($p = 0,048$).

Bellos et al., (2018) descreveram que TREM-1 pode se tornar um útil biomarcador para a previsão de sepse neonatal, todavia pelas variações encontradas, sugerem que o uso seja feito com cautela (sensibilidade 0,95 [IC de 95% (0,81–0,99)] e a especificidade 0,87 [IC de 95% (0,56–0,97)]).

Pontrelli et al., (2016) mostram evidências preliminares para um papel do TREM-1 na investigação diagnóstica da sepse em recém-nascidos e crianças. Entretanto, não foi possível obter resultados quantitativos devido ao pequeno número de estudos, que incluiu populações heterogêneas.

Ozdemir et al., (2019) determinaram que não houve diferença significativa nos níveis de TREM-1 nos dias 1, 2 e 7 entre a hemocultura positiva e episódios negativos. Os resultados sugerem que o TREM-1 encontra-se em níveis mensuráveis na admissão em crianças com neutropenia febril, mas que pode não ser apropriado para predição de infecções de corrente sanguínea. Ressalta-se que a expressão de TREM-1 aumentou de maneira acentuada em amostras infectadas por bactérias Gram-positivos e Gram-negativos e fungos, entretanto é descrito na literatura que indivíduos com choque séptico tiveram hemoculturas negativas, embora tivessem maiores valores de TREM-1 e evoluíram para choque séptico (ARIZAGA-BALLESTEROS et al., 2015).

O uso de biomarcadores preditivos em crianças com sepse é promissor, porém cercado de desafios. Isoladamente, até o momento, não foi encontrado nenhum biomarcador com poder de predição de certezas nos desfechos para cada paciente. Tomando por base a complexidade das respostas imunes de cada indivíduo e as variações genéticas, é praticamente improvável que um biomarcador sozinho possa identificar e estratificar a sepse em pediatria (LANZIOTI et al., 2016).

Saldir et al., (2015) apontam que concentrações médias de TREM-1 foram significativamente maiores no momento do diagnóstico de sepse no grupo séptico em comparação com o grupo não séptico (mediana = 985, IQR = 576-1400 pg/mL versus mediana = 836.6, IQR = 702.2 - 944.8pg/mL, p 0.028). As análises da curva ROC revelaram que TREM-1 resultou em áreas significativas sob a curva em relação à identificação precoce de neonatos sépticos (0.97 / IC = 95% - 0.931-0.998, p < 0.001). De acordo com análise de regressão logística univariada, aumento de TREM-1 foi forte preditor de sepse neonatal (OR = 126, 95% IC = 16.26-976.27, p < 0.001).

Al-Asy et al., (2017) apesar de não estudarem a sepse em específico, apontaram que crianças com diarreia por infecção bacteriana aguda tiveram um aumento significativo no TREM-1 sérico na admissão em comparação com pacientes com diarreia por infecção não bacteriana e controles (26,3667 ± 16,8184 ng/mL vs 7,2267 ± 6,4174 ng/mL vs 6,7367 ± 5,6479 ng/mL e 39,9933 ± 22,5260 ng/mL vs 1,8533 ± 1,7123 vs 0,2840 ± 0,1208 ng/mL, respectivamente; p < 0,05). TREM-1 demonstrou sensibilidade significativamente maior (93,7%) e especificidade (94,3%) na previsão de infecção bacteriana como uma causa da diarreia aguda em crianças (IC de 95%) de 0,94 (0,84-0,99) a um valor de corte de 12,4 ng/mL. Embora seja rara, a sepse de foco abdominal em crianças é potencialmente fatal.

Ozdemir et al., (2018) relataram que recém-nascidos no grupo de cultura comprovada tinham níveis de TREM-1 na urina significativamente mais elevados do que aqueles no grupo com suspeita de sepse (sensibilidade foi de 0,90, especificidade foi de 0,78, valor preditivo positivo de 0,68 e valor preditivo negativo de 0,94).

Zhang et al., (2020) determinaram que o grupo de pneumonia grave apresentou nível TREM-1 sérico, pontuação APACHE-II e pontuação SOFA significativamente maiores do que o grupo de pneumonia comum e o grupo controle ($p < 0,05$). Para as crianças com pneumonia grave, o grupo sem resposta teve aumentos significativos nos níveis de TREM-1 no soro e no escore SOFA no dia 7 após a admissão, enquanto o grupo de resposta teve reduções significativas nesses índices e houve diferenças entre os dois grupos ($p < 0,05$). Foi observada correlação positiva entre TREM-1 e SOFA ($p < 0,05$).

5.2 Resultados e Discussão – Artigo 2

Um total de 332 estudos foi recrutado a partir da pesquisa, 10 duplicatas foram excluídas e os 322 restantes foram lidos, dentro as quais 300 não foram elegíveis. Nos 22 restantes foi realizada uma avaliação mais aprofundada e 18 artigos foram excluídos. Quatro estudos, com 2.353 pacientes, com idade entre 11 meses a 18 anos de idade foram incluídos nesta revisão, sendo a SRIS presente em 75% e a mortalidade em 25% destes. Entre os incluídos, 02 eram de coorte prospectiva (DA ROCHA, 2012; LELIGDOWICZ et al., 2021) e dois eram do tipo caso-controle (DURAMAZ et al., 2021; SMOK et al., 2020). Os valores de corte variaram de 18,7 pg/mL a > 629 pg/mL.

A amostra foi estratificada no grau de recomendação de Oxford como B e teve como desfechos principais o uso do TREM-1 para diagnóstico da SRIS, diferenciação da SRIS, sepse e choque séptico e seu uso como preditor de mortalidade (Quadro 3).

A SRIS é uma complicação frequente no pós-operatório de cirurgia cardíaca pediátrica, afetando quase um terço dos pacientes e resulta no aumento significativo do internamento. Boehne et al., (2017), demonstraram que a SRIS foi associada à disfunção orgânica (HR: 2,69; IC 95% 1,41; 5,12) e permanência prolongada na UTI (mediana: 168 vs. 96 horas; $p = 0,007$).

O diagnóstico da SRIS e sua diferenciação da sepse ainda é um desafio para a prática clínica. Em relação aos resultados, observamos heterogeneidade em relação aos achados apresentados, assim como escassez de estudos na população pediátrica, fato que leva a discussão a ser baseada, em sua maioria, em pesquisas com adultos.

Quadro 3 – Estudos sobre o TREM-1 e sua associação com a SRIS

Estudo e Ano de Publicação	N E / R	Tipo de Estudo	Objetivo	Tamanho Amostral e Idade	Desfechos	Ponto de Corte (pg/mL)	OR IC 95% e/ou p-valor	Conclusões
Da Rocha, 2012	2 B / B	Coorte Prospec.	Estudar a cinética do sTREM-1 no pós-operatório de cirurgia cardíaca com CEC em crianças	31 / mediana de 11 meses de idade	- 45,8% SRIS na Admissão - 94,5% SRIS no 1PO - 100% SRIS no 2PO	- Pré-op: 143,6 - POI CEC: 96,9 - 24h pós CEC: 140,2 - 48h pós CEC: 191,5 - 72h pós CEC: 193,5	p < 0,05, comparando apenas o valor do sTREM-1 no pré-operatório e nas 24 e 48h após CEC. Com 72h após CEC, não houve diferença significativa da concentração de sTREM-1 em relação ao resultado de 48h	Elevação significativa dos níveis séricos de sTREM-1 após CEC e aumento do diagnóstico de SRIS no 1 e 2 dia pós-operatório
Smok et al., 2020	3 B / B	Caso Controle	Avaliar o valor diagnóstico e prognóstico de IL-6 e sTREM-	180 pacientes / 2 meses a 18 anos de idade	- SRIS	- 18.7 a 27.3	- Mediana do sTREM-1 foi maior no grupo SRIS vs. controle (p < 0,05)	Concentração média sérica de sTREM-1 foi significativamente maior no grupo SRIS

			1 na SRIS e seps e em crianças com referência a PCR e PCT					em comparação ao grupo controle
Leligdowicz et al., 2021	2 B / B	Coorte Prospec.	Identificar um mediador com ligação à seps e para prever a mortalidade em crianças febris	2.052 pacientes / 18,9 meses de idade	- Morte	- < 239,0 Baixo Risco (IEM 0,5%) - 239,0 a 629 Risco Intermediário (IEM 3,9%) - > 629 Alto Risco (IEM 32,8%)	Coorte de Derivação IC 95 % - IEMBR: 0,3% (0,0 a 0,7%) - IEMRI: 3,3% (1,7 a 4,8%) - IEMAR: 26,5% (18,5% a 34,6%) Coorte de Validação IC 95 % - IEMBR: 0,8% (1,6% a 4,8%) - IERI: 3,3% (2,6% a 7,1%)	O sTREM-1 medido na primeira apresentação clínica febril teve alta precisão preditiva para mortalidade intra-hospitalar

							- IEAR: 38,8% (28,6 a 49,1%)	
Duramaz et al., 2021	3 B / B	Caso Controle	Investigar o papel do sTREM-1 IL-6 na distinção entre SRIS, sepse e choque séptico em unidade de terapia intensiva pediátrica	90 pacientes / mediana de 24,5 meses de idade	- Diferenciar SRIS, Sepse e Choque Séptico	- 0h: 1106 ± 315 - 24h: 1188 ± 305 -72h: 1195 ± 216	- Controle/c. séptico/sepse / SRIS (p > 0,05) - C. séptico/Sepse (p > 0,05) - C. séptico/ SRIS (p > 0,05) - Sepse/ SRIS (p > 0,05)	sTREM-1 não é útil para o diagnóstico de infecção e para distinguir entre sepse, choque e SIRS nas primeiras 72h

Legenda: NA: Não Avaliado; NE/R: Nível de Evidência e Grau de Recomendação; IEM: Incidência Estimada de Morte; IEMBR: Incidência Estimada de Morte Baixo Risco; IEMRI: Incidência Estimada de Morte Risco Intermediário; IEMAR: Incidência Estimada de Morte Alto Risco; IL-6: Interleucina 6; PCR: Proteína C Reativa; PCT: Procalcitonina; PO: Pós-operatório; POI: Pós-operatório imediato;

Fonte: Autores (2022)

Da Rocha (2012) demonstrou que houve elevação significativa dos níveis de sTREM-1 em relação ao nível basal pós-CEC e nos demais momentos avaliados, assim como aumento do diagnóstico de SRIS no 1 e 2 dias do pós-operatório, sendo a mediana do sTREM-1 de 96,9pg/mL imediatamente após a CEC; 140,2pg/mL após 24h da CEC; 191,5pg/mL após 48h ($p < 0,05$). Apesar do estudo não ter feito a associação da elevação do sTREM-1 e diagnóstico de SIRS, os achados são sugestivos de uma possível correlação.

Objetivando diagnosticar a SRIS em crianças febris, Smok et al., (2020) confirmaram a utilidade do sTREM-1 para este fim. As concentrações apresentaram significância estatística com valores maiores quando comparadas ao grupo controle. A mediana do sTREM-1 foi maior comparando o grupo SRIS com o grupo controle (AuROC 0,62, IC 95% 0,53 – 0,70, p 0,0012, ponto de corte 18,7pg/mL, sensibilidade 45,6%, especificidade 75,5%, valor preditivo positivo 8,9% e valor preditivo negativo 96,3%. Os autores apontam ainda que, a diferença na mediana do sTREM-1 foi significativa entre o grupo de pacientes febris sem SRIS e aqueles com SRIS/seps (p 0,048).

Como dito anteriormente, a maioria dos estudos que buscam determinar a validade diagnóstica do sTREM-1 foram feitos com pacientes adultos, entretanto, naqueles feitos como crianças, os resultados são promissores. Adly et al., (2014), verificaram que em neonatos, os níveis basais de sTREM-1 foram significativamente elevados naqueles com cultura positiva ($1461,1 \pm 523$ pg/mL) e SRIS (1194 ± 485 pg/mL) em comparação com o grupo controle ($162,2 \pm 61$ pg/mL) e que os valores de sTREM-1 diminuíram em 48h após a antibioticoterapia. Os autores apontaram que o valor de corte 310 pg/mL pode ser utilizado para diagnóstico de seps neonatal, com 100% de sensibilidade e especificidade (AuROC 1,0 - 0,696–1,015 - IC 95%), enquanto o valor de corte 1100 pg/mL foi preditivo de sobrevivência (100% de sensibilidade e 97% de especificidade, AuROC 0,978 - 0,853–1,13 - IC 95%).

Os aumentos dos níveis séricos de sTREM-1 correlacionam-se com a gravidade da doença, recuperação clínica prolongada, disfunção de múltiplos órgãos e elevação das taxas de mortalidade entre crianças e adultos (BALANZA et al., 2020). Leligdowicz et al., (2021), demonstraram que o desempenho preditivo sTREM-1 para mortalidade em 7 dias em relação ao critério LODS (*Logistic Organ Dysfunction System*) foi estatisticamente semelhante na coorte de derivação (AROC 0,894 - 0,843 – 0,944 IC 95%) versus para LODS 0,907 (0,869 – 0,944 IC 95%), p 0,661) e em na coorte de validação (0,901 - 0,856 – 0,946 IC 95%) versus LODS 0,912 (0,875 – 0,949 IC 95%, p 0,628). Neste estudo, o sTREM-1, foi superior a dez outros biomarcadores na previsão de mortalidade em febre crianças de 2 meses a 5 anos de idade.

Em um estudo com adultos internados com suspeita de infecção, o sTREM-1 apresentou forte poder prognóstico para mortalidade em 28 dias (AuROC 0,81 - 0,77–0,85 IC 95%) (WRIGHT et al.,

2020). Esses resultados são corroborados por Richard-Greenblatt et al., (2019) que apontam o sTREM-1 como um marcador prognóstico para mortalidade em 28 dias (AUROC 0,87 - 0,81–0,92 IC 95%). Os autores também evidenciaram que a utilidade prognóstica de mortalidade do sTREM-1 foi superior à PCR e à PCT ($p < 0,0001$).

Duramaz et al., (2021), demonstraram que os valores de sTREM-1 não foram úteis para o diagnóstico de infecção e para distinguir sepse, choque e SRIS. Não houve diferenças estatisticamente significativas nas concentrações medianas de sTREM-1 no período avaliado (24h: p 0,761; 48h: p 0,360; 72h: p 0,822). Todavia, numa revisão sistemática com metanálise feita por Qin et al., (2021) os resultados apontaram que o sTREM-1 circulante mostrou uma alta sensibilidade (0,85 - 0,76-0,91 IC 95%) e especificidade moderada (0,79 - 0,70-0,86 IC 95%) para diferenciar sepse de SIRS.

Em adultos diagnosticados com SRIS e sepse, Oku et al., (2013) verificaram que os pacientes diagnosticados com sepse apresentaram diminuição da expressão de TREM-1, nos neutrófilos e nos monócitos em comparação com pacientes com SRIS (neutrófilos $p < 0,001$, monócitos $p < 0,05$), entretanto, o nível de sTREM-1 no plasma em pacientes sépticos foi significativamente maior do que em pacientes com SIRS ($p < 0,05$) e, nesses casos, o nível de sTREM-1 no plasma correlacionou-se positivamente com o escore de gravidade e os não sobreviventes, tiveram aumento do nível plasmático de sTREM-1 em comparação com os sobreviventes em todos os pacientes com SRIS/sepse ($p < 0,05$).

No contexto do pós-operatório, Li et al., (2013) avaliaram a utilidade diagnóstica do sTREM-1 em pacientes com suspeita de sepse. Os achados demonstraram que níveis de sTREM-1 no plasma foram maiores em pacientes com sepse do que naqueles com SIRS (111,7 *versus* 64,1pg/mL, p 0,05), com sensibilidade, especificidade e valor preditivo superiores aos da PCT, o que levou à conclusão de que nos pacientes pós-operatórios, os níveis plasmáticos de sTREM-1 poderiam diferenciar a sepse da SRIS.

Em pacientes adultos internados em uma unidade de terapia intensiva, subdivididos em um grupo com sepse e outro com SIRS, Su et al., (2013) encontraram que no grupo com sepse os valores séricos de sTREM-1 foram maiores em comparação ao grupo com SRIS ($p < 0,05$). As áreas sob a curva (AuROC) para esses indicadores foram 0,868 (95% CI, 0,798–0,938), com 108,9 pg/mL como ponto de corte para sTREM-1, cuja sensibilidade foi de 0,83 e a especificidade foi de 0,81.

Esses dados suportam a ideia da utilização do sTREM-1 para diferenciação de SRIS/sepse, assim como para predição de gravidade e mortalidade.

5.3 Resultados e Discussão – Estudo Original

Dos 32 pacientes incluídos a maioria era do sexo masculino (56,25%), classificados quanto à idade gestacional como termos (93,75%), oriundos do estado de Pernambuco (68,75%) e submetidos a cirurgia eletiva (53,12%). Quanto à cianose, 50% a apresentaram e 50% não, 34,37% foram classificados na categoria 3 do RACHS-1 e 40,62% na categoria 2 do TISS-28. Houve predominância do desfecho alta (93,75%), com apenas 6,25% de óbitos (Tabela 5).

Tabela 5 – Caracterização epidemiológica e clínica de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.

Variável	N	%
Sexo		
Masculino	18	56,25
Feminino	14	43,75
Classificação Conforme Idade Gestacional		
Termo	30	93,75
Pré-termo	1	3,125
Pós-termo	1	3,125
Estado de Origem		
Pernambuco	22	68,75
Piauí	6	18,75
Rondônia	2	6,25
Alagoas	1	3,125
Roraima	1	3,125
Tipo de Cirurgia		
Eletiva	17	53,12
Urgência	15	46,87
Presença de Cianose		
Sim	16	50,00
Não	16	50,00
Classificação Pré-operatória da Cardiopatia– RACHS-1		
Categoria 1	3	9,38
Categoria 2	10	31,25

Categoria 3	11	34,37
Categoria 4	8	25,00
Classificação da Gravidade pós-operatória do Paciente – TISS-28		
Categoria 1	0	0,00
Categoria 2	13	40,62
Categoria 3	11	34,38
Categoria 4	8	25,00
Desfechos		
Alta	30	93,75
Óbitos	2	6,25

A média de idade dos pacientes foi de 3 anos, com altura de 74,7cm e peso que variou de 2,6Kg a 34,5Kg, com média de 21,9Kg (Tabela 6).

Tabela 6 – Caracterização clínica de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.

Variável	Mínimo	Máximo	Média
Idade	27 dias	11 anos e 11 meses	3 anos
Altura	48cm	104cm	74,7cm
Peso	2,6Kg	34,5Kg	21,9Kg

Verificamos que do pré para o pós-operatório houve diferença estatisticamente significativa das concentrações do sTREM-1, sendo no pré-operatório a média 201,39 pg/mL ($\pm$ DP 99,84) e no pós-operatório a média de 302,74 pg/mL ($\pm$ DP 171) ($W = 280,05$, $p = 0,002$) (Tabela 7).

Ferat-Osorio et al., (2008) analisaram a expressão de TREM-1 antes e após cirurgia em pacientes com patologia abdominal ou gastrointestinal. A expressão de TREM-1 aumentou significativamente no período pós-operatório em comparação com o nível de expressão em voluntários saudáveis ($p = 0,001$). A expressão do TREM-1 aumentou após procedimentos cirúrgicos ($p = 0,001$), independentemente da presença ou ausência de complicações infecciosas, isso indica que esse aumento não está exclusivamente associado a infecções.

No nosso estudo, em virtude de fragilidades nas informações contidas nos prontuários, não foi possível identificar os pacientes com sinais claros de SRIS. Contudo, levando em consideração que o intenso processo inflamatório é comumente descrito e aceito após a cirurgia cardíaca, podemos

inferir que o aumento do sTREM-1 do pré para o pós-operatório imediato pode ser um marcador deste processo inflamatório.

Em adultos submetidos à correção cirúrgica de defeitos cardíacos, Golovkin et al., (2012) demonstraram que 18 horas após a cirurgia, todos os pacientes apresentaram aumento dos níveis de sTREM-1. Em pacientes com SRIS as concentrações de sTREM-1 foram significativamente mais altas do que no grupo controle ($p = 0,028$). Os mesmos autores, em 2013, demonstraram que o aumento da expressão do TREM-1 no primeiro dia após intervenções cardíacas, induz potenciais eventos pró-inflamatórios e amplificação de monócitos (GOLOVKIN et al., 2013).

Stoppelkamp et al., (2015), descrevem que em adultos submetidos à cirurgia cardíaca, as concentrações plasmáticas de sTREM-1 foram significativamente aumentadas em pacientes com SRIS ($p < 0,01$). Esta expressão aumentada foi significativa no final da cirurgia ($p < 0,01$) e no dia 2 pós-operatório ($p < 0,05$). Dentro do grupo de pacientes com SRIS, as concentrações de sTREM-1 também mostraram uma tendência a maior expressão no final da cirurgia em relação ao dia da admissão ($p = 0,05$). Deste modo, sugere-se que as concentrações plasmáticas elevadas de sTREM-1 podem ser um marcador útil para prever o desenvolvimento da SRIS após a cirurgia cardiovascular.

Tabela 7 – Concentrações do sTREM-1 no pré e pós-operatório de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.

Paciente	sTREM-1 pré-operatório (pg/mL)	sTREM-1 pós-operatório (pg/mL)	W e p- valor
9	208,99	243,57	W= 280,05 p= 0,002
12	148,06	307,08	
14	114,94	184,68	
16	291,84	222,29	
17	149,38	164,05	
18	257,66	391,11	
19	172,21	414,88	
20	356,94	480,33	
21	131,25	285,18	
22	122,41	131,25	
23	96,70	207,54	

24	100,30	201,74
25	105,14	170,84
26	200,30	288,50
27	152,02	903,04
28	358,79	454,27
29	275,33	146,75
30	187,49	220,79
31	180,49	164,05
33	131,25	281,88
34	223,78	307,08
35	71,05	113,70
36	301,96	454,27
37	187,49	234,35
38	183,28	197,43
39	219,31	193,15
40	112,47	208,99
41	262,43	402,89
42	307,08	371,91
43	183,28	364,38
44	567,03	741,25
46	154,67	234,35
Média ±	201,39 ± DP 99,84	302,74 ± DP 171
DP=		

LEGENDA: W= Valores estatísticos do teste de Mann-Whitney.

