CLÁUDIO FLAUZINO DE OLIVEIRA

**Impacto do tratamento precoce guiado por
metas sobre a morbidade e mortalidade
da sepse grave e do choque séptico em crianças**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Juan Troster

**SÃO PAULO
2008**

DEDICATÓRIA

Aos meus avós, Rubão e Julieta, pelo maravilhoso exemplo de vida.

Aos meus pais, Nelson e Cidinha, por todo esforço e dedicação na formação dos filhos e pelo amor com que construíram nossa família.

À minha esposa Débora, doce companheira de momentos maravilhosos e fonte inesgotável de inspiração.

Para meus filhos Diogo e Otávio

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Eduardo Juan Troster, pelo incentivo, estímulo e orientação. Um amigo em todas as horas e uma grande inspiração. Mais que orientador, um exemplo de pessoa e raríssimo executor da tríade ensino, assistência e pesquisa.

Ao Prof. Dr. Flávio Adolfo Costa Vaz, pelo estímulo em todos os momentos e pela amizade desde o terceiro ano da Faculdade de Medicina da USP.

À Profa. Dra. Thelma Sueley Okay, por todo o apoio científico, pela incrível visão acadêmica, pelo auxílio na mudança de programa e pelos múltiplos puxões de orelha que mereci receber durante o decorrer desta pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Cláudio Leone, por sua qualificada orientação na análise estatística.

Ao Dr. Crésio Romeu Pereira, pelo auxílio na elaboração do protocolo do estudo.

Ao Dr. Joseph A. Carcillo e ao Dr. Emanuel P. Rivers, pela valiosa contribuição na análise dos resultados e na redação do artigo publicado no Intensive Care Medicine.

Aos médicos assistentes das UTIs do ICr e HU: Dr. Hélio Kimura, Dr. Daniel Katayama, Dr. Artur F. Delgado, Dr. W. Jorge Kalil Filho, Dra. Lucília Santana Faria, Dra. Paula Perez Domingues, Dra. Denise Varella Katz, Dra. Maria Thereza de Cordes Cabêdo, Dra. Marta Pessoa Cardoso, Dr. Jaques Sztajnbok, Dr. Sérgio Sztajnbok, Dr. Clécio Pereira Barbieri, Dra. Flávia F. Panico, Dra. Flávia A. Krepel Foronda, Dr. Albert Bousso, Dr. José Eduardo Fernandes, Dra. Iracema Fernandes, Dra. Andréa Cordeiro Ventura, Dr. Shieh Huei Shin, Dra. Patrícia Góes, Dra. Daniela Carla de Souza, Dra. Eliane Barreira, por meu aprendizado em terapia intensiva, pela colaboração durante os anos de preceptoria e pela valiosa contribuição na condução do estudo.

Aos Drs. Artur, Jaques, Albert, José Carlos e Andréa pela grande estímulo à produção científica.

Ao Dr. João Fernando e ao Dr. Flávio Sá, preceptores que me antecederam na UTI, pela amizade e por terem sido dos poucos que acreditaram na possibilidade da coexistência de preceptoria e pós-graduação senso estrito.

Aos R2 e R3, pela colaboração na obtenção dos dados e exames, e especialmente a Débora Scordamaglia Flauzino de Oliveira, Graziela de Araújo Costa, Adriana Gottschald e Juliana Del Grossi Moura pelo registro dos dados e condução do estudo com todo o rigor necessário.

Às equipes de enfermagem das unidades de emergência, enfermarias e unidades de terapia intensiva pediátrica do ICr e do HU, pelo inestimável auxílio e pela compreensão durante todo o estudo.

Aos médicos assistentes, preceptores e residentes dos departamentos de emergência e enfermarias do ICr e HU, pela colaboração imprescindível na inclusão de pacientes e na condução inicial dos casos.

À Milene Ribeiro Rocha e Nivaldo Lira Rocha, por todo apoio, amizade e bom humor.

À bibliotecária Mariza Umetsu, pelo auxílio com a bibliografia.

Às secretárias Adriana Trindade Bezerra, Denise Terezinha Costa e Solange Ribollo Bastieri Seródio, por todo o apoio e paciência.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro dado a esta pesquisa (processo nº 04/07949-7).

À Edwards Lifesciences, pela disponibilização dos monitores utilizados durante o período do estudo.

Aos meus colegas da panela 9: Rodrigo (Digão), Otávio, Fábio (Pêlo), Rubens, Kawai, Antonio Eduardo (Dudu), Pedro Ming, Marcos (Casca), Caio, Ranieri, Thiago (Ursão), Renzo, Ronald (Coxa) e Luis Emílio, pela infinita amizade e pelo espírito iniciado nos primórdios da Faculdade de Medicina.

Aos meus irmãos, pela amizade de sempre, e aos meus primos e tios, pela convivência em família e o futebol nos finais de semana.

Aos pais e às crianças que compuseram esta casuística.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	
Lista de quadros	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Summary	

1 INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Cenário	02
1.2 Epidemiologia	03
1.3 Definições	05
1.4 Tratamento - Fluxograma e Evidências	12
1.5 Disfunção Cardíaca	19
1.6 Saturação Venosa Central de Oxigênio e Terapia Guiada por Metas ..	23
2 OBJETIVOS.....	28
2.1 Objetivo Geral.....	29
2.2 Objetivos Específicos.....	29
3 MÉTODOS	31
3.1 Aprovação do Estudo.....	32
3.2 População Estudada.....	32
3.3 Randomização	33
3.4 Intervenção	34
3.5 Variáveis	38
3.6 Análise Estatística.....	39
3.7 Apoio.....	40
4 RESULTADOS	41
5 DISCUSSÃO	53
5.1 Limitações do Estudo.....	74
6 CONCLUSÕES.....	77
7 ANEXOS.....	79
8 REFERÊNCIAS	98

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCM	- “American College of Critical Care Medicine”
ATP	- Adenosina trifosfato
CA	- Califórnia
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
DO ₂	- Oferta de oxigênio
DP	- Desvio padrão
DVA	- Droga vasoativa
ECMO	- “Extracorporeal membrane oxygenation”
FAPESP	- Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FiO ₂	- Fração inspirada de oxigênio
Hb	- Hemoglobina
HR	- “Hazard ratio”
HU-USP	- Hospital Universitário da Universidade de São Paulo
IC	- Índice cardíaco
ICr-FMUSP	- Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
INR	- “International normalized ratio”
MODS	- “Multiple organ dysfunction syndrome”
O ₂	- Oxigênio
OR	- “Odds ratios”
PALS	- “Pediatric Advanced Life Support”
PAM	- Pressão arterial média
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PDE	- Fosfodiesterase
PELOD	- “PEdiatric Logistic Organ Dysfunction”
PIM	- “Pediatric index of mortality”
PRISM	- “Pediatric risk of mortality”
PVC	- Pressão venosa central
PvO ₂	- Pressão parcial de oxigênio no sangue venoso

ScvO ₂	- Saturação venosa central de oxigênio
SIRS	- Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SvO ₂	- Saturação venosa mista de oxigênio
TEC	- Tempo de enchimento capilar
TTPA	- Tempo de tromboplastina parcial ativado
TVP	- Trombose venosa profunda
UNICEF	- “United Nations Children’s Fund”
UTI	- Unidade de terapia intensiva
UTIP	- Unidade de terapia intensiva pediátrica
VCS	- Veia cava superior
VM	- Ventilação mecânica
VO ₂	- Demanda de oxigênio

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Taxas de mortalidade.....	04
Quadro 2 - Definições de 1992.....	08
Quadro 3 - Adaptação para faixa etária pediátrica	09
Quadro 4 - Definições de 2001.....	10
Quadro 5 - Definições de 2002.....	11
Quadro 6 - Níveis de evidência	14
Quadro 7 - Recomendações de tratamento	15
Quadro 8 - Mecanismos fisiopatológicos da disfunção cardíaca.....	20
Quadro 9 - Fatores que influenciam ScvO ₂ e SvO ₂	24

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Definição de sepse.....	07
Figura 2 -	Fluxograma de tratamento ACCM/PALS.....	13
Figura 3 -	Protocolos de tratamento	36
Figura 4 -	Distribuição da população estudada	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características basais	43
Tabela 2 - Mortalidade	44
Tabela 3 - Disfunções de órgãos.....	45
Tabela 4 - Tratamentos utilizados	47
Tabela 5 - Terapias de suporte	48
Tabela 6 - Exames e sinais vitais	49

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Análise de Kaplan-Meier - Controle X Intervenção	50
Gráfico 2 - Análise de Kaplan-Meier - $ScvO_2 < 70\%$ x $ScvO_2 \geq 70\%$	51
Gráfico 3 - Análise de Kaplan-Meier - $ScvO_2 \geq 70\%$, Controle X Intervenção	51
Gráfico 4 - Análise de Kaplan-Meier - $ScvO_2 < 70\%$, Controle X Intervenção	52

RESUMO

Oliveira CF. *Impacto do tratamento precoce guiado por metas sobre a morbidade e mortalidade da sepse grave e do choque séptico em crianças* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 112p.

Introdução: O fluxograma de tratamento ACCM/PALS objetiva a reversão precoce do choque séptico pediátrico utilizando medidas convencionais. Na evolução destas recomendações, foram adicionadas medidas indiretas do equilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio utilizando saturação venosa central de oxigênio ($ScvO_2 \geq 70\%$), dentro de uma abordagem direcionada a metas. Entretanto, enquanto que estas recomendações adicionadas baseiam-se em evidências de estudos em adultos, a extrapolação para o paciente pediátrico permanece sem validação. **Objetivo:** O objetivo deste estudo é comparar o fluxograma ACCM/PALS com ou sem terapia guiada pela $ScvO_2$ sobre a morbidade e a mortalidade de crianças com sepse grave e choque séptico. **MÉTODOS:** Crianças e adolescentes com sepse grave ou choque séptico refratário a volume foram randomizados para receber o tratamento ACCM/PALS com ou sem ressuscitação guiada pela $ScvO_2$. Mortalidade em vinte e oito dias foi o desfecho primário. **Resultados:** Dos 102 paciente incluídos, 51 receberam tratamento ACCM/PALS guiado pela $ScvO_2$ e 51 receberam tratamento ACCM/PALS sem orientação pela $ScvO_2$. Tratamento guiado pela $ScvO_2$ resultou em menor mortalidade (11,8% vs. 39,2%, $p = 0,002$), e menor incidência de disfunções orgânicas ($p = 0,03$). O tratamento guiado pela $ScvO_2$ resultou em mais cristalóide (28 [20-40] vs. 5 [0-20] mL/kg, $p < 0,0001$), transfusões de hemáceas (45,1% vs. 15,7%, $p = 0,002$) e suporte inotrópico (29,4% vs. 7,8%, $p = 0,01$) nas primeiras seis horas. **Conclusões:** Este estudo reforça o fluxograma ACCM/PALS. Tratamento guiado pela $ScvO_2 \geq 70\%$ possui impacto significativo e aditivo sobre o prognóstico de crianças e adolescentes com choque séptico.

Descritores: Crianças. Sepse. Ressuscitação; Consumo de oxigênio. Choque séptico. Débito cardíaco.

SUMMARY

Oliveira CF. *Impact of early goal-directed therapy on morbidity and mortality of children with severe sepsis and septic shock* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 112p.

Introduction: ACCM/PALS guidelines address early correction of pediatric septic shock using conventional measures. In the evolution of these recommendations indirect measures of the balance between systemic oxygen delivery and demands using central venous or superior vena cava oxygen saturation ($ScvO_2 \geq 70\%$) in a goal directed approach have been added. However, while these additional goal-directed endpoints are based on evidenced based adult studies, the extrapolation to the pediatric patient remains unvalidated. **Objective:** The purpose of this study is to compare ACCM/PALS guidelines performed with and without $ScvO_2$ goal-directed therapy on the morbidity and mortality rate of children with severe sepsis and septic shock. **Methods:** Children and adolescents with severe sepsis or fluid-refractory septic shock were randomly assigned to ACCM/PALS with, or without $ScvO_2$ goal directed resuscitation. Twenty-eight day mortality was the primary endpoint. **Results:** Of the 102 enrolled patients, 51 received ACCM/PALS with $ScvO_2$ goal directed therapy and 51 received ACCM/PALS without $ScvO_2$ goal directed therapy. $ScvO_2$ goal directed therapy resulted in less mortality (28-day 11.8 vs. 39.2 percent, $p = 0.002$), and fewer new organ dysfunctions ($p = 0.03$). $ScvO_2$ goal directed therapy resulted in more crystalloid (28 [20-40] vs. 5 [0-20] mL/kg, $p < 0.0001$), blood transfusion (45.1 vs. 15.7 percent, $p = 0.002$) and inotropic support (29.4 vs. 7.8 percent, $p = 0.01$) in the first 6 hours. **Conclusions:** This study supports the current ACCM/PALS guidelines. Goal directed therapy using the endpoint of a $ScvO_2 \geq 70\%$ provides significant and additive impact on the outcome of children and adolescents with septic shock.

Descriptors: Children. Sepsis. Resuscitation. Oxygen consumption. Septic shock. Cardiac output.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Cenário

A meta número 4 do projeto “Millennium Development Goals” da UNICEF é: Redução da Mortalidade Infantil¹

No mundo todo, cerca de 29.000 crianças abaixo de cinco anos de idade morrem diariamente (21 a cada minuto), principalmente por causas evitáveis. Mais de 70% das quase 11 milhões de mortes anuais de crianças são atribuídas a seis causas: diarreia, malária, infecção neonatal, pneumonia, parto prematuro, ou falta oxigênio ao nascimento¹. As causas infecciosas, grande maioria, têm como evento final o desenvolvimento de sepse grave e choque séptico.

Embora o prognóstico esteja melhorando, o impacto da sepse em recém nascidos e crianças é crescente em todo o mundo². Mesmo em países desenvolvidos, mais crianças morrem em associação com sepse do que morrem por câncer, e o gasto anual em saúde dos pacientes nesta condição, nos Estados Unidos, no ano de 2001, atingiu quatro bilhões de dólares³.

No Brasil, em 2005, 70% das quase 85.000 mortes de crianças e adolescentes abaixo de 19 anos de idade foram atribuídas a causas que podem culminar com sepse grave ou choque séptico, como doenças infecciosas e parasitárias, doenças respiratórias, neoplasias e afecções do período neonatal⁴.

Cerca de metade das crianças com sepse grave apresenta doença crônica de base. Doenças neurológicas e cardiovasculares são as mais freqüentes entre os lactentes, enquanto que neoplasias e imunodeficiências são mais comuns nas outras faixas etárias pediátricas³.

Avanços clínicos e tecnológicos alteraram a etiologia e epidemiologia da sepse grave. No início da década de 1990, os principais agentes relacionados ao choque séptico em criança eram *Haemophilus influenzae B*, *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*⁵. No final da mesma década, a incidência de *Haemophilus influenzae B* praticamente reduziu-se a zero, assim como reduziram-se os casos de *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus*, enquanto que aumentaram significativamente os casos de sepse grave e choque séptico causados por *Staphylococcus*, fungos e gram negativos intra-hospitalares^{3,6,7}. A explicação desta mudança etiológica é multifatorial e inclui razões como aumento da cobertura vacinal e aumento de pacientes com doenças de base e infecções intra-hospitalares⁸.

1.2 Epidemiologia

Sepse é a causa mais comum de morte em crianças no mundo⁹. Apesar dos avanços obtidos nas últimas décadas¹⁰⁻¹³, a taxa de mortalidade de crianças com sepse grave atinge 20% em países desenvolvidos¹⁴⁻¹⁸), supera 50% em países em desenvolvimento¹⁸⁻²³, e é ainda mais elevada entre os pacientes com comorbidades e disfunção de órgãos^{16,24-28} (Quadro 1).

Quadro 1 - Taxas de mortalidade

País	Ano	N	Mortalidade	Características
EUA ¹⁶	2003	80	13,5%	Múltiplas DVA Transplante medula óssea
EUA ¹⁶	2003	80	42,9%	
EUA ¹⁶	2003	80	38,5%	
Inglaterra ¹⁷	2000	39	28,0%	
Índia ¹⁹	2007	30	50,0%	
Taiwan ²⁰	1999	11	82,0%	
Índia ²²	2006	98	46,7%	
Brasil ²¹	2005	57	49,1%	
Brasil²³	2002	68	57,3%	
Holanda ²⁶	2005	22	57,1%	Pacientes nefropatas
Brasil ²⁷	2004	33	41,0%	Pacientes oncológicos - utilizaram DVA
Brasil ²⁷	2004	33	69,0%	Pacientes oncológicos - utilizaram VM
Brasil ²⁷	2004	33	100%	Pacientes oncológicos - utilizaram diálise
EUA ²⁸	2005	446	17,0%	Pacientes oncológicos

* DVA, drogas vasoativas; VM, ventilação mecânica.

Nos Estados Unidos, ocorreram 42.000 casos de sepse grave em crianças (até 19 anos de idade) em 1995. Lactentes apresentaram maior risco, com uma incidência 10 vezes maior que as crianças mais velhas⁹. A mortalidade hospitalar de crianças com sepse grave, no mesmo ano, atingiu 10,3%, representando 4.400 óbitos associados com sepse grave pediátrica naquele país⁹.

As crianças que desenvolveram sepse grave consumiram recursos substanciais, com uma permanência média de 31 dias no hospital e custo médio de 40.600 dólares, de acordo com o levantamento feito em 1995 nos Estados Unidos⁹.

Quatro anos depois, a incidência de sepse grave aumentou 11%, com aumento de 10,6% no custo médio², mostrando claramente uma tendência

de aumento no número de casos e aumento da complexidade, acompanhado pelo maior número de casos de infecções intra-hospitalares e de pacientes com doenças de base.

Durante o ano de 2002, a incidência de choque séptico entre as crianças admitidas na Unidade de Terapia intensiva Pediátrica (UTIP) do Instituto da Criança foi de 23,4%, com uma taxa de mortalidade de 57,3%²³.

1.3 Definições

O termo *sepsis* tem origem grega e significa pútrido. Acreditava-se que a putrefação de uma ferida era causada pelo contato com o ar e que a morte ocorria quando este processo de putrefação atingia o sangue (*septicemia*). No século 19, o conceito de infecção como causa de sepse foi introduzido por Semmelweis e Lister. A partir de então, o termo sepse esteve intimamente associado a infecção bacteriana. Entretanto, com a melhor compreensão da fisiologia imunológica, a importância da resposta do hospedeiro tornou-se cada vez mais reconhecida dentro da fisiopatologia da sepse²⁹.

Neste contexto, sepse foi definida como uma invasão de um microorganismo ou de suas toxinas para dentro da corrente sangüínea, associada à resposta do hospedeiro a esta invasão. Desta forma, a fisiopatologia da sepse combina o impacto da infecção com a resposta do hospedeiro à infecção generalizada, que finalmente leva a disfunção de múltiplos órgãos e morte²⁹. Esta definição geral foi extensamente detalhada com a inclusão de termos que descrevem mais adequadamente cada fase

da doença e da fisiopatologia. Em especial, as definições foram bastante estudadas e discutidas nos últimos 20 anos.

Em 1992, membros do “American College of Chest Physicians e da Society of Critical Care Medicine” publicaram o resultado de uma Conferência de Consenso (que ocorrera em 1991) sobre as definições de sepse e disfunção de órgão. A primeira recomendação foi a proposta do termo “síndrome da resposta inflamatória sistêmica” (SIRS) para descrever o processo inflamatório, independentemente da causa. A SIRS, de acordo com a definição da época, incluía, mas não era limitada a, mais de uma das seguintes manifestações clínicas: a) temperatura corpórea $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$; b) frequência cardíaca > 90 batimentos/minuto; c) taquipnéia, manifestada por frequência respiratória > 20 respirações/minuto ou hiperventilação, indicada por $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg; d) alteração da contagem de glóbulos brancos > 12.000 células/ mm^3 , < 4.000 células/ mm^3 , ou presença de $> 10\%$ de formas jovens. A segunda recomendação propôs a definição de sepse quando a SIRS resulta de um processo infeccioso confirmada. Em outras palavras, nesta circunstância clínica, o termo sepse representa a resposta inflamatória sistêmica à presença de uma infecção³⁰ (Figura 1).

Figura 1 - Definição de sepsis

Ainda no consenso de 1992, em uma tentativa de melhorar as comunicações escritas e verbais, foi recomendada a adoção das seguintes nomenclaturas e definições (Quadro 2):

Quadro 2 - Definições de 1992

Infecção	Fenômeno microbiológico caracterizado por uma resposta inflamatória à presença de microorganismos ou à invasão de tecidos normalmente estéreis por estes microorganismos.
Bacteremia	Presença de bactérias viáveis na corrente sanguínea.
SIRS	Resposta inflamatória sistêmica a uma variedade de insultos clínicos. A resposta é manifestada por dois ou mais das seguintes condições: <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$ • Frequência cardíaca > 90 batimentos/minuto • Frequência respiratória > 20 respirações/minuto ou $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg • Contagem de glóbulos brancos > 12.000 células/mm^3, < 4.000 células/mm^3, ou $> 10\%$ formas jovens
Sepse	Resposta sistêmica (conforme definido acima) a uma infecção.
Sepse Grave	Sepse associada com disfunção de órgão, hipoperfusão ou hipotensão. Hipoperfusão pode incluir, mas não está limitada a, acidose láctica, oligúria ou alteração aguda do nível de consciência.
Choque Séptico	Sepse com hipotensão, apesar de ressuscitação fluidica adequada, com a presença de hipoperfusão que pode incluir, mas não está limitada a, acidose láctica, oligúria ou alteração aguda do nível de consciência. Pacientes em uso de agentes inotrópicos ou vasopressores podem não estar hipotensos no momento da avaliação da perfusão.
Hipotensão	Pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou uma redução > 40 mmHg em relação ao nível normal de pressão arterial.
Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos	Presença de alteração da função orgânica no paciente agudamente doente, de modo que a homeostase não possa ser mantida sem intervenções.

Dois anos depois, foram sugeridas alterações que adaptaram, para a faixa etária pediátrica, as definições que haviam sido estabelecidas pelo consenso. Foram revisadas as definições de SIRS e de hipotensão, conforme tabela abaixo. As demais definições foram mantidas sem alteração³¹ (Quadro 3).

Quadro 3 - Adaptação para faixa etária pediátrica

SIRS	Resposta inflamatória sistêmica a uma variedade de insultos clínicos. A resposta é manifestada por dois ou mais das seguintes condições: <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$ • Frequência cardíaca > 2 DP acima do normal para idade • Frequência respiratória > 2 DP acima do normal para idade • Contagem de glóbulos brancos > 12.000 células/mm^3, < 4.000 células/mm^3, ou $> 10\%$ formas jovens
Hipotensão	Pressão arterial sistólica > 2 DP abaixo da média normal para idade.

