EDUARDO JUAN TROSTER

Qualidade na assistência praticada em unidade de terapia intensiva pediátrica

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Professor Livre-Docente junto ao Departamento de Pediatria (Disciplina de Pediatria Clínica)

SÃO PAULO

2006

It is quality rather than quantity that matters

Seneca

Quality has to be caused, not controlled

Philip Crosby

Making a wrong decision is understandable.
Refusing to search continually for learning is not

Philip Crosby

Quality is never an accident; it is always the result
of high intention, sincere effort, intelligent direction
and skillful execution; it represents the wise choice
of many alternatives

William A. Foster

It is not a question of how well each process works,
the question is how well they all work together

Lloyd Dobyns e Clare Crawford-Mason

Dedicatória

Macky, acertei na loteria da vida com ela.

Ana, um espírito crítico, muito responsável nas suas obrigações acadêmicas, com uma visão idiossincrásica do mundo.

Ricardo, com uma capacidade de relacionamento humano muito rica, sensibilidade social, meu caçula sãopaulino, um companheirismo muito

gratificante.

AGRADECIMENTOS

À Família Troster

Meus pais Joe e Leonor, pelo exemplo de vida e suporte incondicional.

Meu irmão Robby, “el más argentino de la familia” por ter sido sempre meu grupo controle; no entanto jamais foi placebo. Crítico constante impedindo que nunca me acomodasse.

Minha irmã Patsy, a ala elegante da família, conselhos para profilaxia de piadas de mau gosto, breguice e com muita sensibilidade social.

A caçula Claudia, a única nativa dos irmãos, ironicamente emigrou aos EUA há mais de 20 anos. Sempre pergunta do meu vínculo universitário.

Aos cunhados Marta, José e Paulo, por cuidarem tão bem dos meus irmãos.

Aos sobrinhos: um relacionamento mais leve e muito gostoso que me ajuda entender meus filhos: Carolina, Victor, Tomás, Fernando, André, Beto, Eduardo e Cristina.

A Nala, que mesmo tendo a “Petite Con” reclamando sua atenção perene, foi uma ouvinte perfeita.

À Família da Macky

Meu saudoso sogro Paco, homem simples, culto e do bem.

Minha querida sogra Gigi, personagem familiar, cultura francesa com alma de tango argentino.

Meus cunhados Pilar e Frank, por me receberem sempre bem na família.

Meus sobrinhos adotivos: Rodrigo, Maca, Sole e Erik.

À Família adquirida, isto é, os amigos:

Infância: Junior e Notker.

FMUSP: Harumi Goshi, Helô, Zé Arthur, Paulo Baffile, Zé Luiz, Zé Pedro, Pituca, Aninha, Janice, Simão, Arlindo, Lucila, Cardim, Arthur e Paulo Bafile.

I.Cr.: Chichina, Pilar, Mário.

HIAE: Claudio, Sulim, Adalberto, Alfredo, Ribeiro, Alice, Arno, Freddi, Felipe, Crésio,e Jairo Hidal, Durval Bittar e Gustavo.

Granjeiros: Ribeiro, Napoleão, Bento, Zaga, Renato e Cecília.

Colegas do Pitanga, que mesmo com toda minha incoordenação motora, não só me deixam jogar como ainda sou o “doutor artilheiro do Pitanga”: Filé, Toninho, Rogerio Cajado, Ricardo Arruda, Marcelo Sadi, Jorginho.

À equipe do CTI-Pediátrico:

Aos colegas Dr Daniel, Helinho, Grande Artur, Lucília, Jorge, Denise, Paula, Sergio, Jaques, Flavia, Fli, Marta, Thereza, e os inesquecíveis Lara, Tobaldini, Pituca e Clécio.

As enfermeiras, em nome da Rose e Solange.

As fisioterapêutas, em nome da Ana Lúcia.

Aos preceptores: Fli, Ana Júlia, João, Flávio, Claudio Flauzino e Graziela.

Família farmacovigilância: Crésio, Hellen, Dafne, Audrey e Vitor Kimura.

Aos meus orientandos Rosangela, Lucilia, Patricia, Cardim, Marta, Denise, Daniela, Andrea, Lara, Cristiane, Flauzino, Cibele e Carol por me estimularem a sempre estudar.

Aos meus chefes do B10: Hélcio, Roger, Cléa, Zucolotto e Coriolano,

foi uma etapa inicial, intensa e duradoura de minha atividade no HC.

Aos Professores do Departamento:

Prof. Flávio pelo estímulo constante para meu desempenho acadêmico e suporte nos aspectos administrativos.

Prof. Okay e Profa Sandra pelo convite para trabalhar no Centro de Terapia Intensiva Pediátrico do Instituto da Criança (I.Cr).

Prof[a]. Magda pelo estímulo a pesquisa, seu retorno ao I.Cr foi muito gratificante.

Prof. Samuel, que tive o privilégio de ter como orientador no mestrado e doutorado.

Prof. José Lauro, pelo exemplo no gosto pelo estudo da Pediatria.

Aos doutores "coaches" da minha formação:

Dr. Gabriel Oselka, sua dedicação como professor na beira do leito discutindo o diagnóstico diferencial de uma hepatoesplenomegalia ou a interpretação de um hemograma me inspiraram a vocação para Pediatria.

Dr. Facchini, seu interesse de estudar e ensinar Neonatologia, sempre foi um modelo de educação médica continuada.

Dr. Bicudo, sempre me incentivou na clínica privada, com uma cultura admirável e estilo de vida elegante.

Aos bastidores:

Mariza, com sua eficiência e serenidade orientais, sua ajuda nas referências bibliográficas, foi crucial.

Ao super casal Milena e Nivaldo, as fotocópias para ontem, os papos futebolísticos e políticos, fazendo do xerox um recreio no dia a dia.

As secretárias do I.Cr Solange, Denize, Clarinha e Adriana com bom humor e paciência fazem seu trabalho e nos passam as informações necessárias.

Maria Helena Vargas pela formatação da linha de pesquisa sistematizada.

Aos revisores Sulim, Macky, Marta e Helô pelas sugestões para um texto com maior clareza.

Aos esquecidos:

Um trabalho científico é o resultado do esforço de muitas pessoas, e as limitações da memória podem parecer ingratidão.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas
Resumo
Summary
1 JUSTIFICATIVA 001
2 INTRODUÇÃO 005
2.1 A importância da qualidade na área de saúde 006
2.2 A qualidade em terapia intensiva 011
2.3 Os trabalhos realizados em 10 Anos com a preocupação de oferecer qualidade na assistência no CTI-Pediátrico do Instituto da Criança 014
3 RESULTADOS 040
3.1 Estrutura 041
3.2 Processo 056
3.2.1 Bioética 056
3.2.2 Abordagem adequada no diagnóstico e tratamento do choque séptico 080
3.2.3 Uso racional de suporte ventilatório 175
3.3 Resultado 245
3.4 Autopsias 251
4 CONCLUSÕES E DISCUSSÃO 264
4.1 A importância da estrutura 265
4.2 Processo 267
4.2.1 Bioética: dilemas éticos no paciente terminal 267
4.2.2 Uso racional de medicamentos no tratamento do Choque Séptico 271
4.2.2.1 Algoritmo de choque séptico 273
4.2.2.2 Dopamina e o rim na sepse: uma revisão sistemática 274
4.2.2.3 Insuficiência adrenal absoluta e relativa em crianças com choque séptico 278
4.2.2.4 As barreiras para a implementação das diretrizes para o suporte hemodinâmico em crianças com choque séptico 279
4.2.2.5 Procalcitonina e a síndrome da resposta inflamatória sistêmica 281
4.2.3 Uso racional de suporte ventilatório 282
4.2.3.1 Ventilação não invasiva 282
4.2.3.2 O papel da ventilação líquida no tratamento da insuficiência respiratória aguda em crianças - Uma revisão sistemática 284
4.2.3.3 Incidência e características endoscópicas de lesões das vias aéreas associadas à intubação traqueal em crianças 285
4.2.3.4 Possíveis fatores de risco associados com lesões de vias aéreas 285
4.2.3.5 Comparação entre escore de obstrução de via aérea superior e endoscopia de vias aéreas 285
4.3 Resultado 288
4.3.1 Infecção hospitalar 288
4.3.2 Autópsias 289
4.4 Trabalhos em Desenvolvimento 294
4.4.1 Choque séptico 294
4.4.2 Ventilação mecânica 296
4.4.3 Prática da medicina baseada em evidências em centro de tratamento intensivo pediátrico 298
4.4.4 Farmacovigilância 307
4.4.5 Hemovigilância 313
4.5 Considerações Finais 316
5 REFERÊNCIAS 322

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCM	American College of Critical Care Medicine
ACP Journal	American College of Physicians Journal
ACTH	Hormônio Andrenocorticotrófico
AMB	Associação Médica Brasileira
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CPAP	"Continuous Positive Airway Pressure" (Pressão de Distensão Contínua das Vias Aéreas)
ECR	Ensaios Clínicos Randomizados
EPAP	Pressão Positiva nas Vias Aéreas na Expiração
EPM	Escola Paulista de Medicina
FDA	Food and Drug Administration
HU	Hospital Universitário
IC	Intervalo de Confiança
IPAP	Pressão Positiva nas Vias Aéreas na Inspiração
IRA	Insuficiência Renal Aguda
MBE	Medicina Baseada em Evidências
NACHRI	National Association of Children's Hospitals and Related Institutions
NNIS	National Nosocomial Infection Surveillance
NRS	Núcleo Regional de Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PCR	Proteina C Reativa
PCT	Procalcitonina
PPN	Pediatric Prevention Network
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SDOM	Síndrome da Disfunção Orgânica Múltipla
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
TRALI	Lesão Pulmonar Aguda Relacionada a Transfusão
UMC	Uppsala Monitoring Centre

UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIA	Unidade de Terapia Intensiva de Adultos
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
WHA	World Health Assembly

RESUMO

Troster EJ. *Qualidade na assistência praticada em unidade de terapia intensiva pediátrica* [tese livre docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 350p.

O tema da tese é a qualidade na assistência prestada em UTI Pediátrica. O texto sistematiza criticamente parte das pesquisas clínicas realizadas em 10 anos no CTI-Pediátrico do Instituto da Criança do HC da FMUSP.
Utilizou-se o modelo de Donabedian de avaliar qualidade em saúde com os três componentes: (a) estrutura, (b) processos e (c) resultados. Foi avaliada a estrutura das UTIs pediátricas e/ou neonatais no município de São Paulo. Nos processos, além de dois artigos sobre Bioética, foram abordados trabalhos sobre choque séptico e ventilação mecânica. Nos resultados, estudaram-se fatores de risco de infecção hospitalar e sobre autópsias.

Descritores: Garantia da qualidade dos cuidados de saúde; Qualidade dos cuidados de saúde; Unidades de terapia intensiva pediátrica; Pesquisa sobre serviços de saúde; Respiração artificial; Autópsia

SUMMARY

Troster EJ. *Quality of assistance provided in Pediatric Intensive Care Units* [thesis for teaching profession]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 350p.

The subject of this thesis is the quality of the assistance in the Pediatric ICU. The text systematizes critically part of the clinical researches done in 10 years in the Pediatric ICU of the "Child's Institute" (Instituto da Criança) of the Medical School of the University of São Paulo.

Donabedian's model to evaluate quality in health was used, with its three components: (a) structure, (b) processes and (c) results. The structure of pediatric and/or neonatal ICUs in the city of São Paulo was evaluated. In the processes, besides two articles on Bioethics, some works on septic shock and mechanical ventilation were addressed. In the results, risk factors for nosocomial infections were studied and autopsies.

Descriptors: Assurance of the quality of care in health service; Quality in the care of health; Pediatric Intensive Care Unit; Research in health service; Artificial respiration; Autopsy

1

JUSTIFICATIVA

O trabalho de um coordenador de uma UTI num hospital universitário tem vários aspectos que precisam ser contemplados:

a) **Administração**: a alocação dos recursos da forma mais eficiente possível, manter um clima organizacional que fomente a motivação das pessoas fazendo-as transformar seu potencial em desempenho, atualizar a tecnologia, manter as informações disponíveis para tomadas de decisões mais inteligentes, ter uma gestão participativa e voltada ao paciente e seus familiares.

b) **Assistência**: as passagens de plantão são uma oportunidade para saber como os pacientes estão sendo cuidados, as dificuldades para exercer a prática clínica da melhor forma possível, as reclamações dos familiares, a dinâmica do trabalho entre os diferentes profissionais, a carência de recursos, as doenças mais prevalentes, as novidades de métodos diagnósticos ou intervenções terapêuticas. A assistência deve ser centralizada no paciente e seus familiares. O grupo de pais, a ouvidoria, as conversas diárias com os familares e as crianças são importantes para não se perderem oportunidades de melhoria.

c) **Ética**: A Ética da reflexão autônoma, conceituada por Marcos Segre, é a hierarquização de valores, por uma pessoa, de forma tão livre

quanto possível. As emoções devem integrar-se com a racionalidade para dar a escolha de nosso “norte ético”. Frente aos vários dilemas éticos diários: a escolha de Sofia no momento da internação com número de leitos aquém das necessidades, quando um paciente se torna terminal e devemos restringir os cuidados curativos e dar cuidados paliativos exclusivos, o uso de recursos de uma forma eficiente e não perdulária, o respeito aos profissionais, com as idiossincrasias individuais, evitando o espírito coorporativo. Vivemos numa sociedade com uma desigualdade social alarmante, resultando numa exclusão social de uma parcela importante da população, corrupção impune, violência, poluição e com obsolescência de valores éticos e respeito a regras, dificultando a vida civilizada que é o convívio entre pessoas diferentes de uma forma respeituosa.

d) **Ensino**: os 40 residentes de segundo ano e os 10 residentes de terceiro ano ou complementandos que passam pelo CTI-P anualmente aprendem observando nossas atitudes à beira do leito. A riqueza das observações feitas nos fóruns são críticas construtivas para melhorar nosso desempenho clínico. As visitas diárias, as passagens de plantão, as discussões à beira do leito nos plantões, os seminários, as aulas, as idas a cursos, jornadas, simpósios e congressos são as obrigações acadêmicas muito gratificantes. A redação de capítulos de livros e manuais é importante para organizar as informações e criar um conhecimento formando “uma escola”.

e) **Pesquisa**: é uma forma de melhorar nossa assistência e ensino, bem como contribuir com a sociedade, cumprindo nosso papel universitário. As dificuldades são intensas e consomem muito tempo. Afastam o médico dos

pacientes. O planejamento, a organização e a execução são demorados. Bacon escreveu que fazer pesquisa é observar e experimentar. As etapas de observação, intuição, formulação de hipóteses, experimentação, desenvolvimento de leis, teorias e axiomas e testar as novas teorias são importantes para a realização de uma pesquisa consistente. O ritmo de trabalho assistencial com uma carga horária predominante em plantão dificulta a realização de pesquisa.

Com um resumo das atividades diárias do trabalho e procurando melhorar a qualidade da assistência prestada sistematizamos nossa linha de pesquisa, seguindo o modelo do Donabedian (estrutura, processo e resultados).

A doença mais prevalente e com maior mortalidade, choque séptico, e a intervenção terapêutica mais utilizada, ventilação mecânica, foram objetos de estudo e exemplos de processo em qualidade buscando otimizar os recursos para obter o melhor resultado possível.

A responsabilidade enorme de coordenar a internação e cuidado de 400 crianças gravemente doentes por ano, o trabalho de 15 médicos assistentes, o orçamento anual em torno de cinco milhões de reais (somando os custos indiretos e diretos), o ensino dos residentes, a realização das pesquisas clínicas ao longo de 10 anos foram muito gratificantes e também desgastantes. A preocupação em proporcionar a melhor qualidade de assistência possível motivou-me a desenvolver esta linha de pesquisa sistematizada.

2

INTRODUÇÃO

2.1 A Importância da Qualidade na Área de Saúde

O crescimento do gasto com os cuidados de saúde e o questionamento para o uso racional dos recursos públicos, que constituem a principal fonte de financiamento das ações do setor saúde na maioria dos países, têm estimulado o debate e fornecido condições para o surgimento de propostas de implantação de estratégias para melhorar a qualidade do cuidado em saúde (Robinson, 1993).