No grupo de pacientes sem cianose, o valor médio do sTREM-1 no pré-operatório foi maior quando comparado àqueles com cianose (228,62 pg/mL *versus* 178,59 pg/mL, $p=0,01$). Todavia, não verificamos diferença significativa nos valores do sTREM-1 pós-operatório ($p=0,49$). Em relação à CEC, a média do sTREM-1 pré-operatório foi maior naqueles pacientes não submetidos à CEC do que naqueles com CEC (215,28 pg/mL *versus* 198,29 pg/mL, $p < 0,001$). Para o pós-operatório, os resultados foram contrários. Nos pacientes submetidos à CEC a concentração do sTREM-1 foi maior (307,53 pg/mL) quando comparado àqueles pacientes cuja cirurgia foi sem CEC (292,19 pg/mL, $p < 0,001$) (Quadro 4).

A cirurgia cardíaca com CEC está associada à ativação da inflamação, gerando resposta de fase aguda ainda no período de pós-operatório imediato. As manifestações clínicas são complexas, com efeitos deletérios relacionados com a exposição do sangue à superfície não endotelial, incorporação de substâncias extrínsecas e ação de forças de cisalhamento. Essa forma de resposta inflamatória global envolve o que é chamado de sistema de amplificação humoral, com a adesão de neutrófilos e a estimulação de monócitos ao endotélio tem grande importância na lesão de reperfusão vista após a CEC. Em órgãos reperfundidos, como o coração e os pulmões, a lesão endotelial que promove adesão de neutrófilos é especialmente amplificada (AULLER-JUNIOR e CHIARONI, 2000).

Não encontramos estudos que discutissem a associação da cianose e foram escassos aqueles que discutissem a CEC com o sTREM-1. Contudo, no trabalho realizado por Caputo et al., (2009), foi demonstrado que a resposta inflamatória e de estresse desencadeada pela CEC foi semelhante nos grupos de pacientes submetidos à CEC hiperóxica e normóxica. Os níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e IL-8) e cortisol aumentaram significativamente ao final do tempo de isquemia e permaneceram significativamente elevados após 24 horas, indicando a indução de uma resposta sistêmica inflamatória e de estresse com ambas as técnicas de CEC. Além da produção de citocinas pró-inflamatórias relacionadas à CEC, nossos resultados demonstram claramente secreção significativa da citocina anti-inflamatória IL-10.

Da Rocha (2012) identificou que a SRIS esteve presente em 45,8% dos pacientes à admissão na UTI imediatamente após a cirurgia cardíaca pediátrica, com elevação significativa dos níveis séricos de sTREM-1, principalmente naqueles pacientes submetidos à cirurgia com CEC. Os níveis medianos de sTREM-1 estavam elevados em todos momentos avaliados, sendo a mediana do sTREM-1 de 143,6 pg/mL no pré-operatório; 140,2 pg/mL após 24h; de 191,5 pg/mL após 48h ($p < 0,05$).

Verificamos que nos pacientes que não receberam a hemotransfusão durante a cirurgia, o valor médio do sTREM-1 no pré-operatório era de 219,10 pg/mL, entretanto, para aqueles que receberam o hemocomponente, a média do sTREM-1 foi de 196,56 pg/mL ($p < 0,001$). No pós-operatório, a média do sTREM-1 para os pacientes que receberam o hemocomponente foi de 305,70 pg/mL *versus* 296,22 pg/mL ($p < 0,001$) (Quadro 4).

A hemotransfusão é um fator conhecido como iniciador de uma resposta inflamatória sistêmica intensa. A hemotransfusão também pode iniciar uma resposta inflamatória secundária pela modificação da resposta inflamatória sistêmica do paciente e pela introdução direta de substâncias bioativas diretamente na circulação, como citocinas inflamatórias como a interleucina 1,

Com	0,41	218,51	26,35	<0,001	394,53	26,35	<0,001
Sem	0,59	193,41			239,93		
Desfechos							
Alta	0,9375	203,26	1370,6	<0,001	279,39	6473,80	<0,001
Óbito	0,0625	207,22			652,97		

LEGENDA: CEC= Circulação Extracorpórea

Em relação à ocorrência de sepse, verificamos que tanto no pré, quanto no pós-operatório, a média do sTREM-1 foi maior nos pacientes com sepse do que naqueles sem sepse (sTREM-1 pré= 218,51 pg/mL *versus* 193,41 pg/mL, $p < 0,001$ / sTREM-1 pós= 394,58 pg/mL *versus* 239,93 pg/mL $p < 0,001$). Quanto à avaliação dos desfechos (alta e óbito), os valores médios do sTREM-1 foram maiores nos pacientes que evoluíram a óbito tanto no pré (sTREM-1 pré= 207,22 pg/mL *versus* 203,26 pg/mL, $p < 0,001$) quanto no pós-operatório (sTREM-1 pós= 652,97 pg/mL *versus* 279,39 pg/mL, $p < 0,001$) (Quadro 4).

A sepse é uma causa comum de morbidade e morte em UTIs. Sinais clínicos e laboratoriais de inflamação sistêmica, incluindo alterações na temperatura corporal, taquicardia ou leucocitose, não são sensíveis nem suficientemente específicos para o diagnóstico de sepse (GIBOT et al., 2004).

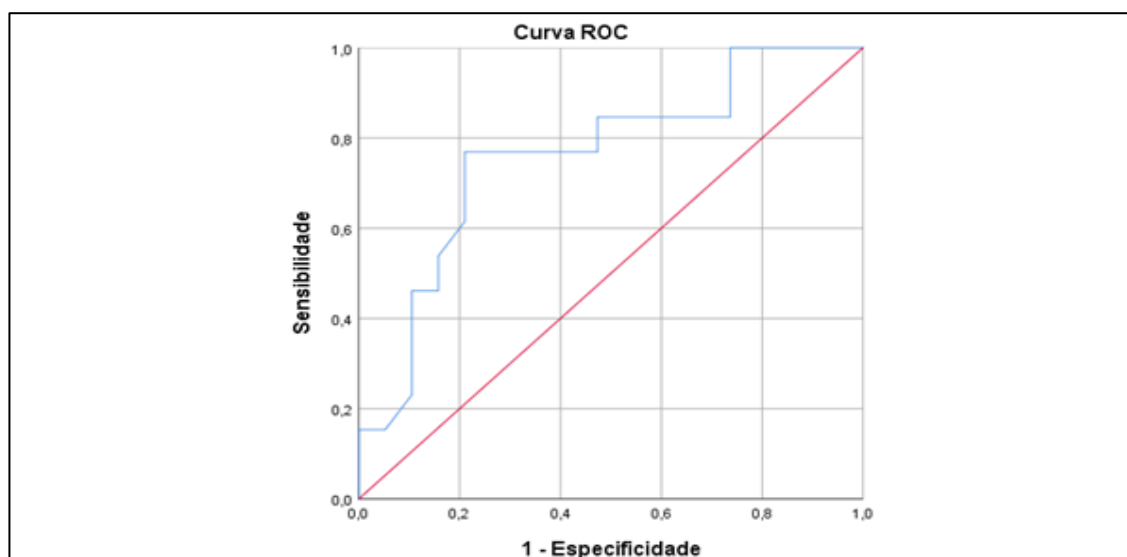
Avaliando-se os dados apresentados nas análises da curva ROC do sTREM-1 e sepse, verificou-se que a área sob a curva (AuROC) foi de 0,761 com IC de 95% (0,587- 0,935) e $p = 0,013$. Verificamos que o ponto de corte para diagnóstico da sepse por meio do sTREM-1 foi de 283,53 pg/mL, com uma sensibilidade de 0,769 e especificidade de 0,789 (Teste de Youden:0,56, Razão de Verossimilhança Positiva (RVP) de 3,64455 e Razão de Verossimilhança Negativa (RVN) de 0,292776 (Quadro 5; Figura 5; e Tabela 8).

Quadro 5 – Área sob a curva do sTREM-1 pós-operatório e sepse de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.

Área Sob a Curva			
Variáveis de resultado do teste: sTREM-1 pós-operatório e sepse			
Área	p-valor	Intervalo de Confiança (IC) 95%	
		Limite Inferior	Limite Superior
0,761	0,013	0,587	0,935
AuROC 0,761 IC 95% - 0,587- 0,935 / $p = 0,013$			

LEGENDA: AuROC= Area under the ROC Curve

Figura 5 – Gráfico de análise da curva ROC do sTREM-1 pós-operatório e sepse de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.



Nosso ponto de corte para sepse foi de 283,53 pg/mL, próximo ao encontrado por Petric et al., (2018), que apontou 300 pg/mL como ideal para pacientes sépticos ($p = 0,021$). Todavia, é importante destacar que pontos de corte para diagnóstico de sepse e diferenciação de suas formas graves através do sTREM-1 ainda não foram definidos de forma consensual. Na literatura os valores apresentam variações importantes, principalmente, em virtude da heterogeneidade dos pacientes incluídos nos estudos, ora clínicos, ora cirúrgicos, e também dos diferentes tamanhos amostrais. Em uma revisão sistemática com metanálise, foram incluídos nove estudos compreendendo 961 pacientes, quatro dos quais em recém-nascidos e cinco em crianças. Alguns dados de estudos individuais suportam um papel de sTREM-1 como uma ferramenta diagnóstica para sepse pediátrica, mas não pode ser considerada conclusiva, pois uma síntese quantitativa não foi possível, devido à heterogeneidade no desenho dos estudos (PONTRELLI et al., 2016).

Para diferenciação de SRIS e sepse, sepse e suas variações, vários estudos encontraram resultados promissores.

Gibot et al., (2004), em um dos primeiros estudos com o sTREM-1, determinaram que concentrações no plasma superiores a 60 ng/mL foram mais precisas do que qualquer outro achado clínico ou laboratorial que indicasse infecção (sensibilidade, 96% [IC 95%, 92-100]; especificidade, 89% [IC 95%, 82-95]; RVP 8,6 [3,8 a 21,5]; RVN 0,04 [0,01 a 0,2]).

Em crianças com diarreia aguda por infecção bacteriana, Al-Asy et al., (2017) demonstraram que esses pacientes tiveram um aumento significativo nos níveis séricos de sTREM-1 na admissão em comparação com pacientes com diarreia não bacteriana e controles ($p < 0,05$). sTREM-1

demonstrou sensibilidade significativamente maior (93,7%) e especificidade (94,3%) na previsão de infecção bacteriana como uma causa de diarreia aguda em crianças (AuROC 0,94, IC 95%, 0,84 - 0,99) com um valor de corte de 12,4 ng/mL.

Nassar et al, (2018) demonstraram que em adultos pós-operados, o sTREM-1 foi capaz de distinguir SRIS de sepse, e também entre subgrupos de sepse e choque séptico nos dias 1, 3 e 7 após a cirurgia ($p < 0,001$), assim como foi significativamente capaz de diferenciar sobreviventes e não sobreviventes nos dias 1, 3 e 7 ($p < 0,001$). O melhor valor de corte de sTREM-1 para diferenciar SRIS de sepse foi 95 pg/mL (sensibilidade de 97,2%, especificidade de 92,8%, valor preditivo positivo de 97,2%, valor preditivo negativo de 92,9% e AuROC de 0,983), enquanto o melhor valor de corte do sTREM-1 para predição de óbito em pacientes pós-operatórios com sepse foi de 400 pg/ml (sensibilidade de 97,6%, especificidade de 87,5%, valor preditivo positivo de 97,6%, valor preditivo negativo de 87,5% e AuROC de 0,955), o que se aproxima do ponto de corte identificado em nosso estudo.

Sen et al., (2020), demonstraram que valores de sTREM-1 significativamente maiores em pacientes com choque séptico 129 pg/mL (9,85 - 494,90) em comparação com sepse grave 105 pg/mL (8,21 - 289,17) ($p = 0,048$). Smok et al., (2020) apontaram que em crianças, as concentrações séricas médias de sTREM-1 foram estatisticamente significativamente maiores no grupo de pacientes com SRIS/sepse em comparação com o grupo de pacientes com febre sem diagnóstico de SRIS. Qin et al., (2021), em recente revisão sistemática em pacientes adultos, o sTREM-1 circulante mostrou alta sensibilidade (0,85, IC 95% 0,76-0,91) e especificidade moderada (0,79 IC 95% 0,70-0,86) para diferenciar sepse de SRIS.

Tabela 8 – Pontos de corte, sensibilidade e especificidade do sTREM-1 no pós-operatório e sepse de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.

Coordenadas da Curva					
Variáveis de resultado do teste: sTREM-1 pós-operatório e sepse					
Pontos de Corte do					
sTREM-1 – Pós-Operatório	Sensibilidade	Especificidade	J	RVP	RVN
112,70	1,000	0,000	0,00		
122,48	1,000	0,053	0,05		
139,00	1,000	0,105	0,10		

155,40	1,000	0,158	0,16		
167,44	1,000	0,263	0,26		
177,76	0,923	0,263	0,18		
188,91	0,846	0,263	0,11		
195,29	0,846	0,316	0,16		
199,58	0,846	0,368	0,21		
204,64	0,846	0,421	0,27		
208,26	0,846	0,474	0,32		
214,89	0,846	0,526	0,37		
221,54	0,769	0,526	0,29		
228,32	0,769	0,579	0,35		
238,96	0,769	0,684	0,45		
262,72	0,769	0,737	0,50		
283,53	0,769	0,789	0,56	3,64455	0,292776
286,84	0,692	0,789	0,48		
297,79	0,615	0,789	0,40		
335,73	0,538	0,842	0,38		
368,14	0,462	0,842	0,30		
381,51	0,462	0,895	0,36		
397,00	0,385	0,895	0,28		
408,88	0,308	0,895	0,20		
434,57	0,231	0,895	0,12		
467,30	0,154	0,470	0,37		
610,79	0,154	1,000	0,15		
822,14	0,077	1,000	0,07		
904,04	0,000	1,000	0,00		

LEGENDA: J= Teste de Youden; RVP = Razão de Verossimilhança Positiva; RVN = Razão de Verossimilhança Negativa

Adly et al., (2014) demonstraram que em neonatos os níveis basais de sTREM-1 foram significativamente elevados naqueles com cultura comprovada ($1461,1 \pm 523$ pg/mL) e sepse com cultura negativa (1194 ± 485 pg/mL) em comparação com os controles ($162,2 \pm 61$ pg/mL). Neonatos pré-termo sépticos com cultura positiva ou negativa apresentaram sTREM-1 significativamente maior em comparação com neonatos a termo. sTREM-1 foi significativamente

maior em neonatos com sepse precoce do que com sepse tardia e foi associado a alta mortalidade. sTREM-1 diminuiu significativamente 48h após a antibioticoterapia em comparação com a linha de base. O valor de corte do sTREM-1 de 310 pg/mL pode ser diagnóstico para sepse neonatal com 100% de sensibilidade e especificidade (AUC 1,0 IC de 95%, 0,696–1,015), enquanto o valor de corte 1100 pg/mL foi preditivo de sobrevivência com 100% de sensibilidade e 97% de especificidade (AUC 0,978, IC 95% 0,853–1,13).

Na análise da curva ROC do sTREM-1 e o desfecho óbito, verificou-se que a AuROC foi de 0,921 com IC de 95% (0,773-1,000) e $p = 0,05$. Verificamos que o ponto de corte para probabilidade de ocorrência do óbito foi de 397,00 pg/mL, com uma sensibilidade de 1,000 e especificidade de 0,833 (Teste de Youden:0,83, RVP de 5,988024 e RVN de 0 (Quadro 6; Figura 6; e Tabela 9).

Quadro 6 – Área sob a curva do sTREM-1 pós-operatório e óbito de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.

Área Sob a Curva			
Variáveis de resultado do teste: sTREM-1 pós-operatório e óbito			
Área	p-valor	Intervalo de Confiança (IC) 95%	
		Limite Inferior	Limite Superior
0,921	0,05	0,773	1,000
AuROC 0,921 IC 95% - 0,773-1,000 / $p = 0,05$			

LEGENDA: AuROC= Area under the ROC Curve

Figura 6 – Gráfico de análise da curva ROC do sTREM-1 pós-operatório e óbito de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.

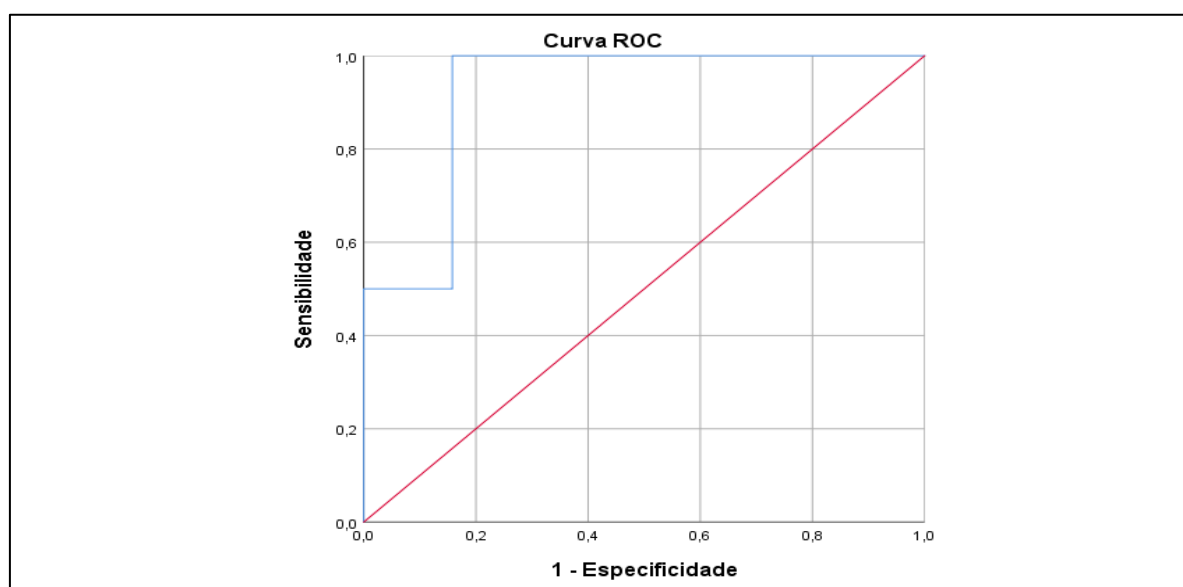


Tabela 9 – Pontos de corte, sensibilidade e especificidade do sTREM-1 no pós-operatório e óbito de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.

Coordenadas da Curva					
Variáveis de resultado do teste: sTREM-1 pós-operatório e óbito					
Pontos de Corte do sTREM-1 – Pós- Operatório	Sensibilidade	Especificidade	J	RVP	RVN
112,70	1,000	0,000	0,00		
122,47	1,000	0,033	0,03		
139,00	1,000	0,067	0,06		
155,40	1,000	0,100	0,10		
167,44	1,000	0,167	0,17		
177,76	1,000	0,200	0,20		
188,91	1,000	0,233	0,23		
195,29	1,000	0,267	0,27		
199,58	1,000	0,300	0,30		
204,64	1,000	0,333	0,33		
208,26	1,000	0,367	0,37		
214,89	1,000	0,400	0,40		
221,54	1,000	0,433	0,43		
228,32	1,000	0,467	0,47		
238,96	1,000	0,533	0,53		
262,72	1,000	0,567	0,57		
283,53	1,000	0,600	0,60		
286,84	1,000	0,633	0,63		
297,79	1,000	0,667	0,67		
335,73	1,000	0,733	0,73		
368,14	1,000	0,767	0,77		
381,51	1,000	0,800	0,80		
397,00	1,000	0,833	0,83	5,988024	0
408,88	0,500	0,833	0,33		
434,57	0,500	0,867	0,37		

467,30	0,500	0,933	0,43
610,79	0,500	0,967	0,47
822,14	0,500	1,000	0,50
904,04	0,000	1,000	0,00

LEGENDA: J= Teste de Youden; RVP = Razão de Verossimilhança Positiva; RVN = Razão de Verossimilhança Negativa

Qin et al., (2021) apontaram uma alta sensibilidade (0,80, IC 95%, 0,66-0,89) e especificidade moderada (0,75, IC 95%, 0,69-0,81) para prever mortalidade na sepse em 28 dias. Richard-Greenblatt et al., (2019) descrevem o sTREM-1 como o melhor marcador prognóstico para mortalidade em 28 dias (AuROC 0,87, IC 95% 0,81–0,92) em adultos febris ($p < 0,0001$), assim como, Latour-Perez et al., (2010), que apontam que uma elevação dos níveis de sTREM-1 superior a 90 pg/mL foi associada a um excesso de mortalidade (taxa de risco: 2,68; $p=0,0047$).

Quando comparamos os valores do tempo de CEC, categorizados em 0=sem CEC, 1= <60 a 120 minutos e 2= > 120 minutos, não observamos diferença significativa com os valores de sTREM-1 no pré ($p=0,913$) e no pós-operatório ($p=0,11$) (Tabela 10), assim como no estudo realizado por Matsuno e Carlotti (2013), no qual não houve correlação das concentrações séricas de pico de sTREM-1 com a duração da CEC ($r = 0,08$; $p = 0,65$).

Tabela 10 – Concentrações do sTREM-1 do pré para o pós-operatório de acordo com o tempo de CEC de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.

Paciente	Tempo de CEC	sTREM-1 pré	F e p-valor	sTREM-1 pós	F e p-valor
9	0	208,99	F=0,092 p=0,913	243,57	F=1,302
12	0	148,06		307,08	p=0,11
16	0	291,84		222,29	
20	0	356,94		480,33	
24	0	100,30		201,74	
30	0	187,49		220,79	
36	0	301,96		454,27	
39	0	219,31		193,15	
43	0	183,28		364,38	

46	0	154,67	234,35
25	2	105,14	170,84
17	2	149,38	164,05
18	2	257,66	391,11
19	2	172,21	414,88
22	2	122,41	131,25
23	2	96,70	207,54
28	2	358,79	454,27
29	2	275,33	146,75
31	2	180,49	164,05
33	2	131,25	281,88
35	2	71,05	113,70
37	2	187,49	234,35
38	2	183,28	197,43
40	2	112,47	208,99
44	2	567,03	741,25
14	3	114,94	184,68
21	3	131,25	285,18
26	3	200,30	288,50
27	3	152,02	903,04
34	3	223,78	307,08
41	3	262,43	402,89
42	3	307,08	371,91

LEGENDA: 0= Sem CEC; 2= <60 a 120 minutos; 3= >120 minutos; F= valor estatístico do teste ANOVA.