DP: desvio padrão

Em 2001, dez anos depois da primeira conferência, nova reunião de consenso buscou revisar as recomendações publicadas em 1992 e atualizá-las. O resultado desta revisão foi publicado em 2003 e as conclusões foram³²:

- 1) Os conceitos de sepse, sepse grave e choque séptico permaneciam úteis para clínicos e pesquisadores, devendo continuar os mesmos descritos 10 anos antes.
- 2) As definições não permitiam graduar ou prognosticar precisamente a resposta do hospedeiro à infecção.
- 3) Ainda que o conceito de SIRS continuasse a ser útil, os critérios publicados em 1992 foram considerados excessivamente sensíveis e não específicos.
- 4) Uma lista expandida de sinais e sintomas da sepse podem refletir de uma maneira melhor a resposta clínica à infecção.
- 5) A definição operacional de sepse pode ser refinada no futuro, conforme progride o conhecimento de características imunológicas e bioquímicas nestas condições.

- 6) Melhora do tratamento de pacientes nestas condições pode resultar do desenvolvimento de sistemas de graduação da sepse que caracterizem melhor a síndrome com base em fatores predisponentes e comorbidades, na natureza da infecção, nas características da resposta do hospedeiro e na extensão da disfunção orgânica resultante.

A lista de critérios diagnósticos propostos para sepse incluiu (Quadro 4):

Quadro 4 - Definições de 2001

Infecção, documentada ou suspeita, e algum dos seguintes:
Variáveis Gerais
Febre (temperatura central $> 38,3^{\circ}\text{C}$)
Hipotermia (temperatura central $< 36^{\circ}\text{C}$)
Frequência cardíaca > 90 batimentos/minuto ou > 2 DP acima do normal para idade
Taquipnéia
Alteração do nível de consciência
Edema significativo ou balanço hídrico positivo (> 20 mL/kg em 24 horas)
Hiperglicemia (glicemia > 120 mg/dl) na ausência de diabetes
Variáveis inflamatórias
Leucócitos (> 12.000 glóbulos brancos/ mm^3)
Leucopenia (< 4.000 glóbulos brancos/ mm^3)
$> 10\%$ formas jovens
Proteína C reativa > 2 DP acima do valor normal
Procalcitonina > 2 DP acima do valor normal
Variáveis hemodinâmicas
Hipotensão arterial (pressão sistólica < 90 mmHg, pressão média < 70 mmHg, ou decréscimo na pressão sistólica > 40 mmHg em adultos, ou > 2 DP abaixo da normal para idade em crianças)
Saturação venosa mista de oxigênio $> 70\%$
Índice cardíaco $> 3,5$ L/min/ m^2
Variáveis de disfunção de órgão
Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
Oligúria aguda (débito urinário $< 0,5$ mL/kg/h ou 45 mmol/L por pelo menos duas horas)
Aumento na creatinina $> 0,5$ mg/dL
Distúrbios de coagulação (INR $> 1,5$ ou TTPA > 60 segundos)
Íleo (ausência de ruídos hidroaéreos)
Trombocitopenia (contagem de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$)
Hiperbilirrubinemia (> 4 mg/dL)
Variáveis de perfusão tecidual
Hiperlactatemia (> 1 mmol/L)
Tempo de enchimento capilar diminuído ou aumentado

DP: desvio padrão

Em 2002, outro grupo de pesquisadores promoveu novo encontro internacional para discussão das definições de sepse e disfunção de órgão em crianças. Neste estudo, publicado em 2005, as definições foram ainda mais detalhadas, acompanhadas de tabelas de referências contendo valores de taquicardia, bradicardia, frequência respiratória, contagem leucocitária e pressão arterial para cada faixa etária. O mesmo raciocínio aplicado desde 1992 foi preservado nesta revisão, que teve a inovação de definir as faixas esperadas para cada idade³³.

Finalmente, para completar as definições e nomenclaturas utilizadas atualmente, a força tarefa que delineou as bases do tratamento do choque séptico em crianças e recém-nascidos publicou, em 2002, as definições de choque associadas à evolução clínica e hemodinâmica do paciente, classificando como³⁴ (Quadro 5):

Quadro 5 - Definições de 2002

- Choque frio ou quente: hipoperfusão incluindo alteração do nível de consciência, tempo de enchimento capilar > 2 segundos (choque frio) ou instantâneo (choque quente), pulsos periféricos diminuídos (choque frio) ou amplos (choque quente), extremidades frias (choque frio), ou diminuição do débito urinário < 1 mL/kg/h.
- Choque refratário a volume/resistente a dopamina: choque persistente apesar de ressuscitação fluídica $\geq 60\text{mL/kg/h}$ na primeira hora e infusão de dopamina de 10 mcg/kg/min.
- Choque resistente a catecolamina: choque persistente apesar do uso de epinefrina ou norepinefrina.
- Choque refratário: choque persistente apesar da utilização guiada por metas de agentes inotrópicos, vasopressores, vasodilatadores e manutenção da homeostase metabólica (glicose e cálcio) e hormonal (tireóide e hidrocortisona).

1.4 Tratamento - Fluxograma e Evidências

Uma vez que a sepse grave e o choque séptico são resultado de uma oxigenação tecidual inadequada, o princípio geral do tratamento envolve otimização e manutenção da oferta de oxigênio, além do tratamento do processo infeccioso primário³⁵.

Reconhecimento precoce, ressuscitação adequada, resposta terapêutica adequada, remoção do foco infeccioso e terapia antimicrobiana efetiva são cruciais para o sucesso da terapia. Em junho de 2002, o “American College of Critical Care Medicine” (ACCM) publicou os “Parâmetros de prática clínica para suporte hemodinâmico a pacientes pediátricos e neonatais em choque séptico”, com base no conceito de que reconhecimento e ressuscitação precoces melhoram o prognóstico⁸. Destaque desta marcante publicação, os fluxogramas de tratamento propostos foram elaborados a partir do consenso entre os mais importantes pesquisadores do assunto, que se apoiaram nas evidências científicas disponíveis, nas experiências individuais e nas discussões dentro do próprio grupo de investigadores. Como resultado, o fluxograma de tratamento adquiriu uma grande importância no mundo todo, passando a ser utilizado como guia terapêutico na maioria dos serviços pediátricos³⁴ (Figura 2).

Figura 2 - Fluxograma de tratamento ACCM/PALS

Embora tenha tido grande aceitação, passando a fazer parte inclusive de recomendações de grande difusão, como o “Pediatric Advanced Life Support” (PALS), o fluxograma de tratamento da ACCM carece de evidências científicas sólidas. De interesse, a força tarefa da ACCM encontrou apenas quatro ensaios clínicos randomizados em crianças, que examinaram o efeito do suporte hemodinâmico na evolução do choque séptico. Segundo o próprio grupo de investigadores, pela escassez de estudos clínicos controlados e randomizados, enfocando a evolução destes pacientes, as recomendações apresentadas não estão baseadas em evidências irrefutáveis, mas sim na opinião de especialistas³⁴.

Em 2008, o Comitê da “International Surviving Sepsis Campaign” realizou atualização das recomendações de tratamento, atribuindo graduações a partir do nível de evidência para cada etapa da terapia. A determinação da qualidade da evidência foi realizada de acordo com³⁶ (Quadro 6):

Quadro 6 - Níveis de evidência

Metodologia	
A	Ensaio clínico randomizado
B	Pequenos ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais de grande impacto
C	Estudos observacionais bem realizados
D	Série de casos ou opiniões de especialistas
Classificação da Recomendação	
1	Forte
2	Fraca

Com respeito à sepse grave e ao choque séptico em crianças, esta revisão emitiu e graduou as seguintes recomendações³⁶ (Quadro 7):

Quadro 7 - Recomendações de tratamento

Tópico	Nível de Evidência	Comentário
Antibióticos	1D	Devem ser administrados na 1ª h após o diagnóstico, após terem sido colhidas as culturas apropriadas.
Ventilação Mecânica	Sem recomendação graduada	Crianças podem necessitar de intubação mais precoce; os princípios de ventilação protetora devem ser aplicados em crianças, assim como são em adultos.
Ressucitação fluidica	2C	A ressuscitação deve ser iniciada com a infusão de solução cristalóide em alíquotas de 20 mL/kg a cada 5 a 10 minutos, titulando de acordo com a monitorização de indicadores clínicos do débito cardíaco, incluindo frequência cardíaca, débito urinário, tempo de enchimento capilar e nível de consciência.
Vasopressores	2C	Dopamina é a 1ª escolha para o suporte de pacientes com hipotensão refratária à ressuscitação fluidica.
Inotrópicos	2C	Pacientes com baixo índice cardíaco e elevada resistência vascular sistêmica podem beneficiar-se com o uso de dobutamina.
Objetivos terapêuticos	2C	Os objetivos da ressuscitação são normalização da frequência cardíaca, tempo de enchimento capilar < 2 segundos, pulsos normais, sem diferença entre periféricos e centrais, extremidades aquecidas, débito urinário > 1 mL/kg/h e nível de consciência normal.
Corticosteróides	2C	Uso deve ser reservado para crianças com resistência a catecolaminas e suspeita ou comprovação de insuficiência adrenal.
Proteína C ativada	1B	Não deve ser utilizada em crianças.
Profilaxia contra TVP	2C	Deve ser adotada em adolescentes com sepse grave.
Profilaxia contra úlcera de estresse	Sem recomendação graduada	Normalmente é utilizada em crianças em ventilação mecânica.
Terapia de substituição renal	Sem recomendação graduada	Hemofiltração veno-venosa contínua pode ser útil em crianças com anúria/oligúria e sobrecarga de volume.
Controle glicêmico	Sem recomendação graduada	Oferta entre 4 a 6 mg/kg/min de glicose ou soro de manutenção com glicose a 10% e NaCl.
Sedação e analgesia	1D	Protocolos de sedação nas crianças que necessitam de ventilação mecânica.
Hemoderivados	Sem recomendação graduada	O nível ótimo de hemoglobina para uma criança gravemente doente com sepse grave é desconhecido.
Imunoglobulina	2C	Podem ser consideradas em crianças com sepse grave.
Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)	2C	Uso deve ser limitado ao choque séptico refratário e/ou à insuficiência respiratória que não podem ser revertidos com o tratamento convencional.

De uma maneira didática, o tratamento da sepse grave e do choque séptico, além do tratamento da causa infecciosa primária, pode ser dividido em: 1) restabelecimento da volemia; 2) suporte cardiovascular; 3) prevenção e tratamento das disfunções orgânicas.

Desde o início da década de 1990, a maior ênfase tem sido colocada sobre o restabelecimento da volemia. Duas séries de casos revelaram que a chance de sobrevida estava diretamente relacionada com a quantidade de volume empregada na primeira hora de tratamento^{12,37}. De maneira semelhante, demonstramos anteriormente, em crianças tratadas no Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-FMUSP), que aquelas que receberam acima de 40 mL/kg de volume na primeira hora de tratamento tiveram maior sobrevida, assim como as crianças que tiveram o tratamento iniciado menos de 30 minutos após o diagnóstico de sepse grave apresentaram mortalidade significativamente menor³⁸. A administração de volume, portanto, deve ser feita de maneira agressiva, utilizando-se múltiplos acessos venosos (do maior calibre possível) e/ou acessos intra-ósseos e tendo como objetivos da primeira hora de tratamento: normalização da frequência cardíaca, tempo de enchimento capilar abaixo de 2 segundos, pulsos normais, sem diferença entre pulsos periféricos e centrais, extremidades aquecidas, débito urinário > 1 mL/kg/h, nível de consciência normal e pressão arterial normal para a idade³⁴.

A maior parte dos pacientes deve responder com sucesso à ressuscitação fluídica, especialmente quando é instituída de maneira precoce e agressiva. Os pacientes com choque refratário a volume

necessitam de suporte cardiovascular, com objetivo de adequar a oferta de oxigênio e nutrientes aos tecidos. Este suporte inclui a utilização de monitorização hemodinâmica inicial, com a instalação de acesso venoso central, monitorização invasiva da pressão arterial e monitorização do débito urinário. A utilização de agentes cardiovasculares deve seguir a recomendação proposta pela ACCM/PALS, e tem como objetivos terapêuticos: normalização da perfusão periférica, pressão de perfusão (pressão arterial média (PAM) – pressão venosa central (PVC)) adequada para a idade, saturação venosa central de oxigênio ($ScvO_2$) > 70% e índice cardíaco entre 3,3 e 6,0 L/min/m²³⁴.

As crianças com choque refratário a volume podem apresentar-se com baixo débito cardíaco e resistência vascular sistêmica elevada, alto débito cardíaco e resistência vascular sistêmica reduzida, ou baixo débito cardíaco e resistência vascular sistêmica reduzida. Além das diferentes possibilidades de respostas, o estado hemodinâmico pode alterar-se completamente em curtos intervalos de tempo³⁴. Em qualquer situação, o tratamento deve ser ajustado para manter $ScvO_2$ > 70% e índice cardíaco entre 3,3 e 6,0 L/min/m², com pressão de perfusão normal para a idade, tendo como objetivo final o restabelecimento da perfusão normal, equilibrando oferta e demanda de oxigênio, evitando progressão para disfunção de órgãos e choque refratário.

Nos casos de choque refratário, outras complicações devem ser suspeitadas, como derrame pericárdico, pneumotórax, hipoaldestoronismo, hipotireoidismo, síndrome compartimental, necrose tecidual, e outras.

Além da otimização do suporte cardiovascular já empregada, esta fase do tratamento poderá incluir algum método de substituição renal, correção de distúrbios de coagulação, correção de distúrbios hematológicos, tratamento de eventual insuficiência adrenal e/ou hipotireoidismo e, quando disponível, utilização de oxigenação através de membrana extracorpórea (ECMO)³⁴.

Alguns estudos testaram as observações e recomendações propostas em 2002. Estes estudos mostram evidências de que o fluxograma de tratamento é útil e eficaz. Em um destes estudos, demonstrou-se uma associação entre a utilização precoce do fluxograma de 2002 em hospitais secundários e melhora do prognóstico em crianças e recém-nascidos com choque, revelando que cada hora transcorrida sem restabelecimento da pressão arterial para idade e normalização do tempo de enchimento capilar estava associada com um aumento de duas vezes na mortalidade³⁹. Por outro lado, outra pesquisa revelou uma associação entre demora na instituição de suporte inotrópico e aumento significativo da mortalidade⁴⁰. Ainda, um grupo holandês demonstrou uma redução na taxa de mortalidade de 20% para 1% após a implementação de tratamento baseado no fluxograma de 2002 nos hospitais secundários, durante o transporte entre hospitais e nos hospitais terciários, além da utilização de hemodiálise e correção de distúrbios de coagulação⁴¹. Em conjunto, estes estudos comprovam a utilidade e eficácia da implementação precoce do fluxograma de tratamento recomendado desde 2002⁴².

1.5 Disfunção Cardíaca

Há 10 anos, uma série de 50 casos revelou que, em contraste com pacientes adultos que predominantemente apresentam choque com índice cardíaco elevado e resistência vascular diminuída, as crianças com choque séptico refratário a volume e resistente a dopamina apresentavam variados estados hemodinâmicos, incluindo baixo índice cardíaco/resistência vascular sistêmica elevada (58%), baixo índice cardíaco/resistência vascular diminuída (22%) e alto índice cardíaco/resistência vascular diminuída (20%)⁴³.

Diferentemente do que ocorre em indivíduos adultos, em crianças a morte por choque séptico está mais comumente relacionada com falência cardíaca progressiva, e não com falência vascular. Ainda, os pacientes adultos são capazes de dobrar a frequência cardíaca para melhorar o débito cardíaco, o que não pode ocorrer com o paciente pediátrico. As crianças, mesmo taquicárdicas, precisam aumentar o tônus vascular para manter a pressão arterial⁸.

Diversos mecanismos fisiopatológicos estão envolvidos da gênese da disfunção cardíaca induzida pela sepse. Na maioria das vezes, senão em sua totalidade, estes mecanismos são regulados pela produção de citocinas inflamatórias e óxido nítrico. As principais alterações que levam à disfunção cardíaca são⁴⁴ (Quadro 8):

Quadro 8 - Mecanismos fisiopatológicos da disfunção cardíaca

Alterações circulatórias e microvasculares	Ocasionam depleção do volume intravascular e vasodilatação, com conseqüente diminuição do enchimento cardíaco e redução do débito. Edema miocárdico induzido pela permeabilidade vascular altera a complacência e a função cardíaca.
Desregulação autonômica	Taquicardia, que leva a restrição do enchimento ventricular diastólico, aumento da demanda de oxigênio da célula miocárdica e cardiomiopatia.
Alterações metabólicas	Hipóxia e diminuição na utilização de glicose, corpos cetônicos e ácidos graxos.
Disfunção mitocondrial	Efeito inibitório de espécies reativas de nitrogênio e oxigênio sobre a fosforilação oxidativa e produção de ATP.
Morte celular	Hipóxia e disóxia (pela disfunção mitocondrial) dos cardiomiócitos.
Mediadores inflamatórios	Disfunção cardíaca induzida por endotoxinas (dependentes da presença de receptores <i>toll-like receptor-4</i> e CD14). Óxido nítrico é responsável por alterações do tônus vascular, depressão da respiração mitocondrial e liberação de mais citocinas inflamatórias.
Disfunção contrátil	Estimulação prolongada e excessiva a agentes β -adrenérgicos leva a lesão miocárdica por sobrecarga de cálcio e conseqüente necrose celular. Diminuição da densidade de receptores β -adrenérgicos (<i>down-regulation</i>). Redução no nível citosólico de cálcio reduz a contratilidade na sepse tardia.

Desta maneira, tão importante quanto entender os mecanismos que levam à disfunção miocárdica é a monitorização hemodinâmica do paciente, que poderá ser útil no diagnóstico, na orientação do tratamento e na estimativa do prognóstico. O objetivo da estabilização hemodinâmica é garantir a perfusão tecidual adequada; para que as melhores intervenções terapêuticas sejam escolhidas, é preciso conhecer todos os fatores envolvidos na função cardiovascular. Em outras palavras, a manipulação de um único fator, como a pressão arterial, pode potencialmente piorar a função

ventricular, visto que não existe uma visão global do estado hemodinâmico. Por esta razão, recentemente vêm sendo desenvolvidas diversas novas tecnologias para mensuração do débito cardíaco, em busca de ferramentas mais precisas, rápidas, de fácil e larga utilização e pouco invasivas⁴⁵.

Os métodos não invasivos de monitorização incluem eletrocardiograma, oximetria de pulso, medida da pressão arterial (esfigmomanômetro) e avaliação não invasiva da pressão venosa central (distensão venosa jugular, refluxo hepatojugular). O ecocardiograma transtorácico é também uma ferramenta não invasiva, que vem ganhando importância pela possibilidade de monitorar tanto a função cardíaca como o estado volêmico do paciente, inclusive com dados que permitem estimar a resposta à volume. Embora tenha estas importantes vantagens, o ecocardiograma é um método que depende do avaliador e da disponibilidade do equipamento e da pessoa habilitada.

Os métodos invasivos de monitorização hemodinâmica incluem⁴⁶:

- Cateterização arterial: medida contínua das pressões arteriais sistólica, diastólica, média; avaliação da frequência cardíaca e pressão de perfusão; gasometria; análise do contorno de pulso (delta pressão de pulso e delta volume sistólico).
- Cateterização venosa central: medida direta da pressão venosa central; gasometria; medida da ScvO₂.
- Cateterização arterial e venosa central: termodiluição transpulmonar (térmica, diluição de lítio); medida de volume sistólico, débito cardíaco, oferta de oxigênio.

- Cateterização da artéria pulmonar: medida das pressões em átrio direito e artéria pulmonar; medida da pressão de oclusão da artéria pulmonar; medida da saturação venosa mista de oxigênio (SvO_2); medida de volume sistólico, débito cardíaco, oferta de oxigênio e resistências vasculares pulmonar e sistêmica.
- Ecocardiograma transesofágico.
- Tonometria gástrica (delta $PaCO_2$).

Além da busca por métodos contínuos e pouco invasivos, atualmente é importante a substituição de monitorizações estáticas por avaliações dinâmicas, que permitam identificar a capacidade do indivíduo de reagir às medidas terapêuticas, como oferta de volume, transfusão de hemoderivados e utilização de agentes cardiovasculares. Neste sentido, a avaliação hemodinâmica funcional inclui as provas de volume associadas a medidas do débito cardíaco, e avaliações dinâmicas como variação de pressões em função da ventilação mecânica ou mesmo da respiração espontânea, no caso da análise da pressão venosa central.

No entanto, este recente desenvolvimento tecnológico, embora ofereça grande variedade de ferramentas, ainda não mostrou impacto em termos de prognóstico, visto que a grande maioria destes métodos, embora embasada por estudos fisiológicos e experimentais, carece de validação em situações clínicas reais. O maior interesse, neste momento, é verificar se a utilização destes métodos de monitorização hemodinâmica, quando aplicados no suporte ao tratamento de crianças com choque, reflete em melhora significativa no prognóstico.

1.6 Saturação Venosa Central de Oxigênio e Terapia Guiada por Metas

Saturação venosa central de oxigênio e saturação venosa mista de oxigênio têm sido utilizadas na avaliação e tratamento do paciente grave há alguns anos. ScvO₂ refere-se à saturação da hemoglobina no sangue da veia cava superior ou inferior, na entrada do átrio direito, e SvO₂ refere-se à mesma medida, no sangue da artéria pulmonar. A saturação venosa pode ser medida de duas maneiras, através da análise (gasometria) de uma amostra de sangue (intermitente), ou através da leitura contínua proporcionada por um cateter dotado de uma fibra óptica⁴⁷.

A análise intermitente da saturação de hemoglobina pode ser feita através de duas técnicas. Na mais moderna, a medida é feita por espectrofotometria; esta técnica, conhecida como co-oximetria, é utilizada em aparelhos modernos de gasometria e permite a quantificação também da presença de meta-hemoglobina e carboxi-hemoglobina. Antes da introdução da espectrofotometria, a saturação da hemoglobina era calculada a partir da medida da PvO₂, com auxílio de um nomograma⁴⁸.

A leitura contínua da saturação de hemoglobina tornou-se possível com a incorporação de fibras ópticas aos cateteres venosos centrais. As maiores possibilidades de erro de medida ocorrem com o mau posicionamento do cateter, que pode ter sua extremidade posicionada contra a parede de um vaso. Neste caso, um sinal indicará a dificuldade de leitura, obrigando o reposicionamento do cateter⁴⁷. Demonstramos anteriormente, em estudo realizado no ICr-FMUSP, que um cateter deste tipo pode ser utilizado em crianças com choque séptico, com medida confiável e útil na monitorização do tratamento empregado⁴⁹.