Uma administração bem sucedida do sistema de atendimento à saúde deve incluir as seguintes características: ser universalizada e não antepor barreiras que comprometam o atendimento a indivíduos e famílias; interagir com outros sistemas prioritários para o desenvolvimento da comunidade; gerar informações confiáveis, úteis e com garantia de confidencialidade; difundir amplamente conhecimento sobre promoção de saúde, prevenção e cura de doenças. Uma administração bem sucedida deve finalmente, possuir mecanismos rotineiros de avaliação e aprimoramento (Escrivão, 1998).

Desde a publicação de Morris (1957) sobre a importância prática da epidemiologia, no final da década de 50, observa-se na literatura um crescimento das prescrições de uso dos conceitos e métodos desta disciplina científica no planejamento e gestão de serviços de saúde.

Como expõe Najera (1984), sendo a epidemiologia “a ciência que estuda todos os possíveis fatores que de alguma forma contribuem para modificar a saúde da comunidade, no sentido positivo ou negativo, com o objetivo prático de potencializar os primeiros e reduzir os últimos, é óbvio tratar-se de uma das ciências fundamentais na área de saúde”.

É interesse da sociedade a produção de conhecimentos científicos sobre as questões relacionadas à saúde, podendo a epidemiologia contribuir para a construção de um espaço privilegiado de consenso para o planejamento neste setor.

Considera-se essencial o uso de fatos, dados e evidências no planejamento “efetivo e responsável”, na ação e na avaliação das intervenções de saúde, caracterizando o que tem sido denominado como um “processo de tomada de decisões baseando-se em informações” (Alberta Health, 1995). De forma esquemática essa proposta é representada por um “ciclo planejamento/ação”, que se inicia com o estabelecimento das diretrizes e a elaboração do plano, etapa que pressupõe avaliar situações e necessidades de saúde, estabelecer prioridades, metas, objetivos e alvos e desenvolver estratégias e planos. Segue-se a essa, a etapa de desenvolvimento e implementação da ação, o que implica em formular políticas e programas e implementar e gerenciar programas e serviços. A terceira etapa constitui-se do monitoramento e avaliação dos progressos, requerendo para tanto manter-se informado sobre atividades e resultados e avaliá-los, além de monitorar mudanças da situação de saúde. Na última fase do ciclo estariam incluídas as decisões de manter ou modificar as

diretrizes estabelecidas, baseando-se nos progressos e resultados observados e nas necessidades e circunstâncias novas e existentes. Neste processo, caberia à epidemiologia: o ordenamento dos dados disponíveis, a busca e o rastreamento de dados e informações existentes, mas habitualmente não disponíveis e a produção de informações não disponíveis, através de estudos especiais, amostragens e investigação epidemiológica.

Embora esteja disponível, nos dias de hoje, um grande e crescente arsenal de ferramentas para diagnosticar, prevenir e tratar doenças, não foram ainda desenvolvidas, a contento, estruturas capazes de assegurar uma avaliação oportuna de todos estes instrumentos de cuidados à saúde (Banta et al., 1993). Uma ilustração expressiva das conseqüências dessa falta de controle é “a irracionalidade” na oferta e na demanda de medicamentos em nosso meio, cujo consumo tem aumentado sem uma avaliação das vantagens e dos malefícios que proporcionam aos pacientes (Barros, 1996). O uso da metodologia epidemiológica, na medida em que possibilita a avaliação da eficácia e dos riscos de vários métodos de prevenção, controle e recuperação da saúde, poderia, também, contribuir para o equacionamento do problema gerado pelo crescimento do gasto com os cuidados de saúde e com a busca de um uso racional dos recursos públicos, que se constituem na principal fonte de financiamento das ações do setor saúde na maioria dos países (Robinson, 1993).

Desde o final dos anos setenta, tem havido um crescente interesse pelos métodos de síntese do conhecimento epidemiológico (Novaes, 1996) acumulado nos incontáveis estudos observacionais e experimentais

(Austin e Balas, 1994). Mais recentemente, propõe-se uma “Medicina baseada em Evidências”, movimento originário nos anos setenta, principalmente no Canadá e na Inglaterra, que preconiza uma nova racionalidade para a prática médica, no sentido de torná-la mais eficiente, substituindo a chamada “experiência clínica” na tomada de decisões (Balas et al.,1992). Desde então, tem-se observado ampla disseminação desta proposta.

A preocupação central desses movimentos parece ser a relação custo/efetividade das condutas médicas, articulando-se com os objetivos do polêmico “managed care”, atendimento gerenciado à saúde, cada vez mais presente nos serviços de saúde dos Estados Unidos. Os protocolos clínicos baseados em evidências permitiram, através das revisões sistemáticas da literatura, separar as condutas médicas que funcionam daquelas que não funcionam e, ao mesmo tempo, identificar lacunas no conhecimento sobre métodos diagnósticos e terapêuticos indicando, assim, novas áreas de pesquisas. A revisão tradicional está sendo substituída por conferências de consenso, encontros para avaliar o estado da arte e metanálise. A metanálise tem sido usada para sumarizar objetivamente a totalidade das evidências relativas a um assunto médico específico, por meio da escolha de certo número de estudos epidemiológicos que examinaram a mesma questão, freqüentemente através de ensaios clínicos randomizados.

Além de avaliar a eficácia das tecnologias de diagnóstico e terapêutica, a epidemiologia pode contribuir para a análise da qualidade dos serviços de saúde, pelas comparações dos indicadores epidemiológicos de diferentes unidades, ou em séries históricas para uma mesma unidade (Donabedian, 1985).

A avaliação de serviços e programas implica em: a) na avaliação tecnológica - eficácia, segurança e efetividade; b) na avaliação econômica (eficiência) - custo efetividade, custo utilidade e custo benefício; e c) na avaliação da qualidade. Para Donabedian (1985), a qualidade pode ser avaliada a partir dos conceitos de otimização, aceitabilidade, legitimidade e equidade, sendo possível criar indicadores para medir os seus três componentes: estrutura, processo e resultado.

Numa entrevista realizada em 6124 hospitais no Brasil, constata a magnitude da crise na saúde, a saber: 65% tinham menos que 70 leitos e reduzem o número de pessoal para controlar custos (64% dos hospitais referem ter menos de dois funcionários por leito); 54% não realizam nenhum tipo de treinamento ou de educação continuada do seu pessoal. Assim, com este quadro, para implementar uma melhoria gradual de nossos hospitais, será necessário desenvolver um modelo de padrões mínimos para todos os serviços de um hospital. Como país emergente que somos, temos sempre o referencial do hemisfério norte como modelo paradigmático em relação à área de qualidade na saúde. Nos Estados Unidos, após a primeira avaliação de hospitais, na metade do século passado, todas as fichas de avaliação foram queimadas pelos auditores, com receio de que sua divulgação levasse ao pânico toda a população, pelo lamentável estado em que foram encontrados os hospitais visitados. Este fato levou a vultuosos investimentos pelo governo federal na área hospitalar. Além disso, a “Joint Commission”, isto é, a comissão de acreditação de hospitais daquele país, com meio século de experiência, durante seus vinte primeiros anos trabalhou com

base em padrões mínimos e não ótimos como faz hoje em dia. Esta comissão observou os hospitais implementarem, obedientemente, os padrões propostos a partir do momento em que o governo vinculou a obrigatoriedade da acreditação ao recebimento dos pagamentos feitos pela seguridade social, pois estes representam mais da metade dos ingressos financeiros dos hospitais norte-americanos. Assim a qualidade dos serviços não é implementada espontaneamente: devem existir pressões governamentais e comunitárias para sua aplicação. Este será um próximo passo a ser seguido pelo Brasil (Novaes, 1998).

2.2 A Qualidade em Terapia Intensiva

A Medicina Intensiva se originou há 50 anos durante uma epidemia de poliomielite em Copenhagen. Desse início humilde, a Medicina Intensiva desenvolveu-se até se tornar uma especialidade de vanguarda com suporte a órgãos em disfunção. Infelizmente, não houve uma coordenação com um plano estratégico para o desenvolvimento das várias unidades. Quase todas as unidades se desenvolveram respondendo à pressão clínica local ao invés de uma expansão lógica ou extensão dos serviços seguindo uma estimativa das necessidades futuras (Ridley, 2002).

Tanto melhora na qualidade como segurança do paciente são temas relevantes no cuidado à saúde e infelizmente são conceitos que não fazem parte da educação médica tradicional nem são intuitivos.

Segurança

Define-se a segurança de um paciente como a ausência de lesões preveníveis (Kohn et al., 1999), o que muitas vezes significa ausência de erro humano. Uma definição amplamente aceita de erro é a formulada por Reason (1990). O erro humano é definido por dois tipos possíveis de falhas. O primeiro é por falha de execução, quando um plano de ação correto não é executado devidamente. Por exemplo, faz-se a prescrição de uma dose de morfina endovenosa para dor intensa e é administrada 10 vezes a dose prescrita. O segundo é por erro no plano de ação. Um exemplo é o tratamento de um paciente com insuficiência respiratória aguda devido a pneumotórax com beta-agonistas. Embora a administração da dose do beta-agonista tenha sido correta, o paciente não tinha uma doença obstrutiva das vias aéreas.

Outra forma de definir os erros médicos é a seguinte: subutilização ("underuse"), superutilização ("overuse") e utilização equivocada ("misuse"). Exemplos: superutilização de antibióticos em infecções virais, utilização equivocada de sedativos quando o paciente está com dor e precisa de analgésicos e a subutilização de imunizações.

Além dos erros, acrescentam-se os eventos adversos. Trata-se de um desfecho indesejável do cuidado médico. Um evento adverso constitui um erro quando era evitável, geralmente em torno de 1/3 dos casos.

Todo sistema de relato de eventos adversos será fútil na ausência de um sistema bem desenhado para análise e resposta (Cohen, 2000).

Focalizar no erro humano raramente cria uma melhora efetiva na segurança, além de resultar em barreiras para novos relatos e um clima de

intimidação (Scanlon, 2006). Deve-se mudar de uma cultura punitiva para um ambiente sem culpa. A intenção não é tirar a responsabilidade das pessoas e sim evitar culpar as pessoas por situações que estão fora de seu controle. Ao invés da punição individual, os esforços deverão ser direcionados para simplificar e facilitar, de forma que as ações sejam feitas da maneira correta.

Epidemiologia sobre segurança de pacientes pediátricos

Para garantir a segurança na assistência aos pacientes são fatores importantes: boa comunicação, desenvolvimento de liderança, monitoramento (análise e correção de erros e de eventos adversos) e conscientização da equipe.

Vários autores avaliaram indicadores de segurança em crianças internadas. Para cada 100 altas, Brennan et al. (1991) encontraram 2,7 eventos adversos (crianças < 5 anos). McCormick et al. (2000), relataram 0,8% de complicações e Slonim et al. (2003), encontraram 1,8 a 2,9% de erros médicos.

2.3 Os Trabalhos Realizados em 10 Anos com a Preocupação de Oferecer Qualidade na Assistência no CTI-Pediátrico do Instituto da Criança

No dia 1 de agosto de 1996, passei a integrar a equipe do CTI-Pediátrico do Instituto da Criança como coordenador médico. Completados 10 anos, a nossa linha de pesquisa até esse momento sempre convergiu para um objetivo comum que é a avaliação da qualidade da assistência prestada aos pacientes. Nas instituições de saúde, o modelo mais conhecido de avaliação da qualidade dos serviços prestados é o que foi desenvolvido por **Donabedian** (1978, 1988) com análise de três categorias: **estrutura, processo e resultados**.

Estrutura: refere-se aos recursos disponíveis para a execução dos serviços propostos. Esses recursos podem ser classificados em materiais (equipamentos, edificações), humanos (número e qualificação dos profissionais) e financeiros (investimento e manutenção). Na avaliação da estrutura, costuma-se comparar os recursos disponíveis com padrões mínimos ou ideais, estabelecidos de acordo com as características dos serviços estudados. Dessa forma, a estrutura é avaliada por meio do inventário dos recursos humanos, materiais e financeiros presentes e de sua comparação com os padrões de referência e organização estabelecidos previamente. A estrutura representa o potencial que um determinado serviço possui para realizar aquilo a que se propôs. Supõe-se que uma infra-estrutura adequada seja essencial para uma boa qualidade dos serviços prestados. No entanto, essa infra-estrutura não deve ser analisada isoladamente e não pode determinar por si só se o resultado final será ou não de boa qualidade. Um bom resultado final, ou seja, a boa qualidade dos

serviços prestados depende dos processos ligados às rotinas de funcionamento dos serviços, associados à estrutura mínima (Souza, 2003).

Processo: denota o que é realmente feito para oferecer cuidados. Refere-se ao conjunto de procedimentos envolvidos na transformação dos recursos (estrutura) em resultados, a forma como os mesmos são empregados. O processo abrange as rotinas ou políticas de funcionamento do serviço, que podem ser classificadas como técnicas, éticas e administrativas. Ao se avaliar o processo, procura-se identificar tanto os procedimentos necessários à melhoria da assistência, e eliminar os equivocados ou desnecessários com o objetivo de melhoria da qualidade e o uso racional de recursos. A avaliação dos processos é realizada por meio de ferramentas de qualidade como: carta de tendência, fluxograma, estratificação, folha de verificação, gráfico de Pareto e diagrama de causa e efeito, que permitem o conhecimento de todos os fatores envolvidos no processo de prestação de um bem ou serviço e o peso de cada um neste processo. Essa avaliação pode ser feita caso a caso através de uma auditoria de prontuários ou coletivamente com uma análise dos indicadores de produtividade ou de qualidade (Souza, 2003).

Resultados: refletem o efeito dos cuidados no estado de saúde do paciente e da população em questão. A avaliação dos resultados consiste em determinar em que condições os pacientes deixam o hospital e se o fizeram de acordo com suas expectativas. Podem ser medidos pelo nível de satisfação do usuário e pelos indicadores de resultados, sendo que os mais empregados são a mortalidade e a morbidade (Souza, 2003).

O modelo proposto por Donabedian é conceitualmente consistente. Esse modelo foi utilizado para a avaliação da qualidade da assistência prestada no CTI-Pediátrico.

Até recentemente, não se conheciam as estruturas das UTI pediátricas e neonatais no Município de São Paulo. Não havia o número correto de unidades nos diversos órgãos públicos nem a infra-**estrutura** das diversas unidades. O trabalho realizado por Souza em 2003, que foi publicado apenas em parte no Jornal de Pediatria em 2004, descreveu as unidades bem como a infra-**estrutura** das mesmas.

Com relação ao **processo**, temos vários trabalhos realizados. O primeiro deles é de Bioética. Junto com o convite da Prof[a]. Sandra Grisi para coordenar o CTI-Pediátrico, o Prof. Okay nos convidou para participar na recém-criada Comissão de Bioética. Fui eleito presidente, embora o "guru" da comissão foi, e sempre será o Prof. Gabriel Oselka. A Bioética foi uma disciplina que me ajudou muito no trabalho no CTI-Pediátrico. Como a mortalidade é elevada devido à grande quantidade de pacientes terminais, os dilemas éticos são intensos. A dissertação de mestrado de Torreão em 2001 sobre aspectos éticos na abordagem do paciente terminal em unidade de terapia intensiva pediátrica sistematizou o conhecimento nessa área. O trabalho de Reis et al. (2002), foi estudar prospectivamente as reanimações cardiopulmonares num hospital pediátrico universitário, utilizando a metodologia de Ulstein. No período de 12 meses, o Instituto da Criança com 122 leitos de atenção terciária, ocorreram 6024 admissões hospitalares com 176 eventos de paradas cardio-respiratórias. Em 129 houve compressão

torácica e em 47 não houve tentativa de reanimação. O paradigma não é científico e sim filosófico. Durante a realização do doutorado de Reis, um estudo coorte prospectivo das crianças que tiveram paradas cardio-respiratórias verificou-se que no período de um ano, 47 crianças não haviam sido reanimadas no Instituto da Criança. O trabalho de Torreão et al. (2000) foi verificar a discrepância entre o ocorrido relatado pelo médico de plantão e o registrado no prontuário. Dos 45 prontuários disponíveis, 40 tinham informação com relação a reanimação cardio-pulmonar. Em 72,5% (n=29) dos prontuários, o que havia sido registrado não condizia com a prática: que o paciente em questão havia sido submetido a reanimação sem resultado. Este trabalho ganhou um editorial escrito por três pessoas e recebeu prêmio do Jornal de Pediatria. O Departamento de Pediatria foi corajoso em permitir esta publicação, que revelou a hipocrisia, gerado pelo medo das implicações legais (uma interpretação equivocada do Código Penal Brasileiro da década de 40).