Levando em consideração os valores do leucograma não identificamos diferenças estatisticamente significativas em relação aos valores de sTREM-1 para leucograma e sTREM-1 pré-operatórios ($p=0,83$), para leucograma pré-operatório e sTREM-1 pós-operatório ($p=0,32$) e leucograma pós-operatório (Tabela 11) e sTREM-1 pós-operatório ($p=0,32$) (Tabela 12).

Tabela 11 – Concentrações do leucograma pré-operatório e sTREM-1 no pré e pós-operatório de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.

Paciente	Leucograma pré (cél/ μ L)	sTREM-1 pré (pg/mL)	W e p- valor	sTREM-1 pós (pg/mL)	W e p- valor
38	3140	183,28	W=126	197,43	W=94
19	4780	172,21	p=0,83	414,88	p=0,32
25	6010	105,14		170,84	
12	6100	148,06		307,08	
35	6630	71,05		113,70	
9	7870	208,99		243,57	
34	7940	223,78		307,08	
24	7990	100,30		201,74	
44	8040	567,03		741,25	
37	8100	187,49		234,35	
14	8340	114,94		184,68	
46	8370	154,67		234,35	
23	8490	96,70		207,54	
2	8840	307,08		371,91	
28	9150	358,79		454,27	
18	9600	257,66		391,11	
30	10180	187,49		220,79	
20	10650	356,94		480,33	
26	10880	200,30		288,50	
16	11110	291,84		222,29	
43	11160	183,28		364,38	
17	11210	149,38		164,05	
29	11670	275,33		146,75	
31	12450	180,49		164,05	
21	12550	131,25		285,18	
41	13210	262,43		402,89	
33	13552	131,25		281,88	

40	14160	112,47	208,99
22	16280	122,41	131,25
27	16990	152,02	903,04
39	17260	219,31	193,15
36	18910	301,96	454,27

LEGENDA: W= Valores estatísticos do teste de Mann-Whitney. Os valores foram estratificados em <14,000 cél/ μ L e >14,000 cél/ μ L.

Tabela 12 – Concentrações do Leucograma pós-operatório e sTREM-1 no pós-operatório de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.

Paciente	Leucograma pós (cél/ μ L)	sTREM-1 pós (pg/mL)	W e p-valor
24	6280	201,74	W=86,5
42	6940	371,91	p = 0,32
27	9300	903,04	
20	10320	480,33	
16	10420	222,29	
39	10550	193,15	
12	11340	307,08	
38	11390	197,43	
17	11750	164,05	
35	12740	113,70	
23	12810	207,54	
29	13850	146,75	
9	13890	243,57	
46	14130	234,35	
40	15430	208,99	
14	15860	184,68	
18	16340	391,11	
34	16430	307,08	
31	16660	164,05	
22	17690	131,25	

26	19230	288,50
25	19560	170,84
30	21160	220,79
44	24170	741,25
41	25180	402,89
21	26140	285,18
43	29930	364,38
28	44614	454,27
37	44718	234,35
36	44792	454,27
24	6280	201,74
42	6940	371,91

LEGENDA: W= Valores estatísticos do teste de Mann-Whitney. Os valores foram estratificados em <14,000 cél/ μ L e >14,000 cél/ μ L.

Os valores de leucograma no pré e no pós-operatório não apresentaram diferença nem associação significativa com as concentrações de sTREM-1, entretanto, quando combinados com os valores pós-operatórios da PCR e do sTREM-1, em um conjunto de variáveis para predição de sepse, verificamos que valores acima de 14,000 cél/ μ L, integrados à PCR > 71 mg/dL e sTREM-1 > 283,53 pg/mL, resultaram em 100% de probabilidade dos pacientes desenvolverem sepse, conforme pode ser visto na figura 7.

Quanto às concentrações de PCR pré-operatória e os valores de sTREM-1 no pré e pós-operatório, não identificamos diferença significativa em relação à estratificação (<4,9 mg/dL e >5,0 mg/dL) e os valores do sTREM-1 no pré (p=0,83) e no pós-operatório (p=0,32) (Tabela 13), assim como, não houve diferença significativa entre a PCR e o sTREM-1 pós-operatórios (p=0,186) (tabela 14).

Tabela 13 – Concentrações da PCR pré-operatória e sTREM-1 no pré e pós-operatório de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.

Paciente	PCR pré (mg/dL)	sTREM-1 pré (pg/mL)	W e p- valor	sTREM-1 pós (pg/mL)	W e p- valor
12	4,9	148,06	W=126	307,08	W=94
14	4,9	114,94	p=0,83	184,68	p=0,32
16	4,9	291,84		222,29	
17	4,9	149,38		164,05	
18	4,9	257,66		391,11	
20	4,9	356,94		480,33	
22	4,9	122,41		131,25	
23	4,9	96,70		207,54	
24	4,9	100,30		201,74	
25	4,9	105,14		170,84	
26	4,9	200,30		288,50	
28	4,9	358,79		454,27	
29	4,9	275,33		146,75	
30	4,9	187,49		220,79	
34	4,9	223,78		307,08	
35	4,9	71,05		113,70	
37	4,9	187,49		234,35	
42	4,9	307,08		371,91	
44	4,9	567,03		741,25	
46	4,9	154,67		234,35	
36	5,1	301,96		454,27	
31	5,8	180,49		164,05	
41	6,3	262,43		402,89	
33	6,7	131,25		281,88	
21	7,1	131,25		285,18	
27	8,9	152,02		903,04	
40	10,0	112,47		208,99	
43	10,8	183,28		364,38	

9	13,4	208,99	243,57
38	14,4	183,28	197,43
19	16,8	172,21	414,88
39	55,0	219,31	193,15

LEGENDA: W= Valores estatísticos do teste de Mann-Whitney. Os valores foram estratificados em <5 e >5.

Jaworski et al., (2014), demonstraram que em crianças após a cirurgia cardíaca, não houve diferenças entre os níveis de PCR entre pacientes submetidos à CEC e aqueles não submetidos. O pico de PCR foi observado após 48h da operação em ambos os grupos e diminuíram no próximo dia de pós-operatório.

Apesar de no nosso estudo não haver diferença significativa entre as concentrações de PCR e sTREM-1, na literatura, Brenner et al., (2016), demonstraram que, em adultos, níveis plasmáticos de sTREM-1 foram encontrados para identificar pacientes com choque séptico mais efetivamente do que a PCR. Além disso, sTREM-1 foi identificado como um preditor precoce de sobrevida em pacientes com choque séptico (AuROC 0,955, *Cut-Off* 30,0pg/mL, sensibilidade de 0,983 e especificidade de 0,900) capaz de diferir entre controles pós-operatórios e pacientes com sepse de forma mais potente que a PCR (AuROC 0,791, *Cut-Off* 152,8mg/L, sensibilidade de 0,667 e especificidade 0,852).

Tabela 14 – Concentrações da PCR pós-operatória e sTREM-1 no pós-operatório de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.

Paciente	PCR pós (mg/dL)	sTREM-1 pós (pg/mL)	W e p-valor
12	4,9	307,08	W=58
19	4,9	414,88	p=0,186
21	4,9	285,18	
20	4,9	480,33	
33	4,90	281,88	
35	4,90	113,70	
36	4,90	454,27	
42	5,30	371,91	
27	12,40	903,04	

29	18,90	146,75
18	21,3	391,11
28	22	454,27
16	37,7	222,29
40	39,10	208,99
26	48,3	288,50
38	49,10	197,43
14	49,2	184,68
37	60,30	234,35
34	61,30	307,08
46	62,30	234,35
41	63,6	402,89
31	63,90	164,05
17	65,1	164,05
23	68,9	207,54
44	71,9	741,25
24	79,4	201,74
22	150,3	131,25
9	163,7	243,57
43	184,2	364,38
30	187,4	220,79
25	196,4	170,84
39	208,70	193,15

LEGENDA: W= Valores estatísticos do teste de Mann-Whitney. Os valores foram estratificados em <5 e >5.

No que diz respeito ao tempo de ventilação mecânica e os valores de sTREM-1 no pré e pós-operatório, não identificamos diferença significativa em relação à estratificação (<4,0 horas de VM e >4,0 horas de VM) e os valores do sTREM-1 no pré (p=0,30) e no pós-operatório (p=0,11) (Tabela 15).

Em nosso estudo o tempo de VM foi consideravelmente pequeno (3,3 horas $\pm$ 2,8), principalmente quando se leva em consideração o perfil de gravidade da cardiopatia (RACHS-1, categorias 3 e 4 somadas= 59,37%). Não encontramos estudos que buscaram associar o sTREM-

1 com tempo de VM, todavia várias publicações associam o sTREM-1 com a ocorrência de pneumonia associada à ventilação (PAV).

Matsuno e Carlotti (2013), avaliando crianças no pós-operatório de cirurgia cardíaca, verificaram que dos 16 pacientes que desenvolveram PAV, o sTREM-1 foi detectável em 12 e indetectável nos pacientes sem PAV em amostras do condensado do circuito ($p=0,0013$, sensibilidade 0,75, especificidade 0,86, valor preditivo positivo 0,86, valor preditivo negativo 0,75, RVP 5,25 e RVP 0,29).

Em neonatos, Zhao et al., (2020), demonstraram que a concentração sérica de sTREM-1 foi significativamente maior no grupo com PAV do que no grupo não-PAV após 72 e 120 h de VM (72h: 289,5 (179,6–427,0) vs 202,9 (154,8–279,6) pg/mL, $p < 0,001$; 120 h: 183,9 (119,8–232,1) vs 141,3 (99,8–179,1) pg/mL, $p = 0,042$). A AuROC para sTREM-1 em 72 h foi de 0,902 com sensibilidade de 90% e especificidade de 77% para o valor de corte ideal de 165,05 pg/mL.

Em amostras de lavado broncoalveolar em pacientes adultos, a expressão de TREM-1 em monócitos (mTREM-1) e neutrófilos (nTREM-1) e as concentrações de sTREM-1, foram significativamente maiores em pacientes com PAV em comparação com aqueles não PAV ($p < 0,001$) como demonstram os resultados de Grover et al., (2014) e İşgüder et al., (2016). Neste último estudo, o grupo caso (com PAV) apresentou níveis significativamente mais elevados de sTREM-1 em comparação com o grupo controle (sem PAV). O sTREM-1, foi considerado como um fator de risco independente para PAV, com valor de corte de 281 pg/mL e os pacientes cujos valores de sTREM-1 estavam acima dos níveis de corte, apresentaram maior taxa de PAV cumulativa.

Em idosos, Wang et al., (2021) demonstraram que os níveis séricos de sTREM-1 no grupo PAV foram maiores do que no grupo não PAV ($p < 0,05$).

Apesar desta pesquisa não ter objetivado discutir a ocorrência de PAV em virtude do curto tempo de VM dos pacientes, os dados sugerem que o sTREM-1 é um marcador útil para o diagnóstico desta complicação.

Tabela 15 – Tempo de VM e sTREM-1 no pré e pós-operatório de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.

Paciente	Tempo de VM (Horas)	sTREM-1 pré (pg/mL)	W e p-valor	sTREM-1 pós (pg/mL)	W e p-valor
9	0	208,99	W=96	243,57	W=82

16	0	291,84	p=0,30	222,29	p=0,11
29	0	275,33		146,75	
31	0	180,49		164,05	
33	0	131,25		281,88	
17	1	149,38		164,05	
19	1	172,21		414,88	
23	1	96,70		207,54	
35	1	71,05		113,70	
38	1	183,28		197,43	
42	1	307,08		371,91	
21	2	131,25		285,18	
25	2	105,14		170,84	
34	2	223,78		307,08	
37	2	187,49		234,35	
40	2	112,47		208,99	
41	2	262,43		402,89	
24	3	100,30		201,74	
36	3	301,96		454,27	
14	5	114,94		184,68	
20	5	356,94		480,33	
26	5	200,30		288,50	
44	5	567,03		741,25	
46	5	154,67		234,35	
18	6	257,66		391,11	
28	6	358,79		454,27	
43	6	183,28		364,38	
22	7	122,41		131,25	
12	8	148,06		307,08	
27	8	152,02		903,04	
30	8	187,49		220,79	
39	8	219,31		193,15	
MÉDIA ± DP= 3,3 ± 2,8					

LEGENDA: W= Valores estatísticos do teste de Mann-Whitney

Quanto ao tempo de internação em UTI e os valores de sTREM-1 no pré e pós-operatório, não identificamos diferença significativa em relação à estratificação (< 10 dias e >10 dias) e as concentrações do sTREM-1 no pré (p=0,92) e no pós-operatório (p=0,81) (Tabela 16).

Estudos que avaliem o tempo de internação em UTI e de permanência hospitalar são escassos. Em adultos com COVID-19 internados em UTI verificou-se que as concentrações basais de sTREM-1 não foram associadas à duração total da internação hospitalar (p= 0,06) e de permanência na UTI (p= 0,506), similar aos achados deste estudo, todavia, pacientes com COVID-19 grave que necessitam de internação na UTI apresentaram concentrações de sTREM-1 mais altas em comparação com pacientes com COVID-19 menos graves em enfermaria (235 [176-319] pg/mL e 195 [139-283] pg/ mL, respectivamente, p = 0,017). Além disso, maior concentração plasmática de sTREM-1 foram observadas em pacientes que não sobreviveram à infecção (326 [207-445] pg/mL) em comparação com sobreviventes (199 [142-278] pg/mL, p<0,001). As análises de sobrevivência indicaram que pacientes com concentrações mais altas de sTREM-1 correm maior risco de morte (taxa de risco = 3,3, IC 95% 1,4-7,8) (NOOIJER et al., 2021).

Tabela 16 – Tempo de internação em UTI e sTREM-1 no pré e pós-operatório de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.

Paciente	Tempo de UTI (Dias)	sTREM-1 pré (pg/mL)	W e p-valor	sTREM-1 pós (pg/mL)	W e p-valor
9	2	208,99	W=113	243,57	W=108,5
41	2	262,43	p=0,92	402,89	p=0,81
16	3	291,84		222,29	
29	3	275,33		146,75	
33	3	131,25		281,88	
35	3	71,05		113,70	
17	4	149,38		164,05	
23	4	96,70		207,54	
27	4	152,02		903,04	
31	4	180,49		164,05	
40	4	112,47		208,99	
38	5	183,28		197,43	
42	5	307,08		371,91	
21	6	131,25		285,18	

34	6	223,78	307,08
37	6	187,49	234,35
19	7	172,21	414,88
25	7	105,14	170,84
28	8	358,79	454,27
20	9	356,94	480,33
44	9	567,03	741,25
14	10	114,94	184,68
18	12	257,66	391,11
22	12	122,41	131,25
26	12	200,30	288,50
39	13	219,31	193,15
46	16	154,67	234,35
30	17	187,49	220,79
36	22	301,96	454,27
24	23	100,30	201,74
43	26	183,28	364,38
12	29	148,06	307,08
MÉDIA ± DP= 9,2 ± 7,3			

LEGENDA: W= Valores estatísticos do teste de Mann-Whitney

Em relação ao tempo de internação hospitalar total, não identificamos diferença estatisticamente significativa entre a estratificação (12 a 31 dias; 32 a 51 dias; e 52 a 70 dias) e as concentrações do sTREM-1 no pré (p=0,53) e no pós-operatório (p=0,92) (Tabela 17).

Tabela 17 – Tempo de internação hospitalar e sTREM-1 no pré e pós-operatório de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.

Paciente	Tempo de internação hospitalar (Dias)	sTREM-1 pré (pg/mL)	F e p-valor	sTREM-1 pós (pg/mL)	F e p-valor
17	12	149,38	F=2,64	164,05	F=0,09
39	13	219,31	p=0,53	193,15	p=0,92
31	15	180,49		164,05	

21	18	131,25	285,18
23	18	96,70	207,54
42	18	307,08	371,91
38	19	183,28	197,43
33	20	131,25	281,88
16	21	291,84	222,29
36	22	301,96	454,27
35	23	71,05	113,70
41	23	262,43	402,89
46	23	154,67	234,35
20	26	356,94	480,33
37	28	187,49	234,35
43	29	183,28	364,38
27	30	152,02	903,04
9	32	208,99	243,57
25	34	105,14	170,84
29	34	275,33	146,75
24	35	100,30	201,74
28	35	358,79	454,27
34	37	223,78	307,08
12	41	148,06	307,08
44	42	567,03	741,25
14	44	114,94	184,68
26	52	200,30	288,50
40	54	112,47	208,99
19	62	172,21	414,88
18	64	257,66	391,11
22	65	122,41	131,25
30	70	187,49	220,79

MÉDIA ± DP= 33.1 ± 16,2

LEGENDA: F= valor estatístico do teste ANOVA.

Em relação aos valores médios de sTREM-1 no pré-operatório em comparação às categorias do RACHS-1, houve diferença estatisticamente significativa entre a categoria C4 (241,33 pg/mL) e

C3 (161,5 pg/mL) ($p=0,019$), e no pós-operatório, entre a categoria C4 (355,82 pg/mL) e as demais C1 (222,53 pg/mL), C2 (291,02 pg/mL) e C3 (296,66 pg/mL) ($p= 0,005$; $0,040$; e $0,040$, respectivamente) (Tabela 18).

Tabela 18 – Categorias de RACHS-1 e concentrações médias do sTREM-1 no pré e pós-operatório de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.

Categorias RACHS-1		Média sTREM-1 pré (pg/mL) / Categoria		t	W	p-valor
C1	C4	200,38	241,33	-0,78		0,460
C1	C2	200,38	220,7		16,00	0,940
C1	C3	200,38	161,5	0,87		0,400
C2	C3	220,7	161,5		48,00	0,670
C2	C4	220,7	241,33		51,50	0,330
C3	C4	161,5	241,33	-2,60		0,019
Categorias RACHS-1		Média sTREM-1 pós (pg/mL) / Categoria		t	W	p-valor
C1	C4	222,53	355,82	-249,26		0,005
C1	C2	222,53	291,02		14,00	0,930
C1	C3	222,53	296,66		18,00	0,880
C2	C3	291,02	296,66		57,00	0,920
C2	C4	291,02	355,82		14,50	0,040
C3	C4	296,66	355,82		16,00	0,040

LEGENDA: C1= Categoria 1 do RACHS-1; C2= Categoria 2 do RACHS-1; C3= Categoria 3 do RACHS-1; C4= Categoria 4 do RACHS-1; t= Teste t; W= Valores estatísticos do teste de Mann-Whitney

Avaliando os valores médios de sTREM-1 no pré-operatório em comparação às categorias do TISS-28, verificamos que houve diferença estatisticamente significativa entre a categoria C4 (241,33 pg/mL) e C3 (161,5 pg/mL) ($p=0,020$), e no pós-operatório, entre as categorias C2 (275,22 pg/mL) e C4 (355,82 pg/mL) ($p= 0,040$) (Tabela 19).

Tabela 19 – Categorias do TISS-28 e concentrações médias do sTREM-1 no pré e pós-operatório de crianças submetidas à cirurgia cardíaca no PROCAPE entre junho de 2021 a novembro de 2022.

Categorias TISS-28		Média sTREM-1 pré (pg/mL) / Categoria		t	W	P-valor
C2	C3	216,01	161,5		76,50	0,500
C2	C4	216,01	241,33		36,50	0,280
C3	C4	161,5	241,33	-2,55		0,020
Categorias TISS-28		Média sTREM-1 pós (pg/mL) / Categoria		t	W	P-valor
C2	C3	275,22	296,66		75,00	0,860
C2	C4	275,22	355,82		24,50	0,040
C3	C4	296,66	355,82		23,00	0,090

LEGENDA: C2= Categoria 2 do TISS-28; C3= Categoria 3 do TISS-28; C4= Categoria 4 do TISS-28; t= Teste t; W= Valores estatísticos do teste de Mann-Whitney

Não encontramos estudos que tenham associado as concentrações do sTREM-1 com os escores RACHS-1 e TISS-28 que são amplamente utilizados para determinar a gravidade da cardiopatia e do paciente, à admissão na UTI pediátrica, o que dá ao nosso estudo características de originalidade.

Entretanto, comparando os valores de sTREM-1 com outras escalas internacionalmente validadas para avaliação de gravidade, Jeydinak et al., (2018) demonstraram que sTREM-1 correlacionou-se positivamente com os escores APACHE-II, SAPS-II e SOFA ($p= 0,001$). Na inclusão, a AuROC significativa para prever a mortalidade em 28 dias foi 0,772 para o sTREM-1 (95% CI 0,672–0,871), 0,858 para APACHE-II (95% CI 0,768–0,948), 0,847 para SAPS-II (95% CI 0,733–0,96), 0,806 para pontuação SOFA (95% CI 0,698–0,915), o que permite concluir que o sTREM-1 pode prever precocemente a mortalidade por sepse em 28 dias, embora sua eficácia tenha sido menor, em comparação com os escores de gravidade clínica.

Corroborando com estes achados, Rios-Toro et al., (2017), identificaram que concentrações séricas basais de sTREM-1 se correlacionaram com o escore SOFA ($p < 0,001$) e com o escore APACHE-II ($p= 0,001$), como também Charles et al., (2016), que determinaram que o nível de sTREM-1 e o valor de SAPS-II foram os únicos preditores independentes de morte após ajuste para potenciais fatores de confusão, observando ainda que, uma diminuição no sTREM-1 foi mais pronunciada em sobreviventes do que em não sobreviventes, assim como foi visto por Jeydinak et

al, (2018b), que demonstraram que os níveis de sTREM-1 foram maiores nos não sobreviventes do que em sobreviventes (773 *versus* 391, $p < 0,001$) e nos dias 1, 2, 3 e 5, do seu seguimento.

Conforme observado na Figura 7, maiores probabilidades de ocorrência de sepse estão relacionadas a concentrações sanguíneas de PCR pós-operatória acima de 71mg/dL, bem como leucogramas pós-operatórios com valores superiores a 14.000 células/ μ L e concentrações de sTREM-1 pós-operatório acima do ponto de corte (283,53 pg/mL), conforme definido anteriormente.