Os principais determinantes do conteúdo de oxigênio do sangue venoso são oferta de oxigênio aos tecidos (DO_2) e consumo de oxigênio pelos tecidos (VO_2). DO_2 é determinado pelo conteúdo arterial de oxigênio e pelo débito cardíaco, enquanto que VO_2 depende de vários fatores relacionados à respiração tecidual. Os principais fatores que influenciam $ScvO_2$ e SvO_2 são⁴⁷ (Quadro 9):

Quadro 9 - Fatores que influenciam $ScvO_2$ e SvO_2

Fatores que afetam DO_2	Fatores que afetam VO_2
Débito cardíaco	Hipóxia citopática
Choque cardiogênico	Sepse
Disfunção cardíaca	Intoxicação por cianeto
Hipovolemia	Aumento do consumo
Exercício	Febre
Conteúdo de oxigênio	Exercício
Hipóxia	Tremores
Anemia / hemorragia	Redução do consumo
Intoxicação por monóxido de carbono	Sedação / analgesia

Durante a década de 1990, alguns estudos observaram que os pacientes com sepse grave e choque séptico que sobreviviam apresentavam valores de índice cardíaco e DO_2 que eram superiores em relação aos que não sobreviviam e, em algumas vezes, maiores até que os padrões fisiológicos normais⁵⁰⁻⁵². Com base nestas observações, passou a ser discutida a possibilidade de basear o tratamento do choque séptico na monitorização hemodinâmica, tendo parâmetros que servissem de guia para o tratamento, indicando, com base no equilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio, se o paciente havia atingido um equilíbrio metabólico ou se ainda necessitava intervenções terapêuticas adicionais. A partir deste raciocínio, como SvO_2 e $ScvO_2$ refletem o equilíbrio entre DO_2 e VO_2 e podem ser

medidas continuamente, a monitorização de um destes parâmetros foi escolhida como um índice chave para orientar o tratamento hemodinâmico nestes pacientes.

No entanto, o primeiro estudo de impacto que utilizou $SvO_2 \geq 70\%$ como objetivo terapêutico não teve resultado positivo⁵³. Neste estudo multicêntrico, randomizado, com 762 pacientes gravemente enfermos, três grupos foram definidos: 1) grupo controle (índice cardíaco entre 2,5 e 3,5 L/min/m²); 2) grupo índice cardíaco (índice cardíaco > 4,5 L/min/m²); 3) grupo saturação de oxigênio ($SvO_2 \geq 70\%$). Neste estudo, não foram incluídos apenas pacientes com choque séptico, mas também pacientes com alto risco cirúrgico, grandes perdas sangüíneas, insuficiência respiratória aguda, pneumopatia crônica agudizada, ou politrauma. Os pacientes elegíveis foram randomizados 48 horas após admissão na unidade de terapia intensiva (UTI) e foram alocados em um dos três grupos de tratamento. Na entrada do estudo, SvO_2 , índice cardíaco, DO_2 , pressão arterial média e pressão venosa central eram semelhantes entre os grupos, o que ocorreu também ao final do estudo, com exceção do índice cardíaco e DO_2 , que eram maiores no grupo 2. Apesar desta diferença, a mortalidade não foi significativamente diferente entre os grupos, com taxas de 48,4%, 48,6% e 52,1% respectivamente. Não foi realizada análise em separado dos pacientes com choque séptico.

Alguns anos depois, novo ensaio clínico randomizado foi desenhado, tendo $ScvO_2$ como parâmetro hemodinâmico chave para o tratamento⁵⁴. Diferentemente do estudo que o precedeu, esta pesquisa foi realizada

apenas em pacientes com sepse grave e choque séptico e buscou corrigir precocemente o desequilíbrio entre DO_2 e VO_2 . Duzentos e sessenta e seis pacientes foram randomizados para receber seis horas de tratamento convencional ou suporte fluídico e inotrópico com objetivo de atingir $ScvO_2 \geq 70\%$, resultando em redução da mortalidade de 46,5% no grupo controle para 30,5% no grupo intervenção. De acordo com os autores, este estudo comprovou a hipótese de que a avaliação hemodinâmica precoce com base em exame físico, sinais vitais, pressão venosa central e débito urinário não é suficiente para detectar hipóxia tecidual global. Ainda, o resultado encontrado mostrou que o tratamento orientado pela $ScvO_2$ possibilita uma estratégia de ressuscitação que manipula pré-carga, pós-carga e contratilidade no sentido de atingir um equilíbrio entre DO_2 e VO_2 . Além da importante diferença na mortalidade observada, foram evidenciadas diferenças com relação às intervenções terapêuticas, com o grupo intervenção recebendo significativamente mais volume, concentrado de hemáceas e suporte inotrópico nas primeiras seis horas de tratamento.

Este estudo, um dos poucos que mostrou impacto significativo sobre a mortalidade no choque séptico, deixou evidente o benefício decorrente da identificação precoce do paciente sob risco de colapso cardiovascular e do tratamento precoce com objetivo de equilibrar DO_2 e VO_2 . A monitorização da $ScvO_2$ ganhou enorme importância como guia do suporte hemodinâmico, deixando aberto um grande campo de investigação, inclusive de populações com outras características, como, por exemplo, as crianças.

Em resumo, sepse grave e choque séptico em crianças são situações clínicas prevalentes e com alta morbi-mortalidade e cujo tratamento, mesmo quando aplicado de maneira precoce e agressiva, depende do cumprimento de objetivos terapêuticos. Considerando-se que o choque tem origem no desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio, e que é elevada a incidência de disfunção cardíaca relacionada à sepse em crianças, a utilização de metas terapêuticas, como a ScvO₂, que refletem a utilização de oxigênio pelos tecidos, possui grande potencial de melhora do prognóstico. Entretanto, embora este resultado tenha sido mostrado em adultos e a monitorização da ScvO₂ faça parte, empiricamente, das recomendações em crianças, o efeito do tratamento guiado pela ScvO₂ nunca foi estudado em pediatria. O presente estudo foi desenhado para abordar esta questão, com a hipótese de que o tratamento precoce, guiado pela ScvO₂, reduz a morbidade e a mortalidade de crianças e adolescentes com sepse grave e choque séptico.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

a) Determinar se a utilização do fluxograma ACCM/PALS, orientada pela $ScvO_2 \geq 70\%$, reduz a morbidade e a mortalidade de crianças com sepse grave e choque séptico.

2.2 Objetivos Específicos

Primário:

- b) Verificar se o tratamento guiado pela $ScvO_2$ tem impacto na mortalidade:
- Mortalidade 28 dias
 - Mortalidade 60 dias

Secundários:

- c) Verificar se o tratamento guiado pela $ScvO_2$ tem impacto na morbidade:
- Incidência de novas disfunções de órgãos
 - Dias em ventilação mecânica
 - Dias livres de ventilação mecânica
 - Dias em drogas vasoativas
 - Dias livres de drogas vasoativas
 - Tempo de permanência na unidade de terapia intensiva
- d) Verificar se o tratamento guiado pela $ScvO_2$ tem impacto nas

intervenções terapêuticas:

- Fluidoterapia (cristalóides e colóides)
- Hemoderivados
- Vasopressores
- Inotrópicos
- Vasodilatadores

3 MÉTODOS

3.1 Aprovação do Estudo

As Comissões de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário e do ICr-FMUSP e a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da FMUSP aprovaram a execução deste estudo prospectivo, randomizado e controlado, assim como seu consentimento livre e esclarecido (Anexos A e B). Durante a execução do estudo, foram realizadas análises intermediárias, com eventuais consultas a estas Comissões.

3.2 População Estudada

Os pacientes foram recrutados nos departamentos de emergência, nas enfermarias e nas UTIP de dois hospitais afiliados à Universidade de São Paulo, entre janeiro de 2004 e agosto de 2005. O ICr-FMUSP, à época do estudo com 184 leitos, sendo 13 leitos de UTIP, presta atendimento pediátrico terciário; o Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP) é um hospital geral de atendimento secundário, com 308 leitos, sendo 10 leitos de UTIP.

Foram considerados elegíveis para o estudo os pacientes com sepse grave ou com choque séptico refratário a fluidoterapia, que não responderam após ressuscitação com, no mínimo, 40 mL/kg de volume ou que

necessitaram utilização de droga vasoativa durante qualquer momento da ressuscitação inicial. Sepses graves foram definidas como sepses (evidência de infecção e dois dos seguintes: 1) hipotermia ou hipertermia; 2) taquicardia ou bradicardia se < um ano de idade; 3) taquipnéia; 4) contagem de células brancas > 12.000 ou < 4.000 células/mm³ ou > 10% de formas jovens) e pelo menos um dos seguintes indicadores de disfunção orgânica ou hipoperfusão: alteração do nível de consciência, hipoxemia, aumento do lactato sérico, pulsos amplos, oligúria (< 1 mL/kg/h) ou hipotensão.

Os critérios de exclusão do estudo foram recusa em assinar o consentimento livre e esclarecido, idade abaixo de um mês ou acima de 19 anos, cardiopatia congênita não corrigida, pacientes sob cuidados paliativos exclusivos, ou pacientes provenientes de outros hospitais que chegaram com mais de seis horas transcorridas desde o diagnóstico de sepsis grave ou choque séptico.

3.3 Randomização

Após obtenção da assinatura do consentimento livre e esclarecido, os pacientes foram randomizados e alocados no grupo intervenção ou no grupo controle. Uma sequência randômica previamente gerada em computador foi disposta em envelopes lacrados, opacos, que foram mantidos na UTIP do Instituto da Criança durante todo o período de estudo. Para cada paciente incluído, em qualquer dos dois hospitais, o próximo envelope era aberto, destinando o paciente para grupo intervenção ou grupo controle. No caso dos pacientes incluídos no Hospital Universitário, um dos médicos

plantonistas entrava em contato telefônico com seu colega no Instituto da Criança, para que este último abrisse o envelope e transmitisse o grupo de estudo no qual deveria ser alocado o paciente.

3.4 Intervenção

Os pacientes alocados no grupo intervenção receberam um cateter que, conectado a um monitor^{*}, é capaz de medir continuamente a ScvO₂. O cateter utilizado tem calibre 4 Fr e 40 cm de comprimento, com uma via de infusão e uma fibra óptica, e é inserido através de um introdutor percutâneo (5 Fr para lactentes e pré-escolares e 6 Fr para escolares e adolescentes), que possui outra via de infusão⁴⁹. O monitor de ScvO₂ foi calibrado sempre que o cateter era inserido e, a partir daí, diariamente e após as transfusões de concentrado de hemáceas. Os pacientes alocados no grupo controle receberam um cateter venoso central comum, duplo lúmen (4 Fr ou 5 Fr para lactentes e pré-escolares e 5 Fr ou 7 Fr para escolares e adolescentes). Nos dois grupos, os cateteres foram posicionados com a ponta colocada na entrada do átrio direito ou na veia cava superior ou inferior, próximo à entrada do átrio direito. O correto posicionamento dos cateteres foi confirmado através de radiografia de tórax. Nos dois grupos, o cateter central foi colocado pelo médico residente ou pelo médico assistente de plantão.

^{*} Edwards Lifesciences, Irvine, CA

A equipe médica responsável pelo cuidado de cada caso tipicamente era composta de dois médicos residentes de pediatria, um médico residente de terapia intensiva ou emergência e um médico assistente. Todas as decisões foram de responsabilidade desta equipe, seguindo as recomendações dos fluxogramas de tratamento de cada grupo (Figura 3).

Figura 3 - Protocolos de tratamento

Os pacientes do grupo controle receberam o tratamento recomendado pela ACCM/PALS, sem a monitorização contínua da ScvO₂, com ressuscitação fluídica (cristalóide ou colóide), transfusão de concentrado de hemáceas e drogas vasoativas, com o objetivo de manter pressão de perfusão adequada para idade, débito urinário > 1 mL/kg/h, tempo de enchimento capilar < 2 segundos e pulsos normais.

Os pacientes do grupo intervenção receberam tratamento de acordo com o fluxograma ACCM/PALS, com objetivo de manter ScvO₂ ≥ 70%. Se a ScvO₂ persistisse abaixo de 70%, mesmo com normalização da pressão arterial, débito urinário e perfusão periférica, deveriam ser administrados mais volume, concentrado de hemáceas (se hemoglobina < 10 g/dL) ou inotrópicos. O tratamento foi considerado com sucesso se o paciente apresentasse pressão arterial normal para idade, pulsos normais, extremidades aquecidas, débito urinário > 1 mL/kg/h e ScvO₂ ≥ 70%.

Titulação e desmame das drogas vasoativas, assim como outras terapias de suporte, como ventilação mecânica, nutrição, antibioticoterapia, terapia de substituição renal, nos dois grupos, foram definidas pela equipe médica responsável pelo paciente, de acordo com as rotinas de cada serviço. A duração do protocolo de ressuscitação e da monitorização foi de 72 horas em cada grupo.

3.5 Variáveis

As características basais dos pacientes foram registradas, incluindo idade, sexo, presença de comorbidades, local de infecção, tempo entre admissão no hospital e diagnóstico de sepse grave ou choque séptico, volume recebido durante a ressuscitação fluídica e drogas vasoativas antes da entrada no estudo. Frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, oximetria, pressão venosa central, débito urinário, escore PRISM e escore de disfunção múltipla de órgãos (MODS) (com os exames laboratoriais necessários para calcular o escore) foram obtidos na entrada no estudo (0 hora) e depois de 6 e 72 horas^{55,56}. Volume de fluidos (cristalóide e colóide) utilizados na ressuscitação, transfusão de concentrado de hemáceas, utilização de drogas vasoativas e corticosteróide foram registrados durante os intervalos entre 0 e 6 horas e 6 e 72 horas após a entrada no estudo. Os pacientes foram seguidos por 60 dias ou até a alta hospitalar ou óbito.

Os desfechos medidos foram mortalidade em 28 dias, número de disfunção de órgãos, tipo e quantidade de fluidoterapia e hemoterapia utilizados, duração da administração de drogas vasoativas, duração da ventilação mecânica, tempo de permanência na UTIP, dias livres de drogas vasoativas e dias livres de ventilação mecânica.

3.6 Análise Estatística

Variáveis categóricas são apresentadas como porcentagem. Variáveis contínuas de distribuição normal são apresentadas com média e desvio padrão; e variáveis contínuas de distribuição não normal são apresentadas com mediana e intervalo interquartil (25-75%). Variáveis categóricas foram comparadas utilizando teste exato de Fisher. Variáveis contínuas de distribuição normal foram analisadas com teste t de Student e variáveis contínuas de distribuição não normal, pelo teste de Mann-Whitney. Valores de p menores que 0,05 foram considerados para indicar diferenças estatisticamente significativas. Estimativa de mortalidade de Kaplan-Meier, com representação de “hazard ratio” (HR) e intervalo de confiança de 95%, foi utilizada para descrever o risco relativo de morte.

Modelo de regressão logística multivariada foi desenhado para examinar “odds ratios” (OR) e intervalos de confiança de 95% de variáveis associadas com mortalidade em 28 dias. O número de covariáveis foi limitado com base na regra dos 10, que exige pelo menos 10 desfechos freqüentes para cada grau de liberdade. Variáveis com associação univariada ($p < 0,10$) e variáveis com plausibilidade clínica foram introduzidas no modelo (“Backward stepwise”). As variáveis foram mantidas no modelo de regressão sempre que persistiram significativas com o corte de 0,05. Disfunção renal (0 ou 1), disfunção neurológica (0 ou 1), grupo (0 ou 1), idade, pH na admissão e PRISM foram incluídos como variáveis.

Assumindo um erro alfa de 0,05 e um poder estatístico de 80%, calculamos que a amostra necessária para permitir a detecção de redução

relativa de 35% ou redução absoluta de 20% na mortalidade de 57,3% (mortalidade basal) seria de 268 pacientes. O estudo incluiu análise intermediária após entrada de 100 casos.

3.7 Apoio

Esta pesquisa recebeu financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) [Processo nº 04/07949-7] e apoio da Edwards Lifesciences.

FAPESP financiou a aquisição dos cateter utilizados no estudo, enquanto que Edwards Lifesciences cedeu, para utilização durante a vigência da pesquisa, dois aparelhos para monitorização da ScvO₂.

4 RESULTADOS

Durante o período do estudo, 110 pacientes foram elegíveis e oito pacientes (7.3%) foram excluídos. Sete pacientes foram excluídos por terem sido admitidos com mais de seis horas transcorridas desde o diagnóstico de sepse grave e um paciente foi excluído por ser portador de cardiopatia cianogênica não corrigida. Os 102 pacientes incluídos foram alocados no grupo intervenção ou no grupo controle e foram incluídos na análise com intenção de tratar (“intention-to-treat analyses”) (Figura 4).

Figura 4 - Distribuição da população estudada

As características basais foram semelhantes nos dois grupos, exceto a média de idade, maior no grupo intervenção (Tabela 1).

Tabela 1 - Características basais

Característica	Controle (n = 51)	Intervenção (n=51)	p
Idade (anos)	4,5 ± 4,9	6,5 ± 5,8	0,03 ^b
Gênero (%)			
<i>Feminino</i>	43,1	45,1	1,00 ^a
<i>Masculino</i>	56,9	54,9	
Choque séptico (%)	92,2	94,1	1,00 ^a
Sepse grave (%)	7,8	5,9	
Doença de base (%)			
<i>Onco-hematológica</i>	31,4	39,2	0,53 ^a
<i>Neurológica</i>	19,6	7,8	0,15 ^a
<i>Hepatológica</i>	9,8	3,9	0,44 ^a
<i>Reumatológica</i>	3,9	7,8	0,68 ^a
<i>Imunológica</i>	3,9	9,8	0,44 ^a
<i>Gastrointestinal</i>	3,9	0,0	0,49 ^a
<i>Pulmonar</i>	3,9	5,9	1,00 ^a
<i>Outra</i>	3,9	2,0	1,00 ^a
<i>Nenhuma</i>	19,6	23,5	0,81 ^a
Infecção hospitalar (%)	37,3	41,2	0,84 ^a
Local da infecção (%)			
<i>Pulmão</i>	52,9	51,0	1,00 ^a
<i>Sistema nervoso central</i>	13,7	7,8	0,53 ^a
<i>Abdômen</i>	9,8	3,9	0,44 ^a
<i>Sistêmica</i>	7,8	19,6	0,15 ^a
<i>Trato urinário</i>	2,0	3,9	1,00 ^a
<i>Pele</i>	2,0	7,8	0,36 ^a
<i>Não identificado</i>	11,8	5,9	0,49 ^a
PRISM	8,0 (5-11,5)	7,0 (5-12)	0,96 ^c

^a Teste exato de Fisher; ^b Teste t de Student; ^c Mann-Whitney.

O desfecho primário, mortalidade em 28 dias, foi significativamente menor no grupo intervenção (HR = 3,78 (1,58 - 7,52); p = 0,002), com número necessário tratar para evitar uma morte de 3,6. Da mesma maneira, mortalidade em 60 dias também foi menor no grupo intervenção (p = 0,002).

Não houve diferença significativa nos dias em ventilação mecânica, dias em uso de drogas vasoativas, dias livres do uso de drogas vasoativas e duração da internação na UTIP. Entretanto, os pacientes do grupo intervenção tiveram o dobro de dias livres de ventilação mecânica (Tabela 2).

Tabela 2 - Mortalidade

	Controle (n = 51)	Intervenção (n=51)	p
Dias			
<i>Em ventilação mecânica</i>	4,0 (1-13)	3,0 (0-6,5)	0,41 ^c
<i>Droga vasoativa</i>	3,0 (1-7)	3,0 (2-5)	0,69 ^c
<i>Livres de ventilação mecânica</i>	2,0 (0-5)	4,0 (2-7)	0,02 ^c
<i>Livres de drogas vasoativas</i>	2,0 (0-8,5)	3,0 (2-10)	0,11 ^c
Duração da internação na UTI	9,0 (5-17)	7,0 (5-17,5)	0,92 ^c
Mortalidade			
<i>28 dias</i>	39,2	11,8	0,002 ^d
<i>60 dias</i>	41,2	15,7	0,002 ^d

UTIP: Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica; ^c Mann-Whitney; ^d Kaplan-Meier.

Na entrada do estudo, os dois grupos apresentavam o mesmo número de disfunção de órgãos, porém o grupo controle teve significativamente mais novas disfunções que o grupo intervenção, especialmente devido à incidência de novas disfunções renais e neurológicas (Tabela 3).

Tabela 3 - Disfunções de órgãos

	Controle (n = 51)	Intervenção (n=51)	p
Número de disfunções de órgão na admissão	2,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-2,0)	0,97 ^c
Órgão (%)			
<i>Respiratório</i>	47,1	43,1	0,84 ^a
<i>Cardiovascular</i>	51,0	62,7	0,32 ^a
<i>Renal</i>	11,8	11,8	1,00 ^a
<i>Neurológico</i>	5,9	3,9	1,00 ^a
<i>Gastrointestinal</i>	0,0	0,0	1,00 ^a
<i>Hematológico</i>	25,5	25,5	1,00 ^a
<i>Hepatológico</i>	27,4	25,5	1,00 ^a
Número de disfunção de órgão durante a internação	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,03 ^c
Desenvolvimento de novas disfunções (%)			
<i>Respiratório</i>	59,3	48,3	0,44 ^a
<i>Cardiovascular</i>	92,0	89,5	1,00 ^a
<i>Renal</i>	26,7	6,7	0,02 ^a
<i>Neurológico</i>	10,4	0,0	0,03 ^a
<i>Gastrointestinal</i>	9,8	7,8	1,00 ^a
<i>Hematológico</i>	31,6	15,8	0,18 ^a
<i>Hepatológico</i>	13,5	15,8	1,00 ^c

^a Teste exato de Fisher; ^c Mann-Whitney.

Disfunção renal ($p = 0,02$), disfunção neurológica ($p = 0,03$), idade ($p = 0,03$), pH no tempo 0 ($p = 0,05$), PRISM e grupo de tratamento foram inseridos como covariáveis no modelo de regressão logística multivariada. O resultado desta análise mostrou que PRISM (OR = 1,20 (1,06 - 1,36); $p = 0,006$) e disfunção renal (OR = 7,76 (1,86 - 32,33); $p = 0,005$) associaram-se independentemente com maior mortalidade em 28 dias, enquanto que o tratamento precoce guiado pela ScvO₂ associou-se de maneira independente com redução da mortalidade em 28 dias (OR = 0,18 (0,05 - 0,69); $p = 0,01$). Idade, pH no tempo 0 e disfunção neurológica não estiveram associados com mortalidade em 28 dias.