Apresentamos cinco trabalhos sobre choque séptico, onde temos o maior verdugo da mortalidade de nossas crianças e cinco trabalhos sobre ventilação mecânica, que é o suporte vital mais comumente empregado no CTI-Pediátrico do Instituto da Criança. Os 10 trabalhos serão analisados na discussão. A avaliação dos trabalhos científicos relacionados a estes dois temas (choque séptico e ventilação mecânica) procura identificar os procedimentos necessários à melhoria da assistência, os procedimentos equivocados ou desnecessários com o objetivo de melhoria da qualidade e a economia de recursos conforme descrito por Donabedian (1978) e Souza (2003), descrito anteriormente em **processos**.

Com relação a **resultados** apresentaremos dois trabalhos: um sobre infecção hospitalar realizado no CTI-Pediátrico do Hospital Israelita Albert Einstein e outro sobre auditoria com autópsias, que foi uma dissertação de mestrado (Cardoso, 2000). A mortalidade dos pacientes da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto da Criança é alta. Uma forma de verificar a acuidade do diagnóstico clínico e do tratamento nestes pacientes, como controle de qualidade, é através do estudo de autópsias. Com este objetivo, avaliou-se prospectivamente 102 autópsias de pacientes desta UTI (50% do total de óbitos) realizadas entre 1996 e 1998. Neste período, a taxa de mortalidade na UTI foi de 26% (206/779) e a taxa de autópsias foi de 55%. Propostas para minimizar os erros diagnósticos são sugeridas. As autópsias continuam contribuindo com informações imprescindíveis especialmente em pacientes de UTI, a despeito dos avanços na tecnologia diagnóstica.

Choque séptico

Sepse é a principal causa de mortalidade em unidades de terapia intensiva não-cardiológicas em todo o mundo, especialmente em decorrência de disfunção de múltiplos órgãos. Estima-se uma taxa de mortalidade média de 40%. Cerca de 10% dos leitos destas unidades são atualmente ocupados por pacientes com sepse. Do ponto de vista populacional, cerca de 18 milhões de novos casos de sepse grave serão diagnosticados a cada ano em todo o mundo, com crescimento estimado de 1% ao ano (Silva, 2006).

Estes números somente foram apresentados às comunidades leiga e científica nos últimos anos. O crescente interesse pelo tema tem mudado o

perfil de atuação de pesquisadores, profissionais e gestores de saúde e órgãos governamentais. Não mais encarada como uma complicação eventual, a sepse direciona as atenções destes profissionais no sentido de reduzir sua incidência e taxa de mortalidade. Dentre as diversas iniciativas, a mais ambiciosa é a "Surviving Sepsis Campaign" (Campanha Sobrevivendo à Sepse), conjunto de diretrizes cujo objetivo é reduzir em 25% o risco relativo de morte em cinco anos (Dellinger et al., 2004). Implementada em vários países, incluindo o Brasil, a Campanha vem mobilizando esforços em diferentes instituições e começa a envolver setores da área de saúde pública.

Em 2006, Sales et al. publicaram um estudo epidemiológico da sepse em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras. Os autores avaliaram, em 65 unidades de terapia intensivas brasileiras, mais de 3000 pacientes, dos quais 16% apresentaram sepse, em algum momento da internação. A taxa de mortalidade variou de 16% para aqueles pacientes sem disfunções orgânicas até 65% nos pacientes com choque séptico. Além disso, relataram que a principal fonte de infecção do quadro séptico foi pulmonar e que, entre as culturas positivas, houve predomínio de bactérias gram-negativas.Este estudo brasileiro apresenta taxa de ocorrência superior a muitos estudos epidemiológicos realizados em outros países, corroborando a tese da incidência tratada (Linde-Zwirble e Angus, 2004). Segundo este conceito, países em que há pouca disponibilidade de leitos de terapia intensiva relativa à demanda, políticas institucionais favorecem a admissão de pacientes sépticos, o que aumentaria a taxa de ocorrência ou a densidade de incidência. Angus et al. (2006) mostraram que o Brasil e o Reino Unido

são países que apresentam maior taxa de ocorrência de sepse em unidades de terapia intensiva e possuem políticas de admissão e alta semelhantes nestas unidades.

O estudo epidemiológico de Sales et al. (2006) evidenciou uma mortalidade elevada de sepse nas UTI em nosso país. A mortalidade no choque séptico é uma das mais elevadas no mundo. Nossos pacientes são mais graves e com tempo de internação maior. O momento é muito propício a uma reflexão ainda maior sobre esta doença que é a principal causa de morte nas UTI, haja vista o elevado impacto econômico e social. Precisamos nos engajar cada vez mais na Campanha de Sobrevivência na Sepse e fazer uso dos recursos por ora disponíveis de forma racional, baseado em evidências, e o mais precoce possível.

O cuidado do paciente com choque séptico compreende a disciplina de Medicina Intensiva Pediátrica. O paciente em choque séptico apresenta em geral, alterações da função cardiovascular, volume intravascular, função respiratória, regulação imune/inflamatória, função renal, coagulação, função hepática e/ou função metabólica. O grau em que se manifesta a disfunção de qualquer órgão num determinado paciente é variável e influenciado por fatores intrínsecos e extrínsecos. Os fatores do hospedeiro são idade, presença de co-morbidades, agente etiológico do choque séptico, estado imune/inflamatório e a genética do paciente (Shanley et al., 2006).

Proulx et al. (1996) analisaram a incidência e o desfecho da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), da sepse, da sepse grave e do choque séptico numa única instituição. No período de um ano houve 1058

admissões. Desta população, 82% dos pacientes apresentaram SIRS, 23% sepse, 4% sepse grave e 2% choque séptico. A mortalidade global foi de 6%, sendo que a maioria dos óbitos ocorreu nos pacientes com Síndrome da Disfunção Orgânica Múltipla (SDOM). Entre os pacientes com SDOM, as taxas de mortalidade variaram, conforme a SDOM estivesse associada a SIRS (40%), sepse (22%), sepse grave (25%) e choque séptico (52%).

Watson et al. (2001), na Universidade de Pittsburgh, fizeram o estudo epidemiológico mais abrangente de choque séptico. Os dados foram obtidos dos prontuários dos pacientes de 1995 hospitais de sete estados populosos dos EUA, que representam 24% da população norte-americana e do censo populacional. Os autores observaram 42.371 casos de sepse grave em pacientes menores que 20 anos (0,6 caso/1000 habitantes). A maior incidência foi no período neonatal (5,2 casos/1000 habitantes), em crianças de 5 a 14 anos foi de 0,2 casos/1000 habitantes. A mortalidade global foi de 10,3% (4364 de mortes nos EUA). Além disso, pacientes menores de um ano de idade com co-morbidade tiveram mortalidade maior do que pacientes entre 5 e 14 anos sem co-morbidades.

Em um estudo posterior de acompanhamento, Watson et al. (2002) comparam a epidemiologia de sepse grave entre 1995 e 1999. Usando a mesma estratégia descrita no estudo anterior, encontraram um aumento de 13% no número absoluto de casos de sepse grave. A maioria dos casos foi de sepse grave em lactentes menores de um ano. Por outro lado, a taxa de mortalidade de sepse grave diminuiu de 10,3% para 9% durante o mesmo período.

Todos estes dados demonstram que o choque séptico continua a ser um problema de saúde pública em termos de incidência, mortalidade e custo para o sistema de saúde. São necessários mais estudos epidemiológicos de choque séptico em Pediatria. Um dos temas mais importantes é o desenvolvimento de definições mais consistentes. Estes estudos são necessários não só para nossa compreensão da incidência, bem como do impacto de novos conhecimentos e terapias, além do desenho de intervenções terapêuticas mais efetivas e específicas para a população pediátrica.

As definições mais utilizadas de choque séptico são de 1992 e foram baseadas na conferência de consenso com as adaptações pediátricas da "American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine" (Bone et al., 1992).

As definições são: **SIRS (síndrome da resposta inflamatória sistêmica), Sepse, sepse grave e choque séptico**.

SIRS representa um estado de intensa ativação da resposta inflamatória/imune e o paciente deve ter pelo menos dois dos quatro critérios abaixo:

a) Temperatura retal > 38° C (37,8° C oral ou 37,2° C axilar) ou retal < 36° C (35,8° C oral ou 35,2° C axilar);

b) Freqüência cardíaca > percentil 90 para a idade;

c) Freqüência respiratória > percentil 90 para a idade ou hiperventilação para $PaCO_2$ < 32 mmHg;

d) Contagem de glóbulos brancos > 12.000 células/mm^3 ou < 4000 células/mm^3.

Estas alterações fisiológicas ocorrem em várias situações clínicas: sepse, pancreatite, queimadura ou hipermetabolismo pós trauma. Como a SIRS é inespecífica ela é questionada por Marshall (2000).

Sepse é definida como SIRS secundária a uma infecção sistêmica, documentada por culturas microbiológicas positivas ou evidência clínica de infecção.

Sepse grave é definida como sepse e evidência de perfusão inadequada de um órgão, isto é, a presença de pelo menos um dos três critérios:

a) Escala de coma de Glasgow < 15 na ausência de uma doença neurológica central
b) Lactato arterial > 1,6 mmol/litro ou lactato venoso > 2,2 mmol/litro
c) Débito urinário < 1mL/kg/hora por duas horas consecutivas em paciente com uma sonda vesical

Choque séptico é definido como sepse mais hipotensão arterial (duas medidas distintas com valores < percentil 3 para a idade) após a administração de 20mL/kg de cristalóide ou colóide, além de pelo menos um dos critérios baixo:

a) necessidade de drogas inotrópicas ou vasopressoras (excluindo dopamina < 5 mcg/kg/minuto)
b) qualquer um dos três critérios de sepse grave, isto é, diminuição do nível de consciência, lactato elevado ou oligúria)

A **sepse** é um desafio constante aos intensivistas pediátricos e uma das poucas doenças que “nos pertence”. Existe a necessidade de prevenção e redução da mortalidade de sepse através da implementação de intervenções precoces guiadas por protocolos.

Método mais sensível e específico para discriminar uma infecção procalcitonina (Arkader, 2003)

Um fator que contribui para a elevada mortalidade da sepse é a demora no diagnóstico e início do tratamento (Enguix et al., 2001). Entretanto, quando a terapia antimicrobiana adequada é iniciada precocemente, há redução em até 50% no desenvolvimento de choque séptico (Luzzani et al., 2003; Hotchkiss e Larl, 2003).

A falta de marcadores laboratoriais precoces e específicos é responsável, em parte, pela demora no diagnóstico e tratamento (Hotchkiss e Karl, 2003). Dentre os marcadores laboratoriais, a proteína C reativa (PCR) é a mais utilizada para avaliar os estados inflamatórios e/ou infecciosos (Gabay, e Kushner, 1999). Trata-se de uma proteína de fase aguda que aumenta tanto em casos de infecção, quanto em indivíduos portadores da SIRS, reduzindo a confiabilidade da mesma como marcador específico de infecção. A PCR é sintetizada no fígado e está presente em ínfimas quantidades em soro ou plasma de indivíduos sadios, aumentando rapidamente após a instalação de um processo inflamatório ou infeccioso (4 a 8 horas), podendo atingir níveis de até 500 mg/L. Apesar de apresentar limitações, a PCR aumenta mais rapidamente e de maneira mais significativa que a velocidade de hemossedimentação (VHS) e o número de leucócitos (Gabay e Kushner, 1999).

Recentemente a procalcitonina (PCT), um pró-hormônio composto de 116 aminoácidos e normalmente secretado pelas células C da tireóide, passou a ser utilizado como marcador laboratorial específico de processos infecciosos bacterianos (Muller e Becker, 2001).

A procalcitonina apresenta vantagens em termos de sensibilidade e especificidade quando comparada a outras proteínas de fase aguda e às interleucinas (Harbarth et al., 2001). Em indivíduos sem infecção, a concentração sérica ou plasmática de PCT encontra-se abaixo de 0,5 ng/mL, podendo a SIRS levar a um aumento da PCT que não deve ultrapassar 2ng/mL. Contrariamente em pacientes sépticos, esses valores encontram-se sempre acima de 2 ng/mL, podendo por vezes ultrapassar 500 ng/mL (Aouifi et al., 2000).

Arkader, em 2003 defendeu seu mestrado, orientado pela Profa T.S. Okay, visando verificar o papel discriminatório da procalcitonina nos pacientes do CTI-Pediátrico e estabelecer o método em nossa Instituição.

Insuficiência respiratória aguda e ventilação mecânica

A insuficiência respiratória aguda, na faixa etária pediátrica, é uma das principais causas de internação em centros de terapia intensiva, independente da etiologia e contribui de maneira significativa na morbidade e mortalidade da população pediátrica.

A terapia intensiva pediátrica tem suas raízes nos centros de tratamento de adultos, mas o seu surgimento ocorreu na Escandinávia, no inicio dos anos 50, durante uma epidemia de poliomielite devido à necessidade de ventilação mecânica. O sucesso desta abordagem marcou a introdução da ventilação mecânica com pressão positiva intermitente no tratamento da insuficiência respiratória.

Os avanços nos conhecimentos sobre fisiologia e fisiopatologia respiratória, os progressos tecnológicos e os métodos de monitorização contribuem para a melhora na sobrevida de crianças com insuficiência respiratória.

A ventilação mecânica é a abordagem terapêutica mais importante para o suporte de crianças com insuficiência respiratória. No entanto, como qualquer terapêutica invasiva, não está isenta de complicações. As lesões decorrentes de uma ruptura alveolar chamam-se barotrauma e são a ponta do iceberg. Em vários estudos experimentais foram constatados edema, alterações da permeabilidade capilar e processos inflamatórios resultantes das agressões do oxigênio, da pressão e/ou do volume (Knudsen e Fulkerson, 2000). A densidade de incidência de pneumonia associada a ventilação mecânica é elevada e oscila em torno de 1% por dia de ventilação, daí a preocupação de não manter o paciente mais tempo do que o necessário. As lesões das vias aéreas decorrentes da intubação e da forma como a sonda endotraqueal permanece na laringe e traquéia são freqüentes e podem comprometer o sucesso da extubação após a resolução da patologia parenquimatosa.

Ventilação não-invasiva em pediatria

A ventilação mecânica convencional via intubação endotraqueal ou traqueostomia é uma terapia que salva vidas na abordagem de pacientes com insuficiência respiratória. A intubação endotraqueal e a traqueostomia estão associadas com complicações que incluem lesão das vias aéreas e infecções nosocomiais. Além disso, a ventilação mecânica com intubação endotraqueal frequentemente exige o uso de sedativos com seus eventos adversos medicamentosos. A ventilação não-invasiva é uma técnica que oferece suporte ventilatório sem a presença de uma via aérea artificial na traquéia. Pode ser oferecida com pressão positiva ou negativa (Venkataraman, 2006). As

vantagens da ventilação não-invasiva são: a) evita uma via aérea artificial, b) maior aceitação pelas crianças e seus pais, c) redução do uso de sedativos e d) permite a linguagem da criança. As principais indicações de ventilação não-invasiva são: a) doença neuro-muscular, b) síndrome de hipoventilação central (congênita ou adquirida), c) doença torácica restritiva, por exemplo, cifoescoliose, d) insuficiência respiratória crônica resultante de doença pulmonar parenquimatosa e e) doença pulmonar obstrutiva crônica. A ventilação não-invasiva com pressão positiva pode ser realizada com aparelhos convencionais ou especialmente desenhados para esta modalidade de ventilação. Respiração desencadeada pelo paciente pode ser por pressão ou volume. O respirador "Bi-level" com pressão positiva nas vias aéreas ("Bi-PAP") oferece pressão baixa, é elétrico com controle de pressão eletrônico. Utiliza uma pressão de 20 a 44 cm de H_20 e seu objetivo é aumentar ou assistir os esforços espontâneos próprios do paciente. O "Bi-PAP" percebe os esforços do paciente com a monitorização do fluxo nas vias aéreas e supre ar pressurizado durante a inspiração ("IPAP": pressão positiva nas vias aéreas na inspiração) ou na expiração ("EPAP": pressão positiva nas vias aéreas na expiração) ou em ambas ("Bi-PAP"). O fluxo de ar é sentido no circuito do paciente através de um transdutor de fluxo. Existem quatro modos: a) modo espontâneo, a ciclagem ocorre entre IPAP e EPAP em resposta ao desencadeamento do paciente e a freqüência e a amplitude da respiração é controlada pelo paciente; b) modo espontâneo/tempo, a ciclagem ocorre entre IPAP e EPAP em resposta ao desencadeamento do paciente e se o paciente falhar em iniciar a inspiração, o aparelho libera respirações com pressão positiva numa freqüência pré-

determinada; c) modo tempo, o aparelho oferece respirações com pressão positiva com EPAP numa freqüência pré-determinada e o paciente pode respirar espontâneamente e d) modo CPAP. As contra-indicações absolutas de ventilação não-invasiva são: a) instabilidade hemodinâmica, b) pacientes com risco de aspiração e c) inabilidade de limpeza de secreções. As contra-indicações relativas são: a) incapacidade de adequação da máscara, b) paciente que não coopera e c) obesidade mórbida.