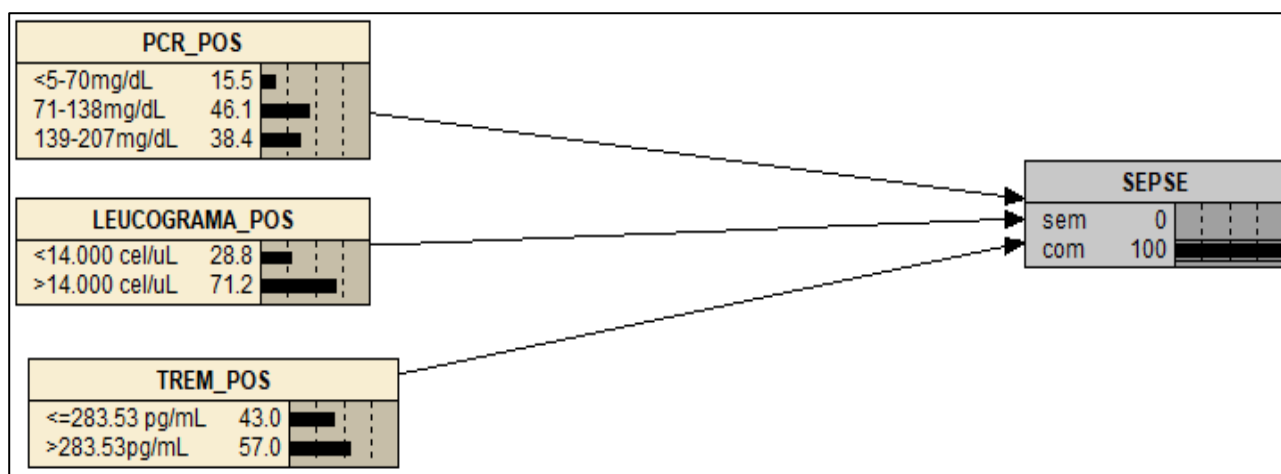
Destaca-se que a combinação de biomarcadores é hoje um ponto de forte discussão na prática clínica, pois permite um melhor manejo do paciente, principalmente na distinção de processos inflamatórios e infecciosos, assim como na predição de doenças e óbito, auxiliando na tomada de decisão para o uso de antibioticoterapia, por exemplo. Nosso modelo preditivo utilizando Rede Bayseana propõe a combinação de PCR, leucograma e sTREM-1 pós-operatórios para identificação da sepse, tomando por base os resultados do nosso estudo.

Lanzioti et al., (2016), destacam que devido à sua limitada especificidade, o uso combinado da PCR com outros biomarcadores vem sendo testado. É importante lembrar que, por não ser um biomarcador específico para distinção de infecção e inflamação, ou para distinguir agentes infecciosos específicos, seu uso, como nos demais biomarcadores, deve estar sempre associado à avaliação clínica do paciente, utilizando-se também de critérios clínicos para tomada de decisões. Seu uso associado também a outros biomarcadores, quando disponíveis, se mostra promissor para aumentar sua especificidade em diagnóstico de infecções.

Em pacientes adultos, Barati et al., (2010) verificaram que em indivíduos internados em UTI, o sTREM-1 e as concentrações de PCR foram maiores em o grupo de sepse, do que no grupo SRIS ($p < 0,001$), o que também foi visto por Su et al., (2012), que verificaram que o grupo com sepse apresentou níveis séricos mais altos de sTREM-1 e PCR em comparação com o grupo com SRIS ($p < 0,05$). A AuROC para esses indicadores foram 0,868 (IC 95%, 0,798–0,938) e 0,679 (IC 95%, 0,578–0,771), respectivamente. Com 108,9 pg/mL como ponto de corte para sTREM-1, a sensibilidade foi de 0,83 e a especificidade foi de 0,81.

Stein et al., (2014) descreveram que o desempenho da PCR e do sTREM-1 para sepse foi, sensibilidade de 45% e 82% para PCR e s-TREM-1 e especificidade foram de 82% e 48%, respectivamente, o que sugere que seu uso em combinação pode apresentar melhores resultados no diagnóstico da sepse.

Figura 7 – Estrutura de modelo de rede Bayesiana mostrando a relação entre PCR, leucograma e sTREM-1 pós-operatórios sobre a ocorrência de sepse.



LEGENDA: A distribuição de probabilidades para cada nó é expressa em percentuais e através de barras horizontais.

6 CONCLUSÕES

1. Verificamos que o TREM-1 é um biomarcador válido para o diagnóstico e diferenciação da SRIS e da sepse em pacientes pediátricos.
2. As concentrações de sTREM-1 diferiram significativamente do pré para o pós-operatório, com aumento de suas médias.
3. Não foi possível determinar um ponto de corte para SRIS, contudo, identificamos pontos de corte com excelente sensibilidade e especificidade para diagnóstico de sepse e ocorrência de óbito.
4. Valores mais elevados de sTREM-1 no pré e pós-operatório foram identificados em crianças com maior gravidade avaliadas pelas escalas RACHS-1 e TISS-28.
5. Não identificamos diferenças significativas no tempo de CEC, tempo de VM e tempo de internação hospitalar e as concentrações de sTREM-1 no pré e pós-operatório.
6. Houve diferença significativa nas concentrações de sTREM-1 no pré-operatório e complicações intracirúrgicas (necessidade de droga vasoativa).
7. Determinamos uma rede preditiva para diagnóstico da sepse que combina PCR, Leucograma e sTREM-1.

REFERÊNCIAS

- ADLY, A. A. M.; EMAN, A. I.; ANDRAWES, N. G.; EL-SAADANY, M. A. Circulating soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as diagnostic and prognostic marker in neonatal sepsis. **Cytokine**, v. 65, p. 184-191, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2013.11.004>. Acesso em: 10 Dez. 2022.
- AGUIAR, F. J. B.; FERREIRA-JÚNIOR, M.; SALES, M. M.; CRUZ-NETO, L. M.; FONSECA, L. A. M.; SUMITA, N. M.; et al. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 1, p. 85-92, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-423020130001000162013>. Acesso em: 10 Dez. 2022.
- AL-ASY, H. M.; GAMAL, R. M.; ALBASET, A. A.; ELSANOSY, M. G.; MABROUK, M. M.; et al. New diagnostic biomarker in acute diarrhea due to bacterial infection in children. **International Journal of Pediatrics & Adolescent Medicine**, v. 4, n. 2, p. 75-80, 2017. Disponível em: [10.1016/j.ijpam.2016.12.004](http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpam.2016.12.004). Acesso em: 10 Dez. 2022.
- ALLCOCK, R. J. N.; BARROW, A. D.; FORBES, S.; BECK, S.; TROWSDALE, J. The human TREM gene cluster at 6p21.1 encodes both activating and inhibitory single IgV do main receptor sand includes NKp44. **European journal of immunology**, v. 33, p. 567–577, 2003. Disponível em: [10.1002/immu.200310033](http://dx.doi.org/10.1002/immu.200310033). Acesso em: 10 Dez. 2022.
- ALVES, R. L.; CERQUEIRA, M. P.; KRAYCHETE, N. C. C.; CAMPOS, G. O.; MARTINS, M. J.; MÓDOLO, N. S. P. Glicemia perioperatória e complicações pós-operatórias em cirurgia cardíaca pediátrica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 97, n.5, p. 372–9. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v97n5/aop9511>. Acesso em: 10 Dez. 2022.
- ARÍZAGA-BALLESTEROS, V.; ALCORTA-GARCÍA, M. R.; LÁZARO-MARTÍNEZ, L. C.; AMÉZQUITA-GÓMEZ, J. A.; ALANÍS-CAJERO, J. M.; VILLELA, L. et al. Can sTREM-1 predict septic shock & death in late-onset neonatal sepsis? A pilot study. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 30, p. 27–32, 2015. Disponível em: [10.1016/j.ijid.2014.10.013](http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.10.013). Acesso em: 10 Dez. 2022.
- ARRUDA, T. A. M.; AMORIM, M. M. R.; SOUZA, A. Mortalidade Determinada Por Anomalias Congênicas em Pernambuco, Brasil, de 1993 a 2003. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 54, n. 2, p.122–6, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302008000200013>. Acesso em: 08 Dez. 2022.
- AULLER-JÚNIOR, C. A.; CHIARONI, S. **Circulação Extracorpórea: Prevenção e Manuseio de Complicações**. Disponível em: <https://www.bjan-sba.org/article/5e498c3e0aec5119028b49ec/pdf/rba-50-6-464.pdf>. Acesso em: 3 jan. 2023.
- BALANZA, N.; ERICE, C.; NGAI, M.; VARO, R.; KAIN, K. C.; BASSAT, Q. Host-Based Prognostic Biomarkers to Improve Risk Stratification and Outcome of Febrile Children in Low- and Middle-Income Countries. **Frontiers in Pediatrics**, v. 8, n.552083, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.55208>. Acesso em: 13 Dez. 2022.

BARATI, M. et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and the diagnosis of sepsis. **Journal of critical care**, v. 25, n. 2, p. 362.e1–6, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19914031/>. Acesso em: 3 jan. 2023.

BASITHA, K.; SUKARDI, R.; FARIDA SOENARTO, R.; WARDOYO, S. The value of procalcitonin in systemic inflammatory response syndrome after open-heart surgery for CHD. **Cardiology in the Young**, v. 29, n.11, p. 1335-1339, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S1047951119001847>. Acesso em: 13 Dez. 2022.

BELLOS, I.; FITROU, G.; DASKALAKIS, G.; THOMAKOS, N.; PAPANTONIOU, N.; PERGIALIOTIS, V. Soluble TREM-1 as a predictive factor of neonatal sepsis: a metaanalysis. **Inflammation Research**. V. 67, n.7, p.571–578, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1149-4>. Acesso em: 13 Dez. 2022.

BOEHNE, M.; SASSE, M.; KARCH, A.; DZIUBA, F.; HORKE, A.; KAUSSEN, T.; et al. Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: Incidence, risk factors, and clinical outcome. **Journal of Cardiac Surgery**, v.32, p.116–125, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocs.12879>. Acesso em: 13 Dez. 2022.

BRENNER, T.; UHLE, F.; FLEMING, T.; WIELAND, M.; SCHMOCH, T.; SCHMITT, F. et al. Soluble TREM-1 as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with septic shock: an observational clinical study. **Biomarkers**, v. 22, n.1, p.63–9, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/1354750X.2016.1204005>. Acesso em: 13 Dez. 2022.

CABRAL, J. V. B.; DA SILVEIRA, M. M. B. M.; XAVIER, A. T.; ASSUNÇÃO, N.; SOBRAL-FILHO, D. C.; OLIVEIRA, D. C. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as pediatric sepsis biomarker. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 67, n. 3, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20200765>. Acesso em: 13 Dez. 2022.

CABRERA, A. G.; PRODHAN, P.; BHUTTA, A. T. Nutritional challenges and outcomes after surgery for congenital heart disease. **Current Opinion in Cardiology**, v. 25, n.2, p.88–94, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20075718>. Acesso em: 13 Dez. 2022.

CAPUTO, M. et al. The effects of normoxic versus hyperoxic cardiopulmonary bypass on oxidative stress and inflammatory response in cyanotic pediatric patients undergoing open cardiac surgery: a randomized controlled trial. **The journal of thoracic and cardiovascular surgery**, v. 138, n. 1, p. 206–214, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19577081/>. Acesso em: 3 jan. 2023.

CATARINO, C. F.; GOMES, M. A. S. M.; GOMES, S. C. S.; MAGLUTA, C. Registros de cardiopatia congênita em crianças menores de um ano nos sistemas de informações sobre nascimento, internação e óbito do estado do Rio de Janeiro, 2006-2010. **Epidemiologia e Serviços Saúde**, v. 26, n.3, p.535–43, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ress/v26n3/2237-9622-ress-26-03-00535.pdf>. Acesso em: 13 Dez. 2022.

CHARLES, P. E. et al. Significance of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 elevation in patients admitted to the intensive care unit with sepsis. **BMC infectious diseases**, v. 16, n. 1, p. 559, 2016 Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1893-4>. Acesso em: 3 jan. 2023.

CORDEIRO, C. N.; SAVVA, Y.; VAIDYA, D.; ARGANI, C. H.; HONG, X.; WANG, X.; et al.

Mathematical modeling of the biomarker milieu to characterize preterm birth and predict adverse neonatal outcomes. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 75, p.594–601, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/aji.12502>. Acesso em: 13 Dez. 2022.

DA ROCHA, Taís Sica. Marcadores de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica e Sepsis no Pós-operatório de Cirurgia Cardíaca em Crianças. 2012. Tese (Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS, 2012.

DENNING, N. L.; MONOWAR, A.; MURAO, A.; GURIEN, S. D; OCHANI, M.; PRINCE, J. M.; et al. Extracellular CIRP as an endogenous TREM-1 ligand to fuel inflammation in sepsis. **JCI Insight**, v. 5, n. 5, p. e134172, 2020. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.134172>. Disponível em: Acesso em: 13 Dez. 2022.

DORNELES, C. DE C. et al. **Revista brasileira de cirurgia cardiovascular: orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 26, n. 2, p. 222–229, 2011. Disponível em: DOI: 10.1590/S0102-76382011000200012. Acesso em: 3 jan. 2023.

DURAMAZ, B. B.; NERMIN, A.; OSMAN, Y.; HASAN, S. K.; CAN, Y. Y.; MEY, T. P.; et al. Role of soluble triggering receptor expressed in myeloid cells-1 in distinguishing SIRS, sepsis, and septic shock in the pediatric intensive care unit. **Archives de Pediatrie**, v. 28, n. 7, p. 567-572, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2021.06.001>. Acesso em: 13 Dez. 2022.

ESCUADERO, Evelyn Sofía Mina. Comparación de interleucina-6, procalcitonina y valoración del score SOFA como marcadores tempranos de sepsis en pacientes sospechosos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Northospital. 2018. Tese – Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Central del Ecuador, Quito, 2018.

FARIAS, J. S.; VILLARREAL, E. G.; DHARGALKAR, J.; KLEINHANS, A.; FLORES, S.; LOOMBA, R. S. C-reactive protein and procalcitonin after congenital heart surgery utilizing cardiopulmonar bypass: When should we be worried? **Journal of Cardiac Surgery**, v. 36, n.11, p. 4301-4307, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocs.15952>. Acesso em: 13 Dez. 2022.

FERAT-OSORIO, E. et al. The increased expression of TREM-1 on monocytes is associated with infectious and noninfectious inflammatory processes. **The Journal of surgical research**, v. 150, n. 1, p. 110–117, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18656898/>. Acesso em: 3 jan. 2023.

FIERRO, L. M.; MENDEZ ZUÑIGA, C. R.; AVILÉS RANDICH, J. M. Utilidad de la interleucina em pacientes com sepsis. **Sinergias educativas**, v. E, n.1, 2020. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=573561701014>. Acesso em: 13 Dez. 2022.

FOO, M. D.; JAMIE, A.; SEABROOK, G. S.; JENNIFER, R. F. Presumed Systemic Inflammatory Response Syndrome in the Pediatric Emergency Department. **Pediatric Emergency Care**, v. 35, n. 8, p. 522-526, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001425>. Acesso em: 13 Dez. 2019.

GARCIA, P. C.; TONIAL, C. T.; PIVA, J. P. Septic shock in pediatrics: the state-of-the-art. **Jornal de Pediatria**, v. 96, n. S1, p. 87-98, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.10.007>. Acesso em: 13 Dez. 2022.

GENUA, M.; RUTELLA, S.; CORREALE, C.; DANESM S. The triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM) in inflammatory bowel disease pathogenesis. **Journal of Translational Medicine**, v. 12, n. 293, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12967-014-0293-z>. Acesso em: 13 Dez. 2022.

GIBOT, S. et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. **Annals of internal medicine**, v. 141, n. 1, p. 9–15, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15238365/>. Acesso em: 3 jan. 2023.

GIBOT S.; LE RENARD, P. E.; BOLLAERT, P.; KOLOPP-SARDA, M.; BENÉ, M.; FAURE, G. C.; LÉVY, B. Surface triggering receptor expressed on myeloid cells 1 expression patterns in septic shock. **Intensive Care Medicine**, v. 31, p. 594–597, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2572-x>. Acesso em: 20 Nov. 2022.

GODOY B.; SANTOS, M. N.; MORAES, S.; RANGEL, I. M. A.; SANTOS, I. M.; SANTOS, S. C. Correção cirúrgica de cardiopatias congênitas em recém-nascido. **Insuficiência Cardíaca**, v. 7, n. 4, 2012, p. 184-9. Disponível em: <http://www.scielo.org.ar/pdf/ic/v7n4/v7n4a04.pdf>. Acesso em: 20 Nov. 2022.

GOLOVKIN, A. S. et al. STREM-1 as a prognostic marker of postoperative complications in cardiac surgery. **ISRN inflammation**, v. 2012, p. 382862, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24049646/>. Acesso em: 3 jan. 2023.

GOLOVKIN, A. S. et al. Perioperative dynamics of TLR2, TLR4, and TREM-1 expression in monocyte subpopulations in the setting of on-pump coronary artery bypass surgery. **ISRN inflammation**, v. 2013, p. 817901, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3767242/>. Acesso em: 3 jan. 2023.

GROVER, V. et al. A biomarker panel (Bioscore) incorporating monocytic surface and soluble TREM-1 has high discriminative value for ventilator-associated pneumonia: a prospective observational study. **PloS one**, v. 9, n. 10, p. e109686, 2014. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0109686>. Acesso em: 3 jan. 2023.

GRASSI, M. S.; JACOB, C. M. A.; KULIKOWSKI, L. D.; PASTORINO, A. C.; DUTRA, R. L.; MIURA, N.; JATENE, M. B.; PEGLER, S. P.; KIM, C. A.; CARNEIRO-SAMPAIO, M. Congenital Heart Disease as a Warning Sign for the Diagnosis of the 22q11.2 Deletion. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 103, n. 5, p. 382-90, 2014. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20140145>. Acesso em: 20 Nov. 2022.

INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE. CAMPANHA DE SOBREVIVÊNCIA A SEPSE PROTOCOLO CLÍNICO PEDIÁTRICO. Atendimento ao paciente pediátrico com sepse, sepse grave e choque séptico. Versão 3 - Revisão: fevereiro de 2019. Disponível em: <https://ilas.org.br/wp-content/uploads/2022/02/protocolo-de-tratamento-pediatria.pdf>. Acesso em: 20 Nov. 2022.

İŞGÜDER, R. et al. New parameters for childhood ventilator associated pneumonia diagnosis: Childhood Ventilator Associated Pneumonia Diagnosis. **Pediatric pulmonology**, v. 52, n. 1, p. 119–128, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27280471/>. Acesso em: 3 jan. 2023.

JAWORSKI, R.; IRENEUSZ, H.; NINELA, I.; MACIEJ, C.; MARIUSZ, S.; ANETA, S. et al. Kinetics of C-reactive protein in children with congenital heart diseases in the early period after cardiosurgical treatment with extracorporeal circulation. **Advances in Medical Sciences**, v. 59, p. 19-22, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.advms.2013.06.001>. Acesso em: 20 Nov. 2022.

JAWORSKI, R.; IRENEUSZ, H.; NINELA, I.; MARIUSZ, S.; MACIEJ, C.; KONRAD, P. et al. Monitoring both procalcitonin and C-reactive protein in the early period after tetralogy of Fallot correction in children promotes rational antibiotic use. **Advances in Medical Sciences**, v. 63, p. 112-118, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.advms.2017.10.003>. Acesso em: 20 Nov. 2022.

JEDYNAK, M.; ANDRZEJ, S.; BARBARA, M.; MAGDALENA, G.; ROBERT, M.; MACIEJ, S. Soluble TREM-1 serum level can early predict mortality of patients with sepsis, severe sepsis and septic shock. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis**, v. 66, p. 299-306, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.101007/s00005-017-0499-x>. Acesso em: 04 Nov. 2022.

JEDYNAK, M.; SIEMIATKOWSKI, A.; MILEWSKI, R.; MROCZKO, B.; SZMITKOWSKI, M. Diagnostic effectiveness of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in sepsis, severe sepsis and septic shock. **Archives of Medical Science**, v. 15, n. 3, p. 713–21, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.73090>. Acesso em: 04 Nov. 2022.

JEROME, E.; MCPHAIL, M. J.; MENON, K. Diagnostic accuracy of procalcitonin and interleukin-6 for postoperative infection in major gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis. **The Annals of The Royal College of Surgeons of England Home**, v. 104, p. 561-70, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1308/rcsann.2022.0053>. Acesso em: 05 Nov. 2022.

KOFOED, K.; ANDERSEN, O.; KRONBORG, G.; TVEDE, M.; PETERSEN, J.; EUGEN-OLSEN, J. et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. **Critical Care**, v. 11, n. 38, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/cc5723>. Acesso em: 05 Nov. 2022.

KOSKI T & NOBLE J. 2009. Bayesian Networks: An Introduction. Wiley, 366 p

LANZIOTTI, V. S.; PÓVOA, P.; SOARES, M.; SILVA, J. R.; BARBOSA, A. P.; SALLUH, J. I. Uso de biomarcadores na sepse pediátrica: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 28, n.4, p. 472-48, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20160080>. Acesso em: 05 Nov. 2022.

LATOUR-PÉREZ, J. et al. Valor pronóstico de los niveles plasmáticos de sTREM-1 en pacientes con sepsis: un estudio de cohortes. *Medicina intensiva*, v. 34, n. 4, p. 231–236, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20096962/>. Acesso em: 3 jan. 2023.

LELIGDOWICZ, A.; CONROY, A. L.; HAWKES, M.; RICHARD-GREENBLATT, M.; ZHONG, K.; OPOKA, R. O. et al. Risk-stratification of febrile African children at risk of sepsis using sTREM-1 as basis for a rapid triage test. **Nature Communications**, v. 12, p.6832, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27215-6>. Acesso em: 08 Nov. 2022.

LI, L.; ZHIWEN, Z.; CHEN, J.; OUYANG, B.; CHEN, M.; GUAN, X. Diagnostic Value of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 in Critically-Ill, Postoperative Patients With Suspected Sepsis. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 345, n. 3, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318253a1a6>. Acesso em: 08 Nov. 2022.

LI, Z.; WANG, H.; LIU, J.; CHEN, B.; LI, G. Serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and procalcitonin can reflect sepsis, **Mediators of Inflammation**, p. 641039, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2014/641039>. Acesso em: 08 Nov. 2022.

LOPES, F. M.; OLIVEIRA, E. L.; BATISTA, K. D. A. Dosagem Sérica De Proteína C-Reativa como Marcador Molecular de Processo Inflamatório em Pacientes que Realizaram Cirurgia Cardíaca Submetidos a Circulação Extracorpórea. **Ensaios e Ciência Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v. 14, n.1, p.103–15, 2010. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=26018705009>. Acesso em: 08 Nov. 2022.