Antes da entrada no estudo, a ressuscitação inicial foi similar nos dois grupos: o grupo controle recebeu 40 mL/kg (intervalo interquartil 30 - 70 mL/kg) de cristalóide, $0,5 \pm 2,3$ mL/kg de colóide e 5,9% dos pacientes receberam transfusão de concentrado de hemáceas, enquanto que o grupo intervenção recebeu 40 mL/kg (intervalo interquartil 30 - 70 mL/kg) de cristalóide ($p = 0,89$), não recebeu colóide ($p = 1,00$), e 3,9% dos pacientes receberam transfusão de concentrado de hemáceas ($p = 1,00$). Entre 0 e 6 horas após a entrada no estudo, os pacientes do grupo intervenção receberam significativamente mais cristalóide ($p < 0,0001$) e mais freqüentemente receberam transfusão de hemáceas ($p = 0,002$) e suporte inotrópico ($p = 0,01$) (Tabela 4).

Tabela 4 - Tratamentos utilizados

Fluidoterapia	Horas após entrada no estudo		
	0 - 6	6 - 72	0 - 72
Cristalóide (mL/kg)			
<i>Grupo Controle</i>	5 (0-20)	10 (0-28)	80 (45-110)
<i>Grupo Intervenção</i>	28 (20-40)	0 (0-20)	90 (65-114)
<i>p</i>	< 0,0001 ^c	0,53 ^c	0,10 ^c
Colóide (mL/kg)			
<i>Grupo Controle</i>	0 (0-0)	0 (0-15)	0 (0-15)
<i>Grupo Intervenção</i>	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-15)
<i>p</i>	0,73 ^c	0,15 ^c	0,18 ^c
Transfusão de hemáceas (%)			
<i>Grupo Controle</i>	15,7	43,1	58,8
<i>Grupo Intervenção</i>	45,1	31,4	68,6
<i>p</i>	0,002 ^a	0,31 ^a	0,41 ^a
Drogas Vasoativas	Horas após entrada no estudo		
	0 - 6	6 - 72	0 - 72
Introdução de vasopressor (%)			
<i>Grupo Controle</i>	56,9	18,4	74,6
<i>Grupo Intervenção</i>	49,0	23,5	72,5
<i>p</i>	0,55 ^a	0,70 ^a	1,00 ^a
Introdução de inotrópico (%)			
<i>Grupo Controle</i>	7,8	22,4	29,4
<i>Grupo Intervenção</i>	29,4	19,6	49,0
<i>p</i>	0,01 ^a	0,92 ^a	0,07 ^a
Introdução de vasodilatador (%)			
<i>Grupo Controle</i>	0,0	2,0	2,0
<i>Grupo Intervenção</i>	2,0	7,8	9,8
	1,00 ^a	0,39 ^a	0,20 ^a
Alteração de droga vasoativa* (%)			
<i>Grupo Controle</i>	56,9	32,7	72,5
<i>Grupo Intervenção</i>	72,5	37,3	78,4
<i>p</i>	0,15 ^a	0,79 ^a	0,65 ^a

^a Teste exato de Fisher; ^c Mann-Whitney.

* Mesmo paciente pode ter tido alteração de droga vasoativas entre 0 - 6 h e 6 - 72 h
Colóide: albumina humana ou plasma fresco congelado; *Vasopressor*: dopamina, noradrenalina, adrenalina (> 0,3 mcg/kg/min); *Inotrópico*: dobutamina, adrenalina (≤ 0,3 mcg/kg/min), milrinone; *Vasodilatador*: nitroprussiato de sódio, milrinone.

Outras terapias de suporte foram utilizadas de maneira semelhante nos dois grupos (Tabela 5). Cateter de artéria pulmonar, proteína C ativada não foram utilizados em nenhum paciente. Todos os pacientes incluídos no estudo receberam cateter central por pelo menos 72 horas e não houve complicação relacionada à introdução do cateter.

Tabela 5 - Terapias de suporte

Hidrocortisona	
<i>Dose ataque (%)</i>	
<i>Grupo Controle</i>	17,6
<i>Grupo Intervenção</i>	19,6
<i>p</i>	1,00 ^a
<i>Infusão contínua em 24h (%)</i>	
<i>Grupo Controle</i>	15,7
<i>Grupo Intervenção</i>	15,7
<i>p</i>	1,00 ^a
Ventilação mecânica (%)	
<i>Grupo Controle</i>	80,4
<i>Grupo Intervenção</i>	70,6
<i>p</i>	0,36 ^a

^a Teste exato de Fisher; ^c Mann-Whitney.

Com relação aos exames laboratoriais e sinais vitais registrados, os pacientes do grupo intervenção, ao final das primeiras 72 horas após entrada no estudo, apresentaram menor incidência de ScvO₂ abaixo de 70% e menor alteração de INR. Os demais parâmetros foram semelhantes entre os dois grupos (Tabela 6).

Tabela 6 - Exames e sinais vitais

Variáveis e grupo de tratamento	0 h	6 h	72 h
Frequência cardíaca (batimentos/minuto)			
<i>Grupo Controle</i>	144 ± 27	134 ± 32	125 ± 25
<i>Grupo Intervenção</i>	139 ± 22	137 ± 31	120 ± 26
<i>p</i>	0,33 ^b	0,66 ^b	0,39 ^b
PAM (mmHg)			
<i>Grupo Controle</i>	66 ± 15	69 ± 20	77 ± 16
<i>Grupo Intervenção</i>	66 ± 19	73 ± 17	80 ± 17
<i>p</i>	0,35 ^b	0,32 ^b	0,42 ^b
PVC (cm H ₂ O)			
<i>Grupo Controle</i>	6,0 (4-12)	8,6 ± 6	8,5 ± 6,5
<i>Grupo Intervenção</i>	7,5 (1,3-1,0)	8,6 ± 6,1	8,5 ± 6,7
<i>p</i>	0,45 ^c	0,99 ^b	0,99 ^b
ScvO ₂ (%)			
<i>Grupo Controle</i>	74 (64,7-81,9)	75,4 (69,2-84,6)	74,8 ± 12,3
<i>Grupo Intervenção</i>	78 (67,5-82,3)	79,1 (72,3-83,6)	79,1 ± 9,4
<i>p</i>	0,41 ^c	0,54 ^c	0,11 ^b
Pacientes com ScvO ₂ < 70% (%)			
<i>Grupo Controle</i>	41,0	30,8	37,9
<i>Grupo Intervenção</i>	30,6	20,8	12,5
<i>p</i>	0,37 ^a	0,33 ^a	0,02 ^a
pH arterial			
<i>Grupo Controle</i>	7,32 (7,25-7,36)	7,34 (7,27-7,42)	7,39 (7,34-7,44)
<i>Grupo Intervenção</i>	7,36 (7,29-7,40)	7,38 (7,33-7,43)	7,42 (7,37-7,45)
<i>p</i>	0,05 ^c	0,33 ^c	0,14 ^c
Excesso de base (mEq/l)			
<i>Grupo Controle</i>	-7,9 ± 6,4	-6,0 ± 6,9	-2,0 (-6,7-3,1)
<i>Grupo Intervenção</i>	-6,0 ± 4,8	-5,2 ± 5,5	0,3 (-2,6-3,6)
<i>p</i>	0,12 ^b	0,55 ^b	0,16 ^c
Lactato (mmol/l)			
<i>Grupo Controle</i>	1,2 (0,8-2,3)	1,3 (0,9-2,3)	1,2 (0,8-1,7)
<i>Grupo Intervenção</i>	1,1 (0,7-2,5)	1,2 (0,8-1,6)	1,1 (0,8-1,7)
<i>p</i>	0,61 ^c	0,35 ^c	0,56 ^c
Hematócrito (%)			
<i>Grupo Controle</i>	27,9 ± 5,1	30,2 ± 6,1	31,3 ± 5,1
<i>Grupo Intervenção</i>	28,5 ± 6,3	30,8 ± 5,9	31,7 ± 5,2
<i>p</i>	0,67 ^b	0,66 ^b	0,76 ^b
INR			
<i>Grupo Controle</i>	1,5 (1,2-2,1)	1,5 (1,3-2,3)	1,3 (1,2-1,6)
<i>Grupo Intervenção</i>	1,5 (1,2-1,8)	1,5 (1,3-1,7)	1,2 (1,1-1,4)
<i>p</i>	0,46 ^c	0,43 ^c	0,03 ^c

^a Teste exato de Fisher; ^b Teste t de Student; ^c Mann-Whitney.

PAM, pressão arterial média; PVC, pressão venosa central;

ScvO₂, saturação venosa central de oxigênio.

Considerando todos os pacientes, a mortalidade em 28 dias foi mais elevada nos pacientes que apresentaram $\text{ScvO}_2 < 70\%$ na entrada do estudo (41,9% versus 24,3%; $\text{HR} = 3,04$ (1,43 - 8,79); $p = 0,006$). Comparando grupo controle *versus* grupo intervenção, a mortalidade foi semelhante nos dois grupos entre os pacientes com $\text{ScvO}_2 \geq 70\%$ na entrada do estudo (21,7% versus 11,8%; $\text{HR} = 1,91$ (0,51 - 7,57); $p = 0,32$), mas foi significativamente diferente entre os pacientes com $\text{ScvO}_2 < 70\%$ (68,8% *versus* 13,3%; $\text{HR} = 6,83$ (1,80 - 17,02); $p = 0,003$) (Gráficos de 1 a 4).

Gráfico 1 - Análise de Kaplan-Meier - Controle X Intervenção

Gráfico 2 - Análise de Kaplan-Meier - ScvO₂ < 70% x ScvO₂ ≥ 70% **Gráfico 3 - Análise de Kaplan-Meier - ScvO₂ ≥ 70%, Controle X Intervenção**

Gráfico 4 - Análise de Kaplan-Meier - ScvO₂ < 70%, Controle X Intervenção

5 DISCUSSÃO

No presente ensaio clínico randomizado, demonstrou-se diferença significativa na taxa de mortalidade entre os pacientes que receberam tratamento e suporte hemodinâmico de acordo com a recomendação da ACCM/PALS com ou sem orientação pela ScvO₂. Os pacientes que foram tratados com objetivo de manter a ScvO₂ maior ou igual a 70% receberam mais volume, concentrado de hemáceas e suporte inotrópico após a ressuscitação inicial, resultando em redução de 3,3 vezes na mortalidade. O estudo reforça as recomendações atuais e revela que a utilização da ScvO₂ como objetivo terapêutico tem um impacto significativo e aditivo sobre o prognóstico de crianças e adolescentes com choque séptico. O estudo é inédito na população pediátrica e, além de ser um dos poucos ensaios clínicos randomizados disponíveis sobre choque séptico em crianças, o resultado encontrado representa o maior impacto de qualquer medida já relatada em sepse pediátrica⁵⁷ (Anexo C)

A questão “Qual a taxa de mortalidade no choque séptico pediátrico?” não tem uma resposta única. Embora a melhoria em termos terapêuticos e tecnológicos dos serviços de saúde nos últimos 40 anos, particularmente unidades de emergência e de cuidados intensivos, tenha resultado em redução global da morbi-mortalidade, as especificidades de populações e ambientes obrigam que as análises de mortalidade sejam feitas respeitando

os subgrupos e individualidades de cada serviço. Este é um fator limitante para comparação de resultados e de estudos e, até certo ponto, também dificulta estudos colaborativos e multicêntricos. Nesta realidade em que praticamente cada centro possui sua própria taxa de mortalidade, é fundamental que as populações sejam analisadas com base em critérios bem estabelecidos de diagnóstico e de gravidade e que possam ser comparadas dentro da mesma população, em controles contemporâneos ou históricos.

Alguns autores apontam dificuldades adicionais na utilização da mortalidade como desfecho primário em estudos de sepse como: 1) o fato de que é necessário uma amostra consideravelmente grande de indivíduos para que seja demonstrado um benefício significativo, particularmente em populações em que o risco de mortalidade está diminuindo; 2) a escolha de 28 dias como corte, embora consagrada pela utilização, pode ser considerada arbitrária, muito precoce para alguns (pois não refletiria o efeito da disfunção de múltiplos órgãos) e muito tardia para outros (pois estaria já distante do evento inicial, sofrendo influência de outros fatores como doença de base); 3) em alguns casos, há dificuldades para diferenciar se a causa da morte deve-se ao choque ou à doença de base; 4) situações em que se utiliza limitação do suporte de vida também podem interferir⁵⁸. Alternativamente ou em adição à taxa de mortalidade, outros desfechos podem, ao mesmo tempo, oferecer informações valiosas sobre o prognóstico e ser mais factíveis. Disfunção de órgão é uma medida de morbidade, especialmente quando são utilizados critérios validados. Outras medidas

incluem critérios de qualidade de vida, qualidade do momento da morte, impacto sobre os familiares e análise dos custos relacionados ao tratamento.

No estudo atual, a escolha da mortalidade como desfecho primário baseou-se na elevada incidência de sepse nos centros envolvidos no estudo, na alta taxa de mortalidade observada nos anos anteriores e na inexistência de evidências científicas neste assunto específico e no tratamento do choque séptico pediátrico como um todo. Cortes em 28 e 60 dias foram utilizados para delimitar momentos de análise que pudessem refletir tanto o impacto do evento inicial como os efeitos conseqüentes às disfunções de órgãos e a análise de Kaplan-Meier foi utilizada para que o estudo da mortalidade pudesse ser feito também além dos pontos de cortes utilizados. O resultado encontrado em termos de redução da mortalidade foi bastante significativo, justificando inclusive a interrupção precoce do estudo, uma vez que, a partir do resultado obtido na análise intermediária, seria anti-ético deixar de oferecer o mesmo tipo de tratamento para as crianças que eventualmente fossem incluídas no grupo controle. Um dos fatores que tornou possível esta redução de mortalidade foi justamente a gravidade da população estudada, que nos anos anteriores demonstrou taxas de mortalidade consistentemente acima de 50%²³. É interessante notar que o resultado do grupo controle também representou uma melhora em relação aos anos anteriores, fato que traz ainda mais consistência ao resultado obtido no grupo intervenção e que indica um possível efeito da implementação do fluxograma ACCM/PALS, mesmo sem a monitorização da ScvO₂, e de outras melhorias no suporte ao paciente grave. Além da taxa de

mortalidade, foi utilizada análise de prevalência e incidência de disfunção de órgãos, para medir a gravidade da população e melhor caracterizar a morbidade dos dois grupos estudados. A exemplo da mortalidade, houve diferença significativa na incidência de novas disfunções, particularmente disfunções renais e neurológicas. Por si só, este resultado já representaria um valioso impacto, tendo em vista o grande custo individual e econômico que representam as falências destes dois órgãos.

Nos últimos 20 anos, algumas publicações importantes têm buscado aperfeiçoar os critérios diagnósticos de sepse e suas ramificações e das disfunções orgânicas. O esforço é importante especialmente no que diz respeito à padronização de termos e classificações, com objetivo de tornar as informações úteis e transitáveis entre todos os diferentes centros de pesquisa. A validade externa de novos achados, que hoje já é difícil de ser aplicada amplamente, seria impossível caso cada um utilizasse sua própria definição e seus próprios critérios. Mesmo assim, as definições ainda estão sendo modificadas e sofrem críticas importantes, que algumas vezes dificultam sua utilização. A definição de síndrome da resposta inflamatória sistêmica foi uma das primeiras a ser publicada. O espírito da definição, que persiste nas publicações atuais, busca oferecer uma mesma linguagem aos pesquisadores e estudiosos, mas também busca propositadamente estabelecer critérios bastante sensíveis, embora pouco específicos, para serem utilizados na prática clínica. Em outras palavras, a intenção é não deixar passar casos não diagnosticados, mesmo que isto signifique o diagnóstico e tratamento de casos falsos positivos.

Este conceito inicial sofreu críticas, especialmente daqueles que o consideram excessivamente sensível, visto que, em alguns levantamentos, mais de dois terços dos pacientes de unidades de cuidados intensivos possuem critérios de SIRS, o que ocorre também com muitos pacientes da enfermaria⁵⁹. Desta forma, a banalização do diagnóstico, ao contrário de chamar a atenção para os casos positivos, atrapalharia a prática clínica, visto que, se quase todo mundo tem SIRS, não seria possível diferenciar os casos realmente sob maior risco. Apesar destas e de outras críticas, o conceito de SIRS persiste até os dias atuais, com importantes adaptações e atualizações específicas para a população pediátrica. No último consenso disponível na literatura, o diagnóstico de SIRS em pediatria ganhou duas inovações principais: 1) a exigência de que um dos critérios de SIRS seja alteração de temperatura ou de leucócitos e 2) tabela de valores de referência para taquicardia, bradicardia, frequência respiratória e contagem leucocitária dividida em seis faixas de idade³³.

A definição de sepse decorre dos critérios de SIRS, visto que as publicações unanimemente classificam sepse como SIRS ocasionada por um processo infeccioso. A evolução deste conceito deu-se no sentido também de ampliar a inclusão de casos positivos. Enquanto nas primeiras publicações falava-se em comprovação de infecção, atualmente os consensos determinam que apenas a suspeita de infecção, aliada aos critérios de SIRS, já é suficiente para determinar o diagnóstico de sepse, valendo tanto para o paciente adulto como o pediátrico. A sepse grave, na maioria das publicações, reúne os casos de sepse acompanhados de

disfunções orgânicas ou sinais de hipoperfusão, enquanto que os casos de choque séptico são os que persistem com estas alterações mesmo após o tratamento inicial (fluidoterapia agressiva e suporte hemodinâmico inicial). Especificamente para a faixa etária pediátrica, o consenso publicado em 2005 traz algumas inovações ao ampliar, embora colocados de maneira um pouco confusa, os critérios de disfunção de órgãos³³. No presente estudo, iniciado anteriormente a esta publicação de 2005, foram utilizados os mesmos critérios adotados no fluxograma de tratamento de 2002, para as definições de sepse grave e choque séptico, e os critérios de Wilkinson, para as definições de disfunções orgânicas. Outros critérios de disfunção de órgãos poderiam ter sido utilizados, como é o caso do “PEdiatric Logistic Organ Dysfunction” (PELOD), proposto em 1999 e validado em 2003^{60,61}, que possui as vantagens de uma boa discriminação entre os casos de maior risco e a possibilidade de graduar a gravidade de cada disfunção orgânica. Entretanto, à época da realização do estudo, as UTIP envolvidas rotineiramente classificavam os pacientes de acordo com os critérios de MODS de Wilkinson, PRISM e PIM (no caso da UTIP do Hospital Universitário), tornando mais prática a adoção dos critérios já utilizados. O valor de PRISM encontrado nos dois grupos traduziu a semelhança existente entre os dois braços da pesquisa, como espera-se que aconteça em um ensaio randomizado; entretanto, o escore evidenciou riscos de morte abaixo do encontrado, que é justamente uma das críticas feitas a este sistema de aferição de risco. A análise das disfunções de órgão, por outro lado, embora pudesse ser realizada através de outros métodos, pôde traduzir o que se

observou na prática, maior morbidade entre os pacientes do grupo controle, com maiores conseqüências decorrentes das disfunções orgânicas. Vale ressaltar, ainda, que nos dois grupos estudados a incidência de choque séptico foi consideravelmente mais elevada que a incidência de sepse grave (92,2% X 7,8% no grupo controle; 94,1% X 5,9% no grupo intervenção). Este achado é extremamente infreqüente em estudos semelhantes, que costumam ter a maior parte dos pacientes com sepse grave. A explicação deste resultado está nas características dos dois centros envolvidos na pesquisa. Tanto no Instituto da Criança como no Hospital Universitário, existe uma carência de leitos de cuidados intensivos, e a maior parte dos pacientes com sepse grave acaba sendo cuidada na própria unidade de emergência ou nas enfermarias. Conseqüentemente, é possível dizer que a casuística estudada possui uma gravidade maior, influenciando inclusive os resultados obtidos em termos de morbidade e mortalidade.

As diferenças significativas observadas nos desfechos primários e secundários deste estudo não podem ser explicadas apenas pela utilização de uma ferramenta de monitorização. Como é esperado que aconteça com as intervenções diagnósticas, suas medidas idealmente devem provocar ações terapêuticas, que ao final possam alterar positivamente o resultado. Analisando globalmente os fundamentos do tratamento do choque séptico, é possível observar que a monitorização da ScvO₂ e o conseqüente tratamento orientado por esta medida, nos pacientes do grupo intervenção, alteraram as condutas terapêuticas especialmente no restabelecimento da volemia e no suporte hemodinâmico. Não houve diferença significativa, por

outro lado, em outras medidas de suporte, como ventilação mecânica e tratamento de insuficiência adrenal. Como já descrito anteriormente, as crianças com sepse grave e choque séptico freqüentemente necessitam de suporte ventilatório precoce, com objetivo de otimizar a troca gasosa e de poupar o gasto energético envolvido no trabalho respiratório, geralmente aumentado nesta situação de hipoxemia e acidose metabólica³⁴. No presente estudo, a utilização de ventilação mecânica ocorreu em mais de 70% dos casos, nos dois grupos, confirmando a indicação de utilização precoce deste suporte. Em contrapartida, as crianças do grupo intervenção tiveram o dobro de dias livres de ventilação mecânica, indicando um efeito do suporte hemodinâmico sobre o quadro clínico global. Com a melhora mais rápida e acentuada proporcionada pela otimização hemodinâmica, as crianças deste grupo puderam ser desmamadas em menor tempo, ficando independentes do suporte ventilatório invasivo ou não invasivo. A utilização do desfecho “dias livres de VM”, assim como “dias livres de DVA”, procura combinar os efeitos de redução na necessidade de VM (ou DVA) e de redução da mortalidade em um único índice. A utilização destes parâmetros é particularmente útil quando se assume que o tratamento proposto simultaneamente reduz a duração da VM (ou DVA) e a mortalidade. Em estudos sem poder para distinguir redução na mortalidade, a escolha de “dias livres” como desfecho permite verificar efeitos significativos em amostras menores⁶².