A maior parte dos trabalhos de ventilação mecânica são séries de caso que mostram melhora na oxigenação, ventilação, dispnéia, freqüência respiratória, freqüência cardíaca, nível sérico de bicarbonato e/ou conforto do paciente com o uso de ventilação não-invasiva. Cerca de 10% dos pacientes não obtêm uma melhora da insuficiência respiratória e precisam de intubação endotraqueal.

Com o objetivo de esclarecer o papel da ventilação não-invasiva em pediatria foi realizada uma revisão sistemática em 2003 por Silva.

Ventilação líquida

A idéia de redução máxima da tensão superficial tem sido explorada através da técnica de ventilação líquida utilizando compostos de perfluorocarbono. A ventilação líquida consiste no preenchimento total ou parcial dos pulmões por líquido, eliminando a interface ar-líquido da membrana alveolar e reduzindo a tensão superficial em pulmões com deficiência de surfactante. O líquido é administrado diretamente dentro dos pulmões através do tubo endotraqueal, recrutando alvéolos colapsados e facilitando a troca dos gases respiratórios. O objetivo da ventilação líquida é facilitar a oferta de oxigênio e a remoção do gás carbônico, proteger os

pulmões dos efeitos deletérios da ventilação convencional e promover a remoção de detritos pulmonares (Shaffer et al., 1992).

A viabilidade desta técnica se deve à descoberta dos compostos de perfluorocarbono. Estes líquidos são biologicamente inertes, transparentes, sem odor e derivados de compostos orgânicos comuns. Os compostos de perfluorcarbono apresentam algumas propriedades que permitem a sua utilização no tratamento de pacientes com falência respiratória:

a) Alta solubilidade para oxigênio e gás carbônico melhorando a troca gasosa e reduzindo a toxicidade pelo oxigênio (Leach et al., 1993);
b) Alta densidade permitindo alcançar regiões pulmonares dependentes e áreas pulmonares com atelectasias, recrutando alvéolos e aumentando a capacidade residual funcional. Esta característica reduz a lesão pulmonar causada por pressões inspiratórias elevadas e hiperdistensão alveolar observadas na ventilação mecânica convencional (Hirschl et al., 1996);
c) Imiscibilidade com fluidos corpóreos e água ajudando na remoção de detritos pulmonares, além de evitar a lavagem e inativação do surfactante (Ring e Stidham, 1994);
d) Baixa tensão superficial permitindo ao perfluorcarbono agir com surfactante e melhorar a complacência pulmonar (Schwieler et al., 1976);
e) Coeficiente de difusão positivo permitindo ampla dispersão nos pulmões, recrutando áreas colapsadas e redistribuindo o fluxo sangüíneo pulmonar (Quintel et al., 1998);

f) Efeito físico de barreira retardando a formação de detritos e o extravasamento de células inflamatórias para dentro dos alvéolos (Wolfson et al., 1992);

g) Viscosidade semelhante à da água permitindo aos compostos de perfluorocarbonos fluir facilmente dentro dos pulmões (Day e Gedeit, 1998);

h) O vapor de pressão ideal para a remoção rápida do perfluorcarbono via exalação (Sargent e Seffl., 1970);

i) Absorção mínima através dos alvéolos, além de não sofrerem metabolização no organismo, sendo eliminados do corpo por exalação através dos pulmões ou por evaporação através da pele (Shaffer et al., 1996).

A ventilação líquida surge como uma nova modalidade para o tratamento da insuficiência respiratória grave. Esta técnica tem sido explorada em modelos animais por mais de três décadas. Ensaios clínicos recentes têm mostrado a possibilidade de se manter troca gasosa e a mecânica pulmonar adequadas em recém-nascidos prematuros, crianças maiores e adultos submetidos à ventilação líquida.

A dissertação de mestrado de Góes em 2000 discute a fisiologia e a metodologia das técnicas de ventilação líquida e a experiência acumulada em estudos animais e humanos, tentando estabelecer o seu papel no tratamento da insuficiência respiratória de pacientes na faixa etária pediátrica.

Lesões das vias aéreas decorrentes da intubação traqueal

A via aérea pode ser anatomicamente dividida em via aérea superior e inferior. A via aérea superior compreende a via aérea nasal, a nasofaringe, hipofaringe e a laringe. A via aérea inferior corresponde às estruturas situadas abaixo da glote.

No momento da instalação do tubo endotraqueal, as lesões são secundárias à técnica e/ou instrumental inadequados, sedação e analgesia insuficientes ou ambos. Podem ser acometidas as estruturas da nasofaringe, hipofaringe e laringe nas intubações nasotraqueais ou as estruturas da orofaringe, hipofaringe e laringe nas intubações orotraqueais.

As lesões da via aérea que ocorrem no momento da intubação endotraqueal apresentam baixa incidência, mas podem ser potencialmente graves como nos casos de perfuração da faringe resultando em enfisema, pneumotórax e/ou mediastinite (Cordeiro, 2003).

O trauma dentário foi a complicação mais relatada na maior parte dos estudos e apresentou uma incidência de 0,03% a 20,8% (Easley et al., 2000; Souza, 2002). Lesões da faringe foram relatadas em 266 pacientes e apresentaram uma incidência de 7,1% para perfuração e 6,0% para laceração ou contusão (Domino et al., 1999). Para intubação nasotraqueal somam-se outras possibilidades de lesão traduzidas por epistaxe e lesão da asa do nariz, cujas incidências variaram de 0,05% até 28,7% (Williamson et al., 1993; Kim et al., 2000).

A permanência do tubo vai determinar sua interação com as estruturas que compõem a via aérea. O mecanismo fisiopatológico primário de lesão envolve a pressão exercida na mucosa pelo tubo.

Na intubação nasotraqueal, os tubos de diâmetro externo excessivo ou a fixação inadequada do mesmo, podem acarretar necrose por isquemia da asa do nariz e do septo nasal.

Os fatores intrínsecos possivelmente envolvidos no desenvolvimento de lesões secundárias à permanência do tubo na via aérea são: a) Infecção; b) Doença de refluxo gastro-esofágico; c) Doença laríngea prévia; d) Estados de hipoperfusão sistêmica.

Os fatores extrínsecos possivelmente envolvidos no desenvolvimento de lesões secundárias à permanência do tubo na via aérea são: a) Aspiração da via aérea; b) Intubação traumática; c) Intubação prolongada; d) Presença de sonda nasogástrica; e) Composição, forma e diâmetro do tubo; f) Características do balonete do tubo; g) Mobilização do conjunto tubo-via aérea por tosse, movimentação do pescoço, movimentos respiratórios e deglutição.

Alguma lesão da via aérea em decorrência da intubação ocorre em praticamente todos os pacientes submetidos à autópsia e freqüentemente existe uma associação de lesões. Em 1967, Striker et al., em 116 pacientes observaram edema, ulceração e erosão na laringe e traquéia nas 32 autópsias de 36 óbitos. Em 1981, Stauffer et al., em 150 adultos observaram edema e ulceração em 63 autópsias de 83 óbitos. Em 1986, McMillan et al., em 91 recém-nascidos observaram metaplasia, necrose e ulceração em 11 autópsias.

A avaliação clínica após intubação foi proposta e vem sendo utilizada desde o reconhecimento do potencial de lesão da intubação. Estudos enfatizando os aspectos clínicos se baseavam na presença de alterações da

voz (rouquidão), dor, estridor e desconforto respiratório, em pacientes que haviam permanecido intubados por curto período de tempo (Deming e Oech, 1961).

As lesões decorrentes da intubação causam graus variáveis de obstrução da via aérea, em particular na região da laringe e traquéia proximal. A obstrução da via aérea se manifesta pela presença de desconforto respiratório, que se traduz clinicamente pelo aumento da freqüência e do esforço respiratório. O aumento do esforço respiratório pode acarretar o surgimento de estridor. Pode ser definido como um ruído respiratório de timbre variável, causado pela vibração da passagem de um fluxo de ar turbulento através de uma região estreitada (Mancuso, 1996).

O aperfeiçoamento da avaliação clínica traduziu-se na tentativa de dimensionar a gravidade do desconforto alto através da aplicação de escores. Os escores utilizados foram propostos para avaliação do desconforto alto decorrente do crupe viral (Downes e Raphaely, 1975; Nutman et al., 1996; Harel et al., 1997) ou do desconforto alto pós-intubação (Kemper et al., 1991; Deakers et al., 1994).

Este assunto certamente dá margem a algumas constatações e questionamentos: a) A intubação traqueal é um procedimento freqüentemente realizado em UTIP (Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica) e UTIN (Unidade de Terapia Intensiva Neonatal); b) A lesão da via aérea é uma complicação potencial da intubação de acordo com dados fisiopatológicos, estudos de avaliação clínica, anatomopatológica e endoscópica; c) O papel de fatores de risco para desenvolvimento de outras

formas de lesão, que não apenas a estenose subglótica, e para lesões em crianças fora do período neonatal necessita melhor definição e d) Estudos realizados no nosso meio são raros. Baseando-se nestas premissas, Cordeiro, em 2003, realizou seu mestrado visando avaliar avaliar a incidência de lesões de via aérea associadas à intubação traqueal, estabelecer suas características do ponto de vista endoscópico e avaliar o papel de fatores de risco para lesões moderadas e graves em crianças. Seu mestrado resultou em três publicações.

Infecção hospitalar

As unidades de terapia intensiva pediátricas (UTI-P) permanecem como um dos locais mais sujeitos a infecção hospitalar. As UTI-P têm pacientes que freqüentemente exigem monitorização invasiva e assistência cardio-pulmonar. Além disso, os pacientes por serem lactentes, portadores de doença de base, estresse crônico ou imobilidade, têm graus variados de imunocomprometimento (Rowin et al., 2003).

Em 1970, o “Center for Disease Control and Prevention” (CDC) estabeleceu o sistema “National Nosocomial Infection Surveillance” (NNIS) para gerar uma banco de dados norte-americano sobre incidência, agente etiológico e os procedimentos de risco associados com infecção adquirida em hospitais. Em 1986, dados de infecção hospitalar de UTI-P e UTI-N foram adicionadas ao banco de dados existente. Em 1997, o CDC estabeleceu “Pediatric Prevention Network” (PPN) em colaboração com o “National Association of Children’s Hospitals and Related Institutions” (NACHRI) para avaliar as infecções hospitalares em hospitais pediátricos

nos Estados Unidos. A maioria dos dados da incidência nacional norte-americana citada na literatura vem dessas duas fontes.

O sistema NNIS publicou recentemente (Richards et al., 1999) que 64% de todas as infecções hospitalares nas UTI-P eram provenientes de três locais: corrente sangüínea (28%), pulmão (21%) e trato urinário (15%). Esta incidência difere da UTI-A (unidade de terapia intensiva de adultos), onde as infecções do trato urinário são a fonte mais comum de infecção hospitalar. A taxa média de infecção hospitalar em pacientes de UTI-P é de 6,1 pacientes por 100 pacientes ou 14,1 por 1000 pacientes-dia. Estes dados diferem de um estudo recente multicêntrico europeu no qual Raymond et al., em 2000, relataram uma incidência de infecção hospitalar em UTI-P de 23,5%. As pneumonias eram mais freqüentes seguidas de bacteremia, infecções do trato urinário e infecções de feridas cirúrgicas.

Stover et al., em 2001, publicaram dados coletados pelo PPN em 20 UTI-P localizadas em hospitais pediátricos. A taxa média de infecção hospitalar foi de 13,9 para 1000 pacientes-dias. Além disso, estratificaram os sítios de infecção por 1000 dispositivos-dias. Relataram uma taxa média de 8,5 por 1000 infecções da corrente sangüínea, 3,7 por 1000 de pneumonias associadas à ventilação mecânica e 5,4 por 1000 de infecção do trato urinário.

São vários os fatores predisponentes para infecção hospitalar de pacientes em UTI-P. Tempo médio de permanência em UTI-P e necessidade de dispositivos invasivos são citados constantemente na literatura como varáveis associadas ao desenvolvimento de infecções hospitalares. Além disso, a idade < 2 anos (lactente), o baixo peso, o índice de risco de mortalidade

pediátrico (PRISM) elevado, uso prolongado de antimicrobianos, uso de anti-histamínico contra receptor-2 e nutrição parenteral estão associados com taxas maiores de infecção hospitalar (Singh-Naz et al., 1996).

Fomos co-autores de um trabalho sobre os fatores de risco para infecções hospitalares na UTI-P do Hospital Israelita Albert Einstein. Conhecer os fatores de risco para o desenvolvimento de infecções hospitalares é essencial para a implementação de medidas preventivas adequadas.

Autópsias

Apesar de todas as medidas de suporte disponíveis para o tratamento de pacientes gravemente doentes, a dificuldade de obter uma história clínica adequada nestes pacientes e o grau de velocidade que as situações clínicas se desenvolvem, podem dificultar ao intensivista um diagnóstico correto, que poderia evitar a morte deste pacientes (Gut et al., 1999).

De acordo com Berger em 1978, o valor da autópsia se deve a várias contribuições: a) estabelecer a causa de óbito, b) melhorar a adaptação da família à sua perda, c) revelar condições associadas, d) avaliar a qualidade do cuidado e a eficácia do tratamento, e) avaliar novos métodos diagnósticos e intervenções terapêuticas, f) elucidar a história natural da doença, g) avaliar os mecanismos de morte com o objetivo de prevenção e h) aprimorar a educação dos médicos e estudantes de medicina.

As estatísticas derivam de diagnósticos relatados no atestado de óbito que com muita freqüência são inacurados e não confiáveis. Entretanto, são utilizados para planejamento dos serviços de saúde e pesquisa epidemiológica. Os dados de hospitais deveriam ser mais confiáveis, devido à

disponibilidade de técnicas diagnósticas sofisticadas e à possibilidade de uma avaliação final na autópsia. Porém, os dados de prontuários contêm muitas informações incorretas (Cameron e McGoogan, 1981).

O uso de autópsias para estudar doenças começou em 2000 A.C. na Alexandria no Egito. Entretanto, foi somente no século XVIII com o trabalho de Morgagni (fundador da Patologia Moderna) que a autópsia se tornou um método de estudo sistemático das doenças. Posteriormente Virchow integrou o conceito de teoria celular na patologia e na autópsia (Lipsky, 1993).

Estes pioneiros, Morgagni e Virchow, utilizaram a autópsia não só para identificar a causa de morte como para compreender melhor o processo das doenças, identificar novas doenças e para avaliar tratamentos. Devido a essas importantes funções, não é surpreendente que a autópsia tenha se tornado uma parte indispensável da prática e educação médica. Apesar desses benefícios, a taxa de autópsias declinou nos últimos 50 anos (Council on Scientific Affairs, 1987).

Na década de 1940 a taxa de autópsias era de 50% e hoje é em torno de 15%. O número de autópsias realizadas pode variar intensamente, dependendo de muitos fatores. Em hospitais-escola, por exemplo, a taxa de autópsias é geralmente acima da média.

As técnicas diagnósticas modernas não oferecem todas as respostas e a autópsia é necessária. Embora técnicas de imagens, como ultra-sonografia, ressonância magnética e tomografia computorizada possam dar ao médico maior confiança, os exames de autópsia revelam uma discrepância de 10 a 30 % entre o diagnóstico pré-morte e a autópsia (Battle et al., 1987; Landefeld et al., 1988).