LOPES, S. A. V. A.; GUIMARÃES, I. C. B.; COSTA, S. F. O.; ACOSTA, A. X.; SANDES, K. A.; MENDES, C. M. C. Mortality for Critical Congenital Heart Diseases and Associated Risk Factors in Newborns. A Cohort Study. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.111, n.15, p. 666-73, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/abc.20180175>. Acesso em: 08 Nov. 2022.

LUO, Z. R.; YU, L. L.; ZHENG., G.Z.; HUANG, Z.Y. Myocardial injury and inflammatory response in percutaneous device closures of pediatric patent ductus arteriosus. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 22, n. 228, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02666-x>. Acesso em: 08 Nov. 2022.

LUZ, V. B. S.; BRUNORI, E. H. F. R.; SIMONETTI, S. H.; FRANÇA, J. I. D. Preditores de complicações em pós-operatório de cirurgia cardíaca pediátrica. **Nursing**, v. 25, n. 287, p.7678-7684, 2022. Disponível em: <https://revistas.mpmcomunicacao.com.br/index.php/revistanursing/article/view/2401/2954>. Acesso em: 17 Nov. 2022.

MAHDI, W.; MAZEN, M. I.; SPIEGEL, D. A.; ARKADER, A.; NANCE, M.; BALDWIN, K. Is Systemic Inflammatory Response Syndrome Relevant to Pulmonary Complications and Mortality in Multiply Injured Children? **Journal of Pediatric Orthopedics**, v.40, n.1, p. 1-7, 2017. Disponível em: https://journals.lww.com/pedorthopaedics/Abstract/2020/01000/Is_Systemic_Inflammatory_Response_Syndrome.1.aspx. Acesso em: 17 Nov. 2022.

MAMASOULA, C.; ADDOR, M. C.; CARBONELL, C. C.; DIAS, C. M.; ECHEVARRÍA-GONZALEZ-DE-GARIBAY, L. J.; GATT, M.; et al. Prevalence of congenital heart defects in Europe, 2008–2015: A registry-based study. **Birth Defects Research**, v. 114, n.20, p. 1404–1416, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bdr2.2117>. Acesso em: 17 Nov. 2022.

MATSUNO, A. K.; CARLOTTI, A. P. C. P. Role of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 for diagnosing ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery: an observational study. **BMC cardiovascular disorders**, v. 13, n. 1, p. 107, 2013. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2261/13/107>. Acesso em: 3 jan. 2023.

MELO E LIMA, T. R.; VASCONCELOS, G. B. A.; BEZERRA, M. L. G.; CARDOSO, Y. A.; MOURA, M. B. R. E.; CASTRO, L. M. Perfil epidemiológico e clínico de crianças hospitalizadas com cardiopatias congênitas. **Brazilian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.22, n.2, p. 25-31, 2022. Disponível em: <https://www.revistacirurgiabmf.com/2022/02/Artigos/05ArtOriginal.pdf>. Acesso em: 17 Nov. 2022.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C.P.; GALVÃO, C. M. Use of bibliographic reference manager in the selection of primary studies in an integrative review. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 28, p. e20170204, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2017-0204>. Acesso em: 16 Nov. 2022.

MONTEIRO, F. P. M.; DE ARAUJO, T. L.; LOPES, M. V. D. O.; CHAVES, D. B. R.; BELTRÃO, B. A.; COSTA, A. G. D. S. Nutritional status of children with congenital heart disease. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 20, n.6, p.1024–32, 2012. Disponível em: <http://www.periodicos.usp.br/rlae/article/view/52898>. Acesso em: 15 Nov. 2022.

MOTA, F. V. B. **Estudo das atividades anti-inflamatória e antinociceptiva de novos derivados isoxazolinaacilhidrazonas**. [s.l.] Universidade Federal de Pernambuco, 31 jan. 2013.

NASSAR, M.; SHEHATA, M.; OMAR, E. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker for early detection of infection in postoperative patients. **Research and Opinion in Anesthesia and Intensive Care**, v. 5, n. 4, p. 261, 2018. Disponível em: <http://www.roaic.eg.net/text.asp?2018/5/4/261/247405>. Acesso em: 3 jan. 2023

NOOIJER, A. H. et al. Increased sTREM-1 plasma concentrations are associated with poor clinical outcomes in patients with COVID-19. **Bioscience reports**, v. 41, n. 7, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34195785/>. Acesso em: 3 jan. 2023.

OKU, R.; ODA, S.; NAKADA, T. A.; SADAHIRO, T.; NAKAMURA, M.; HIRAYAMA, Y. et al., Differential pattern of cell-surface and soluble TREM-1 between sepsis and SIRS. **Cytokine**, v. 61, n.1, p. 112–117, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2012.09.003>. Acesso em: 18 Nov. 2022.

OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE. Levels of evidence [Internet] 2019. Disponível em: <http://www.cebm.net/oxfordcentre-evidence-based-medicine-levels-evidencemarch-2019/>. Acesso em: 18 Nov. 2022.

OZDEMIR, Z. C.; DUZENLI-KAR, Y.; CANIK, A.; KUSKU-KIRAZ, Z.; OZEN, H.; BOR, O. The predictive value of procalcitonin, C-reactive protein, presepsin, and soluble- triggering receptor expressed on myeloid cell levels in bloodstream infections in pediatric patients with febrile neutropenia. **The Turkish Journal of Pediatrics**, v.61, n.3, p.359-367, 2019. Disponível em: <http://10.24953/turkjpmed.2019.03.007>. Acesso em:18 Nov. 2022.

OZDEMIR, S. A.; OZER, E.A.; ILHAN, O.; SUTCUGLU, S.; TATLI. M. Diagnostic value of

urine soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM-1) for late-onset neonatal sepsis in infected preterm neonates. **Journal of International Medical Research**, v. 46, n.4, p. 1606-1616, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0300060517749131>. Acesso em: 18 Nov. 2022.

PATOULIAS, D.; KALOGIROU, M. S.; PATOULIAS, I. Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (TREM-1) and its soluble in the plasma form (sTREM-1) as a diagnostic biomarker in neonatal sepsis. **Folia Medica Cracoviensia**, v. 58, n. 2, p. 15–9, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.24425/fmc.2018.124655>. Acesso em: 17 Nov. 2022.

PELHAM, C. J.; PANDYA, A. N.; AGRAWAL, D. K. Triggering receptor expressed on myeloid cells receptor family modulators: a patent review. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 24, n.12. p. 1383–1395, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1517/13543776.2014.977865>. Acesso em: 19 Nov. 2022.

PETRIC, V. et al. The significance of sTREM-1 as a diagnostic biomarker of sepsis in the context of Sepsis-3 definition. **Signa Vitae - A Journal In Intensive Care And Emergency Medicine**, v. 14, n. 1, p. 65, 2018. Disponível em: <http://www.signavitae.com/articles/10.22514/SV141.042018.11>. Acesso em: 3 jan. 2023.

PONTRELLI, G.; DE CRESCENZO, F.; BUZZETTI, R.; CALÒ-CARDUCCI, F.; JENKNER, A.; AMODIO, D.; et al. Diagnostic value of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in paediatric sepsis: A systematic review. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 42, n.1, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13052-016-0242-y>. Acesso em: 18 Nov. 2022.

QIN, Q.; LIANG, L.; XIA, Y., Diagnostic and prognostic predictive values of circulating sTREM-1 in sepsis: A meta-analysis. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 96, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.105074>. Acesso em: 11 Nov. 2022.

RIBEIRO, Alessandra Carla de Almeida. Comportamento da homocisteína e de marcadores de inflamação e de lesão miocárdica em crianças portadoras de cardiopatia congênita submetidas à cirurgia. 2006. Tese (Doutorado em Imunologia e Parasitologia Clínicas) – Universidade Federal de Uberlândia, Belo Horizonte-MG, 2006.

RICHARD-GREENBLATT, M.; BOILLAT-BLANCO, N.; ZHONG, K.; MBARACK, Z.; SAMAKA, J.; MLAGANILE, T.; et al. Prognostic Accuracy of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells (sTREM-1)-based Algorithms in Febrile Adults Presenting to Tanzanian Outpatient Clinics. **Markers for Life-threatening Infections**, v. 70, n. 7, p. 1304–1312, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz419>. Acesso em: 10 Nov. 2022.

RÍOS-TORO, J. J.; MÁRQUEZ-COELLO, M.; GARCÍA-ÁLVAREZ, J. M.; MARTÍN-ASPAS, A.; RIVERA-FERNÁNDEZ, R. B. A. S. et al. Soluble membrane receptors, interleukin 6, procalcitonin and C reactive protein as prognostic markers in patients with severe sepsis and septic shock. **PLoS One**, v. 12, n. 4, p. 1–18, 2017. Disponível em: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0175254>. Acesso em: 10 Nov. 2022.

RODRÍGUEZ, R. M.; SIGLER, O. S. M.; LADINO, K. M. R.; LICEA, J. M.; BENÍTEZ, M. M.; MERIÑO, D. C. Relación entre estado nutricional y complicaciones posoperatorias en cardiopatías acianóticas y flujopulmonar aumentado. **Revista Cubana de Pediatría**, v. 85, n. 3, p.

330-7, 2013. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312013000300007. Acesso em: 10 Nov. 2022.

SALDIR, M.; TUNC, T.; CEKMEZ, F.; CETINKAYA, M.; KALAYCI, T.; FIDANCI, K. et al. Endocan and Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 as Novel Markers for Neonatal Sepsis. **Pediatrics and Neonatology**, v. 56, p. 415-21, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.03.006>. Acesso em: 10 Nov. 2022.

SALIM, T. R.; SOARES, G. P.; KLEIN, C. H.; OLIVEIRA, G. M. M. Mortality from Circulatory System Diseases and Malformations in Children in the State of Rio de Janeiro. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 106, n. 6, p. 464-73, 2016. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20160069>. Acesso em: 09 Nov. 2022.

SANTOS, C. F.; NOVAIS, M. C. M.; CARVALHO, P. D. A. F.; NETO, M. G.; CORREIA, H. F. Incidência, fatores associados e impacto de complicações pulmonares no pós-operatório de cirurgia cardíaca pediátrica. **Revista De Ciências Médicas e Biológicas**, v. 21, n. 1, p. 25-30, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.9771/cmbio.v21i1.44536>. Acesso em: 09 Nov. 2022.
SHORES, D. R.; EVERETT, A. D.; Children as Biomarker Orphans: Progress in the Field of Pediatric Biomarkers. **The Journal of Pediatrics**, v.193, 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.077>. Disponível em: Acesso em: 09 Nov. 2022.

SILVA, A. C. C. DA; TROVÃO, A. C. G. B. Leucorredução como prevenção de reações transfusionais: uma revisão da literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 5, p. e7173, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reas.e7173.2021>.

SOUZA, D. C.; BARREIRA, E. R.; SHIEH, H. H.; VENTURA, A. M. C. C.; BOUSSO, A. TROSTER, E. J. Prevalência e desfechos da sepse em crianças internadas em hospitais públicos e privados na América Latina: um estudo observacional multicêntrico. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 33, n.2, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20210030>. Acesso em: 09 Nov. 2022.

SANTOS, T. D.; CARMONA, F.; MONTEIRO, J. P.; MANSO, P. H.; RIBEIRO, M. F. K. A. A.; CAMELO-JUNIOR, J. S. Intervenção nutricional pré-operatória e a evolução de crianças submetidas à cirurgia cardíaca para correção de cardiopatias congênitas: estudo piloto. **Braspen Journal**, v. 32, n.1, p.8-12, 2017. Disponível em: <http://www.braspen.com.br/home/wp-content/uploads/2017/04/02-AO-Interven%C3%A7%C3%A3o-nutricional.pdf>. Acesso em: 09 Nov. 2022.

SCHULTZ, M. J.; DETERMANN, R. M. PCT and sTREM-1: the markers of infection in critically ill patients? **Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, v. 14, n.12, p.RA241-7, 2008. Disponível em: <https://medscimonit.com/abstract/index/idArt/869471>. Acesso em: 10 Dez. 2022.

ŞEN, S.; KAMIT, F.; İŞGÜDER, R.; YAZICI, P.; ŞAHBUDAK, B. A. L.; DEVRİM, I. Surface TREM-1 as a Prognostic Biomarker in Pediatric Sepsis. **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 88, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03355-3>. Acesso em: 14 Dez. 2022.

SILVA, Y. F.; TACLA, M. T. G. M.; COSTA, D. C. Z.; KERBAUY, G.; MENDES, P. B. S. Infecção Relacionada à Assistência à Saúde e Sepse na Hospitalização em Pediatria. **Ciência**,

Cuidado e Saúde, v.20, p. e55782, 2021. Disponível em:
<https://doi.org/10.4025/ciencuidsaude.v20i0.55782>. Acesso em: 13 Dez. 2022.

SILVA, Z. M.; PEREZ, A.; PINZÓN, A. D.; RICACHINEWSKY, C. P.; RECH, D. R.; LUKRAFKA, J. L. et al. Fatores associados ao insucesso no desmame ventilatório de crianças submetidas a cirurgia cardíaca pediátrica. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 23, n. 4, p. 501–6, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-76382008000400008>. Acesso em: 10 Dez. 2022.

SILVEIRA, Adriana Cesar da. Estado Nutricional de Lactentes Portadores de Tetralogia de Fallot na Fase Pré-operatória. 2015. (Dissertação) – Universidade Federal de Pernambuco – Recife-PE, 2015.

SISKIND, S.; BRENNER, M.; WANG, P. TREM-1 Modulation Strategies for Sepsis. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 907387, 2022. Disponível em:
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.907387>. Acesso em: 07 Dez. 2022.

SMOK, B.; DOMAGALSKI, K.; PAWŁOWSKA, M. Diagnostic and Prognostic Value of IL-6 and sTREM-1 in SIRS and Sepsis in Children. **Mediators of Inflammation**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/8201585>. Acesso em: 11 Dez. 2022.

SOARES, L. C. C.; RIBAS, D.; SPRING, R.; SILVA, J. M. F.; MIYAGUE, N. I. Clinical profile of systemic inflammatory response after pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary by-pass. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 1, p. 127-33, 2010. Disponível em:
<https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010000100019>. Acesso em: 05 Dez. 2022.

SOUD, D. E. M.; AMIN, O. A. I.; AMIN, A. A. I. New era “soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-I” as a marker for early detection of infection in trauma patients. **Egyptian Journal of Anaesthesia**, v. 27, n. 4, p. 267-72, 2011. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.egja.2011.07.002>. Acesso em: 12 Dez. 2022.

STEIN, M. et al. The accuracy of C-reactive protein, procalcitonin, and s-TREM-1 in the prediction of serious bacterial infection in neonates. **Clinical pediatrics**, v. 54, n. 5, p. 439–444, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25294884/>. Acesso em: 3 jan. 2023.

STOPPELKAMP, S. et al. Identification of predictive early biomarkers for sterile-SIRS after cardiovascular surgery. *PloS one*, v. 10, n. 8, p. e0135527, 2015. Disponível em:
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0135527>. Acesso em: 3 jan. 2023.

SU, L. et al. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. **BMC infectious diseases**, v. 12, n. 1, p. 157, 2012. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22809118/>. Acesso em: 3 jan. 2023.

SU, L.; FENG, L.; SONG, Q.; KANG, H.; ZHANG, X.; LIANG, Z. et al. Diagnostic value of dynamics serum sCD163, sTREM-1, PCT, and CRP in differentiating sepsis, severity assessment, and prognostic prediction. **Mediators of Inflammation**, p.969875, 2013. Disponível em:
<http://doi.org/10.1155/2013/969875>. Acesso em: 12 Dez. 2022.

VIGNOL, F. S.; AIKAWA, P.; DA SILVEIRA, T. B.; TAVELLA, R. A.; MAHTANI-CHUGANI, V.; SANZ, E. J.; DA SILVA JÚNIOR, F. M. R. Neurodevelopmental Outcomes among Brazilian Children with Cyanotic Congenital Heart Disease and Its Associated Factors. **Medicina**, v. 58, n. 1669, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/medicina58111669>. Acesso em: 10 Dez. 2022.

WANG, F. et al. Increased serum TREM-1 level is associated with in-stent restenosis, and activation of TREM-1 promotes inflammation, proliferation and migration in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, v. 267, p. 10–18, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29080545/>. Acesso em: 3 jan. 2023.

WRIGHT, S. W.; LOVELACE-MACON, L.; HANTRAKUN, V. *et al.* sTREM-1 predicts mortality in hospitalized patients with infection in a tropical, middle-income country. **BMC Medicine**, v. 18, n. 159, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01627-5>. Acesso em: 07 Dez. 2022.

WU, Y.; WANG, F.; FAN, X.; BAO, R.; BO, L.; LI, J. et al. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, v. 16, n. R229, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/cc11884>. Acesso em: 08 Dez. 2022.

YAN, M.-X.; ZHAO, Y.; ZHAO, D.-D.; DANG, S.-N.; ZHANG, R.; DUAN, X.-Y. et al. The Association of Folic Acid, Iron Nutrition during Pregnancy and Congenital Heart Disease in Northwestern China: A Matched Case-Control Study. **Nutrients**, v. 14, n. 4541, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu14214541>. Acesso em: 08 Dez. 2022.

ZHANG, H. F.; ZHANG, X.; YU-XIA, S.; HAO-QUAN, Z.; JIA-HUA, P.; XIA, X. et al. sTREM-1 value in serum and bronchoalveolar lavage fluid, APACHE II score and SOFA score in the assessment of conditions and prognosis of children with severe pneumonia. **Chinese Journal of Contemporary Pediatrics**, v. 22, n. 6, p. 626-631, 2020. Disponível em: <http://www.zgddek.com/CN/10.7499/j.issn.1008-8830.1912134>. Acesso em: 08 Dez. 2022.

ZHAO, X. et al. Significance of sTREM-1 in early prediction of ventilator-associated pneumonia in neonates: a single-center, prospective, observational study. **BMC infectious diseases**, v. 20, n. 1, p. 542, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32711473/>. Acesso em: 3 jan. 2023.

APÊNDICE A – ARTIGO 1

ARTIGO 1: Publicado no *Journal of The Brazilian Medical Association* ISSN 1806-9282 – Qualis B1 – Fator de Impacto - JCR: 1.712 - Cabral, JVB. et al. Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 as Pediatric Sepsis Biomarker. *Journal of The Brazilian Medical Association*. 67 (3), Mar, 2021. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20200765>

REVIEW ARTICLE

<https://doi.org/10.1590/1806-9282.20200765>

Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as pediatric sepsis biomarker

João Victor Cabral^{1,2*} , Maria Mariana Barros Melo da Silveira¹ , Amanda Tavares Xavier³ , Norma de Assunção² , Dário Celestino Sobral Filho³ , Dinaldo Cavalcanti de Oliveira¹ 

SUMMARY

OBJECTIVE: Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 concentration can be used as a predictive, diagnostic, and prognostic marker in patients with sepsis. The objective of this study was to determine the validity of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 levels as a biomarker of sepsis in pediatric patients.

METHODS: This was an integrative literature review. PubMed, ScienceDirect, LILACS, MEDLINE, and VHL databases were searched for papers published between 2015 and 2020, using the keywords triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sepsis, and child.

RESULTS: The review included ten studies, of which four used triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a predictive biomarker; four, as a diagnostic biomarker; and two, as a prognostic biomarker. A total of 1,409 and 1,628 patients were included in primary and review studies, respectively. There was a predominance of significant results for the validity of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 levels in the prediction, diagnosis, and prognosis of sepsis in pediatric patients.

CONCLUSIONS: Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 is a valid predictive, diagnostic, and prognostic biomarker of sepsis with good sensitivity and specificity in the pediatric population.

KEYWORDS: TREM-1 Protein. Sepsis. Child.

INTRODUCTION

Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) is a member of the immunoglobulin superfamily expressed on the surface of neutrophils, monocytes, and macrophages that plays a regulatory role in signaling pathways. TREM-1 activation leads to the production of pro-inflammatory cytokines and chemokines, increases the expression of co-stimulatory molecules, and induces neutrophil degranulation and phagocytic activity. Concomitantly, the enzymatic cleavage of TREM-1 results in increased plasma levels of the soluble form of TREM-1 (sTREM-1)¹.

Recently, serum sTREM-1 concentrations were found to be promising in the diagnosis of sepsis, pneumonia, meningitis, and

fungal infections. However, results from different studies are inconsistent, especially in the pediatric population². Sepsis is a common cause of morbidity and mortality in children. Clinical and laboratory signs of systemic inflammation are neither sensitive nor specific enough to be used in the diagnosis of sepsis³.

Infectious/inflammatory stimuli lead to an increase in the production of this receptor, so it can be a valuable diagnostic parameter when monitoring such conditions. Rios-Toro et al.⁴ showed that it is possible to consider sTREM-1 as a biomarker of sepsis severity, considering the Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) and the Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II (APACHE II) scores.

¹Universidade Federal de Pernambuco, Postgraduate Program in Therapeutic Innovation – Recife (PE), Brazil.

²Universidade Federal de Pernambuco, Postgraduate Program in Health Sciences – Recife (PE), Brazil.

³State Health Secretariat of Pernambuco, Correia Picano Hospital – Recife (PE), Brazil.

*Corresponding author: jvbcabral@gmail.com

Conflicts of interest: the authors declare there are no conflicts of interest. Funding: none.

Received on September 09, 2020. Accepted on September 26, 2020.

This aspect is of great interest since many biomarkers are described in the literature for the diagnosis and prediction of sepsis outcome, but due to their unspecific characteristics and insufficient predictive value, their use in clinical practice is still a source of disagreement. Given the predictive, diagnostic, and prognostic value of TREM-1 levels in patients with sepsis, the implementation of routine TREM-1 measurements should be considered⁵, especially in cases of patients with bacterial infections⁶. The objective of this study was to determine the validity of TREM-1 as a biomarker of sepsis in pediatric patients.

METHODS

This was an integrative literature review conducted in six stages: theme identification and research question selection, establishment of inclusion and exclusion criteria, study search and result extraction, study evaluation, result interpretation, and synthesis of knowledge⁷.

The theme of the research question was based on the PICO strategy (P – population: pediatric patients; I – interest: TREM-1 as a biomarker; CO – co-context: patients with sepsis), which resulted in the following question: Is TREM-1 a valid biomarker of sepsis in the pediatric population?

The inclusion criteria were as follows: papers on the use of TREM-1 as a biomarker of sepsis in a pediatric population, clinical and observational studies or systematic reviews, and studies published between 2015 and 2020. Papers on adult and/or older populations, books, monographs, theses, dissertations, and editorials were excluded. The following databases were used: PubMed, ScienceDirect, *Literatura Latino Americana y del Caribe em Ciências de La Salud* (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), and the Virtual Health Library (VHL) Portal.