Com relação ao restabelecimento da volemia, é interessante notar que os dois grupos receberam tratamento muito semelhantes no momento

inicial, antes de entrar no estudo. Além dos tratamentos terem sido semelhantes, as intervenções podem ser consideradas como adequadas, tendo como base as recomendações adotadas pelo PALS, que falam em pelo menos 40 mL/kg na primeira hora. Entretanto, sabendo que o déficit volêmico geralmente é bastante superior a 40 mL/kg (chegando algumas vezes próximo de 200 mL/kg), era esperado que a utilização subsequente de volume ultrapassasse este volume inicial, o que não ocorreu nas crianças do grupo controle. Mesmo nas crianças do grupo intervenção, que receberam significativamente mais volume, é possível levantar a questão se ainda não haveria necessidade de utilização de quantidade adicional de fluido, o que possivelmente poderia melhorar o resultado obtido. Este é um fato já notado em estudos anteriores. Em uma análise retrospectiva realizada com crianças com sepse grave e choque séptico e tratados inicialmente em hospitais secundários, a mediana de volume utilizado na ressuscitação inicial foi de 20 mL/kg e, o dado mais intrigante deste estudo, esta mesma quantidade foi utilizada tanto nos pacientes que responderam quanto nos que não responderam, evidenciando que o tratamento não era individualizado e não era baseado em objetivos terapêuticos. A mesma quantidade de volume foi utilizada globalmente, restando aos não respondedores iniciar o suporte cardiovascular com drogas vasoativas, mesmo sem o restabelecimento adequado da volemia³⁹. O estudo realizado por nosso grupo, dois anos antes da presente pesquisa, mostrou resultados parecidos ao revelar, também em análise retrospectiva, que a média de volume recebido na primeira hora de tratamento foi de apenas 27 mL/kg nos sobreviventes e 16 mL/kg nos não

sobreviventes³⁸. Portanto, é possível afirmar que, no presente estudo, as crianças tanto do grupo controle, como do grupo intervenção, receberam um tratamento inicial adequado; porém, a partir da entrada no estudo, a terapia aplicada ao grupo controle seguiu os passos que habitualmente são adotados na maioria das situações clínicas, enquanto que, para os pacientes do grupo intervenção, foram adotadas condutas adicionais, disparadas por um elemento novo, que foi a leitura contínua da ScvO₂. Ainda a respeito da fluidoterapia, vale ressaltar que atualmente ganha importância a remoção do excesso de volume empregado. A utilização precoce e agressiva de volume é a pedra fundamental no tratamento do choque séptico; entretanto, este volume em algum tempo extravazará para o espaço extracelular, causando edema e disfunção orgânica secundária. Estudos recentes mostram o benefício da remoção precoce do excesso de volume através da utilização de diuréticos e/ou de terapias de substituição renal, indicando que estas medidas devem ser instituídas tão logo o paciente acumule pelo menos 10% de excesso de peso, ocasionado pela sobrecarga de volume^{63,64,65}.

A utilização de hemoderivados em terapia intensiva é sempre um tópico controverso. Entretanto, a maioria das revisões que buscam determinar um nível crítico para indicação de hemotransfusão não discrimina as diversas situações clínicas e não diferencia entre pacientes estáveis e instáveis. Em um importante ensaio clínico, 637 crianças foram randomizadas para receber estratégia restritiva (transfundir se hemoglobina < 7 g/dL) ou liberal (transfundir se hemoglobina < 9,5 g/dL) de transfusão. Não houve diferença nos desfechos medidos (mortalidade e disfunções

orgânicas). Entretanto, apenas pouco mais de 10% tinham sepse grave ou choque séptico e pacientes hemodinamicamente instáveis foram excluídos do estudo⁶⁶. No estudo de tratamento guiado pela ScvO₂, realizado em pacientes adultos, o grupo intervenção recebeu 3,5 vezes mais transfusões de sangue nas primeiras seis horas de tratamento e 1,5 vezes mais considerando as 72 horas iniciais de tratamento⁵⁴. Este resultado provocou discussões em torno do tema, levantando os riscos implicados na utilização de hemoderivados. Enquanto alguns autores mostraram que também em adultos estáveis estratégias restritivas de transfusão eram tão eficazes quanto estratégias liberais⁶⁷ e que a transfusão de concentrado de hemáceas nem sempre reflete em aumento do consumo de oxigênio pelos tecidos⁶⁸, os defensores da terapia precoce guiada por metas contra-argumentaram revelando que, na casuística estudada de pacientes com sepse grave e choque séptico, a fluidoterapia inicial foi suficiente para elevar a ScvO₂ acima de 70% em 35,9% dos pacientes, enquanto que a transfusão de concentrado de hemáceas nos pacientes com hematócrito < 30% fez com que mais 50,4% dos pacientes atingisse o objetivo de ScvO₂ acima de 70%. Ainda, a diferença encontrada ao final de 72 horas de tratamento representava em média apenas 102 mL de sangue a mais ofertado ao grupo intervenção, mostrando que a diferença essencial não foi a quantidade de hemoderivados empregada, mas a precocidade de sua utilização⁶⁹. No estudo atual, foi utilizado, para os pacientes que permaneciam com ScvO₂ abaixo de 70%, o limite de hemoglobina de 10 g/dL para indicação de transfusão. Este nível foi escolhido em vista da inexistência de evidências

científicas e da recomendação feita no fluxograma de tratamento de 2002, que, com base em dados fisiológicos que mostram que a oferta de oxigênio depende significativamente da concentração de hemoglobina ($\text{Oferta de Oxigênio} = \text{Índice Cardíaco} \times [1,36 \times \text{Hemoglobina} \times \% \text{ saturação de oxigênio} + \text{PaO}_2 \times 0,003]$), recomenda que a hemoglobina deve ser mantida no mínimo em 10 g/dL³⁴. No grupo controle, o nível para transfusão não foi estabelecido, cabendo a decisão à equipe responsável pelo tratamento, que utilizou majoritariamente o critério de instabilidade clínica para indicação das transfusões. Com estes parâmetros, observamos que os pacientes do grupo intervenção receberam 2,9 vezes mais transfusões nas primeiras seis horas de tratamento, novamente disparadas pela monitorização da ScvO₂. Interessantemente, ao final de 72 horas a diferença entre pacientes transfundidos no grupo intervenção e no grupo controle não foi significativa, revelando que os pacientes controle acabaram sendo transfundidos mais tardiamente, possivelmente em um momento em que a otimização da oferta de oxigênio já não fazia tanta diferença em termos de prevenção das disfunções orgânicas e da reversão da hipóxia tecidual persistente. Portanto, a exemplo do resultado obtido no estudo em adultos, os achados atuais reforçam o impacto da utilização de hemoderivados dentro das primeiras seis horas de tratamento, sempre que houver instabilidade clínica e ScvO₂ abaixo de 70%. Em outras palavras, poderíamos afirmar que, nos pacientes com choque séptico, não deve haver um valor “mágico” de hemoglobina ou hematócrito, abaixo do qual sempre se deve transfundir, mas cabe justamente à monitorização do equilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio

(ScvO₂) determinar os pacientes sob maior risco, que terão benefício com a otimização do nível de hemoglobina.

Os pacientes que não respondem adequadamente ao restabelecimento da volemia, tanto através da utilização de cristalóides e colóides, como de hemoderivados, possuem indicação de suporte hemodinâmico adicional, com o uso de drogas vasoativas. As evidências científicas a respeito do momento de introdução das drogas vasoativas e principalmente da estratégia a ser utilizada são praticamente inexistentes³⁴⁻³⁶. Atualmente, grande parte da estratégia de suporte hemodinâmico é baseada nos achados de uma série de 50 casos publicada há 10 anos, em que se demonstrou que as crianças com choque séptico podem apresentar-se com baixo débito cardíaco e resistência vascular sistêmica elevada, alto débito cardíaco e resistência vascular sistêmica reduzida ou baixo débito cardíaco e resistência vascular sistêmica reduzida. Além das múltiplas possibilidades, a pesquisa mostrou que freqüentemente as crianças transitavam de um estado hemodinâmico para outro em curtos intervalos de tempo⁴³. Desta forma, as recomendações terapêuticas, como o fluxograma de 2002, procuram basear-se nos achados clínicos e indicam inicialmente a utilização de agentes que podem ter ações aditivas, especialmente inotrópicas e vasopressoras, como dopamina e adrenalina. A constatação, na série de casos citada, de que 80% dos pacientes que não respondem a volume e suporte hemodinâmico inicial apresentam disfunção cardíaca relacionada à sepse permitiria concluir que o tratamento do choque pediátrico refratário a volume teria melhor resultado se fosse baseado em medicações de ação

primordialmente inotrópica e vasodilatadora. No entanto, estas opções terapêuticas ficam reservadas, nos fluxogramas de tratamento, para os casos de choque frio refratários e são utilizadas mais tardiamente. Este fato pode ser explicado novamente pela carência de evidências científicas a respeito das drogas vasoativas, mas também é possível que exista uma transferência de conhecimento da terapia intensiva de adulto, onde a necessidade de vasopressores é bem mais evidente.

No presente estudo, as medicações vasopressoras foram as mais freqüentemente utilizadas nas primeiras seis horas de tratamento, tanto no grupo controle como na intervenção. Este achado está de acordo com as recomendações atuais de tratamento e reforça o cumprimento do fluxograma ACCM/PALS, proposto como protocolo de tratamento básico nos dois grupos. Porém, o achado mais interessante é a utilização de medicações inotrópicas e vasodilatadoras, de uma maneira mais precoce, nas crianças tratadas de acordo com a ScvO₂. Nas primeiras seis horas de tratamento, houve introdução de um agente inotrópico para cada 1,7 vasopressor introduzido no grupo intervenção, enquanto que apenas um inotrópico a cada 7,3 introduções de vasopressores no grupo controle. Embora não atingindo significância estatística em função do tamanho da amostra, a utilização de vasodilatadores também tendeu a ser maior no grupo intervenção durante todo o período do estudo (2% X 0%, nas primeiras seis horas; 7,8% X 2%, entre 6 e 72 horas). Estes dados são bastante relevantes por reforçar conhecimentos fisiológicos e demonstrar de maneira convincente o papel dos inotrópicos no tratamento do choque em crianças.

Ainda, a utilização de vasodilatadores traz inovações, visto que até há algum tempo os vasodilatadores eram considerados medicamentos contra-indicados no choque séptico, mas que agora aparecem com um potencial real, especialmente quando possuem características inotrópicas positivas, além da própria vasodilatação. Embora a análise das drogas vasoativas seja apenas um desfecho secundário deste estudo, as informações reveladas contribuem de maneira significativa para os fundamentos do tratamento, pelo resultado demonstrado e pela pobreza de evidências científicas sobre o assunto.

A otimização hemodinâmica direcionada a objetivos terapêuticos representa uma abordagem organizada de restabelecimento da volemia, obtenção de pressão arterial adequada (tônus vascular) e uma resolução mais definitiva da dependência do suprimento de oxigênio ou da hipóxia tecidual global através da normalização da ScvO₂ como um marcador. O estudo atual reafirma que a hipóxia tecidual global ainda pode estar presente, mesmo que exame físico, sinais vitais, pressão venosa central e débito urinário estejam adequados. Embora o choque seja fundamentalmente uma situação clínica originada do desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio, na grande maioria das vezes o tratamento do choque é realizado de acordo com objetivos clínicos e hemodinâmicos, e não parâmetros de oferta e utilização de oxigênio. Medidas do índice cardíaco e da oferta de oxigênio podem ser realizadas por diferentes métodos, mas não temos ainda informações consistentes sobre a aplicabilidade clínica. Medidas indiretas como lactato, pH, excesso de base já foram postuladas como possíveis guias terapêuticos, também sem

comprovação em estudos clínicos. Recentemente, o cálculo do clareamento do lactato foi proposto com indicador de prognóstico no choque séptico de pacientes adultos, uma vez que pode indicar a resolução da hipóxia tecidual global⁷⁰. A utilização da ScvO₂ mostrou-se eficaz na discriminação de pacientes de alto risco. A análise de Kaplan-Meier evidenciou uma mortalidade aumentada para pacientes com ScvO₂ < 70% na admissão. A semelhança entre as curvas dos pacientes dos dois grupos com ScvO₂ ≥ 70% e a diferença significativa entre as curvas dos pacientes com ScvO₂ < 70% reforçam a hipótese de que a intervenção proposta resgatou pacientes com choque oculto, e garantem a real independência entre os protocolos de tratamento dos dois grupos. Embora uma proporção considerável de crianças tenham apresentado ScvO₂ abaixo de 70% na entrada, os valores médios observados não foram tão baixos como aqueles reportados nos adultos⁵⁴. Uma vez que não há dados disponíveis na literatura em circunstâncias similares, é possível apenas especular que as crianças com choque séptico foram diagnosticadas mais precocemente que os adultos, o que muito possivelmente ocorreu, visto que as definições pediátricas e de adultos diferem especificamente neste ponto, particularmente com relação à hipotensão, dispensada para o diagnóstico de choque séptico em crianças e exigida para o diagnóstico em adultos. A ausência de aumento do lactato verificada é consistente com a redução menos dramática da ScvO₂ (em comparação aos achados em adulto); entretanto outros fatores podem ter influenciado a medida deste parâmetro, como a alta incidência de doenças de base e, principalmente, a técnica de coleta da amostra e envio ao laboratório.

De modo análogo ao estudo feito em adultos, a redução da mortalidade observada nesta pesquisa resultou de múltiplas intervenções. Uma das questões apresentadas é como a adição de um objetivo de ressuscitação (ScvO₂) às medidas convencionais de perfusão (tempo de enchimento capilar, diferencial entre pulsos centrais e periféricos, temperatura das extremidades, débito urinário e nível de consciência) implica em tão dramático efeito sobre o prognóstico.

Dentre as hipóteses aventadas estão: 1) existe uma inabilidade clínica de detectar o sucesso (ou insucesso) da ressuscitação de todas as crianças com choque séptico, que é superada com a utilização da monitorização da ScvO₂; ou 2) o tratamento guiado pela ScvO₂ proporciona um ajuste fino e individualizado do suporte hemodinâmico de cada paciente⁵⁷. A favor da primeira hipótese, estão os estudos que mostram que as crianças não recebem o tratamento apropriado dentro da primeira hora³⁸⁻⁴⁰ e a alta incidência de pacientes com ScvO₂ abaixo de 70%, mesmo em casos considerados adequadamente ressuscitados⁷¹. De acordo com estas pesquisas, é possível que exista um erro sistemático na avaliação da ressuscitação⁵⁷. Embora reconhecendo a possibilidade desta dificuldade diagnóstica, o presente estudo reforça a segunda hipótese, uma vez que o maior impacto na sobrevida ocorreu entre os pacientes que apresentavam ScvO₂ abaixo de 70%. ScvO₂ abaixo de 70% foi um importante fator de risco para morte entre os pacientes do grupo controle, enquanto que no grupo intervenção estes mesmos casos foram resgatados, exibindo taxa de mortalidade semelhante aos pacientes que já apresentavam ScvO₂ maior ou igual a 70% na admissão⁵⁷.

Existe uma terceira possibilidade, que inclui as duas hipóteses apresentadas: a ressuscitação mais agressiva, que decorre do tratamento precoce guiado pela ScvO₂, pode ser um fator que altera o curso da doença, interrompendo as alterações inflamatórias observadas nos casos de choque refratário. A favor desta hipótese, estão os achados atuais (também verificados no estudo em adultos) que mostram redução de novas disfunções orgânicas e redução na gravidade da coagulopatia, e de outro estudo em adultos que revelou redução dos mediadores inflamatórios em 24 horas após tratamento precoce guiado pela ScvO₂⁷². Em outras palavras, o tratamento guiado pela ScvO₂ evitaria a segunda onda da resposta inflamatória, conseqüentemente evitando novas disfunções de órgãos e reduzindo o risco de morte⁵⁷.

A discussão se o valor de 70% da ScvO₂ é um objetivo terapêutico adequado para a resolução da hipóxia tecidual global tem sido intensa, tanto em modelos adultos, neonatais e pediátricos^{47,53,73-79}. Há poucos estudos que avaliaram o valor normal da ScvO₂ em indivíduos saudáveis. Nestas pesquisas, os valores normais obtidos variam de 75 a 80%. Na prática clínica, um indicador útil do valor normal da ScvO₂ é o estudo realizado com pacientes antes da indução anestésica, que revelou um valor médio de 69%⁴⁷. Como não há nenhuma evidência disponível em crianças com choque sépticos, o valor de 70% foi adotado com base no raciocínio fisiológico também utilizado no fluxograma ACCM/PALS: assumindo uma concentração de hemoglobina de 10 g/dL e saturação arterial de oxigênio de 100%, então o índice cardíaco de 3,3 L/min/m² representaria uma ScvO₂ de

70%, em um paciente com consumo normal de oxigênio de 150 mL/min/m²³⁴. Além deste embasamento teórico, o estudo realizado anteriormente em adultos reforça o valor de 70% como objetivo terapêutico⁵⁴, e outra coorte retrospectiva, com 111 pacientes adultos com choque séptico, mostrou que PAM de 65 mmHg e SvO₂ de 70% tinham as maiores áreas sob a curva ROC (“receiver operating characteristic curve”), associando-se independentemente com mortalidade⁷⁷.

Outro aspecto importante a ser discutido é a continuidade do tratamento do paciente, independentemente do setor em que este se encontra no hospital. Dados do próprio Instituto da Criança mostraram que, entre 2002 e 2003, as crianças diagnosticadas com sepse grave ou choque séptico levaram, em média, mais de quatro horas para serem transferidas para a UTIP³⁸. Mesmo em países desenvolvidos, onde não há tanta escassez de leitos e existem sistemas bastante eficientes de transportes, é infreqüente que os pacientes sejam admitidos na UTIP antes de uma hora transcorrida do diagnóstico³⁹. Neste sentido, é fundamental notar que o estudo de terapia precoce guiada por metas em adultos foi todo realizado no Departamento de Emergência⁵⁴, e que, da mesma forma, os pacientes incluídos no estudo atual foram recrutados tanto nas UTIP, como nas unidades de emergência e internação. Isto significa que, em alguns casos, o tratamento foi realizado parcial ou totalmente fora da UTIP, sendo necessário para isso o deslocamento de aparelhos, cateteres e equipe especializada. Houve casos em que o cateter foi instalado pela própria equipe da emergência, que continuou responsável pelo tratamento do

paciente, de acordo com o protocolo do grupo em que este foi alocado pela randomização. Neste sentido, a integração dos cuidados está de acordo com a opinião recente de alguns autores, que defendem que os cuidados intensivos não tenham "paredes", não fiquem restritos aos limites físicos da UTIP^{80,81}. Embora a duração da permanência do paciente no departamento de emergência possa ser pequena em comparação com a duração total da hospitalização, freqüentemente os fatores que determinam o prognóstico ocorrem justamente durante este período, de maneira que os cuidados oferecidos na emergência, nos casos mais graves, terão impacto significativo na progressão das disfunções orgânicas e na mortalidade^{80,81}. Apesar disso, nem sempre a equipe da emergência está suficientemente treinada, especialmente fora de hospitais escola, e menos ainda a equipe da terapia intensiva expande suas fronteiras e assume o paciente antes de sua entrada na UTI. É evidente, portanto, que os serviços que atendem emergências pediátricas devem buscar soluções no sentido de ampliar a intersecção entre as unidades. Uma das alternativas pode ser reforçar o treinamento da equipe das unidades de emergência, para que reconheçam precocemente e iniciem tratamentos adequados às situações mais críticas. Outra possibilidade, visto que mesmo equipes de emergência bastante treinadas muitas vezes são obrigadas a ocupar-se com uma grande quantidade de casos de menor ou nenhuma gravidade, é a implementação de times de emergência, sem base fixa, com a responsabilidade de prestar o atendimento inicial de emergências como parada respiratória, parada cardíaca, choque, e alteração súbita do nível de consciência em qualquer

local do hospital que esteja o paciente; a mesma equipe poderia ser também responsável pelo transporte de crianças que vêm encaminhadas de serviços primários ou secundários para hospitais mais especializados, visto que este é outro grande problema enfrentado atualmente, que faz com que as crianças transportadas cheguem depois de muito tempo da solicitação da vaga e freqüentemente recebam um tratamento bastante inadequado ou mesmo não recebam qualquer tratamento durante o transporte³⁸. Não há dúvida que intervenções como estas teriam impacto sobre o prognóstico dos casos mais graves, e a pesquisa atual é um reforço neste sentido.

5.1 Limitações do Estudo

Algumas limitações são importantes de serem consideradas durante a análise deste estudo:

Primeiro, este não é um estudo duplo cego, uma vez que o cateter utilizado para a monitorização da ScvO₂ é diferentes dos cateteres comuns, utilizados no grupo controle. Para minimizar a influência deste fator no resultado final, todas as decisões sobre o tratamento de cada paciente seguiram os protocolos de tratamento e foram tomadas pela equipe médica responsável pelo paciente.

Segundo, embora a monitorização da ScvO₂ ofereça um sinal precoce que pode disparar intervenções terapêuticas antes da deterioração hemodinâmica, este estudo não indica obrigatoriamente a utilização da tecnologia de medida contínua. Na ausência da monitorização contínua, a coleta intermitente de amostras pode ser benéfica.

Terceiro, as características basais de cada grupo foram similares, exceto pela idade, com o grupo controle sendo mais jovem. Embora a regressão logística multivariada tenha mostrado que nenhuma diferença no prognóstico pôde ser atribuída à diferença de idade, e estudos prévios de nossos serviços tenham relatado maior mortalidade associada com maior idade^{38,82}, esta diferença entre os grupos ainda deve ser considerada durante a avaliação dos resultados.

Quarto, o estudo envolveu uma população com elevada taxa de mortalidade basal e alta incidência de doenças de base. Entretanto, a taxa de mortalidade observada no grupo controle foi mais baixa que a taxa relatada pelo nosso grupo em estudo de dois anos antes (39,2% X 57,3%), possivelmente refletindo um efeito do tratamento do fluxograma ACCM/PALS, mesmo sem a monitorização da ScvO₂. Além disso, estudos com populações semelhantes demonstram taxas de mortalidade semelhantes ao valor utilizado como mortalidade basal (57,3%). Por outro lado, uma análise recente feita em alguns centros nos Estados Unidos menciona taxa de mortalidade de 8% para crianças com sepse grave e doença crônica e de 2% para crianças previamente híidas⁸³. Embora seja desejável a validação dos achados em diferentes populações, os resultados obtidos no presente estudo permitem especular que a ressuscitação guiada por metas seja crucial em todos os serviços, uma vez que ficou evidente a observação de que os benefícios decorreram do resgate de pacientes com choque oculto.

Quinto, o estudo foi feito em dois centros em São Paulo, indicando que os achados são especificamente válidos em nossa realidade e possivelmente em locais com características semelhantes.

Sexto, o fato deste estudo ser inédito implica na inexistência de dados de literatura a serem comparados.

Sétimo, não foi um dos objetivos do estudo a análise do custo implicado no tratamento, tanto do custo representado pela utilização de uma ferramenta de monitorização, quanto o custo potencialmente evitado pela redução observada na mortalidade, nas disfunções orgânicas e na utilização de ventilação mecânica. Esta análise poderia enriquecer os dados obtidos.

Oitavo, os valores de $ScvO_2$ obtidos no grupo controle e utilizados para calibração do monitor no grupo intervenção foram obtidos por meio do exame de gasometria, sem a utilização de co-oximetria. Neste caso, a saturação de oxigênio é calculada com base na PvO_2 medida, e não medida diretamente.