Goldman et al., em 1983 examinaram a taxa de concordância entre o diagnóstico pré-morte e a autópsia em três períodos de décadas diferentes: 1959 a 1960, 1969 a 1970 e 1979 a 1980. Embora a tecnologia médica influencie os tipos de doenças que foram diagnosticadas de uma forma incorreta, a taxa de não-concordância permaneceu constante em torno de 8 a 12%. Goldman et al. (1983) encontraram outros erros de diagnóstico menos importantes que poderiam ter afetado decisões sobre o cuidado do paciente se tivessem sido descobertos antes. Com uma abordagem cuidadosa da família normalmente se consegue o consentimento para realizar a autópsia. Entretanto, alguns grupos religiosos, como os judeus ortodoxos e os muçulmanos xiitas, proíbem a autópsia.

A motivação para a realização da dissertação de mestrado de Cardoso defendida em 2000 foi: “Nos 25 anos de existência da UTI do I.Cr a mortalidade tem sido em torno de 20% e quase metade dos óbitos ocorre nas primeiras 48 horas de internação. Apesar da variabilidade dos dados, esta taxa de mortalidade é superior a de várias outras UTIs pediátricas tanto no Brasil como em outros países, refletindo a complexidade e a gravidade dos pacientes aqui internados”.

Dúvidas quanto aos diagnósticos e tratamentos de cada paciente fazem parte do dia a dia dos médicos da UTI, sobretudo nos casos onde não houve êxito. Será que existem doenças que estão deixando de ser diagnosticadas ou tratadas nestes pacientes? Ou será que eles chegam à UTI tão irreversivelmente doentes, seja pela evolução da doença de base ou pela rapidez da progressão de uma doença aguda?

Tais fatos são inquietantes o suficiente para motivar o estudo de Cardoso, ainda mais considerando-se a faixa etária em questão. Uma forma de esclarecer algumas destas dúvidas é partir do estudo dos próprios óbitos buscando crítica e detalhadamente rever quais etapas poderiam ser modificadas e, fazendo o caminho inverso, buscar medidas para minimizar erros e evitar óbitos futuros (Cardoso, 2000).

3

RESULTADOS

3.1 Estrutura

Disponibilidade de Unidades de Terapia Intensiva Neonatal e Pediátrica na cidade de São Paulo

Availability of pediatric and neonatal intensive care units in the city of São Paulo

Daniela C. de Souza, Eduardo J. Troster, Werther Brunow de Carvalho,
Shieh H. Shin, Andréa M. G. Cordeiro

Abstract

Objective: To describe the health care service provided in pediatric intensive care units in the city of São Paulo, by identifying and describing the units and analyzing their geographic distribution.

Methods: A descriptive cross-sectional study was carried out during a two-year period (August 2000 to July 2002). Data were collected through questionnaires answered by medical directors of each pediatric and neonatal intensive care unit.

Results: São Paulo is served by 107 pediatric and neonatal intensive care units, of which 85 (79.4%) completed and returned the questionnaire. We found a very unequal distribution of units as there were more units in places with the least pediatric population. Regarding to pediatric intensive care units specialization, 7% were pediatric, 41.2% were neonatal and 51.7% were mixed (pediatric and neonatal). Regarding hospital funds, 15.3% were associated with philanthropic institutions, 37.6% were private and 47% were public. A total of 1,067 beds were identified, of which 969 were active. The ratio bed/patient aged 0-14 was 1/2,728, varying from 1/604 at health districts - I to 1/6,812 at health districts - III. The units reported an average of 11.7 beds (2 to 60). The neonatal intensive care unit had a median of 16.9 beds per unit and pediatric intensive care units a median of 8.5 beds/unit.

Conclusion: In São Paulo, we found an uneven distribution of pediatric and neonatal intensive care units among the health districts. There was also an uneven distribution between public and private units, and neonatal and pediatric ones. The current report is the first step in the effort to improve the quality of medical assistance in pediatric and neonatal intensive care units in São Paulo.

Introduction

Pediatric intensive care is a relatively recent medical specialty, having been consolidated around 50 years ago, after the poliomyelitis in Scandinavia. In Brazil, the first pediatric intensive care units (PICUs) were opened during the seventies - at the Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro in 1971 and at the Universidade de São Paulo in 1974. Even during the sixties there was a Pediatric Intensive Care Room at the "Professor Pedro de Alcântara" Childrenís Institute, part of the Hospital das Clínicas, belonging to the Medical Faculty of the Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). This was annexed to the Emergency Room of the Instituto Central do Hospital das Clínicas and there the most critically ill children were cared for by the doctors, pediatricians from a number of different subspecialties, with no specific training in intensive care. In 1974, the PICU was born at HC-FMUSP and pediatricians trained in intensive care were integrated with the Pediatric Intensive Care Room team.

Nowadays PICUs have gained recognition and are widespread. Little, however, is known about the distribution of these units, their infrastructure and the means by which they deliver intensive care to our region.

In the light of these circumstances we designed the present study which aims to characterize the care provided in pediatric and neonatal intensive treatment in the city of São Paulo. Specifically, this equates to identifying working units, verifying the geographic distribution of the units found and comparing the numbers of operational beds with the needs of the relevant populations, or, to put it another way, evaluate the equity, access and adequacy of intensive care provision in São Paulo city.

Methods

This was a cross-sectional, descriptive study in which the PICUs and neonatal intensive care units (NICUs) of São Paulo city were studied during the period from August 2000 to July 2002. The units were identified by searching the records of the Brazilian Association of Intensive Medicine (Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB), the São Paulo State Regional Medical Council (Conselho Regional de Medicina - CREMESP), the São Paulo State Health Department (Secretaria Estadual de Saúde - SES/SP) and the São Paulo City Health Department (Secretaria Municipal de Saúde - SMS/SP). To complete this "census" a systematic consultation was made of the 2002 São Paulo business telephone directory, in which subscribers are indexed according to the trading name given when the service contract was first signed and the accuracy of which is the responsibility of the directory's publisher.

Units that had been closed or were temporarily inactive during the study period were excluded as were units opened after January 2001.

After contact had been made with the PICUs/NICUs by telephone, questionnaires relating to the intensive care units' infrastructure were delivered to a member of the ICU team, preferably the medical director or head nurse, and a time limit of 30 days was set for their return.

The answers provided by each ICU and their respective parent institutions were represented exclusively in aggregated forms and anonymity was therefore preserved throughout the project with data presentation and analysis being characterized by alphabetical order.

Data was described by means of proportions and averages for the statistical analysis. When information was stratified by source of funding and age group treated, we applied the chi-square test to compare proportions.

The research protocol was submitted to the Ethics Commission for Research Project Analysis at the HCFMUSP, which approved it.

Results

One hundred and nine PICUs and NICUs were listed at 80 different hospitals in São Paulo city. Thirty-four (31.2%) were identified by the AMIB, whose list was taken as the starting point because it was the most up-to-date at the beginning of the study. After filtering out duplicates, a further nine (8.3%) were identified at the CREMESP, eight (7.3%) more were listed by the SES/SP, 11 (10.1%) were on the books of SMS/SP and 47 (43.1%) were found by consulting the 2002 business telephone directory.

Two units were excluded. One hundred and seven were invited to participate in the study by voluntarily filling-out the questionnaire. Eighty-five (79.4%) ICUs returned the questionnaire and these constituted the study population.

The ICUs' characteristics, in terms of participation, geographic location, age group and source of funding are shown in Table 1.

Table 1 - Characteristics of the intensive care units participating and not participating in the study

	Participant n (%)	Nonparticipant n (%)	Total
Information source			
AMIB	30	4	34
SMS	7	2	11†
CRM	7	2	9
SES	7	1	8
Other	34	13	47
Geographical location			
RHN-I	35 (77.8)	10 (22.2)	45 (100)
RHN-II	13 (72.2)	5 (27.8)	18 (100)
RHN-III	9 (90.0)	1 (10.0)	10 (100)
RHN-IV	12 (92.3)	1 (7.7)	13 (100)
RHN-V	16 (76.2)	5 (23.8)	21 (100)
Age group cared for, n (%)‡			
Pediatric *	50 (83.3)	10 (16.7)	60 (100)
Neonatal	35 (74.5)	12 (25.5)	47 (100)
Source of funding, n (%)§			
Public	40 (87.0)	6 (13.0)	46 (100)
Private	32 (69.6)	14 (30.4)	46 (100)
Philantropic	13 (86.7)	2 (13.3)	15 (100)
Total	85 (79.4)	22 (20.6)	107 (100)

n = number; AMIB = Brazilian Association of Intensive Medicine; SMS = São Paulo City Health Department;
CRM = São Paulo State Regional Medical Council; SES = São Paulo State Health Department;
NRS = Regional Health Nucleus.
* Mixed, exclusive and specialized intensive care units.
† Two units excluded.
‡ p value (0.38) for participant and nonparticipant units regarding the age group cared for (pediatric or neonatal).
§ p value (0.09) for participant and nonparticipant units regarding the source of funding (public or private).

Assessing the geographic distribution of the PICUs/ NICUs across the five Regional Health Nuclei (RHN) into which São Paulo city is divided[1], it was observed that RHNI and V, the most central of the nuclei, had the lowest pediatric populations in São Paulo city, and yet, these were also the RHN with the greatest numbers of ICUs. Regional Health Nucleus III, the most populous in the city and also the nucleus with the largest pediatric population had the lowest number of ICUs (Figure 1).

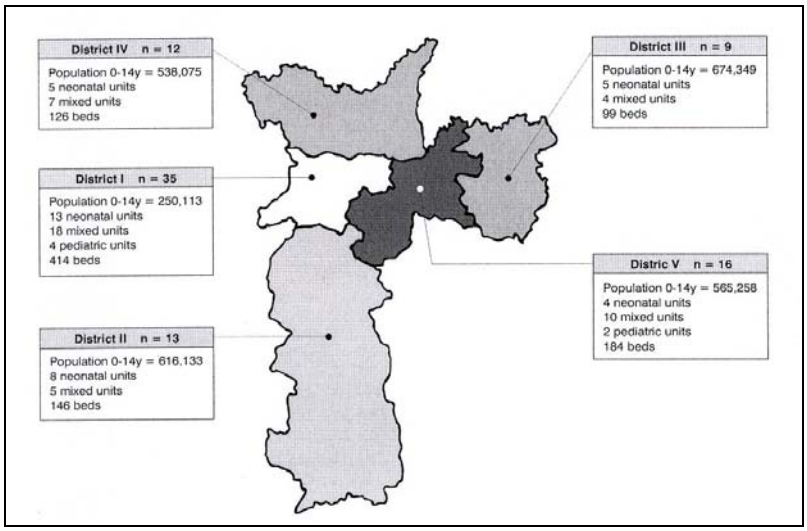


Figure 1 - Geographic distribution of the PICUs/NICUs across the five Regional Health Nuclei into which São Paulo city is divided according to age group (n = 85)

At the time of the study, the city of São Paulo had a pediatric population (0 - 14 years) of 2,643,928[2], working out to one bed in intensive care for every 2,728 children. Overall these beds were unevenly distributed across the five regions, varying from one bed/604 to one bed/6,812 pediatric patients, in RHN-I and RHN-III, respectively (Table 2).

Table 2 - Distribution of PICU/NICU beds in the city of São Paulo according to the pediatric age group or RHN

RHN	Pediatric Population (0-14 years)*	ICU beds	Ratio bed/ pediatric population	Ratio bed/ pediatric population†
I	250,113	414	1/604	1/471
II	616,133	146	1/4,220	1/3,020
III	674,349	99	1/6,812	1/6,075
IV	538,075	126	1/4,270	1/3,899
V	565,258	184	1/3,072	1/2,335
Total	2,643,928	969	1/2,728	1/2,156

PICU = pediatric intensive care unit; NICU = neonatal intensive care unit;
RHN = Regional Health Nucleus; ICU = intensive care unit.
* Estimate of the population of São Paulo city on July 1st 1998.[25]
† Ratio bed/pediatric population including nonparticipant intesive care units.

With respect of the age groups, 44 (51.7%) units treated mixed populations, 35 (41.2%) cared for neonates and six (7%) treated pediatric patients exclusively (Figure 2). With respect of source of funding, 40 (47.1%) units were within public hospitals and 32 (37.6%) in private hospitals. The remaining 13 (15.3%) were in philanthropically maintained hospitals (charity hospitals hereafter). Fifteen (37.5%) of the 40 public units were run by the State, 16 (40%) by the city and nine (22.5%) were part of public universities. It was observed that neonatal and exclusively pediatric units predominated in the public sector, while mixed units predominated at the private services (Figures 3 and 4).

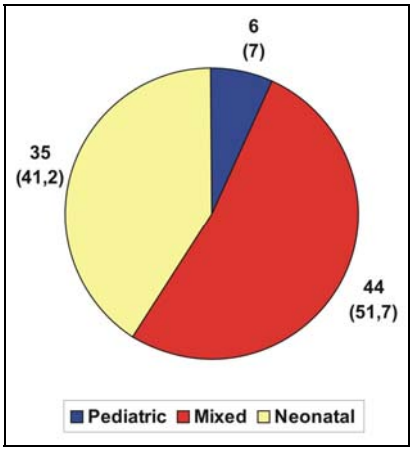


Figure 2 - Types of intensive care units with respect of the age groups - n (%)

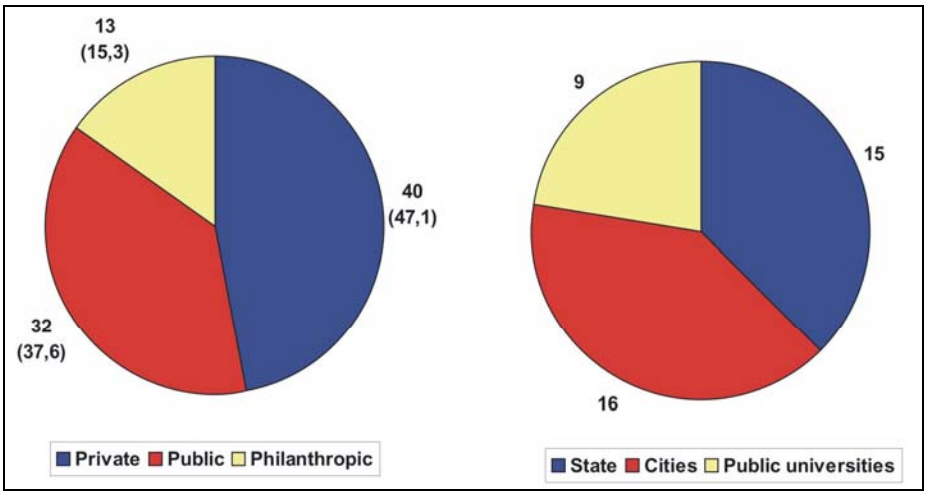


Figure 3 - Types of intensive care units with respect of source of funding - n (%)

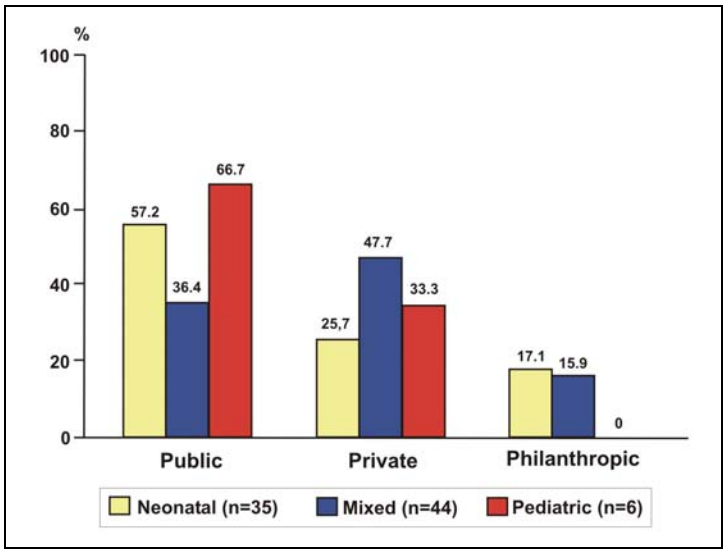


Figure 4 - Distribution of intensive care units according to the age group cared for - n = 85

The majority of the 85 ICUs assessed were located within general hospitals (82.4%). The remaining ICUs were distributed as follows: eight (9.4%) in pediatric hospitals, five (5.9%) in maternity hospitals and two (2.4%) in hospitals for both women and children. With respect of the size of the parent hospitals, it was observed that more than half (67.1%) of the ICUS were located within large or "special" sized hospitals (more than 151 beds). Around a quarter (26.9%) were located in medium-sized hospitals (51-150 beds) and a small proportion (6%) were within small-scale hospitals (50 beds or less).