Sampling was conducted by surveying and analyzing publications using the descriptors selected from the Health Sciences Descriptors (DeCS), namely “TREM-1,” “sepsis,” and “child,” and their respective Portuguese translations, crossed using the Boolean operator “and”.

Initially, the titles and abstracts of the studies were read by two independent researchers and each researcher decided whether to include the evaluated study (first stage). Discordant cases were evaluated by a third researcher (second stage). Subsequently, the papers included by the three researchers were read in full to answer the review question (third stage).

The search resulted in 34 studies, which were evaluated according to the eligibility criteria, resulting in a sample of ten papers (Figure 1). The evaluation of level of evidence (LE) was guided by the determinations of the Oxford Center Evidence Based Medicine⁸. The extracted information was descriptive and directly related to the review question (Table 1).

RESULTS

Of the studies included, four used TREM-1 as a predictive biomarker^{8,11,14,15}, four used it for diagnosis purposes^{6,10,12,13}, and two, as a prognostic marker^{16,17} of sepsis in pediatric patients. As for the type of study, eight were primary surveys^{8-13,15-17} and two were systematic reviews^{6,14}. As for the LE, five papers were classified as 2C^{8,10,12,13,17}, three as 3B^{11,15,16}, and two as 2A^{6,14}. As for the number of patients involved, there were 1,409 in the primary studies^{8-13,15-17} and 1,628^{6,14} in the review studies.

As for the interpretative analysis of primary study results, only one¹⁵ suggested that TREM-1 levels are not appropriate for detecting infections. The others^{8-13,16,17} showed significant results that validated the use of TREM-1 levels in the prediction, diagnosis, and prognosis of sepsis in children. The reviews concluded that TREM-1 is useful for predicting¹⁴ and diagnosing⁶ sepsis.

DISCUSSION

Sepsis is defined as a multisystemic failure with a significant risk of mortality. In recent years, several studies have been conducted to determine ways in which sepsis can be diagnosed and treated, using early interventions to reduce mortality in children. Increased survival can be a result of early recognition associated with adequate and targeted treatment¹⁸.

Biomarkers can be used to predict, diagnose, and prognose sepsis, in addition to monitoring therapeutic responses. The use of biomarkers must be based on critical analysis, and results should be interpreted according to the clinical status of the patients¹⁹.

Cordeiro et al.¹¹ developed a mathematical model with 27 biomarkers for predicting adverse neonatal outcomes in premature infants. They found that TREM-1 levels were able to predict the incidence of sepsis (OR 0.99, 95%CI 0.063–1.36). In serious situations, TREM-1 levels were found to be useful. Arzaga-Ballesteros et al.⁹ found that TREM-1 levels were a significant predictor of septic shock or death ($p < 0.0001$), corroborating the findings of Şen et al.¹⁷. They showed that TREM-1 values were significantly higher in patients with septic shock (129 pg/mL; min. 9.85; max. 494.90) than in those with severe sepsis (105 pg/mL; min. 8.21; max. 289.17) ($p = 0.048$).

Bellos et al.¹⁴ showed that TREM-1 levels were a useful biomarker of neonatal sepsis; however, due to the variations found, they suggest using it with caution (sensitivity 0.95, 95%CI 0.81–0.99; specificity 0.87, 95%CI 0.56–0.97).

Pontrelli et al.⁶ presented preliminary evidence on the role of TREM-1 in the diagnostic investigation of sepsis in newborns and children. However, it was not possible to obtain quantitative results due to the small number of studies, which included heterogeneous populations.

Özdemir et al.¹⁵ found no significant difference in TREM-1 levels at days 1, 2, and 7 between patients with positive or negative blood culture results. The results suggest that TREM-1 is present at measurable levels on admission in children with febrile neutropenia, but it may not be appropriate to predict bloodstream infections. The expression of TREM-1 increased markedly in patients infected with Gram-positive and Gram-negative bacteria and fungi. Some studies in the literature showed that patients with septic shock have negative blood cultures, although they present with high TREM-1 values and progress to septic shock⁹.

The use of predictive biomarkers in children with sepsis is promising but surrounded by challenges. To date, no single biomarker with predictive power in terms of patient outcome has been found. Based on the complexity of each patient's immune responses and genetic variations, it is unlikely that one biomarker alone can identify and stratify sepsis in a pediatric population¹⁹.

Saldır et al.¹⁰ showed that mean TREM-1 concentrations were significantly higher at the time of sepsis diagnosis in the septic group than in the non-septic group (median 985, IQR 576–1,400 pg/mL *versus* median 836.6, IQR 702.2–944.8 pg/mL, $p=0.028$). Receiver operating characteristic curve analyses showed that TREM-1 levels had a significant area under the curve for the early identification of septic neonates (OR 0.97, 95%CI 0.931–0.998, $p<0.001$). Univariate logistic regression analysis showed that increased TREM-1 levels was a strong predictor of neonatal sepsis (OR 126, 95%CI 16.26–976.27, $p<0.001$).

Al-Asy et al.¹², despite not studying sepsis specifically, reported that children with diarrhea due to acute bacterial infection had significantly increased levels of serum TREM-1 on admission compared to patients with diarrhea due to non-bacterial infection and controls (26.3667 ± 16.8184 ng/mL *versus* 7.2267 ± 6.4174 ng/mL vs. 6.7367 ± 5.6479 ng/mL and 39.9933 ± 22.5260 ng/mL vs. 1.8533 ± 1.7123 *versus* 0.2840 ± 0.1208 ng/mL, respectively, $p<0.05$). TREM-1

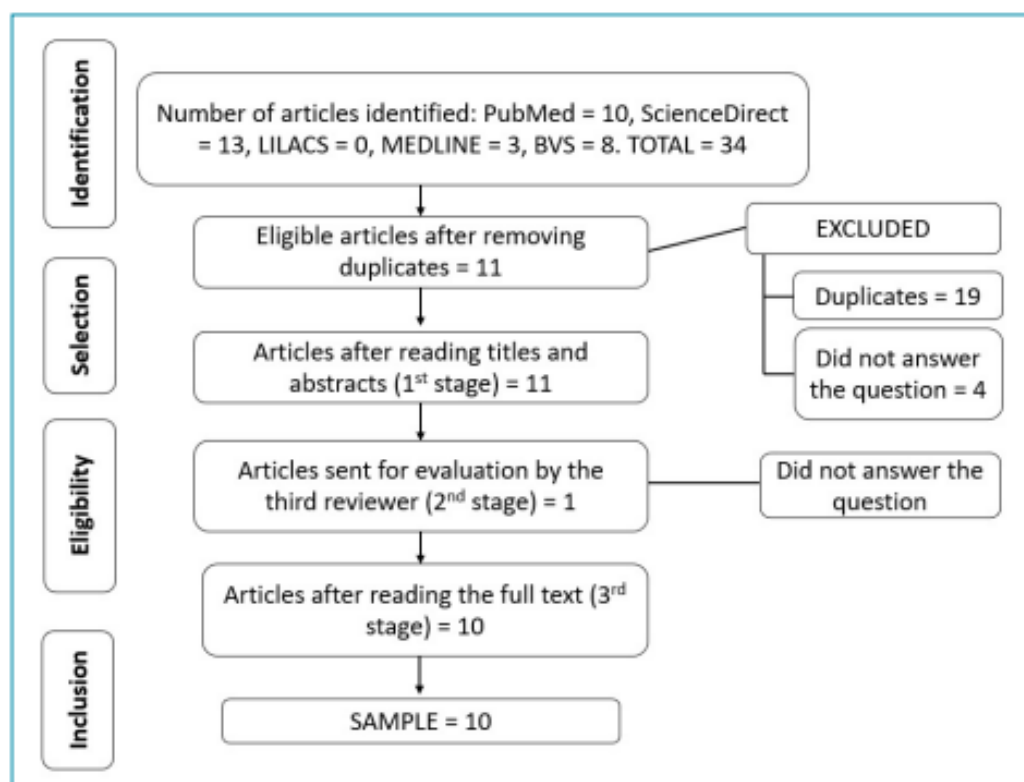


Figure 1. Flow diagram of the research strategy results and study selection.

Table 1. Summary of studies by author, year, level of evidence, number of patients, and main results.

Author and year/Level of evidence/Number of patients	Main results
Arizaga-Ballesteros et al., 2015 ⁹ /2C/71	In neonates with late-onset sepsis, sTREM-1 showed excellent predictive value ($p<0.0001$) for septic shock/death, with a specificity and sensitivity of 0.97 and 0.78, respectively.
Saldir et al., 2015 ¹⁰ /2C/50	sTREM-1 levels were significantly higher ($p<0.001$) in neonates with sepsis than in neonates who did not have sepsis.
Cordeiro et al., 2016 ¹¹ /3B/926	TREM-1 had a strong influence on building a model that showed significant predictive value ($p<0.05$) for sepsis.
Pontrelli et al., 2016 ⁹ /2A/961	sTREM-1 can be used as a diagnostic tool for pediatric sepsis, but the results cannot be considered conclusive due to heterogeneity of the samples.
Al-Asy et al., 2017 ¹² /2C/80	Children with acute bacterial infection showed significantly increased ($p<0.05$) sTREM-1 levels as compared to patients who had diarrhea without bacterial infection, showing a specificity and sensitivity of 93.7 and 94.3%, respectively.
Özdemir et al., 2018 ¹³ /2C/62	Neonates with confirmed sepsis had significantly higher urine sTREM-1 values ($p<0.05$) than those in the suspected sepsis group. The measurement of this marker in the urine showed a sensitivity and specificity of 0.90 and 0.78, respectively.
Bellos et al., 2018 ¹⁴ /2A/667	sTREM-1 can be a useful biomarker for the prediction of neonatal sepsis, but the small number of studies and the variation in the limit values negatively impact its use in clinical practice.
Özdemir et al., 2019 ¹⁵ /3B/57	There was no significant difference ($p>0.05$) in blood sTREM-1 levels on days 1, 2, and 7 between patients with positive and negative blood culture results, suggesting that this marker is not appropriate for predicting blood infections.
Zhang et al., 2020 ¹⁶ /3B/76	The severe pneumonia group had significantly higher serum sTREM-1 levels than the non-severe pneumonia and the control groups ($p<0.05$).
Şen et al., 2020 ¹⁷ /2C/87	TREM-1 values were significantly higher ($p=0.048$) in patients with septic shock than in those with severe sepsis.

levels showed significantly high sensitivity (93.7%) and specificity (94.3%, 0.84–0.99) in predicting bacterial infection as a cause of acute diarrhea in children (95%CI) at a cutoff value of 12.4 ng/mL. Acute diarrhea is an important cause of mortality in children aged under five years²⁰. Although rare, abdominal sepsis in children is potentially fatal.

Özdemir et al.¹³ reported that newborns in the positive culture group had significantly higher urine TREM-1 levels than those in the suspected sepsis group (sensitivity, 0.90; specificity, 0.78; positive predictive value, 0.68; negative predictive value, 0.94).

Zhang et al.¹⁶ showed that the severe pneumonia group had significantly higher serum TREM-1 levels, APACHE II scores, and SOFA scores than the non-severe pneumonia group and the control group ($p<0.05$). Regarding children with severe pneumonia, the unresponsive group had significantly increased serum TREM-1 levels and SOFA scores at day 7 after admission, while the response group showed reduction in these values, with significant differences between the two groups ($p<0.05$).

A positive correlation was observed between TREM-1 levels and SOFA score ($p<0.05$).

CONCLUSIONS

Sepsis is a common condition in hospital settings that is especially severe in the pediatric population. Biomarkers can be used as important tools in the search for new management strategies. This review showed that TREM-1 levels are a valid predictive, diagnostic, and prognostic biomarker of sepsis, with good sensitivity and specificity in the pediatric population.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

JVBC: Conceptualization, Data Curation, Formal Analysis, Writing – Original Draft. **MMBMS:** Data Curation. **ATX:** Data Curation. **NA:** Data Curation. **DCSF:** Writing – Original Draft, Writing – Review & Editing. **DCO:** Conceptualization, Data Curation, Formal Analysis, Writing – Original Draft.

REFERENCES

1. Patoulas D, Kalogirou MS, Patoulas I. Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (TREM-1) and its soluble in the plasma form (sTREM-1) as a diagnostic biomarker in neonatal sepsis. *Folia Med Cracov*. 2018;58(2):15-9. <https://doi.org/10.24425/fmc.2018.124655>
2. Jedynak M, Siemiatkowski A, Milewski R, Mroczko B, Siemiatkowski M. Diagnostic effectiveness of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in sepsis, severe sepsis and septic shock. *Arch Med Sci*. 2019;15(3):713-21. <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.73090>
3. Soud DEM, Amin OAI, Amin AAI. New era "soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1" as a marker for early detection of infection in trauma patients. *Egypt J Anaesth*. 2011;27(4):267-72. <https://doi.org/10.1016/j.ejga.2011.07.002>
4. Rios-Toro JJ, Márquez-Coello M, García-Álvarez JM, Martín-Aspas A, Rivera-Fernández R, De Benito AS, et al. Soluble membrane receptors, interleukin 6, procalcitonin and C reactive protein as prognostic markers in patients with severe sepsis and septic shock. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175254. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175254>
5. Brenner T, Uhle F, Fleming T, Wieland M, Schmoch T, Schmitt F, et al. Soluble TREM-1 as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with septic shock: an observational clinical study. *Biomarkers*. 2017;22(1):63-9. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2016.1204005>
6. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, Calò Carducci F, Jenkner A, Amodio D, et al. Diagnostic value of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in paediatric sepsis: A systematic review. *Ital J Pediatr*. 2016;42(44):1-10. <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0242-y>
7. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Use of bibliographic reference manager in the selection of primary studies in an integrative reviews. *Enferm*. 2019;28:e20170204. <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2017-0204>
8. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of evidence [Internet]. 2009; [cited on Aug. 20, 2020]. Available in: <http://www.cebm.net/oxfordcentre-evidence-based-medicine-levels-evidencemarch-2009/>
9. Arizaga-Ballesteros V, Alcorta-García MR, Lázaro-Martínez LC, Amézquita-Gómez JA, Alanís-Cajero JM, Villala L, et al. Can sTREM-1 predict septic shock & death in late-onset neonatal sepsis? A pilot study. *Int J Infect Dis*. 2015;30:27-32. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.10.013>
10. Saldır M, Tunc T, Çekmez F, Çetinkaya M, Kalaycı T, Fidancı K, et al. Endocan and soluble triggering receptor expressed on Myeloid Cells-1 as novel markers for neonatal sepsis. *Pediatr Neonatol*. 2015;56(6):415-21. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.03.006>
11. Cordeiro CN, Sawva Y, Vaidya D, Argani CH, Hong X, Wang X, et al. Mathematical modeling of the biomarker milieu to characterize preterm birth and predict adverse neonatal outcomes. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(5):594-601. <https://doi.org/10.1111/aji.12502>
12. Al-Asy HM, Gamal RM, Albasett AMA, Elsanosy MG, Mabrouk MM. New diagnostic biomarker in acute diarrhea due to bacterial infection in children. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2017;4(2):75-80. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2016.12.004>
13. Özdemir SA, Özer EA, İlhan O, Sutcuoglu S, Tatlı M. Diagnostic value of urine soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM-1) for late-onset neonatal sepsis in infected preterm neonates. *J Int Med Res*. 2018;46(4):1606-16. <https://doi.org/10.1177/0300060517749131>
14. Bellios I, Fitrou G, Daskalakis G, Thomakos N, Papantoniou N, Pergialiotis V. Soluble TREM-1 as a predictive factor of neonatal sepsis: a meta-analysis. *Inflamm Res*. 2018;67(7):571-8. <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1149-4>
15. Özdemir ZC, Düzenli-Kar Y, Canik A, Küskü-Kiraz Z, Özen H, Bör O. The predictive value of procalcitonin, C-reactive protein, presepsin, and soluble-triggering receptor expressed on myeloid cell levels in bloodstream infections in pediatric patients with febrile neutropenia. *Turk J Pediatr*. 2019;61(3):359-67. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2019.03.007>
16. Zhang HF, Zhang X, Sha YX, Zhou HQ, Pan JH, Xun X, et al. Value of sTREM-1 in serum and bronchoalveolar lavage fluid, APACHE II score, and SOFA score in evaluating the conditions and prognosis of children with severe pneumonia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2020;22(6):626-31. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.1912134>
17. Şen S, Kamit F, İlgüder R, Yazıcı P, Şahbudak Balı Z, Devrim İ, Bayram SN. Surface TREM-1 as a Prognostic Biomarker in Pediatric Sepsis. *Indian J Pediatr*. 2021;88(2):134-40. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03355-3>
18. Garcia PCR, Tonial CT, Piva JP. Septic shock in pediatrics: the state-of-the-art. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(Suppl 1):87-98. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.10.007>
19. Lanzotti VS, Póvoa P, Soares M, Silva JR, Barbosa AP, Salluh JJ. Use of biomarkers in pediatric sepsis: literature review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(4):472-82. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20160080>
20. Gouveia MAC, Lins MTC, Silva GAP. Acute diarrhea with blood: diagnosis and drug treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(Suppl 1):20-8. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.08.006>



APÊNDICE B – ARTIGO 2

ARTIGO 2: Submetido ao *Journal of The Brazilian Medical Association* ISSN 1806-9282 – Qualis B1 – Fator de Impacto - JCR: 1.712 - Cabral, JVB. et al. *Myeloid Cell Expressed Trigger Receptor-1 (TREM-1) as a biomarker of Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in children*



Myeloid Cell Expressed Trigger Receptor-1 as a Biomarker of SIRS in Pediatrics

Journal:	Revista da Associação Médica Brasileira
Manuscript ID	RAMB-2022-1682
Manuscript Type:	Review Articles
Date Submitted by the Author:	19-Dec-2022
Complete List of Authors:	Cabral, João Victor Batista; UFPE, Programa de Pós-graduação em Inovação Terapêutica - PPGIT Menezes, Thaysa; Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira Melo da Silveira, Maria Mariana Barros; UFPE, Programa de Pós-graduação em Inovação Terapêutica - PPGIT Xavier, Amanda Tavares; UPE, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde SOBRAL, DÁRIO; Universidade de Pernambuco - Campus Santo Amaro, FACULDADE DE CÊNCIAS MÉDICAS de Oliveira, Dinaldo; UFPE, Programa de Pós-graduação em Inovação Terapêutica - PPGIT
Keyword:	TREM-1, SIRS, Child, Biomarker

SCHOLARONE™
Manuscripts

MYELOID CELL EXPRESSED TRIGGER RECEPTOR-1 (TREM-1) AS A BIOMARKER OF SIRS IN PEDIATRICS

João Victor Batista Cabral¹, Dário Celestino Sobral Filho², Dinaldo Cavalcanti de Oliveira¹

1-Universidade Federal de Pernambuco, Postgraduate Program in Therapeutic Innovation – Recife (PE), 2-Universidade de Pernambuco, Postgraduate Program in Health Sciences – Recife (PE), Brazil.

RESUMO

Introdução: a SIRS é caracterizada por alterações imuno-hematológicas resultando em complicações pós-operatórias e, frequentemente, aumento nas taxas de óbito. O TREM-1 vem sendo estudado como importante biomarcador nas diversas situações que envolvem estados inflamatórios agudos e seu uso para prática clínica demonstra bons resultados no diagnóstico e prognóstico dessas condições. **Objetivo:** determinar a validade do TREM-1 como biomarcador da SIRS em pacientes pediátricos. **Método:** revisão sistemática de estudos publicados até outubro de 2022 indexados nas bases da BVS, Cochrane Library, PubMed/MEDLINE e Science Direct. A estratégia de pesquisa incluiu os descritores: TREM-1; SIRS; Criança; Biomarcador. **Resultados:** foram incluídos quatro estudos compreendendo 2.353 pacientes, com idade entre 11 meses a 18 anos, sendo a SIRS presente em 75% destes. Os valores de corte variaram de 18,7 pg/mL a > 629 pg/mL. Os resultados suportam um papel do TREM-1 como uma ferramenta diagnóstica da SIRS pediátrica, mas não pode ser considerada conclusiva, pois uma síntese quantitativa não foi possível, devido à heterogeneidade no desenho dos estudos. **Conclusão:** concluímos um potencial uso do TREM-1 na população pediátrica, especificamente para diagnóstico da SIRS, com boa perspectiva na cirurgia cardíaca através de sua elevação após o ato cirúrgico. Todavia, não foi possível estabelecer um ponto de corte, mas sim determinar a possibilidade do seu uso para a estratificação de risco de mortalidade, comparado aos valores de base, quando o paciente apresenta SIRS.

Descritores: TREM-1; SIRS; Criança; Biomarcador.

Introdução

A Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) é bem estabelecida para descrever o processo inflamatório desencadeado frente a agressões de cunho infeccioso ou não-infeccioso. A SIRS resulta do estímulo exacerbado de mediadores pró-inflamatórios e é caracterizada por alterações imuno-hematológicas, resultando em complicações, frequentemente, aumento nas taxas de óbito¹ e, permanece como um problema clínico primário que ainda carece de contínuas abordagens².

O receptor desencadeador expresso de células mielóides do tipo 1 (TREM-1) é um integrante da superfamília de imunoglobulinas encontrado na superfície de neutrófilos, monócitos e macrófagos, com papel regulador na inflamação. Sua ativação induz à produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, eleva a expressão de moléculas co-estimuladoras e à degranulação de neutrófilos e atividade fagocitária. O TREM-1 vem sendo estudado como importante biomarcador nas diversas situações de estados inflamatórios agudos e, seu uso para prática clínica, demonstra bons resultados no diagnóstico e prognóstico dessas condições³.

Grandes cirurgias induzem, em graus variados, uma resposta inflamatória. As variações volêmicas, de temperatura, de composição plasmática e alterações no fluxo sanguíneo tecidual, são presentes e resultam em consequências fisiopatológicas importantes⁴. O entendimento dos principais eventos que induzem a danos teciduais é, seguramente, o primeiro passo na tentativa de otimizar o diagnóstico, manejo e prognóstico de estados potencialmente graves, principalmente nos pacientes de risco elevado, como em crianças gravemente enfermas, assim, o objetivo deste estudo foi descrever a validade do TREM-1 como biomarcador da SIRS em pacientes pediátricos.