6 CONCLUSÕES

a) A utilização do fluxograma ACCM/PALS, orientada pela $ScvO_2 \geq 70\%$, possui impacto significativo e aditivo sobre o prognóstico de crianças com choque séptico.

b) Os pacientes que receberam tratamento guiado pela $ScvO_2 \geq 70\%$ tiveram mortalidade menor que os pacientes do grupo controle.

c) Os pacientes que receberam tratamento guiado pela $ScvO_2 \geq 70\%$ apresentaram menor incidência de novas disfunções de órgãos, em função do menor número de novas disfunções renais e neurológicas, e tiveram significativamente mais dias livres de VM. Não houve diferença significativa nos dias em DVA e VM e nos dias livres de DVA, assim como não houve diferença no tempo de permanência na UTIP.

d) Os pacientes do grupo intervenção, nas primeiras seis horas, receberam significativamente mais cristalóides, transfusões de hemáceas e suporte inotrópico que os pacientes do grupo controle. A utilização de colóides vasopressores e vasodilatadores foi semelhante nos dois grupos.

7 ANEXOS

Anexo A - Aprovação CAPPesq **APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 27.10.04, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **358/04**, intitulado: **"Impacto do tratamento precoce guiado por metas sobre a morbidade e mortalidade da sepse grave e do choque séptico em crianças"** apresentado pelo Departamento de **PEDIATRIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador(a) Responsável: **Dr. Eduardo Juan Troster**

Pesquisador(a) Executante: **Dr. Cláudio Flauzino de Oliveira**

CAPPesq, 27 de Outubro de 2004.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Anexo B - Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO			
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO			
I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL			
1. NOME DO PACIENTE DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº SEXO M F DATA NASCIMENTO/...../..... ENDEREÇO..... BAIRRO CIDADE CEP TELEFONE (.....).....			
2. RESPONSÁVEL LEGAL NATUREZA (grau de parentesco, tutor, etc) DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº SEXO M F DATA NASCIMENTO/...../..... ENDEREÇO..... BAIRRO CIDADE CEP TELEFONE (.....).....			
II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA			
1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “ Impacto do Tratamento Precoce Guiado por Metas sobre a Morbidade e a Mortalidade da Sepse Grave e do Choque Séptico em Crianças ”			
2. PESQUISADORES: RESPONSÁVEL Eduardo Juan Troster Cargo: Médico assistente / Chefe CTI CRM 27796 EXECUTANTE: Cláudio Flauzino de Oliveira Cargo: Aluno de complementação especializada CRM 93851 UNIDADE DO HCFUMSP: Instituto da Criança			
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO X RISCO BAIXO RISCO MAIOR (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)			
4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos e meio			

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA

1. O nome deste estudo fala sobre sepse grave e choque séptico, que podem ser melhor explicados se forem chamados de infecção grave. Na prática, estamos falando de crianças que ficam muito graves depois de pegarem uma infecção. E é assim que vamos chamar a partir de agora.
2. A saturação venosa de oxigênio é a quantidade de oxigênio que está presente no sangue que está chegando no coração, antes deste sangue passar pelo pulmão e receber nova carga de oxigênio. Esta quantidade de oxigênio, isto é, a saturação venosa, pode ser medida; e esta medida indica se o coração está funcionando normalmente ou não.
3. Nesta pesquisa, queremos saber se, utilizando a medida da saturação venosa de oxigênio, conseguimos melhorar o tratamento de crianças que têm infecções graves. Se isto for comprovado, estas crianças ficarão menos graves e terão maior chance de sobreviver a esta infecção.
4. Para saber este resultado, as crianças e adolescentes que participam deste estudo serão sorteados e divididos em dois grupos.
5. As crianças e adolescentes que caírem no primeiro grupo, chamado de grupo controle, receberão o tratamento normal para a infecção grave. No tratamento normal, utilizamos alguns dados para saber se este tratamento está dando certo, principalmente a quantidade de urina que a criança apresenta, a pressão sanguínea e a circulação de sangue nas extremidades do corpo (dedos, mãos e pés). As crianças deste primeiro grupo sempre precisam receber soro e remédios na veia. Como se trata de uma infecção grave, não basta utilizar as pequenas veias dos braços e pernas. É necessário que seja colocado um cateter em uma veia maior, no pescoço ou na coxa da criança. Este é um procedimento normal que sempre deve ser feito nos casos de infecção grave.
6. As crianças que forem sorteadas para o segundo grupo, chamado de grupo intervenção, vão receber o mesmo tratamento do primeiro grupo. Além deste tratamento normal, estas crianças terão um dado a mais, que é a saturação venosa de oxigênio. Isto quer dizer, neste segundo grupo, além de verificar a quantidade de urina que a criança apresenta, a pressão sanguínea e a circulação de sangue nas extremidades do corpo (dedos, mãos e pés), vamos verificar o funcionamento do coração, através da medida da saturação venosa. Como no primeiro grupo, as crianças deste segundo grupo também vão receber soro e remédios na veia. Para isto, elas também vão precisar da colocação de um cateter em uma veia maior. A única diferença, é que o cateter que será colocado nas crianças deste segundo grupo, além de servir para dar soro e remédios, também serve para medir a quantidade de oxigênio no sangue, ou seja, a saturação venosa.
7. A técnica utilizada para colocar os dois tipos de cateter é a mesma, isto quer dizer que não existe nenhum risco a mais para nenhuma criança. Os riscos presentes são os mesmos riscos a que são expostas todas as crianças que apresentam infecções graves.
8. Atualmente, os médicos acreditam que medir a saturação venosa ajuda no tratamento dos quadros de infecção grave. No caso dos adultos, já é comprovado que medir a saturação venosa ajuda no tratamento e diminui em 50% a chance de morrer. No caso das crianças, ainda não existe uma comprovação. O nosso objetivo é comprovar esta hipótese pela primeira vez.
9. Neste estudo, está prevista a coleta de exames na hora que o cateter for colocado, 6 horas depois e 72 horas depois, tanto para as crianças do primeiro grupo como para as do segundo grupo. Estes exames sempre são necessários para os pacientes com infecções graves, isto quer dizer que nenhum exame vai ser colhido a mais do que o normal. Portanto, não existe risco adicional para o paciente e a criança não será furada mais do que o necessário.
10. Portanto, os desconfortos e riscos esperados para a criança são os mesmos para qualquer paciente que apresente infecção grave e que é tratada de acordo com o conhecimento médico disponível atualmente.
11. A princípio, a criança poderá ser beneficiada com um tratamento bem realizado, bem cuidado e acompanhado. Além disso, a medida da saturação venosa poderá trazer benefícios adicionais para os integrantes do grupo de intervenção. Esse é o resultado que esperamos conseguir.

1. Os benefícios para a sociedade e para as crianças que adoecerem no futuro poderão ser maiores. No caso de encontrarmos um resultado positivo, poderemos melhorar o tratamento e diminuir a gravidade da doença e a chance de morrer por infecção grave.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. Os responsáveis pelo paciente terão acesso, no momento que quiserem, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer qualquer outra dúvida que existir.
2. Os responsáveis pelo paciente poderão retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isto interfira no tratamento da criança.
3. Haverá garantia da confidencialidade, sigilo e privacidade. As informações individuais não serão divulgadas.
4. Haverá disponibilidade de assistência no HCFMUSP por eventuais danos à saúde decorrentes do estudo.
5. Não há previsão de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V - NOME, ENDEREÇO E TELEFONES DO RESPONSÁVEL PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS

1. NOME: Cláudio Flauzino de Oliveira
ENDEREÇO: Rua Capote Valente, 851/53
BAIRRO: Pinheiros CIDADE São Paulo
CEP 05409-002 TELEFONES: 3082-1812 / 8174-9174

VI - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

Anexo C - Editorial do Intensive Care Medicine

Intensive Care Med
DOI 10.1007/s00134-008-1086-8

EDITORIAL

Mark J. Peters
Joe Brierley

Back to basics in septic shock

Received: 21 February 2008
Accepted: 21 February 2008

© Springer-Verlag 2008

This editorial refers to the article available at:
<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1085-9>.

M. J. Peters (✉) · J. Brierley
Great Ormond Street Hospital, Paediatric and Neonatal Intensive
Care Units,
WC1N 3JH London, UK
e-mail: m.peters@ich.ucl.ac.uk

*We shall not cease from our exploration
And at the end of all our exploring
Will be to arrive where we started
And know the place for the first time.*

T.S. Eliot: Little Gidding (No. 4 of 'Four Quartets')

Oliveira and colleagues' randomised controlled trial of early goal-directed therapy (EGDT) for septic shock in children is intriguing [1]. They report a 28-day survival benefit by targeting superior caval vein oxygen saturations ($ScvO_2$) > 70% in addition to standard end-points in the immediate phase of resuscitation in septic shock. Control 28-day mortality was 39.2% vs. intervention group 11.8%, $p=0.002$, a 70% relative risk reduction for death with a number needed to treat of 3.6. This is, by some distance, the greatest impact of any measure reported for paediatric sepsis. The authors rightly draw attention to the important caveat of the high control group mortality rate, meaning that care must be taken in applying these results to other settings.

This study is provocative, not just because of the outcomes, but because it adds to a revolution of thinking in intensive care. There have been, to paraphrase Eliot,

unceasing explorations of the world of septic shock. We have read about, worked for, and argued about the feasibility of a 'magic bullet': an effective modulator of the systemic inflammatory response that underlies sepsis-induced multiple organ failure [2, 3]. We have watched corticosteroids (twice now?) [4, 5], anti-tumour necrosis factor (TNF) [6], interleukin 1-1ra [7], bactericidal permeability-increasing protein [8] and activated protein C (in children at least) [9] come and go. What is so striking about Oliveira's paper [1], and the similar study in adult practice [10], is that we are forced to admit that while we were off on expensive explorations for the magic bullet, we failed to notice that we were holding very much more effective conventional weapons, in the shape of appropriate fluid resuscitation, transfusion and vasoactive drug administration, than we ever believed possible. What was missing, perhaps, was knowledge of how and, crucially, *when* to use them to maximum effect. This paper adds to our understanding that *very early* haemodynamic optimisation in the first few hours of critical illness prevents subsequent organ failures and improves survival [11].

Perhaps we should not be too hard on ourselves. After all, whilst the magic bullet hunt was proceeding, serious and thorough efforts were being made to improve our use of conventional weapons with the 'Surviving Sepsis' campaign [12] and the ACCM Guidelines for Haemodynamic Support in Neonates and Children [13]. It is an important strength of Oliveira's study that these latter guidelines formed the control group protocol.

So why might adding a single additional resuscitation target of $ScvO_2 > 70\%$ to standard measures of perfusion (capillary refill of <2 s, normal pulses with no differential between peripheral and central pulses, warm extremities, urine output > 1 ml/kg/h, and normal mental status) have such a dramatic effect on outcome? $ScvO_2$ monitoring prompted administration of >20 ml/kg extra fluid

in the first 6 h of the study to the intervention group and more inotrope [defined here as dobutamine, epinephrine ($<0.3 \mu\text{g/kg/min}$) or milrinone].

There are several possibilities. Perhaps we are just clinically unable to detect adequate resuscitation in all children with septic shock. This may indeed be the case. For example, in London, UK we have several advantages in sepsis resuscitation (high level of public awareness, small densely populated geographic area, a dedicated retrieval team in the Children's Acute Transport Service) but still 80% of septic shock cases exhibit $\text{ScvO}_2 < 70\%$ on intensive care admission [14]. Is there a *systematic error* in our resuscitation? Should we be giving every patient more resuscitation more quickly? Should the call be for 30 ml/kg rather than 20 ml/kg?

Is the value of EGDt something more subtle? Does the real worth of this intervention lie in the fine-tuning of our resuscitation efforts to the individual patient's condition reflected by ScvO_2 ? Perhaps occult biological variability, rather than systematic error, limits the success of our resuscitation efforts.

Oliveira's study provides clear support for this second interpretation, as the greatest impact on survival was amongst patients presenting with low venous saturation. A first measured $\text{ScvO}_2 < 70\%$ was an important risk factor for death in the control group (68.8% mortality), while in the intervention group, these same cases were 'rescued' (13.3% mortality) to outcomes similar to those presenting with $\text{ScvO}_2 > 70\%$.

Targeting therapy is appealing and brings us back to the magic bullet. The original dream of a therapy that would help every patient has given way to a recognition that we must characterise the needs of individual patients and target specific pathological extremes [3]. Elegant ideas of characterising patients by the intensity of their pro- or anti-inflammatory responses and allocating interventions accordingly have not developed into therapies [15]. In the meantime we have been provided with randomised trial

evidence that early-targeted haemodynamic optimisation, with tools available in every emergency room, can save many lives.

There is a third possibility, which involves elements of both the *systematic, erroneous under-resuscitation* and the *occult biological variability* explanations. The more aggressive resuscitation that accompanies EGDt may in itself be a disease-altering, inflammation-modifying therapy. It is striking that both in the Rivers study [10] and the smaller Oliveira study [1], effects on additional organ systems included a reduction in severity of coagulopathy, or haematological organ failure. In addition, EGDt prevented a secondary increase in inflammatory mediators including TNF at around 24 h in comparison to controls [16]. In other words, EGDt prevented a 'second hit'. Whether this reflects an avoidance of a secondary ischaemic endothelial injury, or other beneficial effects of more aggressive resuscitation including alterations in shear-stress-mediated endothelial activation [17], von Willebrand factor activation [18] or even simple dilution of inflammatory mediators, is uncertain. If indeed these are the mechanisms, the optimal intra-vascular volume may not be euvolaemia but hypervolaemia. In this view, biological inter-patient variability of the early haemodynamic response to sepsis and a systematic error in our conventional resuscitation targets co-exist. An $\text{ScvO}_2 > 70\%$ may work here, not because it simply defines adequate resuscitation more accurately than clinical endpoints, but because it requires us to push beyond these to therapeutic hypervolaemia.

Children with septic shock are systematically under-resuscitated in the first few hours. Giving more fluid, more quickly, will improve outcomes, but targeting an $\text{ScvO}_2 > 70\%$ rather than clinical euvolaemia may offer dramatic benefits.

This paper requires us to examine our use of simple tools in shock – we are where we started, but we now know more of the surroundings.

References

- Oliveira CF, Oliveira DS, Gottschald AF, Moura JD, Costa GA, Ventura AC, Fernandes JC, Vaz FA, Carcillo JA, Rivers EP, Troster EJ (2008) ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* DOI 10.1007/s00134-008-1085-9
- Bone RC (1995) Sepsis and controlled clinical trials: the odyssey. *Crit Care Med* 23:1165–1166
- Cohen J, Guyatt G, Bernard GR, Calandra T, Cook D, Elbourne D, Marshall J, Nunn A, Opal S (2001) New strategies for clinical trials in patients with sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 29:880–886
- Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA (1987) A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 317:653–658
- Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, Laterre PF, Reinhart K, Cuthbertson BH, Payen D, Briegleb J, CORTICUS Study Group (2008) Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 358:111–124

6. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, Pierce M, Gelbard MA, Long WM, Duncan RC, Tendler MD, Karpf M (1984) The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. *N Engl J Med* 311:1137-1143
7. Opal SM, Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Vincent JL, Brase R, Lowry SF, Sadoff JC, Slotman GJ, Levy H, Balk RA, Shelly MP, Pribble JP, LaBrecque JF, Lookabaugh J, Donovan H, Dubin H, Baughman R, Norman J, DeMaria E, Matzel K, Abraham E, Seneff M (1997) Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med* 25:1115-1124
8. Levin M, Quint PA, Goldstein B, Barton P, Bradley JS, Shemie SD, Yeh T, Kim SS, Cafaro DP, Scanlon PJ, Giroir BP (2000) Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsis: a randomised trial. *rBPI21 Meningococcal Sepsis Study Group. Lancet* 356:961-967
9. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, Dalton H, Peters M, Macias WL, Abd-Allah SA, Levy H, Angle R, Wang D, Sundin DP, Giroir B, REsearching severe Sepsis and Organ dysfunction in children: a gLobal perspective (RESOLVE) study group (2007) Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 369:836-843
10. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368-1377
11. Kern JW, Shoemaker WC (2002) Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 30:1686-1692
12. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL (2008) Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 34:17-60
13. Carcillo JA, Fields AI, American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members (2002) Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 30:1365-1378
14. Brierley J, Peters MJ (2008) Distinct hemodynamic patterns of septic shock at presentation to pediatric intensive care. *Pediatrics* (in press)
15. Döcke WD, Randow F, Syrbe U, Krausch D, Asadullah K, Reinke P, Volk HD, Kox W (1997) Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nat Med* 3:678-681
16. Rivers EP, Kruse JA, Jacobsen G, Shah K, Loomba M, Otero R, Childs EW (2007) The influence of early hemodynamic optimization on biomarker patterns of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 35:2016-2024
17. Chien S (2007) Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292:H1209-H1224
18. Ono T, Mimuro J, Madoiwa S, Soejima K, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Takano K, Ohmori T, Sakata Y (2006) Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. *Blood* 107:528-534

Anexo D - Artigo original publicado no Intensive Care Medicine

Intensive Care Med
DOI 10.1007/s00134-008-1085-9

PEDIATRIC ORIGINAL

Cláudio F. de Oliveira
Débora S. F. de Oliveira
Adriana F. C. Gottschald
Juliana D. G. Moura
Graziela A. Costa
Andréa C. Ventura
José Carlos Fernandes
Flávio A. C. Vaz
Joseph A. Carcillo
Emanuel P. Rivers
Eduardo J. Troster

ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation

Received: 14 October 2007
Accepted: 22 February 2008

© Springer-Verlag 2008

Support: Supported by FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – The State of São Paulo Research Foundation) and Edwards Lifesciences. FAPESP financed the acquisition of ScvO₂ catheters, and Edwards Lifesciences provided ScvO₂ monitors. Design and conduct of the study, collection, management, analysis and interpretation of the data, and preparation, review and approval of the manuscript, were done independently by the authors, who are not governed by the funding sponsors.

Conflicts of interest: In the past year, Dr. Rivers received research support from the National Institutes of Health, Hutchinson Technologies, Biosite Inc. and Edwards Lifesciences. Dr. Carcillo received funding from the National Institute of Health. The remaining authors have no conflict of interests to disclose.

Trial registration: ClinicalTrials.gov identifier NCT00407823.

This article is discussed in the editorial available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1086-8>.

C. F. de Oliveira · D. S. F. de Oliveira · A. F. C. Gottschald · J. D. G. Moura · G. A. Costa · F. A. C. Vaz · E. J. Troster
Instituto da Criança Pedro de Alcântara da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Paediatric Intensive Care Unit, Department of Paediatrics, São Paulo, Brazil

A. C. Ventura · J. C. Fernandes
Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, Paediatric Intensive Care Unit, São Paulo, Brazil

J. A. Carcillo
University of Pittsburgh School of Medicine, Department of Critical Care Medicine, Pittsburgh PA, USA

E. P. Rivers
Henry Ford Health Systems, Departments of Emergency Medicine and Surgery, Detroit MI, USA

C. F. de Oliveira (✉)
R. Capote Valente, 851/53, 05409-002 São Paulo, Brazil
e-mail: claudiof@icr.henet.usp.br

Abstract *Introduction:* The ACCM/PALS guidelines address early correction of paediatric septic shock using conventional measures. In the evolution of these recommendations, indirect measures of the balance between systemic oxygen delivery and demands using central venous or superior vena cava oxygen saturation (ScvO₂ ≥ 70%) in a goal-directed approach have been added. However, while these additional goal-directed endpoints are based on evidence-based adult studies, the extrapolation to the paediatric patient remains unvalidated. *Objective:* The purpose of this study was to compare treatment according to ACCM/PALS guidelines, performed with and with-

out ScvO₂ goal-directed therapy, on the morbidity and mortality rate of children with severe sepsis and septic shock. *Design, participants and interventions:* Children and adolescents with severe sepsis or fluid-refractory septic shock were randomly assigned to ACCM/PALS with or without ScvO₂ goal-directed resuscitation. *Measurements:* Twenty-eight-day mortality was the primary endpoint. *Results:* Of the 102 enrolled patients, 51 received ACCM/PALS with ScvO₂ goal-directed therapy and 51 received ACCM/PALS without ScvO₂ goal-directed therapy. ScvO₂ goal-directed therapy resulted in less mortality (28-day mortality 11.8% vs. 39.2%, $p = 0.002$), and fewer new organ dysfunctions ($p = 0.03$). ScvO₂ goal-directed therapy resulted in more crystalloid (28 (20–40) vs. 5 (0–20) ml/kg, $p < 0.0001$), blood transfusion (45.1% vs. 15.7%, $p = 0.002$) and inotropic (29.4% vs. 7.8%, $p = 0.01$) support in the first 6 h. *Conclusions:* This study supports the current ACCM/PALS guidelines. Goal-directed therapy using the endpoint of a ScvO₂ ≥ 70% has a significant and additive impact on the outcome of children and adolescents with septic shock.

Keywords Child · Sepsis · Resuscitation · Central venous oxygen saturation · Cardiac output · Goal-directed therapy

Introduction

Severe sepsis and septic shock are major causes of morbidity, mortality and resource consumption. Although outcomes have improved over the last few decades [1–4], mortality rates of children with severe sepsis reach 20% in developed nations [5–8], are higher than 50% in developing countries [8–11], and even higher among patients with underlying comorbidities and organ dysfunction [7, 12–15].

Early recognition and aggressive fluid resuscitation have a crucial role in the treatment of paediatric septic shock [3, 16]. The American College of Critical Care Medicine – Paediatric Advanced Life Support (ACCM/PALS) guidelines recommend rapid, stepwise interventions with the following therapeutic endpoints in the first hour: capillary refill of < 2 s, normal pulses with no differential between peripheral and central pulses, warm extremities, urine output > 1 ml/kg/h and normal mental status. Further haemodynamic optimisation using metabolic endpoints to treat global tissue hypoxia include a superior vena cava oxygen saturation ($ScvO_2$) $\geq 70\%$ and cardiac index > 3.3 and < 6.0 l/min/m² with normal perfusion pressure for age [17]. The evidence which has resulted in these current guidelines has been derived from limited prospective and retrospective studies or case series [3, 18, 19]. More specifically, the outcome benefit of further optimising metabolic parameters, namely $ScvO_2$, in goal-directed therapy remains unknown.

Although current ACCM/PALS guidelines represent best practice, prospective randomised trials are lacking to confirm all components of these recommendations. The purpose of this study was to examine whether treatment according to ACCM/PALS guidelines performed with and without goal-directed therapy to achieve a $ScvO_2 \geq 70\%$ reduces the morbidity and mortality rate of children with severe sepsis and septic shock [20].

Materials and methods

The ethics committees of both hospitals involved approved this prospective, randomised controlled trial, as well as the written informed consent. Interim analysis was conducted by a Safety and Monitoring Review Committee under the direction of the ethics committees.