Two of the 85 units did not provide information either on the number of beds planned nor on the number that were operational. Taken together, the 83 units that did provide this information had 1067 ICU/NICU beds (installed capacity). There

were 104 inactive PICU/NICU beds (9.7%). One of the units had six more active beds than the number planned for and so the total number of operational beds in the city of São Paulo was 969.

Four hundred and fifty-seven of the operational intensive care beds (47.2%) were in public hospitals, 345 (35.6%) were in private hospitals and 167 (17.2%) were in charity hospitals. It is worth pointing out that these proportions are in line with those calculated for installed capacity. A statistically significant difference was observed in the proportion of operational beds in relation to the source of funding ($p < 0.001$) (Table 3). The 969 beds were divided by age group into 556 neonatal beds (57.4%), 371 (38.3%) mixed age group beds and 42 (4.3%) exclusively pediatric beds.

Table 3 - Number of beds of intesive care units in relation to the source of funding in the city of São Paulo and the proportion of operational beds

	Public n (%)	Private n (%)	Philanthropic n (%)	Total n (%)
Installed capacity	529 (49.6)	364 (34.1)	174 (16.3)	1,067 (100)
Operational beds by source of funding	457 (47.2)	345 (35.6)	167 (17.2)	969 (100)
Operational beds by installed capacity *	457/529 (86.4)	345/364 (94.8)	167/174(96) 969/	1,067(90.8)

* $p < 0.001$

The number of operational beds per unit varied from 2 to 60, with a mean of 11.7 and a median of 10. The neonatal units had a mean of 16.9 beds each (median of 16) and the mixed pediatric units had a mean of 8.5 (median of 7.5). The exclusively pediatric ICUs had a mean of seven beds each (median also 7).

Only 5 (6%) of the 83 units that provided bed information had less than 5 beds. Almost half of the ICUs had between 5 and 10 beds (37/44.6%), and the other half had having more than 10 (41/49.4%). Fifty-three point seven percent of the ICUs with more than 10 beds were part of the public network, 29.3% were private and 17% run by charities. Forty-eight point six percent of the ICUs with 5 to 10 beds were private, 37.8% were public and 13.5% were philanthropically supported. The distribution of the ICUs by number of beds and age group can be found in Figure 5.

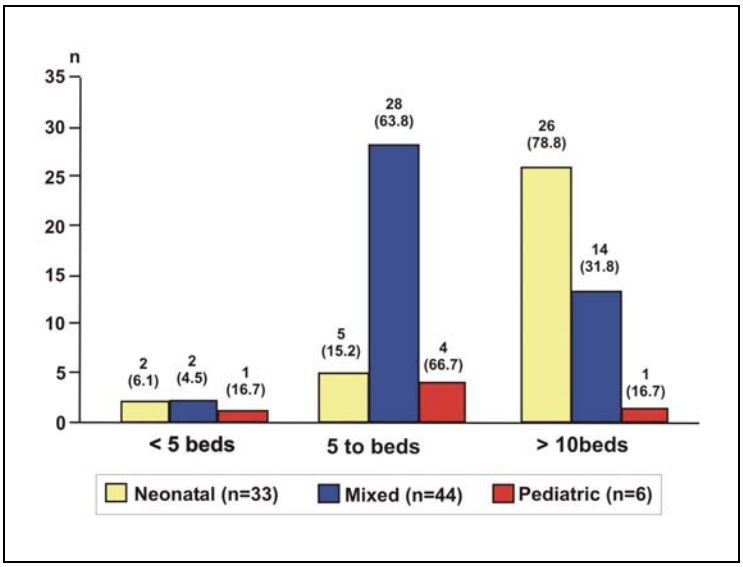


Figure 5 - Distribution of the intensive care units according to the number of beds and age groups (n = 83) - n (%)

Discussion

Better intensive care provision can be achieved by identifying those variables that are significantly associated with a greater chance of survival. The results of the present study indicate that there is a substantial variation in operational PICU and NICU bed availability in São Paulo city: there was a disproportionate distribution of intensive care units and beds across the city with respect of each district's pediatric population. In general there was an excess of private beds and a deficit in the public sector and also a disproportionate division between neonatal and pediatric beds, with a lack of neonatal beds.

The distribution of PICUs and NICUs across the city of São Paulo was disproportionate with greater concentrations in the central regions (RHN-I and V: 61.7%) and lower concentrations in peripheral regions of the city (RHN-III: 9.3%), which, in turn, have the largest pediatric populations, resulting in a failure to regionalize these services in São Paulo city.

The same distribution pattern was also found by other authors.[3-5] Kimura[3] observed that 46% of the ICUs in São Paulo state were concentrated in the metropolitan region and that 73.4% of these were located in São Paulo city itself and that of these 39.7% were in the cityís central zone. She states that this pattern of distribution suggests that when one discusses intensive care in Brazil, one is dealing with the situation in the Southeast of Brazil, specifically the State and the city of São Paulo.

In an analysis of PICUs, Barbosa4 observed that 75.8% of the PICUs in the metropolitan region of Rio de Janeiro state were located within Rio de Janeiro city. Of these 50 units, 28% were located in the cityís South Zone and 20% in the Center and the Docklands area, leading to the conclusion that in the city of Rio de Janeiro there is also a tendency to concentrate PICUs in the central regions and in the regions with the most financial resources (the South Zone).

These observations lead us to question several aspects of pediatric intensive care in São Paulo and even Brazil overall: does every child in need of intensive care have access to it? Once admitted to an ICU, do patients receive the best available treatment, both in terms of human resources and in terms of technology? Taking into account the lack of ICUs in certain regions and the need for locomotion between different services, is patient transportation being performed in an adequate and safe manner?

Regionalization is an organized process of utilization of a geographical area's resources which assures patients access to the required level of care, maintaining efficient use of available resources without unnecessary duplication. It requires statewide coordination and evaluation and, regionally, depends on the participation of the emergency services, transportation and intensive care[6,7].

A number of different authors have already demonstrated that tertiary services, with large patient volumes, doctors who are both more experienced and more specialized in pediatric intensive care and suitable transport for more critically ill patients obtain the best results. Similarly, the access that more critically ill patients have to more specialized centers depends upon the availability of services in every region, upon a formal regionalization facilitating patients' entry to necessary services and upon the distance between patientsí residences and these specialized centers. The overriding objective is to assure specialized care for every patient who requires this type of care[8-18].

In addition to the regionalization of services with an efficient referral and cross-referral system, the availability of specialized patient transportation is another aspect that is known to improve pediatric intensive care provision. Edge et al.[19], writing about the transportation of critically ill pediatric patients, observed that these patients transported by specialized teams presented a significantly reduced morbidity, with a reduction in adverse events related to intensive care.

It is well known that in São Paulo city, at least within the public sector, there is no specialized pediatric transport system, nor one for the transport of critically ill children, who are taken to ICUs by doctors who have not been familiarized with such patients. This being so, in addition to problems with access to the pediatric intensive

care services because of the poor distribution of units across the city, critical patients may have their clinical condition worsened by inadequate transportation.

There are yet other factors to be analyzed with respect of pediatric intensive care provision, such as the number of beds available to the population, the type of source of funding and the level of care by age group.

When intensive care bed requirements are being calculated certain factors must be taken into account, such as average length of stay, the percentage of pediatric hospital admissions and that for PICUs, the region's pediatric population and the number of hospital admissions for the general population and the pediatric one, which varies from region to region[20,21].

Taking all of these factors into question, Barbosa[4] came to the conclusion that, in the State of Rio de Janeiro the ratio of intensive beds to pediatric population should be of the order of 1:3,000.

Both the ratio of 1:2,728 (calculating based on only the 969 beds of which we were informed) and the ratio of 1:2,156 (extrapolating to adjust for non-responding units) are comparable with the ratio suggested in literature of 1:3,000.

In a similar manner to the disproportionate distribution of ICUs across the five RHN, there is also a disproportion in terms of beds per RHN, varying from 99 beds in RHN-III to 414 for Nucleus I. The ratio of beds/pediatric population is highly heterogeneous: varying from 1:604 in RHN-I (43% of the beds for 10% of the pediatric population) to 1:6,812 in RHN-III (10% of the beds for 26% of the population). A concentration of beds was observed in central regions that are more highly developed in socioeconomic terms (60% of the beds for 30% of the population). The same distribution has been reported by other authors[4,18].

With respect of source of funding, it was observed that around half of the beds in PICUs and NICUs were in the public sector. According to data from the Brazilian Association of Health Maintenance Organizations (Associação Brasileira de Medicina de Grupo - ABRAMGE) from June of 2002, the private health system in Brazil, provides care to a quarter of the population (41.6 million) through pre-paid plans. Taking these data into account, the number of pediatric intensive care beds in the private sector should be 25% of the total for the city, i.e. there should be around 240 private PICU beds. What was actually observed in this study was an excess of PICU beds (35.6%) in the private sector and a shortage of public sector beds (a requirement for 725 versus 457 actually in existence), i.e. there is a public intensive care bed deficit of 37% in São Paulo city. This is based on just the 85 ICUs that participated.

Barbosa[4], writing about age-groups cared for, proposes that 80% of intensive beds should provide care for neonates and 20% to patients beyond the neonatal period. The observed distribution by age group for the State of Rio de Janeiro was not adequate (52% neonatal beds versus 48% of pediatric ones). What was observed in the city of São Paulo was a disproportionate distribution of beds by age group, with an excess of pediatric beds (43%) and a deficit of neonatal ones (57%). It is worth pointing out that the current study did not permit the percentage of beds destined for neonatal care at mixed units and that this proportion may be closer to the recommended.

The requirement for neonatal beds varies from country to country and region to region depending upon the number of live births, the percentage of admissions to NICUs, the average length of stay and the frequency of premature and low birth weight cases[22].

The frequency of low weight births varies from less than 5% in some European countries to rates as elevated as 15 to 20%. In São Paulo, this number is around 9%.1 Based on this, the literature puts the need for neonatal intensive beds at from 0.4 to 1.5 for every 1,000 live births,23,24 which has increased in recent years in virtue of advance sin the care of high-risk newborns. This number also varies depending on prenatal care: regions that put emphasis on prenatal care will require less investment in intensive units; which doesnít appear to be the case with our country.

In the USA, Goodman et al. [25], found that the provision of neonatal intensive care beds varied substantially from region to region, (1.4 to 5.93 beds for every 1,000 live births, with an average of 3.37). These authors did not find any consistent relation between the number neonatal intensive care beds and neonatal mortality. However, since the only outlook that they assessed was mortality, question could be asked in relation to the babies' morbidity.

Barbosa[4] assessed the requirements for intensive neonatal beds in the State of Rio de Janeiro, taking into account an average length of stay of 20 days and a percentage of 7% of births requiring admission to an ICU concluded that in that State there was a need for 3.8 beds for every 1,000 live births and that one third of these would be intensive.

Adopting the bed requirements calculation used by Barbosa[4] gives a requirement of 790 NICU beds for a total of 207,462 live births in the city for the year 2000[2]. This study identified a total of 556 neonatal beds. Extrapolating to account for the non-participating centers, São Paulo city had around 700 NICU beds, which corresponds to a deficit of 11.4% (90 beds).

The average of 11.7 beds per unit was a little below the North American average, reinforcing the Brazilian tendency towards a greater number of units with smaller numbers of beds each. Analyzing the exclusively neonatal and pediatric units, the average number of beds per unit (16.9 for NICUs and 8.5 for ICUs) was also below he North American average[12]. For a country like Brazil, in financial difficulties, this distribution does not appear to be adequate when dealing with intensive care, which represents a large proportion of the costs of a hospital. In addition to the lower patient volumes cared for in such units, as wash pointed out earlier, there may be a negative effect on the progress of these patients.

A greater concentration (82.4%) of the PICUs was found at General Hospitals, which is a positive factor for the quality of medical care since such hospitals have a wider range of support, diagnosis and treatment services.

The same tendency was also observed by Barbosa[4] in the State of Rio de Janeiro.

The ICUs found in teaching hospitals accounted for 10.6% of the participating units, double the proportion found in Rio de Janeiro,4 but still very different from North American data. Pollack et al.[12] reported that 76.6% of North American PICUs were affiliated to medical schools.

This situation: lack of planning in respect of pediatric and neonatal intensive care services in São Paulo city, can be explained by the disorderly growth of the health services during the 70s and 80s. Knowledge of the real status of pediatric and neonatal intensive care will make more adequate health planning possible, together with a better distribution of investment and resources with more efficient and effective results and also facilitate the execution of multicenter research projects. Changes must be implemented so that we can ensure intensive care provision for every child that needs it. This study has been the first effort in a push to achieve improved quality in pediatric and neonatal intensive care provision in the city of São Paulo.

References

1. Informações de Saúde. Dados demográficos/SES-SP. Secretaria de Estado da Saúde. Disponível em <http://www.saude.sp.gov.br>. Acesso em 29 de out 2004.

2. Projeção da população residente no município de São Paulo em 1° de julho de 1998. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibge/popmap.htm>. Acesso em 29 de out 2004.

3. Kimura M, Miyadahira AMK. Aspectos da assistência hospitalar no município de São Paulo. A situação da assistência intensiva. *Rev Esc Enf USP*. 1991; 25:61-72.

4. Barbosa AP. *Qualidade da assistência em tratamento intensivo neonatal e pedi·trico no estado do Rio de Janeiro* [tese]. Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1998.

5. Goodman DC, Fisher ES, Little GA, Stukel TA, Chang C. Are neonatal intensive care resources located according to need? Regional variation in neonatologists, bed, and low birth weight newborns. *Pediatrics*. 2001; 108:426-31.

6. American Academy Of Pediatrics. Committee on Pediatric Emergency Medicine. American College of Critical Care Medicine. Society of Critical Care Medicine. Consensus report for regionalization of services for critically ill or injured children. Pediatrics. 2000;105:152-5.

7. Consensus Report For Regionalization of Services For Critically Ill or Injured Children. Council of the Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2000; 28:236-9.

8. West JG, Cales RH, Gazzaniga AB. Impact of regionalization. The orange county experience. *Arch Surg*. 1983; 118:740-4.

9. Flood AB, Scott WR, Ewy W. Does practice make perfect? Part I: The relation between hospital volume and outcomes for selected diagnostic categories. *Med Care*. 1984a; 22:98-114.

10. Pollack MM, Katz RW, Ruttimann EU, Getson PR. Improving the outcome and efficiency of intensive care: the impact of na intensivist. *Crit Care Med*. 1988; 16:11-7.

11. Pollack MM, Alexander SR, Clarke N, Ruttimann EU, Tesselaar HM, Bachulis AC. Improved outcomes from tertiary center pediatric intensive care: a statewide comparison of tertiary and nontertiary care facilities. *Crit Care Med*. 1991; 19:150-9.

12. Pollack MM, Cuerdon TC, Getson PR. Pediatric intensive care units: results of a national survey. *Crit Care Med*. 1993; 21: 607-14.

13. Pollack MM, Cuerdon TT, Patel KM, Ruttimann EU, Getson PR, Levetown M. Impact of quality-of-care factors on pediatric intensive care unit mortality. *JAMA*. 1994; 272:941-6.

14. Gemke RJ, Bonsel GJ. Comparative assessment of pediatric intensive care: a national multicenter study. Pediatric Intensive Care Assessment of Outcome (Picasso) Study Group. *Crit Care Med*. 1995; 23:238-45.

15. Bronstein JM, Capilouto E, Carlo WA, Haywood JL, Goldenberg RL. Access to neonatal intensive care for low-birthweight infants: the role of maternal characteristics. *Am J Public Health*. 1995; 85:357-61.

16. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann E. Pediatric critical care training programs have a positive effect on pediatric intensive care mortality. *Crit Care Med*. 1997; 25:1637-42.