Método

Trata-se de uma Revisão Sistemática da Literatura de acordo com o Protocolo PRISMA⁵, objetivando descrever se o TREM-1 é útil como biomarcador da SIRS em pacientes pediátricos. A partir da estratégia PICOS, foram considerados elegíveis os estudos que: a população fosse composta por pacientes pediátricos; com suspeita/diagnóstico de SIRS; comparassem a validade do TREM-1 com outros marcadores; apresentassem associação do TREM-1 com a ocorrência de complicações e óbito; e fossem estudos clínicos e/ou observacionais, publicados até outubro de 2022 na Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), *Cochrane Library*, *National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed / MEDLINE) e *Science Direct*.

A estratégia de busca guiou-se através dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs), sendo realizada sua combinação através dos operadores booleanos “and” e “or”. Os descritores utilizados foram: TREM-1; SIRS; e Criança; Biomarcadores. Não houve qualquer restrição em relação ao período ou idioma, além do uso de literatura cinzenta, desde que fossem estudos clínicos e/ou observacionais. A tabela 1 abaixo representa os descritores conforme a estratégia PICOS.

Tabela 1. Descritores da busca conforme estratégia PICOS

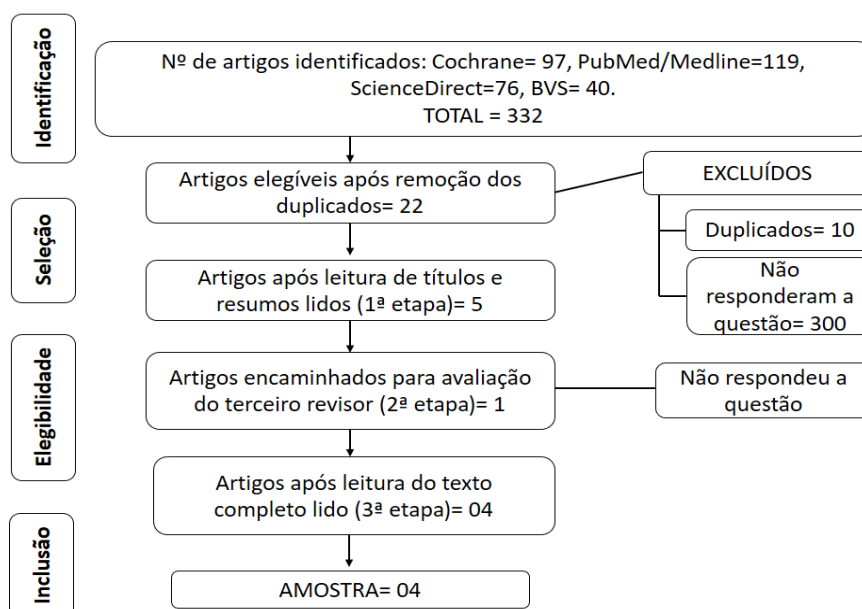
Estratégia PICOS	Descritores
------------------	-------------

População	Crianças
Exposição	SIRS
Comparação	Biomarcadores
Desfecho	Complicações e Óbito
Tipo de Estudo	Clínicos / Observacionais

Fonte: Autores (2022)

Os estudos foram selecionados por dois pesquisadores, independentes, com base nos critérios de elegibilidade. Foram lidos primariamente os títulos e resumos e os casos discordantes foram discutidos e submetidos à avaliação de um terceiro pesquisador. Secundariamente, os artigos selecionados foram lidos na íntegra. A figura 1 descreve o fluxo de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão dos estudos. Os dados extraídos dos artigos foram de cunho bibliométrico e técnico a partir de formulário de elaboração própria (quadro 1).

Figura 1 – Fluxo da Estratégia de Pesquisa e Seleção de Estudo



Fonte: Autores (2022)

A avaliação crítica da qualidade dos dados dos estudos foi realizada conforme o *Oxford Centre Evidence Based Medicine*⁶ (tabela 2), assim como, realizou-se avaliação da qualidade metodológica conforme as recomendações GRADE. Foram utilizados dados agregados dos artigos e uma síntese descritiva foi realizada. A seção de métodos foi publicada em forma de protocolo na base PROSPERO, conforme identificador CRD42022381838. Para avaliação crítica final desta revisão os autores optaram por empregar a ferramenta AMSTAR.

Tabela 2. Níveis de Evidência Conforme *Oxford Centre Evidence Based Medicine*.

NE	TIPO DO ESTUDO
	NÍVEL DE EVIDÊNCIA
1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados. Estudos controlados randomizados bem delineados com desfecho clínico relevante.
1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito.
1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”. Estudo de série de casos controlados.
2A	Revisão sistemática homogênea de estudos de coorte (com grupos de comparação e controle de variáveis).
2B	Estudo de coorte com pobre qualidade de randomização, controle ou sem acompanhamento longo, estudo de coorte transversal.
2C	Resultados de pesquisas (observação de resultados terapêuticos ou evolução clínica).
3A	Revisão sistemática homogênea de estudos de caso com grupo-controle.
3B	Estudos de caso com grupo-controle.
4	Relatos de caso e série sem definição de caso-controle.
5	Opinião de autoridades respeitadas ou especialistas. Revisão da literatura não sistemática.
GRAU DE RECOMENDAÇÃO	
A	Estudos consistentes de nível 1 (A, B ou C).
B	Estudos consistentes de nível 2 (A, B ou C) ou 3 (A ou B) ou extrapolações de estudos de nível 1
C	Estudos de nível 4 ou extrapolações* de estudos de nível 2 ou 3
D	Nível de evidência 5 ou estudos inconsistentes de qualquer nível

Fonte: Adaptado de *Oxford Centre Evidence-Based Medicine* (2019)

Resultados

Um total de 332 estudos foram recrutados a partir da pesquisa, 10 duplicatas foram excluídas e os 322 restantes foram lidos, dentro os quais 300 não foram elegíveis. Nos 22 estudos restantes foi realizada uma avaliação mais aprofundada e 18 artigos foram excluídos. Quatro estudos, com 2.353 pacientes, com idade entre 11 meses a 18 anos de idade foram incluídos nesta revisão, sendo a SIRS presente em 75% e a mortalidade em 25% destes. Entre os estudos incluídos, 02 eram de

coorte prospectiva^{7,9} e dois eram caso-controle^{8,10}. Os valores de corte do TREM-1 variaram de 18,7 pg/mL a > 629 pg/mL. A amostra foi estratificada como B⁶ e teve como desfechos principais o uso do TREM-1 para diagnóstico da SIRS, diferenciação da SIRS, sepse e choque séptico e seu uso como preditor de mortalidade (quadro 1).

Discussão

O diagnóstico da SIRS e sua diferenciação da sepse ainda é um desafio para a prática clínica. Em relação aos resultados, observamos heterogeneidade em relação aos achados apresentados, assim como escassez de estudos na população pediátrica, fato que leva a discussão a ser baseada, em sua maioria, em pesquisas com adultos. A SIRS é uma complicação frequente no pós-operatório de cirurgia cardíaca pediátrica, afetando quase um terço dos pacientes e resulta no aumento significativo do internamento. Boehne et al., (2017)¹¹, demonstraram que a SIRS foi associada à disfunção orgânica (HR: 2,69; IC 95% 1,41; 5,12) e permanência prolongada na unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) (mediana: 168 vs. 96 horas; $p = 0,007$).

Da Rocha (2012)⁷ demonstrou que houve elevação significativa dos níveis de sTREM-1 em relação ao nível basal pós-CEC e nos demais momentos avaliados, assim como aumento do diagnóstico de SRIS no 1 e 2 dias do pós-operatório, sendo a mediana do sTREM-1 de 96,9 pg/mL imediatamente após a CEC; 140,2 pg/mL após 24h da CEC; 191,5 pg/mL após 48h ($p < 0,05$). Apesar do estudo não ter feito a associação da elevação do sTREM-1 e diagnóstico de SIRS, os achados são sugestivos de uma possível correlação.

Objetivando diagnosticar a SRIS em crianças febris, Smok et al., (2020)⁸ confirmaram a utilidade do sTREM-1 para este fim. As concentrações apresentaram significância estatística com valores maiores quando comparadas ao grupo controle. A mediana do sTREM-1 foi maior, comparando o grupo SIRS com o grupo controle (AUROC 0,62, IC 95% 0,53 – 0,70, $p = 0,0012$, ponto de corte 18,7 pg/mL, sensibilidade 45,6%, especificidade 75,5%, valor preditivo positivo 8,9% e valor preditivo negativo 96,3%). Os autores apontam ainda que, a diferença na mediana do sTREM-1 foi significativa entre o grupo de pacientes febris sem SIRS e aqueles com SIRS/sepse ($p = 0,048$).

Como dito anteriormente, a maioria dos estudos que buscam determinar a validade diagnóstica do sTREM-1 foram feitos com adultos, entretanto, naqueles feitos com crianças, os resultados são promissores. Adly et al., (2014)¹², verificaram que em neonatos, os níveis basais de sTREM-1 foram significativamente elevados naqueles com cultura positiva ($1461,1 \pm 523$ pg/mL) e SRIS (1194 ± 485 pg/mL) em comparação com o grupo controle, e que os valores de sTREM-1 diminuíram em

48h após a antibioticoterapia. Os autores apontaram que o valor de corte 310 pg/mL pode ser utilizado para diagnóstico de sepse neonatal, com 100% de sensibilidade e especificidade (AUROC 1,0 - 0,696–1,015 - IC 95%), enquanto o valor de corte 1100 pg/mL foi preditivo de sobrevivência (100% de sensibilidade e 97% de especificidade, AUROC 0,978 - 0,853–1,13 - IC 95%).

Os aumentos dos níveis séricos de sTREM-1 correlacionam-se com a gravidade da doença, recuperação clínica prolongada, disfunção de múltiplos órgãos e elevação das taxas de mortalidade entre crianças e adultos (BALANZA et al., 2020)¹³.

Leligdowicz et al., (2021)⁹, demonstraram que o desempenho preditivo sTREM-1 para mortalidade em 7 dias em relação ao critério LODS (Logistic Organ Dysfunction System) foi estatisticamente semelhante na coorte de derivação (AROC 0,894 - 0,843 – 0,944 IC 95%) versus para LODS 0,907 (0,869 – 0,944 IC 95%), p 0,661) e na coorte de validação (0,901 - 0,856 – 0,946 IC 95%) versus LODS 0,912 (0,875 – 0,949 IC 95%, p 0,628). Neste estudo, o sTREM-1, foi superior a dez outros biomarcadores na previsão de mortalidade em febre crianças de 2 meses a 5 anos de idade.

Em um estudo tailandês, com adultos internados com suspeita de infecção, o sTREM-1 apresentou forte poder prognóstico para mortalidade em 28 dias (AUROC 0,81 - 0,77–0,85 IC 95%) (WRIGHT et al., 2020)¹⁴. Esses resultados são corroborados por Richard-Greenblatt et al., (2019)¹⁵ que apontam o sTREM-1 como um marcador prognóstico para mortalidade em 28 dias (AUROC 0,87 - 0,81–0,92 IC 95%). Os autores também evidenciaram que a utilidade prognóstica de mortalidade do sTREM 1 foi superior à Proteína C Reativa (PCR) e à Procalcitonina (PCT) (p < 0,0001).

Dos estudos incluídos nesta revisão, apenas os dados de Duramaz et al., (2021)¹⁰, demonstraram que os valores de sTREM-1 não foram úteis para o diagnóstico de infecção e para distinguir sepse, choque e SIRS. Todavia, numa revisão sistemática com metanálise feita por Qin et al., (2021)¹⁶ os resultados apontaram que o sTREM-1 circulante mostrou uma alta sensibilidade (0,85 - 0,76–0,91 IC 95%) e especificidade moderada (0,79 - 0,70–0,86 IC 95%) para diferenciar sepse de SIRS.

Em um estudo com adultos diagnosticados com SIRS e sepse, Oku et al., (2013)¹⁷ verificaram que os pacientes diagnosticados com sepse apresentaram diminuição da expressão de TREM-1, nos neutrófilos e nos monócitos em comparação com pacientes com SIRS, entretanto, o nível de sTREM-1 no plasma em pacientes sépticos foi significativamente maior do que em pacientes com SIRS (p < 0,05) e, nesses casos, o nível de sTREM-1 no plasma correlacionou-se positivamente com o escore de gravidade e os não sobreviventes, tiveram aumento do nível plasmático de sTREM-1 em comparação com os sobreviventes em todos os pacientes com SIRS/sepse (p < 0,05).

No contexto do pós-operatório, Li et al., (2013)¹⁸ demonstraram que níveis de sTREM-1 no plasma foram maiores em pacientes com sepse do que naqueles com SIRS (111,7 versus 64,1 pg/mL, $p < 0,05$), com sensibilidade, especificidade e valor preditivo superiores aos da PCT.

Em um estudo feito com pacientes adultos em uma unidade de terapia intensiva, subdivididos em um grupo com sepse e outro com SIRS, Su et al., (2013)¹⁹ encontraram no grupo com sepse valores séricos de sTREM-1 maiores em comparação ao grupo com SIRS ($p < 0,05$). As áreas sob a curva (AUROC) para esses indicadores foram 0,868 (95% CI, 0,798–0,938), com 108,9 pg/mL como ponto de corte para sTREM-1, cuja sensibilidade foi de 0,83 e a especificidade foi de 0,81. Esses dados suportam a ideia da utilização do sTREM-1 para diferenciação de SRIS/sepse, assim como para predição de gravidade e mortalidade.

Quadro 1: Estudos sobre o TREM-1 e sua associação com a SIRS

Estudo e Ano de Publicação	N E / R	Tipo de Estudo	Objetivo	Tamanho Amostral e Idade	Desfechos	Ponto de Corte (pg/mL)	OR IC 95% e/ou p-valor	Conclusões
Da Rocha, 2012 ⁷	2 B / B	Coorte Prospectiva	Estudar a cinética do sTREM-1 no pós-operatório de cirurgia cardíaca com CEC em crianças	31 / mediana de 11 meses de idade	- 45,8% SIRS na Admissão - 94,5% SIRS no 1PO - 100% SIRS no 2PO	- Pré-op: 143,6 - POI CEC: 96,9 - 24h pós CEC: 140,2 - 48h pós CEC: 191,5 - 72h pós CEC: 193,5	p < 0,05, comparando apenas o valor do sTREM-1 no pré-operatório e nas 24 e 48h após CEC. Com 72h após CEC, não houve diferença significativa da concentração de sTREM-1 em relação ao resultado de 48h	Elevação significativa dos níveis séricos de sTREM-1 após CEC e aumento do diagnóstico de SIRS no 1 e 2 dia pós-operatório
Smok et al., 2020 ⁸	3 B / B	Caso Controle	Avaliar o valor diagnóstico e prognóstico de IL-6 e sTREM-1 na SIRS e sepse em crianças com referência a PCR e PCT	180 pacientes / 2 meses a 18 anos de idade	- SIRS	- 18.7 a 27.3	- Mediana do sTREM-1 foi maior no grupo SIRS vs. controle (p < 0,05)	Concentração média sérica de sTREM-1 foi significativamente maior no grupo SIRS em comparação ao grupo controle

Leligdowicz et al., 2021 ⁹	2 B / B	Coorte Prospectiva	Identificar um mediador com ligação à sepse para prever a mortalidade em crianças febris	2.052 pacientes / 18,9 meses de idade	- Morte	- < 239,0 Baixo Risco (IEM 0,5%) - 239,0 a 629 Risco Intermediário (IEM 3,9%) - > 629 Alto Risco (IEM 32,8%)	Coorte de Derivação IC 95% - IEMBR: 0,3% (0,0 a 0,7%) - IEMRI: 3,3% (1,7 a 4,8%) - IEMAR: 26,5% (18,5% a 34,6%) Coorte de Validação IC 95% - IEMBR: 0,8% (1,6% a 4,8%) - IERI: 3,3% (2,6% a 7,1%) - IEAR: 38,8% (28,6 a 49,1%)	O sTREM-1 medido na primeira apresentação clínica febril teve alta precisão preditiva para mortalidade intra-hospitalar
Duramaz et al., 2021 ¹⁰	3 B / B	Caso Controle	Investigar o papel do sTREM-1 IL-6 na distinção entre SIRS, sepse e choque séptico em	90 pacientes / mediana de 24,5 meses de idade	- Diferenciar SIRS, Sepse e Choque Séptico	- 0h: 1106 ± 315 - 24h: 1188 ± 305 - 72h: 1195 ± 216	- Controle/c. séptico/sepse / SIRS (p > 0,05) - C. séptico/Sepse (p > 0,05) - C. séptico/SIRS (p > 0,05) - Sepse/SIRS (p > 0,05)	sTREM-1 não é útil para o diagnóstico de infecção e para distinguir entre sepse, choque e SIRS nas primeiras 72h

			unidade de terapia intensiva pediátrica					
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Legenda: NA: Não Avaliado; NE/R: Nível de Evidência e Grau de Recomendação; IEM: Incidência Estimada de Morte; IEMBR: Incidência Estimada de Morte Baixo Risco; IEMRI: Incidência Estimada de Morte Risco Intermediário; IEMAR: Incidência Estimada de Morte Alto Risco; IL-6: Interleucina 6; PCR: Proteína C Reativa; PCT: Procalcitonina; PO: Pós-operatório; POI: Pós-operatório imediato;

Fonte: Cabral et al., (2022)

Conclusão

A heterogeneidade dos estudos leva a diferentes potencialidades de uso do TREM-1 na população pediátrica, especificamente para diagnóstico da SIRS, com boa perspectiva na cirurgia cardíaca através de sua elevação após o ato cirúrgico, todavia não foi possível estabelecer um ponto de corte, mas sim demonstrar a possibilidade da estratificação de risco de mortalidade e verificação do seu aumento, comparado aos valores de base, quando o paciente apresenta SIRS.

Referências

1. Salles MJC, Sprovieri SRS, Bedrikow R, Pereira AC, Cardenuto SL, Azevedo PCR, et al. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica/sepsis – revisão e estudo da terminologia e fisiopatologia. *Rev Assoc Med Bras.* 1999;45(1):86-92 <https://doi.org/10.1590/S0104-42301999000100015>
2. Li J, Yang L, Wang G, Wang Y, Wang C, Shi S. Severe systemic inflammatory response syndrome in patients following Total aortic arch replacement with deep hypothermic circulatory arrest. *J Card Surg.* 2019;14:217. <https://doi.org/10.1186/s13019-019-1027-3>
3. Cabral JVB, da Silveira MMBM, Xavier AT, de Assunção N, Sobral-Filho DC, de Oliveira DC. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as pediatric sepsis biomarker. *Rev Assoc Med Bras.* 2021;67(3):449-453. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20200765>
4. Cabral JVB, Guimarães ALS, Sobral-Filho DC, dos Santos ACO. Mortality due to congenital heart disease in Pernambuco from 1996 to 2016. *Rev Assoc Med Bras.* 2020; 66(7):931-936. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.66.7.931>
5. Galvão TF, Pansani TS. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol e Serv Saude.* 2015;24(2):335–42. Disponível em: http://www.iec.pa.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742015000200017&scielo=S2237-96222015000200335
6. OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE. Levels of evidence [Internet] 2019. Disponível em: <http://www.cebm.net/oxfordcentre-evidence-based-medicine-levels-evidencemarch->

2019/.

7. Da Rocha TS. Marcadores da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica e Sepsis no Pós-operatório de Cirurgia Cardíaca em Crianças. Tese de Doutorado. Porto Alegre, Brasil, 2012. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/77225>

8. Smok B, Domagalski K, Pawlowska M. Diagnostic and Prognostic Value of IL-6 and sTREM-1 in SIRS and Sepsis in Children. *Medi Inflamm.* 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/8201585>.

9. Leligdowicz A, Conroy AL, Hawkes M, Richard-Greenblatt M, Zhong K, Opoka RO, et al. Risk-stratification of febrile African children at risk of sepsis using sTREM-1 as basis for a rapid triage test. *Nat Commun.* 2021;12:6832. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27215-6>.

10. Duramaz BB, Nermin A, Osman YY, Hasan SK, Can YY, Mey TP, et al. Role of soluble triggering receptor expressed in myeloid cells-1 in distinguishing SIRS, sepsis, and septic shock in the pediatric intensive care unit. *Arch Ped.* 2021; 28(7):567-572. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2021.06.001>.

11. Boehne M, Sasse M, Karch A, Dziuba F, Horke A, Kaussen T. et al. Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: Incidence, risk factors, and clinical outcome. *J Card Surg.* 2017; 32:116–125. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocs.12879>.

12. Adly AAM, Eman AI, Andrawes NG, El-Saadany MA. Circulating soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as diagnostic and prognostic marker in neonatal sepsis. *Cytok*, 2014; 65: 184-191. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2013.11.004>.

13. Balanza N, Erice C, Ngai M, Varo R, Kain KC. Bassat Q. Host-Based Prognostic Biomarkers to Improve Risk Stratification and Outcome of Febrile Children in Low- and Middle-Income Countries. *Front Ped.* 2020; 8; 552083. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.55208>.

14. Wright SW, Lovelace-Macon L, Hantrakun V, Rudd KE, Teparrukkul P, Kosamo S, et al. sTREM-1 predicts mortality in hospitalized patients with infection in a tropical, middle-income country. *BMC*

Med. 2020;18(159). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01627-5>.

15. Richard Greenclatt M, Boillat-Blanco N, Zhong K, Mbaracak Z, Samaka J, Mlaganile T. et al. Prognostic Accuracy of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells (sTREM-1)-based Algorithms in Febrile Adults Presenting to Tanzanian Outpatient Clinics. *Mark Life-thre Infec*. 2019;70(7):1304–1312. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz419>.

16. Qin Q, Liang L, Xia Y. Diagnostic and prognostic predictive values of circulating sTREM-1 in sepsis: A meta-analysis. *Infec Gen Evol*. 2021; 96. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.105074>.

17. Oku R, Oda S, Nakada T, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y. et al., Differential pattern of cell-surface and soluble TREM-1 between sepsis and SIRS. *Cytok*. 2013;61(1):112–117. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2012.09.003>.

18. Li Z, Wang H, Liu J, Chen B, Li G. Serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and procalcitonin can reflect sepsis. *Med Inflam*, 2014; p. 641039, Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2014/641039>.

19. Su L, Feng L, Song Q, Kang H, Zhang X, Liang Z. et al. Diagnostic value of dynamics serum sCD163, sTREM-1, PCT, and CRP in differentiating sepsis, severity assessment, and prognostic prediction. *Med Inflam*. 2013; p.969875. Disponível em: <http://doi.org/10.1155/2013/969875>.