Participants

Patients were recruited from the emergency department, the inpatient unit and the paediatric intensive care unit (PICU) of two hospitals affiliated to the University of São Paulo, Brazil, from January 2004 to August 2005. The first is a 245-bed tertiary-care paediatric hospital, with 13 beds in the PICU; the second is a 308-bed secondary-care general hospital, with 10 beds in the PICU. We included

patients with severe sepsis or fluid-refractory septic shock that had not responded after 40 ml/kg of any resuscitation fluid or that required cardiovascular agents at any time during resuscitation. Severe sepsis was defined as sepsis (evidence of infection and two of the following: 1, hypothermia or hyperthermia; 2, tachycardia or bradycardia if < 1 year old; 3, tachypnoea; 4, white blood cell count $> 12,000$ or $< 4,000$ cells/ml³ or $> 10\%$ immature form) and at least one of the following indications of altered organ function or hypoperfusion: altered mental status, hypoxaemia, increased serum lactate level, bounding pulses, oliguria (< 1 ml/kg/h) or hypotension [17, 21]. The criteria for exclusion from the study were refusal to sign the written informed consent, age less than 1 month or more than 19 years, uncorrected cyanotic heart disease, exclusive palliative care, and arrival from another hospital more than 6 h after the diagnosis of severe sepsis or septic shock.

Randomisation

After written informed consent had been obtained from a next of kin or legal guardian, patients were randomly assigned to either the intervention or the control group. A computer-generated random sequence was placed in sealed, opaque envelopes, kept at the first hospital. For each included patient, in any of the two hospitals, the next envelope was opened, assigning that patient to intervention or control group.

Procedures

The patients assigned to intervention received a catheter capable of measuring $ScvO_2$ (Edwards Lifesciences, Irvine, CA), which was connected to a monitor exclusively for continuous $ScvO_2$ monitoring. The catheter used is 4 Fr, 40 cm long, with one infusion lumen and one optic fibre, and was inserted through a percutaneous sheath introducer (5 Fr for infants and 6 Fr for children and adolescents), that has another infusion lumen [22]. The $ScvO_2$ monitor was calibrated after catheter placement and once daily after that. $ScvO_2$ was continuously displayed and values were confirmed by venous blood analysis at 0.6 and 72 h. The patients assigned to control received a double-lumen central venous catheter (5 Fr for infants and children and 7 Fr for adolescents), and $ScvO_2$ was measured by venous blood analysis (values were recorded, but not used to guide treatment). In both groups, the catheter was placed with its tip inside the right atrium or at the superior or inferior cava junction, close to the right atrium. Catheter position was confirmed by chest radiography. In both groups, central lines were placed by the fellow or attending physician responsible for the patient's care.

The medical team was usually composed of two residents, one fellow and one attending physician. The patients assigned to the control group received ACCM/PALS therapies without continuous ScvO₂ monitoring, with fluid resuscitation (crystalloid or colloid), red blood cells and cardiovascular agents directed to maintain normal perfusion pressure for age, urine output > 1 ml/kg/h, capillary refill of < 2 s and normal pulses (Fig. 1).

The patients assigned to the intervention group received ACCM/PALS therapies directed toward the endpoint of ScvO₂ ≥ 70% using continuous monitoring. If the ScvO₂ was < 70%, even with normalisation of perfusion pressure, urine output and peripheral perfusion, then more fluid, red blood cells (if haemoglobin < 10 g/dl) or inotropes were given (Fig. 1). The treatment was considered to be successful if the patient showed normal

Fig. 1 Treatment protocols following initial ACCM/PALS recommended resuscitation

blood pressure for age, normal pulses, warm extremities, urine output $> 1 \text{ ml/kg/h}$ and $\text{ScvO}_2 \geq 70\%$.

In both groups, other supportive therapies, such as mechanical ventilation, nutrition, antibiotics, and renal replacement therapy, were decided by the medical team, according to the routine practice. The duration of the protocol resuscitation was 72 h in each group.

Baseline characteristics of the patients were recorded including age, gender, underlying comorbidity, site of infection, time elapsed between hospital admission and the diagnosis of severe sepsis or septic shock, and the amount of resuscitation fluid and cardiovascular agent received prior to the study entry. The patients' heart rate, respiratory rate, arterial blood pressure, arterial oximetry, central venous pressure and oxygen saturation, urine output, PRISM score (PRISM) and Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) [23, 24] (with the laboratory tests required to calculate the score) were obtained at base line (0 h) and after 6 and 72 h. The amount of resuscitation fluid (crystalloid and colloid) and red blood cells administered, and the use of cardiovascular agents and steroids, were registered during the intervals from 0 to 6 h and from 6 to 72 h after the beginning of the treatment. Patients were followed for 60 days or until hospital discharge or death.

Statistical analysis

Twenty-eight-day mortality was the primary endpoint. Secondary endpoints were number of organ dysfunctions, administered treatments, duration of therapy with cardio-

vascular agents, duration of mechanical ventilation, length of PICU stay, days free of cardiovascular agents and days free of mechanical ventilation.

Categorical variables are presented as percentages. Normally distributed continuous variables are presented as means with standard deviations; and skewed data are presented as median and interquartile range (25–75%). Categorical variables were compared using Fisher's exact test. Normally distributed continuous variables were analysed with Student's t-test, and non-normally distributed variables with the Mann-Whitney rank-sum test. All tests were two-sided, and a p -value of less than 0.05 was considered to indicate a statistically significant difference. Kaplan-Meier estimates of mortality, along with hazard ratios and 95% confidence intervals, were used to describe the relative risk of death.

A multivariate logistic regression model was developed to examine the odds ratios (OR) and 95% confidence intervals of variables associated with 28-day mortality. Variables with a univariate association ($p < 0.10$) and variables with clinical plausibility were introduced into a backward stepwise multiple linear regression. Variables were retained in the regression model if they were significant at a level of 0.05. Renal failure (0 or 1), neurological failure (0 or 1), group (0 or 1), age, pH at baseline and PRISM score were included as co-variables.

Assuming an alpha value of 0.05 and a power of 80%, we calculated that a sample size of 268 patients was necessary to permit the detection of a 35% relative reduction or 20% absolute reduction in mortality from 57.3%, which

Fig. 2 Trial profile

Table 1 Baseline characteristics

Characteristic	Control (n = 51)	Intervention (n = 51)	p-value
Age (years)	4.5 ± 4.9	6.5 ± 5.8	0.03 ^b
Gender (%)			
Female	43.1	45.1	1.00 ^a
Male	56.9	54.9	
Septic shock (%)	92.2	94.1	1.00 ^a
Severe sepsis (%)	7.8	5.9	
Underlying disease (%)			
Onco-haematological	31.4	39.2	0.53 ^a
Neurological	19.6	7.8	0.15 ^a
Hepatological	9.8	3.9	0.44 ^a
Rheumatological	3.9	7.8	0.68 ^a
Immunological	3.9	9.8	0.44 ^a
Gastrointestinal	3.9	0	0.49 ^a
Pulmonary	3.9	5.9	1.00 ^a
Other	3.9	2.0	1.00 ^a
None	19.6	23.5	0.81 ^a
Hospital infection (%)	37.3	41.2	0.84 ^a
Infection site (%)			
Lungs	52.9	51.0	1.00 ^a
Central nervous system	13.7	7.8	0.53 ^a
Abdomen	9.8	3.9	0.44 ^a
Systemic	7.8	19.6	0.15 ^a
Urinary tract	2.0	3.9	1.00 ^a
Skin	2.0	7.8	0.36 ^a
Not identified	11.8	5.9	0.49 ^a
PRISM score	8.0 (5–11.5)	7.0 (5–12)	0.96 ^c

^a Fisher's exact test; ^b Student's t-test; ^c Mann-Whitney rank-sum test

Fig. 3 Kaplan-Meier estimates of mortality (28 days)

was our baseline mortality. The protocol included interim analysis after the enrolment of 100 patients, which was independently conducted by the ethics committee.

Results

During the study period, 110 patients were eligible and 8 patients (7.3%) were excluded (seven arrived from other hospitals more than 6 h after severe sepsis diagnosis and one had uncorrected cyanotic heart disease). The 102 patients enrolled were randomly assigned to either the intervention or the control group and were included in the intention-to-treat analyses (Fig. 2). The study was terminated after the interim analysis, following the recommendation of the ethics committee of our hospital.

Baseline characteristics were similar between the two groups, with the exception that the intervention group was older (Table 1). The primary endpoint, 28-day mortality rate, was significantly lower in the intervention group (hazard ratio (HR) = 3.78 (1.58–7.52); $p = 0.002$), with a number needed to treat of 3.6 (Table 3). Multivariate logistic regression analysis showed that PRISM score (OR = 1.20 (1.06–1.36); $p = 0.006$), and renal dysfunction (OR = 7.76 (1.86–32.33); $p = 0.005$) were independently associated with increased 28-day mortality, whereas a goal-directed resuscitation using $\text{ScvO}_2 \geq 70\%$ as an endpoint was independently associated with decreased 28-day mortality (OR = 0.18 (0.05–0.69); $p = 0.01$). Age, pH at baseline and neurological dysfunction were not independently associated with 28-day mortality.

Table 2 Laboratory tests and vital signs

Variable and treatment group	Baseline	6 h	72 h
Heart rate (beats/min)			
Control group	144 ± 27	134 ± 32	125 ± 25
Intervention group	139 ± 22	137 ± 31	120 ± 26
<i>p</i> -value	0.33 ^b	0.66 ^b	0.39 ^b
MAP (mmHg)			
Control group	66 ± 15	69 ± 20	77 ± 16
Intervention group	66 ± 19	73 ± 17	80 ± 17
<i>p</i> -value	0.35 ^b	0.32 ^b	0.42 ^b
CVP (cmH ₂ O)			
Control group	6.0 (4–12)	8.6 ± 6	8.5 ± 6.5
Intervention group	7.5 (1.3–10)	8.6 ± 6.1	8.5 ± 6.7
<i>p</i> -value	0.45 ^c	0.99 ^b	0.99 ^b
ScvO ₂ (%)			
Control group	74 (64.7–81.9)	75.4 (69.2–84.6)	74.8 ± 12.3
Intervention group	78 (67.5–82.3)	79.1 (72.3–83.6)	79.1 ± 9.4
<i>p</i> -value	0.41 ^c	0.54 ^c	0.11 ^b
Patients with ScvO ₂ < 70% (%)			
Control group	41.0	30.8	37.9
Intervention group	30.6	20.8	12.5
<i>p</i> -value	0.37 ^a	0.33 ^a	0.02 ^a
Arterial pH			
Control group	7.32 (7.25–7.36)	7.34 (7.27–7.42)	7.39 (7.34–7.44)
Intervention group	7.36 (7.29–7.40)	7.38 (7.33–7.43)	7.42 (7.37–7.45)
<i>p</i> -value	0.05 ^c	0.33 ^c	0.14 ^c
Base excess (mEq/l)			
Control group	−7.9 ± 6.4	−6.0 ± 6.9	−2.0 (−6.7–3.1)
Intervention group	−6.0 ± 4.8	−5.2 ± 5.5	0.3 (−2.6–3.6)
<i>p</i> -value	0.12 ^b	0.55 ^b	0.16 ^c
Lactate (mmol/l)			
Control group	1.2 (0.8–2.3)	1.3 (0.9–2.3)	1.2 (0.8–1.7)
Intervention group	1.1 (0.7–2.5)	1.2 (0.8–1.6)	1.1 (0.8–1.7)
<i>p</i> -value	0.61 ^c	0.35 ^c	0.56 ^c
Haematocrit (%)			
Control group	27.9 ± 5.1	30.2 ± 6.1	31.3 ± 5.1
Intervention group	28.5 ± 6.3	30.8 ± 5.9	31.7 ± 5.2
<i>p</i> -value	0.67 ^b	0.66 ^b	0.76 ^b
INR			
Control group	1.5 (1.2–2.1)	1.5 (1.3–2.3)	1.3 (1.2–1.6)
Intervention group	1.5 (1.2–1.8)	1.5 (1.3–1.7)	1.2 (1.1–1.4)
<i>p</i> -value	0.46 ^c	0.43 ^c	0.03 ^c

MAP, mean arterial pressure; CVP, central venous pressure; ScvO₂, central venous oxygen saturation.

^a Fisher's exact test; ^b Student's *t*-test; ^c Mann–Whitney rank-sum test

Table 3 Organ dysfunction, morbidity and mortality

	Control (n = 51)	Intervention (n = 51)	p-value
Number of organ dysfunctions at admission	2.0 (1.0–2.0)	2.0 (1.0–2.0)	0.97 ^c
Organ (%)			
Respiratory	47.1	43.1	0.84 ^a
Cardiovascular	51.0	62.7	0.32 ^a
Renal	11.8	11.8	1.00 ^a
Neurological	5.9	3.9	1.00 ^a
Gastrointestinal	0	0	1.00 ^a
Haematological	25.5	25.5	1.00 ^a
Hepatological	27.4	25.5	1.00 ^a
Number of new organ dysfunction during ICU stay	1.0 (1.0–2.0)	1.0 (0.0–2.0)	0.03 ^c
Development of new organ dysfunction (%)			
Respiratory	59.3	48.3	0.44 ^a
Cardiovascular	92.0	89.5	1.00 ^a
Renal	26.7	6.7	0.02 ^a
Neurological	10.4	0	0.03 ^a
Gastrointestinal	9.8	7.8	1.00 ^a
Haematological	31.6	15.8	0.18 ^a
Hepatological	13.5	15.8	1.00 ^a
Days			
On mechanical ventilation	4.0 (1–13)	3.0 (0–6.5)	0.41 ^c
On cardiovascular agent	3.0 (1–7)	3.0 (2–5)	0.69 ^c
Free of mechanical ventilation	2.0 (0–5)	4.0 (2–7)	0.02 ^c
Free of cardiovascular agent	2.0 (0–8.5)	3.0 (2–10)	0.11 ^c
Length of PICU stay (day)	9 (5–17)	7 (5–17.5)	0.92 ^c
28-day Mortality (%)	39.2	11.8	0.002 ^d
60-day Mortality (%)	41.2	15.7	0.002 ^d

PICU, paediatric intensive care unit; ^a Fisher's exact test; ^c Mann-Whitney rank-sum test; ^d Kaplan-Meier estimates of mortality

Table 4 Treatments administered

Fluids		Hours after study entry		
		0–6	6–72	0–72
Resuscitation fluids (ml/kg)				
Crystalloid				
Control group	5 (0–20)	10 (0–28)	80 (45–100)	
Intervention group	28 (20–40)	0 (0–20)	90 (65–114)	
p-value	<0.0001 ^c	0.53 ^c	0.10 ^c	
Colloid				
Control group	0 (0–0)	0 (0–15)	0 (0–15)	
Intervention group	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–15)	
p-value	0.73 ^c	0.15 ^c	0.18 ^c	
Red-cell transfusion (% of patients)				
Control group	15.7	43.1	58.8	
Intervention group	45.1	31.4	68.6	
p-value	0.002 ^a	0.31 ^a	0.41 ^a	
Cardiovascular agents				
		0–6	6–72	0–72 *
Addition of vasopressor (% of patients)				
Control group	56.9	18.4	74.6	
Intervention group	49.0	23.5	72.5	
p-value	0.55 ^a	0.70 ^a	1.00 ^a	
Addition of inotrope (% of patients)				
Control group	7.8	22.4	29.4	
Intervention group	29.4	19.6	49.0	
p-value	0.01 ^a	0.92 ^a	0.07 ^a	
Addition of vasodilator (% of patients)				
Control group	0.0	2.0	2.0	
Intervention group	2.0	7.8	9.8	
p-value	1.00 ^a	0.39 ^a	0.20 ^a	
Any CVA change (% of patients)				
Control group	56.9	32.7	72.5	
Intervention group	72.5	37.3	78.4	
p-value	0.15 ^a	0.79 ^a	0.65 ^a	

Table 4 Continued

Other therapies	
Hydrocortisone	
Bolus dose (% of patients)	
Control group	17.6
Intervention group	19.6
<i>p</i> -value	1.00 ^a
24-h continuous infusion (% of patients)	
Control group	15.7
Intervention group	15.7
<i>p</i> -value	1.00 ^a
Mechanical ventilation (% of patients)	
Control group	80.4
Intervention group	70.6
<i>p</i> -value	0.36 ^a

* Same patient may have had CVA change between 0–6 h and 0–72 h; Colloid, human albumin or fresh frozen plasma; CVA, cardiovascular agent; Vasopressor included dopamine, norepinephrine, epinephrine (> 0.3 mcg/kg/min); inotrope included dobutamine, epinephrine (< 0.3 µg/kg/min), milrinone; vasodilator included nitroprusside, milrinone.

^a Fisher's exact test; ^b Mann-Whitney rank-sum test.

Considering all patients, 28-day mortality was higher for patients who presented with $\text{ScvO}_2 < 70\%$ (41.9% vs. 24.3%; HR = 3.04 (1.43–8.79); $p = 0.006$). Comparing the control versus the intervention group, mortality was similar in the two groups for patients with $\text{ScvO}_2 \geq 70\%$ (21.7% vs. 11.8%; HR = 1.91 (0.51–7.57); $p = 0.32$), but significantly different for patients who presented with $\text{ScvO}_2 < 70\%$ (68.8% vs. 13.3%; HR = 6.83 (1.80–17.02); $p = 0.003$) (Fig. 3).

The number of organ dysfunctions at enrolment was similar in the two groups. The intervention group developed fewer new organ dysfunctions, due to reduced incidence of renal and neurological dysfunction (Table 3). Before study entry, the initial resuscitation was similar in the two groups: the control group received 40 ml/kg (interquartile range 30–70 ml/kg) of crystalloid, no colloid, and 5.9% of the patients received packed red blood cells (PRBC), while the intervention group received 40 ml/kg (interquartile range 30–70 ml/kg) crystalloid ($p = 0.89$), no colloid ($p = 1.00$), and 3.9% received PRBC ($p = 1.00$). Between 0 and 6 h after study entry, the intervention group received significantly more crystalloids ($p < 0.0001$) and more frequently received red-cell transfusion ($p = 0.002$) and inotropic support ($p = 0.01$) (Table 4).

Other supportive therapies were similar between the two groups (Table 4). Pulmonary artery catheters and activated protein C were not used in any patient, and extracorporeal membrane oxygenation was not available in either of the two centres involved in the trial. All patients enrolled in the study received a central line for at least 72 h and there was no complication related to line placement.

Discussion

In this randomised controlled trial, there was a significant difference in mortality rate with use of ACCM/PALS

haemodynamic support guidelines for septic shock between patients with or without ScvO_2 guided therapy. Patients who received therapies directed to the goal of $\text{ScvO}_2 > 70\%$ were given more fluid, red blood cells and inotropic support after the initial resuscitation, with a resulting 3.3-fold reduction in mortality. This study supports the current ACCM/PALS guidelines. Goal-directed therapy using the endpoint of a $\text{ScvO}_2 \geq 70\%$ provided a significant and additive impact on the outcome of children and adolescents with septic shock in our centres.

In 2002, consensus guidelines on haemodynamic support of paediatric and neonatal patients with septic shock recommended that early recognition, adequate fluid resuscitation, appropriate cardiovascular therapies, and timely and appropriate antibiotic therapy and source control are all crucial to optimal outcome [17]. Studies in children have shown that early aggressive volume repletion, even without addressing myocardial dysfunction, significantly improves outcome [16, 25, 26]. Similar findings have been shown when conventional ACCM/PALS guidelines are applied in the emergency department setting before PICU admission. More importantly, when the lack of shock reversal secondary to inadequate resuscitation was present, the odds of mortality doubled with each hour of persistent shock [25]. Recent adult studies have shown that goal-directed resuscitation using $\text{SvO}_2/\text{ScvO}_2$ has pathogenic, prognostic, therapeutic and outcome benefits in the management of severe sepsis and septic shock [27, 28]. However, prior to this study, the addition of ScvO_2 as an endpoint in PALS, while making physiological sense, had not been validated in an outcome study.

Goal-directed haemodynamic optimisation represents an organised approach to volume repletion, attainment of a target blood pressure (vascular tone) and a more definitive resolution of a pathologic oxygen supply dependency or global tissue hypoxia through a normalisation of ScvO_2 as a surrogate endpoint. A study in adult patients

with severe sepsis and septic shock confirmed that global tissue hypoxia, defined by an $\text{ScvO}_2 < 70\%$, can still be present even if physical examination, vital signs, central venous pressure and urinary output are considered adequate. In addressing this global tissue hypoxia using an early goal-directed approach, further reductions in the inflammatory response, morbidity and mortality were achieved compared with conventional therapy [27]. While the early goal-directed therapy patients received more fluids, red blood cell transfusions and inotropes over the first 6 h for a higher rate of attaining a $\text{ScvO}_2 \geq 70\%$; there was essentially no difference in these therapies after the first 72 h. Because of this early haemodynamic optimisation, significant reductions in vasopressors, mechanical ventilation and pulmonary artery catheter use were also realised [27].

Similar to this previous study, the mortality reduction observed in our study is most likely the result of multiple interventions. Patients who had failed initial attempts at volume resuscitation based on ACCM/PALS recommendations were equally distributed between the two treatment groups and provided a high degree of illness severity. In spite of considerable initial volume resuscitation, the intervention group received more fluid (crystalloid), more red blood cell transfusion and more inotropic support in the first 6 h of treatment than the control group. After 72 h, the amount of crystalloid administered and the percentage of red blood cells transfusion were not different between the two groups. These observations were similar to those found in adults. Together, these two studies support the concept that early resuscitation rather than later resuscitation is beneficial [17, 18, 25, 26]. In addition, there was a statistically significant reduction in the number of children with $\text{ScvO}_2 < 70\%$ at 72 h in the intervention group. This supports the concept that goal-directed therapy can reduce global oxygen debt over the long term as well as the short term in patients with septic shock.

The issue of whether an ScvO_2 of 70% is an adequate therapeutic endpoint for the resolution of global tissue hypoxia has been heavily debated in adult, paediatric and neonatal models [29–37]. Studies in this regard are lacking in children, which makes the recommended value of 70% as target value in ACCM/PALS guidelines empirical [17]. Furthermore, the evaluation of the technology of continuous venous oximetry is particularly important in developing countries because of the potential added cost to health care. Our group previously has examined the clinical utility of this technology in the paediatric patient [22].

ScvO_2 proved to be beneficial in discriminating high-risk patients. Kaplan–Meier estimates showed a higher mortality rate for patients with $\text{ScvO}_2 < 70\%$ at presentation. The similarity between the curves for $\text{ScvO}_2 \geq 70\%$ in both groups and the significant difference between the curves for $\text{ScvO}_2 < 70\%$ in the two groups supported the hypothesis that the intervention rescued patients from cryptic shock, and provided validation of the true

independence of the treatment protocol from assignment groups.