17. Tilford JM, Simpson PM, Green JW, Lensing S, Fiser DH. Volumeoutcome relationships in pediatric intensive care units. *Pediatrics*. 2000; 106:289-94.

18. Kanter RK. Regional variation in child mortality at hospitals lacking a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 2002; 30: 94-9.

19. Edge WE, Kanter RK, Weigle CGM, Walsh RF. Reduction of morbidity in interhospital transport by specialized pediatric staff. *Crit Care Med*. 1994; 22:1186-91.

20. Milne E, Whitty P. Calculation of the need for paediatric intensive care beds. *Arch Dis Child*. 1995; 73:505-7.

21. Pearson GA, Ralston C. Calculation of the need for paediatric intensive care beds. *Arch Dis Child*. 1996; 75:89.

22. Walsh-Sukys M, Fanaroff AA. Perinatal services and resources. In: Fanaroff AA, Martin RJ (ed). *Neonatal-perinatal medicine diseases of the fetus and infant*. 6th ed. St. Louis: Mosby; 1997. p. 13-22.

23. Turrill S. Is access to a standardized neonatal intensive care possible? *J Nurs Manag*. 2000; 8:49-56.

24. Field DJ, Hodges S, Mason E, Burton P, Yates J, Wale S. The demand for neonatal intensive care. *BMJ*. 1989; 299:1305-8.

25. Goodman DC, Fisher ES, Little GA, Thèrèse AS, Chang C, Shoendorf KS. The relation between the availability of neonatal intensive care and neonatalmortality. *N Engl J Med*. 2002; 346:1538-44.

Publicado em: J Pediat. 2004; 80(6):453-60.

3.2 Processo

3.2.1 Bioética

Ressuscitação Cardiopulmonar: discrepância entre a ressuscitação cardiopulmonar real e a registrada no prontuário do paciente

Cardiopulmonary resuscitation: discrepancy between the actual cardiopulmonary resuscitation and the documentation in the medical record

Lara A. Torreão, Amélia G.A.C. Reis, Eduardo J. Troster, Gabriel Oselka

Abstract

Objectives: to describe the characteristics of the patients who were not resuscitated in a pediatric university hospital. To characterize the data recorded on medical charts regarding resuscitation, and to evaluate ethical and legal aspects of cardiopulmonary resuscitation.

Methods: retrospective study of 176 deaths occurring in a 1-year period. Charts were reviewed, and the information recorded was compared to oral reports by physicians who participated in the patient's resuscitation.

Results: during the study period, 176 deaths occurred; 47 (26.7%) were not submitted to cardiopulmonary resuscitation as reported by the physician who was present when the patient died. Two patients were excluded, because their charts were lost. Prior to death, 64.4% (29/45) received mechanical ventilation, and 48.5% (33/45) received inotropic support; 60% (27/45) of the deaths occurred in the intensive care unit. The most common diagnosis at admission was sepsis in 28% (13/45) and pneumonia with respiratory arrest in 27% (12/45). The most common underlying medical conditions were malignancies, in 28.8% (13/45). From the 45 charts reviewed, 40 had information concerning cardiopulmonary resuscitation. According to the information in the charts, 11 patients (27.5%) were declared dead without resuscitation efforts, and 29 (72.5%) were submitted to cardiopulmonary resuscitation without improvement in vital signs.

Conclusion: there was a discrepancy the reports by physicians and the records concerning cardiopulmonary resuscitation. This may be due to the fear of legal implication if cardiopulmonary resuscitation is not performed. However, in patients with very poor prognoses, the decision to withhold cardiopulmonary resuscitation is ethically justifiable.

Introduction

The ethical aspects involved in cardiopulmonary resuscitation (CPR) have been widely studied in other countries, mainly in the adult population, in terms of indication and prognosis[1-3]. The highest rate of success for this procedure occurs in adults with primary cardiorespiratory arrest .1 In children, CPR is usually used as a secondary resource. Usually, CPR in children is associated with organic failures, or with an underlying disease. Its efficacy is low.

Some studies address survival rate after CPR in pediatric inpatients. In São Paulo, in 1998, Reis studied post-CPR survival and prognosis in a tertiary university hospital. That author found a survival rate of 16.3% at discharge, and of 10% after 6 months.[4] In the United States, the survival rate found was similar to that of Brazil. Slomin, in 1997, found a survival rate of 13.7% at discharge, and Torres, in 1997, found 10% of survival in a 1-year period[4]. Other authors who observed better results refer only to cases of isolated respiratory arrest. In this specific situation, the survival rate varies from 44.4 to 67.5% at discharge[5-6].

In a tertiary level teaching hospital like ours, cardiorespiratory arrest is a frequent event, since we treat many chronic patients with severe disease and poor prognosis. In Brazil, almost all inpatients withcardiorespiratory arrest are resuscitated; however, despite the absence of formal protocols with a "do-not-resuscitate order" for terminal patients, some children are not resuscitated. The ethical and legal implications of nonresuscitation must be broadly discussed. In the United States, formal nonresuscitate orders are less frequent in children than in adults. Only one-third of deaths are preceded by a nonresuscitation order in pediatrics, while in adults, this occurs in 40 to70% of the cases[7]. However, studies in the United States, Europe, and Japan showed that most deaths in pediatric intensive care and neonatal intensive therapy units are preceded by an active process of limitation or withdrawal of treatment[8].

The objective of this study was to describe the characteristics of nonresuscitated patients in a tertiary pediatric teaching hospital, to characterize how the nonresuscitation report was registered on the medical record, and to assess the ethical aspects involved in cardiopulmonary resuscitation.

Population and methods

Location and period of the study: Children's Institute, Hospital de Clínicas, Medical School, Universidade de São Paulo (USP). This is a tertiary level pediatric teaching hospital with 122 inpatient beds. The study was carried out from July 1997 to June 1998.

Description: We carried out a prospective, exploratory, and observational study from which two works originated: the first with the objective of evaluating the prognosis and survival of patients after cardiorespiratory arrest, and the second (the present study) with the aim of analyzing data from nonresuscitated patients.

Therefore, the population considered in the present article consists of nonresuscitated patients. The verification of CPR procedures was systematically performed by the investigators for all children who died through an interview with the physician who assisted the patient during the cardiorespiratory arrest. This interview was carried out in the first 24 h after the event; a standardized questionnaire was filled out. After 1 year, medical records were reviewed in order to compare the information given by the doctor during the interview and the data listed on the medical record concerning cardiorespiratory arrest. We reviewed death summary records and the last page describing the evolution of the patient on the day of death. In addition, we investigated the prescription of drugs used for resuscitation, as well as the death certificate completed by the nursing staff.

The project was announced to the staff both orally and in writing, and one of the two investigators was called whenever there was a case of cardiorespiratory arrest. An active search was carried out daily in the morning and in the late afternoon, in order to avoid losses. The study protocol was approved by the Research Ethics Committee at Hospital de Clínicas (USP) and by the Ethics Committee at the Children's Institute.

Data collected: Demographic data, interventions of the preinstalled advanced life support, diagnosis at admission, underlying disease, place of death, and death record.

Results

During the 1-year study 110,660 patients were seen at the Children's Institute and 6,024 were admitted to the hospital. There were 176 cases of cardiorespiratory arrest, out of which 129 (73.3%) were and 47 (26.7%) were not submitted to CPR maneuvers.

The study population comprised the 47 children who were not resuscitated according to the information given by the physician who assisted the patient during the cardiorespiratory arrest. Two cases were excluded because their medical records were not complete. Coherence analysis was performed in 45 patients; however, we were not able to obtain information concerning cardiorespiratory arrest or CPR for 5 patients. As for gender, there was a predominance of male patients (60%; 27/45). The distribution according to age group appears in Table 1. Hospital stay varied from 1 to 107 days, with a mean of 12.5 days, and a median of 4 days.

Table 1 - Distribution of non-resuscitated patients according to age group (n=45)

Age	n	%
0 a 30 days	1	2
31 days to 1 year	1123	
1 to 3 years	7	16
3 to 8 years	12	28
8 to 14 years	5	11
14 to 20 years	9	20
Total	**45**	**100**

All the patients were monitored at the moment of death. A member of the healthcare team was always present at that moment. Twenty-nine patients (64.4%) were receiving mechanical ventilation, and 48.9% (23/45) were taking vasoactive drugs (Table 2).

Table 2 - Features of the population in relation to the lifeadvanced support used prior to death (n=45)

	N	%
Arrest witnessed by a member of the health team		
Yes	45	100
No	0	0
Monitoring with electrocardiography		
Yes	45	100
No	0	0
Mechanical ventilation		
Yes	29	64.4
No	16	35.6
Vasoactive drugs		
Yes	23	48.9
No	22	51.1

Table 3 - Diagnoses of 45 non-resuscitated patients at admission

Diagnosis	N	%
Sepsis	13	28.9
BCP*/Respiratory failure	12	26.7
Hepatic failure	7	15.5
Nephritic failure	3	6.7
Cardiac failure	2	4.4
Seizure	2	4.4
Outros	6	13.3
Others	45	100

*BCP: Bronchopneumonia

Regarding diagnosis at admission, the most frequent was sepsis, in 28.8% (13/45), followed by bronchopneumonia/respiratory insufficiency in 26.6% (12/45), and hepatic insufficiency in 15.5% (7/45). The most frequent underlying disease was cancer-related in 28.8% (13/45), followed by hepatic disease 20% (9/45) (Table 4). Sixty percent (27/45) of the patients died at the intensive care unit (ICU); 15.5% (7/45) at specialty wards; 13.3% (6/45) in the emergency room; 8.8% (4/45) at the semi-intensive care unit; and 2.2 % (1/45) in the nursery.

Table 4 - Underlying disease of non-resuscitated patients at admission (n=45)

Underlying disease	N	%
Oncologic	13	28.8
Hepatic	9	20
Infectious	3	6.6
Neurologic	3	6.6
Hematological	2	4.4
Gastroenterologic	2	4.4
Pneumologic	1	2.2
Cardiologic	1	2.2
Reumatologic	1	2.2
No underlying disease	9	20
Total	45	100

Death was recorded in the charts of 40 nonresuscitated patients. In 11 (27.4%) this information was expressed as "patient was declared dead," and in 29 (72.6%) as "usual resuscitation maneuvers were performed, with no success." None of these 29 charts which mentioned the performance of CPR maneuvers had information concerning prescription of drugs for resuscitation or records by the nursing staff concerning the maneuvers carried out.

Discussion

The present study provides novel quantitative data showing the discrepancy between the actual performance of CPR and the corresponding data recorded in the medical charts. In the 1960s, CPR techniques were improved and standardized. The aim of CPR is to avoid the early death of patients whose respiratory and circulatory functions have been seriously affected, by reestablishing circulation, breathing, and neurological functions after clinical death due to an acute event[3].

The introduction of CPR was followed by ethical issues, mainly concerning the indication of this procedure. The technique is supposed to be used in patients with sudden cardiorespiratory arrest, with great probability of reversion[1]. In terminally ill patients, resuscitation may be prejudicial, futile, and even cruel. It frequently lengthens the process of death and it may sometimes determine a persistent vegetative state, since the heart tolerates hypoxia for a longer period than the brain[1]. Unfortunately, patients in such state are not usually offered the option of a more dignified death. CPR should be used in cases for which its indication is appropriate, that is, when the functional recovery of the individual is viable.

When appropriate, CPR is a procedure for which consent is presumed and universally accepted. The family has a crucial role in the discussion concerning the possible indication of do-not-resuscitate policies, since they should participate in final decisions. Generally, the family is not aware of the actual success of resuscitation, or of its failures, mainly regarding irreversible neurological lesions.

In some terminally ill patients, resuscitation is unnecessary, and it may hurt the ethical principle of nonmaleficence, which concerns the avoidance of suffering caused by the artificial lengthening of life without perspective of cure or recovery. Not reanimating patients in these conditions is a morally and ethically supported behavior; in spite of this, it has not been institutionalized in Brazil, and its legal acceptance is not unanimous. When life cannot be preserved, relief from suffering becomes the main goal, and do-not-resuscitate policies become highly desirable.

In advance do-not-resuscitate orders, supported by ethical principles, are used in several countries. The patients and people in charge (e.g. the family) have the right to accept or refuse treatments, based on their autonomy and self-determination. Informed consent is a collective decision, whose aim is to ensure that what is best for the patient will prevail. Based on the principle of primum non nocere, health professionals must, above all, cause no injures; in terminally ill patients, do-not-resuscitate orders apply to this non-maleficence principle[1,9].

In this study, most of the patients who were not resuscitated presented neoplasias (30%) and liver disease (20%) as their underlying diseases. Sepsis, bronchopneumonia, and respiratory insufficiency accounted for two thirds of the diagnoses at admission. Similar data have been reported in the literature[10]. Our patients were severely ill; about 50% were in the ICU, requiring mechanical ventilation and vasoactive drugs.

According to Hook & Koch, several studies show reluctance on the part of health professionals to discuss the issue of resuscitation with their patients, partly due to the fact that they themselves may feel that they are giving up on the patients; or because they feel uncomfortable dealing with matters of life and death[11]. To these factors, we could also add the fear of being sued for acts of omission. As shown in our study, 72% of the reports in the medical charts were incorrect concerning the procedures performed after the cardiorespiratory arrest. This may translate into insecurity before the law, of being able to show responsibility for a correct medical action. Even in cases in which the physician in charge had recorded that the patient was "hospitalized for terminal care; family is aware," the information recorded by physician who diagnosed the death shows that "the usual resuscitation maneuvers were performed, without success".

The notion that the patient should be resuscitated is very strong in Brazil. It is based on a wrong interpretation of article 57 of the Brazilian Code of Medical Ethics (CEM), which forbids physicians from "not using all available means of diagnosis and treatment in favor of the patient"[12]. Several physicians interpret this article literally, understanding that it is their duty to always use all the available means of treatment, which in this case means to always perform CPR. It seems anti-ethical and even cruel to perform measures called "heroic" in a person whose death is the natural evolution of a disease process; certainly this does not mean to act "in favor of the patient." According to Martin, article 57 has a formulation that allows us to question whether controlling suffering through technology and delaying death is always profitable for the patients[13].

There is also the fear of being sued for acts of omission. Article 135 of the Brazilian Penal Code (which dates from 1940) describes the crime of omission: "Not assisting, whenever possible and without personal risk, an abandoned or lost child, an invalid or injured person, in abandonment, or in serious and imminent danger; or not to request, in such cases, the help of public authorities." Several jurists and physicians understand that not performing CPR maneuvers, under any

circumstance, would constitute an act of omission. If we consider that the terminally ill patient is undergoing an inexorable process of death, there is no way to save this person. The process cannot be reversed. Therefore, as we see it, article 135 does not apply to all terminally ill patients.

In the state of São Paulo, a recent law was passed concerning the rights of those who use the healthcare system. According to this law, the patient has the right "to refuse painful or extraordinary treatments that aim at lengthening life"[14]. This offers legal support to an act which has been accepted by the medical profession and by society at large in other countries for several years. It is known that in countries that adopted nonresuscitation protocols, there were no significant changes in the indications for CPR; the real improvement was in terms of communication between the medical team and the family[15].

Another situation that frequently leads to mistakes is interpreting the value attributed by several religions to the preservation of life as an indication, in the case of terminally ill patients, to use all the resources available, always. A text by Pope Pio XII, addressed to health professionals, states that "if the family perceives the attempt of reanimation as too heavy a burden, it is licit that they insist that the physician interrupt these attempts, and it is licit for the physician to obey"[13].

Conclusion

In this study, the discrepancy between CPR practice and records is unjustifiable. This conduct, which is the routine in many Brazilian hospitals, results from the fear of legal consequences associated with a medical conduct that benefits the patient, and therefore is ethically justifiable. Providing information, especially to young physicians, about the medical and legal aspects of CPR is, therefore, relevant and urgent. The Bioethics Committee at the Children's Institute has been working on these issues in daily practice, with clear results.

Finally, it is worth emphasizing once again that the decision of not resuscitating a terminally ill patient should result from a discussion among the multi-professional team that assists the patient, the family, and the patient, if s/he is able to give an opinion[16]; if necessary, such a discussion should count on the support of the institution's ethics or bioethics committee. It is necessary to keep in mind that CPR is not always advantageous for children. The discrepancy we found is a mere symptom that reflects the reluctance in taking responsibility for a justifiable medical action that imposes no loss for patient or relatives.