APÊNDICE C – PROTOCOLO DE PESQUISA PUBLICADO NA PROSPERO

NIHR | National Institute
for Health Research

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Myeloid cell expressed trigger receptor-1 (trem-1) as a biomarker of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in children undergoing cardiac surgery

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Citation

Joao Victor Batista Cabral, Dinaldo Cavalcanti de Oliveira, Maria Mariana Barros Melo da Silveira. Myeloid cell expressed trigger receptor-1 (trem-1) as a biomarker of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in children undergoing cardiac surgery. PROSPERO 2022 CRD42022381838 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?ID=CRD42022381838

Review question

Can myeloid cell-expressed trigger receptor-1 be used as a SIRS biomarker in pediatric patients?

Searches

Can myeloid cell-expressed trigger receptor-1 be used as a SIRS biomarker in pediatric patients?

Types of study to be included

Clinical and/or observational studies

Condition or domain being studied

The term Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) is well established to describe the inflammatory response triggered by any infectious or non-infectious aggression. SIRS results from the exacerbated stimulation of pro-inflammatory mediators and is characterized by immunohematological changes, resulting in complications and, frequently, an increase in death rates.

Participants/population

Population consisting of pediatric patients with suspected/diagnosed SIRS and undergoing cardiac surgery

Intervention(s), exposure(s)

Compare the validity of TREM-1 with other markers for diagnosing SIRS

Comparator(s)/control

Other SIRS markers

TREM-1 will be presented as a diagnostic and prognostic biomarker of SIRS, with good sensitivity and specificity in the pediatric population

Additional outcome(s)

Not applicable

Data extraction (selection and coding)

The search for studies was guided by the research question and by the combination of descriptors in the databases, aiming to locate the term in the title, abstract and keywords. There were no restrictions regarding period or language, in addition to the use of gray literature, provided they were clinical and/or observational studies, according to the PICOS strategy. The descriptors were combined twice in each base and, when necessary, a triple combination was chosen. The selection of studies was carried out by two researchers, independently, based on the eligibility criteria. Firstly, the titles and abstracts of the studies were read, and each researcher recorded whether or not they agreed with the evaluated study. The discordant cases were discussed and submitted to the evaluation of a third researcher with greater experience in the subject. Secondly, the selected articles were read in full in order to seek an answer to the review question. Figure 1 describes the flow of identification, selection, eligibility and inclusion of studies.

Risk of bias (quality) assessment

The critical evaluation of the quality of the data of the studies was performed using the Oxford Center Evidence Based Medicine method, as well as the evaluation of the methodological quality of the studies according to the GRADE recommendations.

Strategy for data synthesis

The data extracted from the articles were of a bibliometric and technical nature, based on a self-prepared form, containing: study and year of publication; Oxford level of evidence; kind of study; objective; sample size and participants (age); outcomes, Cutoff, OR 95% CI and/or p-value and conclusions. Data were extracted by two researchers independently, using an electronic form created using Microsoft Excel®, and data compatibility was evaluated by a third researcher, in order to assess data consistency and cleanliness.

Analysis of subgroups or subsets

The synthesis of data from this study was guided by PRISMA, which establishes a checklist of 27 items that cover the structure of the article, following the IMRD structural logic – Introduction, Methods, Results and Discussion. Aggregated data from participating articles were used and a descriptive synthesis was performed. Evaluations were carried out to verify whether there was an association between TREM-1, SIRS diagnosis, complications and deaths in children undergoing surgical procedures.

Contact details for further information

Joao Victor Batista Cabral

jvbcabral@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

<https://www.ufpe.br/ppgit>

Review team members and their organisational affiliations

Professor Joao Victor Batista Cabral. Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Dinaldo Cavalcanti de Oliveira. Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Maria Mariana Barros Melo da Silveira. Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Type and method of review

Cost effectiveness, Diagnostic, Prognostic, Systematic review

Anticipated or actual start date

01 October 2022

Anticipated completion date

10 January 2023

Funding sources/sponsors

No sources/sponsors

Grant number(s)

State the funder, grant or award number and the date of award

No sponsors/funders

Conflicts of interest

Language

English, Portuguese-Brazil

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

MeSH headings have not been applied to this record

Date of registration in PROSPERO

16 December 2022

Date of first submission

05 December 2022

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

16 December 2022

16 December 2022

APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos V.Sa. a participar como voluntário(a) da pesquisa **“RECEPTOR EXPRESSO DESENCADEANTE EM CÉLULAS MIELOIDES TIPO 1 (TREM-1) COMO BIOMARCADOR DA SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SRIS) E SEPSE EM PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA PEDIÁTRICA”**, sob responsabilidade do pesquisador Dinaldo Cavalcanti de Oliveira, que tem por objetivo Determinar a utilidade diagnóstica do receptor desencadeador expresso em células mielóides-1 (TREM-1) na Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica e Sepsis na Cirurgia Cardíaca Pediátrica. De modo mais simples, o objetivo deste estudo é determinar se um novo teste / exame pode ser utilizado para diagnosticar duas complicações que podem acontecer na cirurgia cardíaca.

Para a realização deste trabalho serão utilizados os seguintes métodos:

- Será retirada uma amostra de 2,0mL de sangue, por profissionais habilitados, durante o atendimento no pré-operatório, no pós-operatório imediato e caso haja o diagnóstico de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica e Sepsis, após este evento, totalizando um máximo de 6,0mL de sangue em sua totalidade. Ressalta-se que para isso, será oportunizada a coleta dos exames de rotina, comuns no processo cirúrgico, ou seja, não será realizada uma nova punção, mas sim, coletaremos junto aos demais exames que já seriam coletados e são essenciais para a cirurgia.
- Um questionário será aplicado ao paciente com perguntas relacionadas ao seu perfil socioeconômico (idade, sexo, renda, moradia, por exemplo), estado geral de saúde e tratamento (o que usa de medicamentos, se tem alguma comorbidade, se já fez outra cirurgia).

Quanto aos **riscos e desconfortos**, o procedimento para coletar o material da pesquisa é a retirada de sangue através de punção venosa, por profissionais habilitados especialmente em pediatria, ou seja, tem habilidade na coleta de sangue em crianças. Entretanto, um risco de maior gravidade para o paciente seria a não coleta por dificuldade em puncionar a sua veia e esse fato pode representar um risco mínimo de ocasionar uma pequena mancha roxa no local da punção.

Os **benefícios** esperados com o resultado desta pesquisa são:

- Fornecer subsídios para o desenho de estratégias terapêuticas empregando as moléculas estudadas, assim poderíamos tratar melhor os pacientes com Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica e Sepsis com o uso desse novo exame / teste;
- Fornecer subsídios para estabelecer o melhor manejo clínico dos pacientes com Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica e Sepsis;

O (a) senhor (a) terá os seguintes **direitos**: a garantia de esclarecimento e resposta a qualquer pergunta; a liberdade de abandonar a pesquisa a qualquer momento sem prejuízo para si **ou para seu tratamento**; a garantia de privacidade à sua identidade e do sigilo de suas informações e de que caso haja algum dano a sua pessoa, os prejuízos serão assumidos pelos pesquisadores ou pela instituição responsável, inclusive acompanhamento médico e hospitalar. Para garantir que seus direitos sejam resguardados, o presente documento constará em duas vias: uma para o voluntário (o (a) senhor (a)) e outra para o pesquisador.

Nos casos de **dúvidas e esclarecimentos** procurar os pesquisadores através do endereço, celular ou e-mail:

Dinaldo Cavalcanti de Oliveira - Rua dos Palmares, 262, Santo Amaro, Recife-PE (81) 98679-3821/
E-mail: dinaldooliveira5@gmail.com

João Victor Batista Cabral – Cel: (81) 99892-5309 / E-mail: jvbcabral@mail.com

Mariana Barros Melo – Cel: (81) 99461-3705/ E-mail: marianabms@gmail.com

Eu, _____, responsável legal pelo paciente _____, após ter recebido todos os esclarecimentos e ciente dos meus direitos, concordo em participar desta pesquisa, bem como autorizo a divulgação e a publicação de toda informação por mim transmitida em publicações e eventos de caráter científico.

Recife, ____/____/____

Assinatura do Participante/Responsável

Assinatura do Pesquisador

Testemunha

APÊNDICE E – TERMO DE ASSENTAMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

Você está sendo convidado a participar da pesquisa **“RECEPTOR EXPRESSO DESENCADEANTE EM CÉLULAS MIELOIDES TIPO 1 (TREM-1) COMO BIOMARCADOR DA SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SRIS) E SEPSE EM PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA PEDIÁTRICA”**, coordenada pelo Dinaldo Cavalcanti de Oliveira - Rua dos Palmares, 262, Santo Amaro, Recife-PE (81) 98679-3821/ E-mail: dinaldooliveira5@gmail.com. Seus pais ou responsáveis permitiram que você participe.

Nesta pesquisa pretendemos determinar a utilidade diagnóstica do receptor desencadeador expresso em células mielóides-1 (TREM-1) na Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica e Sepsis na Cirurgia Cardíaca Pediátrica. De modo mais simples, o objetivo deste estudo é determinar se um novo teste / exame pode ser utilizado para diagnosticar duas complicações que podem acontecer na cirurgia cardíaca.

Você só precisa participar da pesquisa se quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir. As crianças que irão participar desta pesquisa têm de zero a 14 anos de idade.

A pesquisa será feita no Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco – Procape. Para isso, será usado no máximo 6,0mL de sangue, colhido junto com os outros exames que são necessários para a cirurgia em uma única punção. Este procedimento é considerado seguro, mas é possível ocorrer dificuldade em puncionar a sua veia e esse fato pode representar um risco mínimo de ocasionar uma pequena mancha roxa no local da punção. Caso aconteça algo errado, você pode nos procurar pelos telefones que tem no começo do texto. Mas há coisas boas que podem acontecer como: as moléculas que serão estudadas usando seu sangue poderão ajudar a tratar melhor outras crianças com problemas cardíacos e com Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica e Sepsis com o uso desse novo exame / teste;

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, em revistas científicas, mas sem identificar as crianças/adolescentes que participaram.

=====

CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Eu _____ aceito participar da pesquisa **“RECEPTOR EXPRESSO DESENCADEANTE EM CÉLULAS MIELOIDES TIPO 1 (TREM-1) COMO BIOMARCADOR DA SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SRIS) E SEPSE EM PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA PEDIÁTRICA”**

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer.

Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar com raiva de mim.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi uma cópia deste termo de assentimento, li e concordo em participar da pesquisa.

Recife, ____ de _____ de _____.

Assinatura do menor

Assinatura do pesquisador

APÊNDICE F – FORMULÁRIO DE COLETA DA PESQUISA

DATA DA COLETA	CÓDIGO DO PRONTUÁRIO	NOME DO PESQUISADOR	PERÍODO DE INTERNAÇÃO DO PACIENTE NA UTI - EM DIAS	PERÍODO TOTAL DE INTERNAÇÃO DO PACIENTE - EM DIAS
TIPO DE CIRURGIA	1	Eletiva		
	2	Urgência		
PREMATURIDADE	1	Sim		
	2	Não		
CIANOSE	0	Ausente		
	1	Sim		
	2	Não		
ECO-SALVO	1	Sim		
	2	Não		
CULTURA + PRÉ-OP	1	Sim		
	2	Não		
CULTURA + PÓS-OP	1	Sim		
	2	Não		
HEMOCOMPONENTES INTRAOPERATÓRIOS	1	Sim		
	2	Não		
SRIS	1	Sim		
	2	Não		
SEPSE	1	Sim		
	2	Não		
COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS	0	Ausente		
	1	Parada Circulatória		
	2	Arritmias		
	3	Imulação cardíaca artificial com marcapasso temporário		
	4	Necessidade de drogas vasoativas		
	5	Aumento das drogas vasoativas		
TEMPO DE CEC	0	Ausente		
	1	<60min		
	2	60min a 120min		
	3	>120min		
TEMPO DE VM	0	Ausente		
	1	<24h		
	2	24 a 48h		
	3	>48h a 72h		
	4	>72h a 96h		

	5	>96h a 120h
	6	>120h a 144h
	7	>144h a 168h
	8	>168h
LETALIDADE	0	Não
	1	Sim
IDADE	0	Ausente
	1	0 a 28 dias
	2	> 28 dias a 6meses
	3	> 6 meses a 1 ano
	4	> 1 anos a 6 anos
	5	> 6 anos a 14 anos
IDADE	0	Ausente
	1	0 a 28 dias
	2	> 28 dias a 6meses
	3	> 6 meses a 1 ano
	4	> 1 anos a 6 anos
	5	> 6 anos a 14 anos
SEXO	0	Ausente
	1	Feminino
	2	Masculino
	3	Não Definido
RAÇA/COR	0	Ausente
	1	Branca
	2	Preta
	3	Amarela
	4	Parda
MUNICÍPIO / ESTADO DE RESIDÊNCIA		
PESO EM GRAMAS		
ESTATURA EM CM		
TIPO DE CARDIOPATIA		
ANTIBIÓTICOS EM USO NO PRE-OPERATÓRIO		
BH INTRAOP		
HT PRÉ-OP		
HB PRÉ-OP		
PLQT PRÉ-OP		
INR PRÉ-OP		
TP PRÉ-OP		
TTPA PRÉ-OP		
LEUCO PRÉ-OP		
PCR PRÉ-OP		
ALBUMINA PRÉ-OP		
GLICEMIA PRÉ-OP		
LACTATO PRÉ-OP		
URÉIA PRÉ-OP		

CREATININA PRÉ-OP	
HEMÁCIAS 1DPO	
HB 1DPO	
PLAQUETAS 1DPO	
INR 1DPO	
TP 1DPO	
TTPA 1DPO	
LEUCO 1DPO	
PCR 1DPO	
ALBUMINA 1DPO	
GLICEMIA 1DPO	
LACTATO 1DPO	
URÉIA 1DPO	
CREATININA 1DPO	
VALOR DE RACHS-1	
VALOR DE PRISM-II	
VALOR DE TISS-28	
VALOR DE TREM-1 PRÉ-OP	
VALOR DE TREM-1 PÓS-OP	

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO – PLATAFORMA BRASIL

COMPLEXO HOSPITALAR
HUOC/PROCAPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RECEPTOR EXPRESSO DESENCADEANTE EM CÉLULAS MIELOIDES TIPO 1 (TREM-1) COMO BIOMARCADOR DA SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SRIS) E SEPSE EM PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA

Pesquisador: Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 43277121.1.0000.5192

Instituição Proponente: PRONTO S.CARDIOLOGICO DE PE.PROF.LUIZ TAVARES-PROCAPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.734.401

Apresentação do Projeto:

: As malformações cardíacas congênitas constituem um amplo espectro clínico, compreendendo desde defeitos que evoluem de forma assintomática, até aqueles que determinam sintomas importantes e alta taxa de mortalidade. O receptor expresso desencadeante em células mieloides tipo 1 (TREM-1) é induzido em processos inflamatórios e infecciosos, apresentando aumento de sua concentração na forma solúvel em fluidos corporais durante a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) e a sepse. Deste modo, este marcador poderia ser uma ferramenta útil para previsão e evolução tanto de SRIS estéreis como de sepse. Objetivo: Determinar a utilidade diagnóstica do receptor desencadeador expresso em células mielóides-1 (TREM-1) na SRIS e Sepse na Cirurgia Cardíaca Pediátrica. Trata-se de um estudo transversal com comparação de grupos (pacientes com e sem SRIS e Sepse), com crianças portadoras de cardiopatias congênitas submetidas à correção cirúrgica. O estudo será desenvolvido entre fevereiro 2021 e fevereiro de 2023. A coleta de dados será desenvolvida no Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), situado na cidade do Recife-PE, considerado centro de referência norte-nordeste para o atendimento de pacientes com doenças cardiovasculares, assistindo à população das regiões supracitadas por meio do Sistema Único de Saúde (SUS).

Endereço: Rua Arnóbio Marques, 310

Bairro: Santo Amaro

CEP: 50.100-130

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3184-1271

Fax: (81)3184-1271

E-mail: cep_huoc.procape@upe.br

COMPLEXO HOSPITALAR HUOC/PROCAPE



Continuação do Parecer: 4.734.401

A população do estudo será constituída por todos os pacientes entre 0 (zero) a 14 anos de idade, com diagnóstico de cardiopatia congênita cianótica e acianótica e que foram submetidos a correções cirúrgicas no PROCAPE no período entre Fevereiro de 2021 a Fevereiro de 2023 e admitidos na Unidade de Recuperação Cardiorádica Pediátrica (URCTPED) do referido serviço. O serviço realiza um média de três cirurgias por semana, totalizando ao ano 144 cirurgias. Assim, estima-se que a população do estudo seja de aproximadamente 288 pacientes.

Critério de Inclusão:

Pacientes de 0 (dia) a 14 anos de idade, de ambos os sexos, com diagnóstico de cardiopatia congênita para correção cirúrgica parcial ou total realizada no período de referência e que permaneceram internos no PROCAPE e que aceitem participar do estudo através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) pelos participantes e responsáveis legais.

Critério de Exclusão:

Serão excluídas crianças portadoras de síndromes genéticas, com diagnóstico infeccioso à admissão ou que já foram submetidas a cirurgias paliativas ou de correção total que se encontram internadas no serviço e aqueles, cujos responsáveis, não concordarem em participar do estudo.

Determinar a utilidade diagnóstica do receptor desencadeador expresso em células mielóides-1 (TREM-1) na SRIS e Sepsis na Cirurgia Cardíaca Pediátrica.

Objetivo Secundário:

- Investigar o valor diagnóstico e valor prognóstico dos níveis plasmáticos de TREM-1 em pacientes pós-operatórios de cirurgia cardíaca pediátrica com SRIS e/ou sepse;- Relacionar o histórico cirúrgico e de internamento com a ocorrência de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) e/ou sepse;- Avaliar a gravidade da cardiopatia por meio da escala Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) e comparar com os valores plasmáticos de TREM-1;- Determinar a gravidade clínica por meio da escala Pediatric Risk of Mortality II (PRISM II) e comparar com os

Endereço: Rua Arnóbio Marques, 310
Bairro: Santo Amaro **CEP:** 50.100-130
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)3184-1271 **Fax:** (81)3184-1271 **E-mail:** cep_huoc.procape@upe.br

COMPLEXO HOSPITALAR HUOC/PROCAPE



Continuação do Parecer: 4.734.401

valores plasmáticos de TREM-1.- Determinar o tempo de CEC e comparar com os valores plasmáticos de TREM-1.- Comparar com os valores plasmáticos de TREM-1 com complicações cirúrgicas; tempo de ventilação mecânica (VM); tempo de internamento em UTI; tempo de internação total e mortalidade

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Quanto aos riscos e desconfortos, o procedimento para coletar o material da pesquisa é a retirada de sangue através de punção venosa, por profissionais habilitados. Entretanto, um risco de maior gravidade para o paciente seria a não coleta por dificuldade em puncionar a sua veia e esse fato pode representar um risco mínimo de ocasionar uma pequena mancha roxa no local da punção.

Benefícios:

O uso de biomarcadores poderá otimizar a identificação precoce da resposta inflamatória e sepse após intervenções cirúrgicas em crianças e assim constituir em ferramenta útil na prevenção de complicações dessa repercussão; • Fornecer subsídios para o desenho de estratégias terapêuticas empregando as moléculas estudadas; • Fornecer subsídios para estabelecer o melhor manejo clínico dos pacientes com SRIS e Sepsis;

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Da forma apresentada o projeto encontra-se em conformidade com as Resoluções vigentes (Resolução 466/12, Norma Operacional 001/13 CNS-MS).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados atendendo o protocolo de pesquisa, em conformidade com as Resoluções vigentes (Resolução 466/12, Norma Operacional 001/13 CNS-MS).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o CEP-HUOC/PROCAPE, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS/MS, manifesta-se pela aprovação do projeto, pois o mesmo não apresenta óbice ético, devendo o pesquisador enviar para plataforma Brasil, relatório parcial caso durante a pesquisa, demonstrando fatos relevantes e resultados parciais de seu desenvolvimento e um relatório final após o encerramento da

Endereço: Rua Arnóbio Marques, 310

Bairro: Santo Amaro

CEP: 50.100-130

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3184-1271

Fax: (81)3184-1271

E-mail: cep_huoc.procape@upe.br

COMPLEXO HOSPITALAR HUOC/PROCAPE



Continuação do Parecer: 4.734.401

pesquisa, totalizando seus resultados .

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-HUOC/PROCAPE, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS/MS, manifesta-se pela aprovação do projeto, pois o mesmo não apresenta óbice ético, devendo o pesquisador enviar para plataforma Brasil , relatório parcial caso durante a pesquisa, demonstrando fatos relevantes e resultados parciais de seu desenvolvimento e um relatório final após o encerramento da pesquisa, totalizando seus resultados .

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1691031.pdf	18/05/2021 20:27:33		Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA.pdf	18/05/2021 20:27:03	Dinaldo Cavalcanti de Oliveira	Aceito
Outros	AUTORIZACAO_SETOR.pdf	18/05/2021 20:26:24	Dinaldo Cavalcanti de Oliveira	Aceito
Outros	ANUENCIA.pdf	18/05/2021 20:26:06	Dinaldo Cavalcanti de Oliveira	Aceito
Outros	TALE.docx	18/05/2021 20:24:02	Dinaldo Cavalcanti de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_FINAL.docx	18/05/2021 20:23:45	Dinaldo Cavalcanti de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	18/05/2021 20:23:22	Dinaldo Cavalcanti de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	FR.pdf	18/05/2021 20:22:28	Dinaldo Cavalcanti de Oliveira	Aceito
Outros	AUTORIZACAO_SERVICO.pdf	15/02/2021 14:47:39	Dinaldo Cavalcanti de Oliveira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CONFIDENCIALIDADE.pdf	15/02/2021 14:45:18	Dinaldo Cavalcanti de Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Rua Arnóbio Marques, 310
 Bairro: Santo Amaro CEP: 50.100-130
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)3184-1271 Fax: (81)3184-1271 E-mail: cep_huoc.procape@upe.br

COMPLEXO HOSPITALAR
HUOC/PROCAPE



Continuação do Parecer: 4.734.401

Não

RECIFE, 26 de Maio de 2021

Assinado por:
Magaly Bushatsky
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Arnóbio Marques, 310
Bairro: Santo Amaro **CEP:** 50.100-130
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)3184-1271 **Fax:** (81)3184-1271 **E-mail:** cep_huoc.procape@upe.br