Although a considerable proportion of children presented with ScvO_2 below 70%, the average values were not as low as those reported in adults. Since very few data derived in similar circumstances are available in the literature, we can only speculate that children with severe sepsis were diagnosed earlier than adults or that unspecified age-dependent factors explain the observation. The observed absence of increased lactate values was consistent with less dramatic reductions in ScvO_2 in our children than those reported in adults.

In addition to the favourable reduction in mortality, a decrease in pulmonary (increased number of ventilator-free days), neurological and renal dysfunction was also seen. These findings support previous studies showing that early haemodynamic optimisation is associated with decreased health care resource consumption [38, 39]. Because of these salutary findings, the intervention group protocol has now become a standard of care at both participating hospitals.

Limitations

Several limitations are important to consider when evaluating this study. First, this was not a blinded study as the catheter and spectrophotometry unit used to monitor ScvO_2 was not present in the control group. To minimise this influence, all treatment decisions were based on ACCM/PALS guidelines and were decided by the medical team responsible for the patient. Second, although ScvO_2 monitoring may provide an early warning signal that may prompt earlier interventions before haemodynamic deterioration [28], this study is not an endorsement of continuous venous oximetry technology. In the absence of continuous monitoring, intermittent sampling may provide benefit. Third, the mortality rate observed in the control group is similar to or even lower than those reported in studies from developing countries, especially when patients with underlying diseases and multiple organ failure were included, and it was also lower than the mortality rate reported by our group two years before the study (39.2% vs. 57.3%), possibly reflecting a treatment effect of ACCM/PALS guidelines even without ScvO_2 monitoring. Fourth, baseline characteristics of the two groups were similar, except for age, with the control group population being younger. Even though the multivariate logistic regression analysis showed there was no difference in outcome attributable to age, and previous studies from our centres reported that increased age was associated with increased mortality, this baseline difference should still be kept in mind [19]. Fifth, we studied a population which had a mortality rate of 40%. A recent survey of the KIDS database in the United States showed an 8% mortality rate for children with severe

sepsis and chronic illness, and a 2% mortality rate for those with severe sepsis who were previously healthy [40]. Although validation of the presented data would be desirable for different populations, we believe it is crucial to have a resuscitation target in any environment, as we observed that the benefit arose from rescuing patients from cryptic shock, rather than offering a stimulus to more aggressive treatment. At this moment, the presented results are valid only for this sample of patients. Sixth, the trial was conducted in two centres in Brazil, indicating that the findings are specifically valid for our country and possibly other developing nations, where health care resources are limited and more sophisticated technologies are not widely available. It remains unknown whether this technology will be beneficial in technology-rich environments.

Conclusion

We conclude that goal-oriented resuscitation with the current ACCM/PALS guidelines can improve morbidity and mortality when supplemented by SevO₂ monitoring. These findings may have a significant impact on the outcome of children and adolescents with septic shock.

Author contributions. C.F. de Oliveira had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication. He participated in study concept and design, acquisition of data, analysis of data, drafting of the manuscript, revision of the manuscript, statistical analysis, and obtaining funding. D.S.F. de Oliveira participated in acquisition of data, revision of the manuscript, and technical and administrative support. A.F.C. Gottschald participated in acquisition of data, revision of the manuscript, and technical and administrative support. J.D.G. Moura participated in acquisition of data, revision of the manuscript, and technical and administrative support. G.A. Costa participated in acquisition of data, revision of the manuscript, and technical and administrative support. A.C. Ventura participated in study concept and design, acquisition of data, analysis of data, drafting of the manuscript, revision of the manuscript, and statistical analysis. J.C. Fernandes participated in study concept and design, acquisition of data, and revision of the manuscript. F.A.C. Vaz participated in study concept and design, analysis of data, and revision of the manuscript. J.A. Carcillo participated in study concept and design, analysis of data, drafting of the manuscript, and revision of the manuscript. E.P. Rivers participated in analysis of data, drafting of the manuscript, and revision of the manuscript. E.J. Troster participated in study concept and design, analysis of data, drafting of the manuscript, revision of the manuscript, statistical analysis, and obtaining funding.

Acknowledgements. We are indebted to the nursing and medical staff of the intensive care units; to Professor Claudio Leone, for statistical advice; and to Dr. Crésio Romeu Pereira, for assistance with study design.

References

1. DuPont HL, Spink WW (1968) Infection due to gram negative organisms: an analysis of 860 patients with bacteremia at University of Minnesota Medical Center, 1958–1966. *Medicine (Baltimore)* 48:307–311
2. Pollack MM, Fields AI, Ruttimann UE (1985) Distributions of cardiopulmonary variables in paediatric survivors and nonsurvivors of septic shock. *Crit Care Med* 13:454–459
3. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A (1991) Role of early fluid resuscitation in paediatric septic shock. *JAMA* 266:1242–1245
4. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC (2003) The epidemiology of severe sepsis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 167:695–703
5. Pollard AJ, Britto J, Nadel S, DeMunter C, Habibi P, Levin M (1999) Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 80:290–296
6. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29:1303–1310
7. Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, Helmrich RF, Ushay HM, Pon S, Greenwald BM (2003) Mortality rates in paediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med* 4:333–337
8. Khilnani P, Sarma D, Zimmerman J (2006) Epidemiology and peculiarities of pediatric multiple organ dysfunction syndrome in New Delhi, India. *Intensive Care Med* 32:1856–1862
9. Sarthi M, Lodha R, Vivekanandhan S, Arora NK (2007) Adrenal status in children with septic shock using low-dose stimulation test. *Pediatr Crit Care Med* 8:23–28
10. Chang P, Hsu HY, Chang MH, Lin FY (1999) Shock in the paediatric emergency service: five years' experience. *Acta Paediatr Taiwan* 40:9–12
11. Branco RG, Garcia PC, Piva JP, Casartelli CH, Seibel V, Tasker RC (2005) Glucose level and risk of mortality in paediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 6:470–472
12. Wilkinson JD, Pollack M, Glass NL, Kanter RK, Katz RW, Steinhart CM (1987) Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in paediatric intensive care unit. *J Pediatr* 111:324–328
13. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M (1996) Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest* 109:1033–1037
14. Plotz FB, Hulst HE, Twisk JW, Bökenkamp A, Markhorst DG, van Wijk JA (2005) Effect of acute renal failure on outcome in children with severe septic shock. *Pediatr Nephrol* 20:1177–1181
15. Pancera CF, Costa CM, Hayashi M, Lamelas RG, Camargo B (2004) Severe sepsis and septic shock in children with cancer. *Rev Assoc Med Bras* 50:439–443
16. Booy R, Habibi P, Nadel S, de Munter C, Britto J, Morrison A, Levin M, Meningococcal Research Group (2001) Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child* 85:386–390
17. Carcillo JA, Fields AI, American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members (2002) Clinical practice parameters for hemodynamic support of paediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 30:1365–1378

18. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA (1998) Hemodynamic support in fluid-refractory paediatric septic shock. *Paediatrics* 102:1-6
19. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, Carcillo JA (2005) Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med* 33:855-859
20. Oliveira CF, Troster E, Oliveira DSF, Gottschald A, Moura J, Costa G, Vaz F, Carcillo JA, Rivers E (2007) An outcomes comparison of ACCM/PALS guidelines for paediatric septic shock with and without central venous oxygen saturation monitoring. *Pediatr Crit Care Med* 8:A237-A238
21. Carcillo JA, Hazelzet JA (2005) Sepsis and multiple organ system failure in children. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM (eds) *Textbook of critical care*. Elsevier Saunders, Philadelphia, pp 1267-1273
22. Oliveira CF, Troster EJ, Vaz FAC (2005) Description of technique for continuous monitoring of central venous oxygen saturation in infants and children with septic shock. Case reports. *Revista Brasileira Terapia Intensiva* 17:305-308
23. Wilkinson JD, Pollack MM, Ruttimann UE, Glass NL, Yeh TS (1986) Outcome of paediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med* 14:271-274
24. Wilkinson JD, Pollack MM, Glass NL, Kanter RK, Katz RW, Steinhart CM (1987) Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in paediatric intensive care unit. *J Pediatr* 111:324-328
25. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, Watson RS, Westerman ME, Orr RA (2003) Early reversal of paediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Paediatrics* 112:793-799
26. Ninis N, Phillips C, Bailey L, Pollock JL, Nadel S, Britto J, Maconochie I, Winrow A, Coen PG, Booy R, Levin M (2005) The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ* 330:1475
27. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *NEJM* 345:1368-1377
28. Krafft P, Steltzer H, Hiesmayr M, Klimscha W, Hammerle AF (1993) Mixed venous oxygen saturation in critically ill septic shock patients. The role of defined events. *Chest* 103:900-906
29. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R (1995) A trial of goal-oriented hemodynamic therapy on critically ill patients. *NEJM* 333:1025-1032
30. Pearse RM, Rhodes A (2005) Mixed and central venous oxygen saturation. In: Vincent JL (ed) *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 592-602
31. Scheinman MM, Brown MA, Rapaport E (1969) Critical assessment of use of central venous oxygen saturation as a mirror of mixed venous oxygen in severely ill cardiac patients. *Circulation* 40:165-172
32. Varpula M, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V (2006) Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. *Intensive Care Med* 32:1336-1343
33. Dueck MH, Klimek M, Appenrodt S, Weigand C, Boerner U (2005) Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. *Anesthesiology* 103:249-257
34. Chawla LS, Zia H, Gutierrez G, Katz NM, Seneff MG, Shah M (2004) Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest* 126:1891-1896
35. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki L-M, Pettilä V (2005) Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 31:1066-1071
36. Schranz D, Schmitt S, Oelert H, Schmid F, Huth R, Zimmer B, Schuind A, Vogel K, Stopfkuchen H, Jüngst BK (1989) Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in infants after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 15:228-232
37. Hirschl RB (1994) Oxygen delivery in the paediatric surgical patient. *Curr Opin Pediatr* 6:341-347
38. Estensoro E, Gonzalez F, Laffaire E, Canales H, Sáenz G, Reina R, Dubin A (2005) Shock on admission day is the best predictor of prolonged mechanical ventilation in the ICU. *Chest* 127:598-603
39. Rossi C, Simini B, Brazzi L, Rossi G, Radrizzani D, Iapichino G, Bertolini G, Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva (2006) Variable costs of ICU patients: a multicenter prospective study. *Intensive Care Med* 32:545-552
40. Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL (2007) Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics* 119:487-494

8 REFERÊNCIAS

1. Nome do autor se tiver. Título do texto se tiver. Disponível em <<http://www.unicef.org>. Acesso em 5 nov. 2008.
2. Carcillo JA. Pediatric septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Clin*. 2003;19:413-40.
3. Watson RS, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. The increasing burden of severe sepsis in US children. *Crit Care Med*. 2001; 29:A8.
4. Brasil. Ministério da Saúde Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM. Disponível em <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ldb2007/matriz.htm#mort>>. Acesso em em 10 ago. 2008.
5. Jacobs RF, Sowell MK, Moss MM, Fiser DH. Septic shock in children: bactéria etiologies and temporal relationships. *Pediatr Infect Dis J*. 1990; 9(3):196-200.
6. Vadheim CM, Greenberg DP, Eriksen E, Hemenway L, Bandana N, Mascola L, Ward JI. Eradication of haemophilus influenzae B disease in Southern California Kaiser-UCLA vaccine study group. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1994; 148(1):51-6.

7. Adoption of hospital policies for prevention of perinatal Group B streptococcal disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rept.* 1998; 47(32):665-70.
8. Carcillo JA, Hazelzet JA. Sepsis and multiple organ system failure in children. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM, eds. *Textbook of Critical Care*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1267-73.
9. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6(Suppl):S3-5.
10. DuPont HL, Spink WW. Infectious due to gram negative organisms: an analysis of 860 patients with bacteremia at University of Minnesota Medical Center. 1958-1966. *Medicine (Baltimore)*. 1968; 48(4):307-32.
11. Pollack MM, Fields AI, Ruttimann UE. Distributions of cardiopulmonary variables in pediatric survivors and nonsurvivors of septic shock. *Crit Care Med.* 1985; 13(6):454-9.
12. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA.* 1991; 266(9):1242-5.
13. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(5):695-701.

14. Pollard AJ, Britto J, Nadel S, DeMunter C, Habibi P, Levin M. Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child*. 1999; 80(3):290-6.
15. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001; 29(7):1303-10.
16. Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, Helmrich RF, Ushay HM, Pons S, Greenwald BM. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2003; 4(3):333-7.
17. Hatherill M, Tibby SM, Turner C, Ratnavel N, Murdoch IA. Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit Care Med*. 2000; 28(7):2591-4.
18. Khilnani P, Sarma D, Zimmerman J. Epidemiology and peculiarities of pediatric multiple organ dysfunction syndrome in New Delhi, India. *Intensive Care Med*. 2006; 32(11):1856-62.
19. Sarthi M, Lodha R, Vivekanandhan S, Arora NK. Adrenal status in children with septic shock using lowdose stimulation test. *Pediatr Crit Care Med*. 2007; 8(1):23-8.

20. Chang P, Hsu HY, Chang MH, Lin FY. Shock in the paediatric emergency service: five years' experience. *Acta Paediatr Taiwan*. 1999; 40(1):9-12.
21. Branco RG, Garcia PC, Piva JP, Casartelli CH, Seibel V, Tasker RC. Glucose level and risk of mortality in paediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(4):470-2.
22. Singh D, Chopra A, Pooni PA, Bhatia RC. A clinical profile of shock in children in Punjab, India. *Indian Pediatr*. 2006; 43(7):619-23.
23. Sá FRN, Kalil Filho WJ, Troster EJ, Akashi D, Oliveira CF, Vaz FAC. *Outcome of children with septic shock and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in a tertiary medical school hospital*. Pediatric Intensive Care World Congress; 2003; Boston.
24. Wilkinson JD, Pollack M, Glass NL, Kanter RK, Katz RW, Steinhart CM. Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit. *J Pediatr*. 1987; 111(3):324-8.
25. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest*. 1996; 109(4):1033-7.
26. Plotz FB, Hulst HE, Twisk JW, Bökenkamp A, Markhorst DG, van Wijk JA. Effect of acute renal failure on outcome in children with severe septic shock. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20(8):1177-81.

27. Pancera CF, Costa CM, Hayashi M, Lamelas RG, Camargo B. Severe sepsis and septic shock in children with cancer. *Rev Assoc Med Bras*. 2004; 50(4):439-43.
28. Fiser RT, West NK, Bush AJ, Sillos EM, Schmidt JE, Tamburro RF. Outcome of severe sepsis in pediatric oncology patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(5):531-6.
29. Reinhart K, Bloos F, Brunkhorst FM. *Pathophysiology of sepsis and multiple organ dysfunction*. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM, eds. *Textbook of Critical Care*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1267-73.
30. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992; 20(6):864-74.
31. Hayden WR. Sepsis terminology in pediatrics. *J Pediatr*. 1994; 124(4):657-8.
32. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G, SCCM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit Care Med*. 2003; 31(4):1250-6.

33. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(1):2-8.
34. Carcillo JA, Fields AI, American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med*. 2002; 30(6):1365-78.
35. McConnell MS, Perkin RM. Shock states. In: Fuhrman BP, Zimmerman J, eds. *Pediatric Critical Care*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2005:293-306.
36. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vicent JL, Levy MM, Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004; 32(3):858-73.
37. Feltes TF, Pignatelli R, Kleinert S, Mariscalco MM. Quantitated left ventricular systolic mechanics in children with septic shock utilizing noninvasive wall stress analysis. *Crit Care Med*. 1994; 22(10):1647-58.

38. Oliveria CF, Sá FRN, Oliveira DSF, Gottschld AFC, Moura JDG, Shibata ARO, Troster EJ, Vaz FAC, Carcillo JA. Time and fluid sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock. Barriers to the implementation of the ACCM/PALS guildelines in a pediatric intensive care unit in a developing world. *Pediatr Emerg Care*. 2008. [No prelo 10.1097/PEC.0b013e31818e9f3a].
39. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, Watson RS, Westerman ME, Orr RA. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*. 2003;112 (4):793-9.
40. Ninis N, Phillips C, Bailey L, Pollock JI, Nadel S, Britto J, Maconochie I, Winrow A, Coen PG, Booy R, Levin M. The role of healthcare delivery on outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ*. 2005; 330(7506):1475.
41. Verbruggen SCAT, Buysse CMP, de Hoog M, Hazelzet JA, Joosten KFM. Are we getting beter? Dramatic changes in mortality in children with sepsis and purpura in Rotterdam. *Europediatrics*. 2006;236.
42. Oliveira CF, Oliveira DSF, Gottschald AFC, Moura JDG, Costa GA, Ventura AC, Fernandes JC. Vaz FAC, Carcillo JA, Rivers EP, Troster EJ ACCM hemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comoparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med*. 2008; 34(6):1065-75.

43. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics*. 1998; 102(2):1-6.
44. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med*. 2007; 35:1-10.
45. Ronco R, Riquelme C. Cardiac output measurement in children: what is lacking? *Pediatr Crit Care Med*. 2008; 9(3):333-4.
46. Pinsky MR. Hemodynamic evaluation and monitoring in the ICU. *Chest*. 2007; 132(6):2020-9.
47. Pearse RM, Rhodes A. Mixed and central venous oxygen saturation. In: Vincent JL (eds). *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer, 2005: 592-602.
48. Sigaard-Andersen O, Fogh-Andersen N, Gøthgen IH, Larsen VH. Oxygen status of arterial and mixed venous blood. *Crit Care Med*. 1995; 23(7):1284-93.
49. Oliveira CF, Troster EJ, Vaz FAC. Description of technique for continuous monitoring of central venous oxygen saturation in infants and children with septic shock. Case reports. *Rev Bras Ter Int*. 2005; 17:305-8.
50. Shoemaker WC, Printen KJ, Amato JJ, Monson DO, Carey JS, O'Connor K. Hemodynamic patterns after acute anesthetized and unanesthetized trauma: evaluation of the consequence of changes in cardiac output and derived calculations. *Arch Surg*. 1967; 95(3):492-9.

51. Shoemaker WC, Appel PL, Waxman K, Schwartz S, Chang P. Clinical trial of survivors' cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients. *Crit Care Med*. 1982; 10(6):398-403.
52. Shoemaker WC, Montgomery ES, Kaplan E, Elwyn DH. Physiologic patterns in surviving and nonsurviving shock patients: use of sequential cardiorespiratory variables in defining criteria for therapeutic goals and early warning of death. *Arch Surg*. 1973; 106(5):630-6.
53. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy on critically ill patients. *N Engl J Med*. 1995; 333(16):1025-32.
54. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, Early Goal-Directed Therapy Collaborative Grou. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345(19):1368-77.
55. Wilkinson JD, Pollack MM, Ruttimann UE, Glass NL, Yeh TS. Outcome of pediatrics patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med*. 1986; 14(4):271-4.
56. Wilkinson JD, Pollack MM, Glass NL, Kanter RK, Katz RW, Steinhart CM. Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit. *J Pediatr*. 1987; 111(3):324-8.
57. Peters MJ, Brierley J. Back to basics in septic shock. *Intensive Care Med*. 2008; 34(6):991-3.

-
58. Curley MAQ, Zimmerman JJ. Alternative outcomes measures for pediatric clinical sepsis trials. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(3 Suppl):S150-6.
 59. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med*. 1997; 25(2):372-4.
 60. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Gauvin F, Grandbastien B, Nam TV, Proulx F, Lacroix J, Leclerc F. Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: use of two strategies. *Med Decis Making*. 1999; 19(4):399-410.
 61. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Corring J, Gottesman R, Joffe A, Pfenninger J, Hubert P, Lacroix J, Leclerc F. Validation of the pediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicenter study. *Lancet*. 2003; 362(9379):192-7.
 62. Schoenfeld DA, Bernard GR; for the ARDS Network. Statistical evaluation of ventilator-free days as an efficacy measure in clinical trials of treatments for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2002; 30(8):1772-7.
 63. Carcillo JA. What's new in pediatric intensive care. *Crit Care Med*. 2006; 34(9 Suppl):S183-90.

-
64. Ranjit S, Kisson N, Jayakumar I. Aggressive management of dengue septic shock may decrease mortality: A suggested protocol. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(4):412-9.
 65. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, Pettignano R, Merritt RK, Heard ML, Rogers K, Reid C, Tanner AJ, Easley KA. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: A retrospective analysis. *Crit Care Med*. 2004; 32(8):1771-6.
 66. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, Gauvin F, Collet JP, Toledano BJ, Robillard P, Joffe A, Biarent D, Meert K, Peters MJ; TRIPICU Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med*. 2007; 356(16):1609-19.
 67. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E.. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care: Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999; 340(6):409-17.
 68. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA*. 1993; 269(23):3024-9.

69. Otero RM, Nguyen B, Huang DT, Gaieski FG, Goyal M, Gunnerson KJ, Trzeciak S, Sherwing R, Holthaus CV, Osborn T, Rivers EP. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited. *Chest*. 2006; 130(5):1579-95.
70. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, resseller JA, Tomlanovich MC. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004; 32(8):1637-42.
71. Brierley J, Peters MJ. Distinct hemodynamic patterns of septic shock at presentation to pediatric intensive care. *Pediatrics*. 2008; 122(8);752-9.
72. Rivers EP, Kruse JA, Jacobsen G, Shah K, Loomba M, Otero R, Childs EW. The influence of early hemodynamic optimization on biomarker patterns of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2007; 35(9):2016-24.
73. Scheinman MM, Brown MA, Rapaport E. Critical assessment of use of central venous oxygen saturation as a mirror of mixed venous oxygen in severely ill cardiac patients. *Circulation*. 1969; 40(2):165-72.
74. Varpula M, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V. Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. *Intensive Care Med*. 2006; 32(9):1336-43.

75. Dueck MH, Klimek M, Appenrodt S, Weigand C, Boerner U. Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. *Anesthesiology*. 2005; 103(2):249-57.
76. Chawla LS, Zia H, Gutierrez G, Katz NM, Seneff MG, Shah M. Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest*. 2004; 126(6):1891-6.
77. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki L-M, Pettilä V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med*. 2005; 31(8):1066-71.
78. Schranz D, Schmitt S, Oelert H, Schmid F, Hurth R, Zimmer B, Vogel K, Stopfkuchen H, Jüngst BK. Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in infants after cardiac surgery. *Intensive Care Med*. 1989; 15(4):228-32.
79. Hirschl RB. Oxygen delivery in the pediatric surgical patient. *Curr Opin Pediatr*. 1994; 6(3):341-7.
80. Hillman K. Critical care without walls. *Curr Opin Crit Care*. 2002; 8(6):594-9.
81. Rivers SP, Nguyen HB, Huang DT, Donnino MW. Critical care and emergency medicine. *Curr Opin Crit Care*. 2002; 8(6):600-6.

82. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, Carcillo JA. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med.* 2005; 33(4):855-9.
83. Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL. Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics.* 2007; 119(3):487-94.