References

1. Davies JM, Reynolds BM. The ethics of cardiopulmonary resuscitation. I. Background to decision making. *Arch Dis Child*. 1992; 67:1498-501.

2. Gelder MS. Life and death decisions in the intensive care unit. *Cancer*. 1995; 76:2171-5.

3. Marik PE, Craft M. An outcomes analysis of in-hospital cardiopulmonary resuscitation: the futility rationale for do not resuscitate orders. *J Crit Care*. 1997; 12:142-6.

4. Reis AGAC. *Prognóstico após ressuscitação cardiopulmonar em crianças hospitalizadas* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1998.

5. Gillis J, Dickson D, Rieder M, Steward D, Edmonds J. Results of inpatient pediatric resuscitation. *Crit Care Med*. 1986; 14:469-71.

6. Teach SJ; Moore PE; Fleisher GR. Death and resuscitation in the pediatric emergency department. *Ann Emerg Med*. 1995; 25:799-803.

7. Lantos JD, Berger AC, Zucker AR. Do-not-resuscitate orders in a children's hospital. *Crit Care Med*. 1993; 21:52-5.

8. Goh AYY, Lum LCS, Chan PWK, Bakar F, Chong BO. Withdrawal and limitation of life support in pediatric intensive care. *Arch Dis Child*. 1999; 80:424-8.

9. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 1994.

10. Singer GR. Do-not-resuscitate orders. J Fla Med Assoc. 1994; 81:30-4.

11. Hook CC, Koch KA. Ética da ressuscitação. *Clin Terapia Intensiva*. 1996;1:137-49.

12. *Código de Ética Médica*.Resolução CFM n. 1246/88.

13. Martin LM. *A ética médica diante do paciente terminal*. 1st ed. Aparecida: Santuário; 1993.

14. Lei n. 10241, publicada no *Diário Oficial do Estado de São Paulo* em 17 de março de 1999.

15. Webster GC, Mazer CD, Potvin CA, Fisher A, Byric RJ. Evaluation of a “do not resuscitate” policy in the intensive care. *Can J Anaesth*. 1991; 38:553-63.

16. Piva JP, Carvalho PRA. Considerações éticas nos cuidados médicos do paciente terminal. *Bioética*. 1993; 1:129-38.

Publicado em: J Pediatr. 2000; 76(6):429-33.

Aspectos éticos na abordagem do paciente terminal na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

Ethical Aspects in the Management of the terminally ill Patient in the Pediatric Intensive Care Unit

Lara de Araújo. Torreão, Crésio Romeu Pereira and, Eduardo Troster

Abstract

Objective: To identify the prevalence of management plans and decision-making processes for terminal care patients in pediatric intensive care units.

Methodology: Evidence-based medicine was done by a systematic review using an electronic data base (LILACS, 1982 through 2000) and (MEDLINE, 1966 through 2000). The key words used are listed and age limits (0 to 18 years) were used.

Results: One hundred and eighty two articles were found and after selection according to the exclusion/inclusion criteria and objectives 17 relevant papers were identified. The most common decisions found were do-not-resuscitation orders and withdrawal or withholding life support care. The justifications for these were “imminent death” and “unsatisfactory quality of life”.

Conclusion: Care management was based on ethical principles aiming at improving benefits, avoiding harm, and when possible, respecting the autonomy of the terminally ill patient.

Technological and scientific developments in the past few decades have nourished the growth of critical care medicine. Improvements in support therapy have been countless in the management of organic failure and include mechanical ventilation, renal replacement therapy, vasoactive drugs, parenteral nutrition, and others. Therefore, the complexity of the treatments has expanded, and other possibilities are avalible in cardiac surgery, neurosurgery, and organ transplantation.

Consequently, with the effectiveness of the new diagnostic and therapeutic approaches, there has been an increase in life expectancy, and the mortality index has decreased. Therefore, we have more chronic and terminally ill patients as well. Children who in the past would have died, nowdays survive, sometimes with no significant morbidity but sometimes with severe permanent sequelae. In the latter cases, without the "benefits" of the intensive care treatment, the child would have succumbed by the natural evolution of the disease. That is, as medical technology has enhanced our ability to sustain life in the PICU, ethical questions have become more pressing. Can we, or should we, treat every child utilizing every therapeutic tool available? And, if we should, which limits shall we respect? These questions could reflect a degree of therapeutic obstinateness when resources are used in an exaggerated and futile manner that goes against ethical and moral principles[1,2].

Bioethics arises in this context when there is an exponential growth in scientific knowledge, and the use of it in the medical field results in conflicts with the therapeutic limits. This conflict contributes to ethical questioning in the decision-making about end-of-life care. Terminally ill patients are defined as patients who are in the stage of the disease that will undoubtedly progress to death, independently of all efforts; patients who are undergoing end-of-life care cannot be "saved"[3-5].

Bioethics has established 4 basic principles: beneficence, non-malfeasance, autonomy, and justice[6,7].

The principle of beneficence is the moral obligation to act to help others further their important and legitimate interests. In the terminally ill patient, the main goal is to promote the "benefits" and prevent and remove the "damage"[7]. The principle of non-maleficience derives from the Hippocratic saying: *"Primum non nocere*" (first, do no harm) that is, "one ought not inflict evil or harm directly". In the terminal stage of the disease, this principle is the basis for treatment and has as a main objective the avoidance of "disthanasia", or the process of slow death with suffering, usually prolonged by artificial methods[7].

Disthanasia is the product of the therapeutic obstinateness following the irrational use of technology in the treatment of the patient when the condition is irreversible. This approach in the United States of America is named “futility therapy”, since healing is impossible and the harm is greater than the benefit[1,2,7-9].

The principle of autonomy includes liberty rights, individual choice, and self-governance. This principle underlies the concept of informed consent, which consists of a process wherein the person receives a detailed explanation about the procedure, understands this information, acts voluntarily, and finally decides whether he/she consents or not. It is a conscientious act that can be renewed or withdrawn[8,10].

Parents or tutors have the legal and ethical responsibility over the minor patient. They make their decisions based on their values and beliefs, which probably are the same as the ones of the child or adolescent when they live in and share the same sociocultural environment[11].

The principle of justice refers to distributive justice, “giving to each his due”. It is the principle that forces the guarantee of fair, equitable, and universal distribution of the benefits of health care in society[7,12]. Therefore, the use of excessive technological apparatus at the end of life is considered a bad allocation of resources and consequently unethical[3,7].

Parallel to the technical and scientific advances in the critical care units, ethical questions and thoughts about the real benefit from the use and limiting of these technologies arise.

This study has as an objective to: 1) identify publications about the prevalence of the strategies adopted for the terminally ill patient in the pediatric intensive care units (PICUs); 2) analyze the decision-making processes in the management of the terminally ill patient adopted in the PICUs, reporting on the justifications for the discussed procedure, the people involved in making the decision, the initiation of the process, and the documentation in the chart.

Methods

This is a systematic review of the literature with a critical analysis of the scientific articles, according to the technical criteria of recommendations based in evidence as suggested by Cook and Sacket[13].

An electronic computerized search was performed in 2 databases: MEDLINE (1996 through 2000) and LILACS (1982 through 2000), with the objective to reach Northern-American, European, and Latin-American publications. The following key words were used in LILACS: “paciente terminal” and “ética médica”. The key words used in MEDLINE were: “terminal care”, “ethics”, “life support”, limited to the pediatric age group. This search was enriched by a manual search of the references of the studies, books, and editorials from relevant medical journals.

Results

A total of 182 articles were found; with selection based on the inclusion and exclusion criteria, 83 studies were identified.

We were able to locate 58 of these studies (70%), and another 8 articles were found with the manual searching, resulting in a total of 66 articles. After selection according to the objectives, 17 studies were selected (Fig. 1).1. Strategies adopted for the terminally ill patient in the pediatric intensive care unit Nine (9) studies describing the manner of dying in the PICU that supported decisions to forgo life-sustaining treatment, such as withhold (WH), withdraw (WD), or do-not-resuscitate (DNR) orders were identified, with 4 of them being cohort studies and 5 being retrospective studies[14-22]. Some articles referred to brain death (BD) as a type of death, but obviously, a patient with BD is not classified as a terminally ill patient. All the studies were performed in PICUs, with the exception of a Dutch study, in which 71% of deaths occurred in the PICU[21].

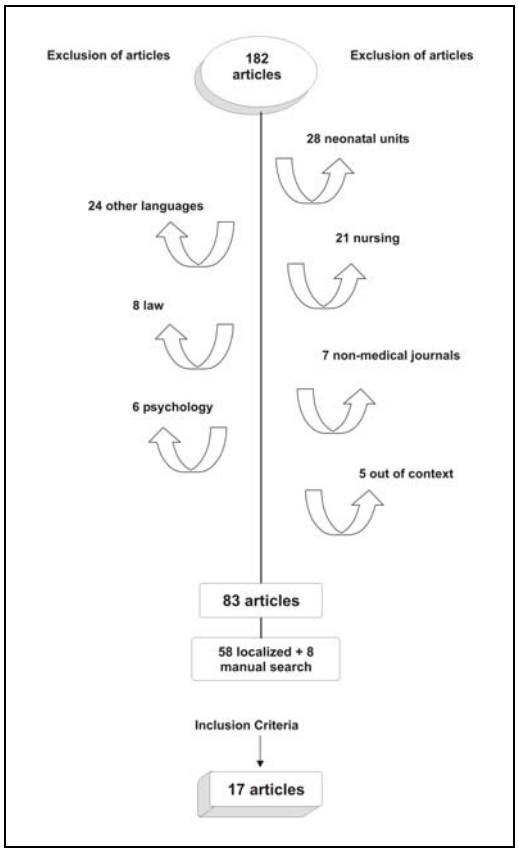


Figure 1 - Systematic review results after inclusion and exclusion criteria

The DNR order was studied, sometimes as a main event and sometimes as a omission of life support. In both situations, the strategy was maintaining every therapeutic support, and in the moment of death, resuscitative measurements were not performed. The other studies evaluated restrictive strategies (Table 1).

Table 1 - Summary of the studies referent to strategies adopted at the end of life in pediatric patients

Author/year (Country)	death/admission	WD (%)	WH (%)	DNR (%)	Euthanasia	Other BD+CPR
Mink/1992 (USA)[14]	50/795			16 (32)*		34 (68.0)
Vernon/1993 (USA)[15]	300/6000	95 (31.6)		78 (26.0)		127 (42.3) USA
Lantos/1993 (USA)[16]	54/795 T			16 (29.6)**		38 (70.4)
Levetown/1994 (USA)[17]	248/5415	32 (12.9)	25 (10.0)	37 (14.9)		
Balfour-Lynn/1996 (Londres)[18]	89/651	45 (50)	13 (15)			31 (35.0)
Martinot/1998 (France)[19]	92/712	25 (27.2)		25 (27.2)		42 (45.6)
Goh/1999 (Malaysia)[20]	148/755	7 (4.7)	68 (45.9)			73 (49.3)
Van der Wal/1999 (Holland)[21]	190/14903	45 (23.7)	26 (13.7)	26 (13.7)	4 (2.1)	89 (46.8)
Carvalho/2001 (Brazil)[22]	44/419 Y	7 (15.9)	2 (4.5)	9 (20.5)		26 (59.0)
TOTAL	997/30444	256 (26)	134 (13)	207 (21)	4 (0.4)	460 (46.1)

DNR -Do-not-resuscitate order; WH / WD – Withhold / Withdraw life support care; BD-brain death; CPR– Cardiopulmonary resuscitation;
* 12/16 (75%) have done WD and/or WD; ** 7/16 (44%) have done WD and/or WD; T 54 deaths were studied of 67 in total; Y 44 deaths were studied of 61 in total.

The decision-making process in the management of terminally ill patients adopted in the PICUs reporting on the justifications for the discussed procedure, the people involved in

taking the decision, the initiation of the process, and the registration in the chart.

Justification and participation in the decision-making process

Four (4) cohort prevalence studies that quantified the justifications of the strategies adopted in the end-of-life care were found (Table 2). One study that was methodologically different was found and is described below.

Table 2 - Justifications of restrictive therapies in terminally ill patients.

Justifications Author/year	Imminent death (%)	No benefit of therapy (%)	Unsatisfactory therapy (%)	Severe neurologic damage (%)	Lethal disease (%)
Mink/1992[14]		69	31		
Levetown/1994[17]	70		8	22	
Manara/1998[23]	50			45	5
Van der Wal/1999[21]	67		33		

Keenan 2000/USA[21]: A prospective cohort study, multicentric (10 PICUs) that describes caregivers´ attitudes toward limitation of medical support decisions for children and their justifications. These caregivers completed questionnaire for 262 of the 503 admitted patients. At least 1 justification was present for 63/503 (12.5%) of the patients. The ethical justifications for the staff response were:

a) “the suffering and the risks do not justify the potential benefit” (88%);

b) “the treatment is unable to restore the previous quality of life” (83%);

c) “inappropriate use of resources” (72%);

d) “imminent death, independent from intensive treatment” (66%).

For children who in fact underwent some intervention (that is mechanical ventilation, inotropics, parenteral nutrition), the intention of withdrawal of life support care in relation to the number of restricted therapies was statistically higher[21]. The decision-process was initiated by the PICU physician in 58% of cases, by the attending physician in 21%, and by the nurse in 2%. In 19% of cases, this information was not documented.

Documentation in the chart of the processing strategy

Only 2 studies that evaluated documentation in the charts were identified.

Melltrop et al./Sweden[25]: Retrospective study that analyzed documentation in the chart of withholding (WH) or withdrawal (WD) of life support. 600 charts were reviewed; 34 (6%) of these included a note of limited care at the end of life. In 20 (59%) of these, there were decisions for WH and WD; in 12 (35%) there was a note about WH; and in only 2 (6%) of WD of life support. None of the charts included

information regarding whether the procedure was discussed with the patient, but 18 (53%) documented that the family was aware and in 1 case that the family was involved in the decision. A majority of the decisions (nonquantified) were performed by the attending physician or the physician on call.

Torreão et al./Brazil[26]: A 1-year retrospective cohort study in a tertiary hospital that evaluated the nonresuscitation of terminally ill patients. There were 47 deaths that followed nonresuscitation. Forty-five charts were reviewed, and in 5 (11%) of them there was no note that reported death. From the 40 documented deaths, in 11 (27%) the charts read “certificate of death”, and in 29 (73%) they read “resuscitative efforts were performed without success”.

Discussion

When compiling the results in table 1, we were surprised to note that approximately 60% of the deaths that occurred in the PICUs followed care restrictions (WH/WD) of life support and nonresuscitative efforts. Similar reports are found in adult and neonatal ICU studies[27-29].

The percentage of WD and WH of life support orders has been growing - an average of 39% - while the DNR order as isolated strategy was observed in only 21%, accounting in all for 50% of the cases.

It is understandable that from the ethical point of view, the death of the terminally ill patient is a natural event that is sometimes even desirable, based in the bioethical principles of nonmalfeasance, beneficence, respect of autonomy, and justice[3]. However, while life support is artificially maintained, the non-use of resuscitative measures is not possible. In this terminal phase of the disease, the treatment is sometimes excessive, allowing the prolonging beyond “natural” of life, with consequences for the patient, the family, and society. With the DNR order, all the curative measures are maintained until death occurs. Therefore, when the expectations change from cure to caretaking, the WH and WD of life support have an important and coherent role in this new objective. It is understandable why the frequency of these strategies has increased in the ICUs in proportion with the increasing efficiency of new therapies in artificially supporting life that are not desirable for the patient in the terminal phase, since they will not improve the quality of life.

When euthanasia was considered, there was only 1 Dutch study that reported euthanasia in 4 patients whose suffering could not be sufficiently eliminated with the strategies of WH and/or WD of life support. This practice is legalized in Holland, but it is

seen by the majority of countries as a homicide and is considered an illicit practice[30,31].

In this decision-making process, several ethical aspects can be referred to, but 2 of them are always contemplated: the best interest of the patient (related to the principle of beneficence and non-malfeasance) and the principle of autonomy or respect of the person[7,32,33].

The results of this study, according to Levetown, Manara, and Van Der Wal were that the medical justifications for the restrictive strategies were *"imminent death"* observed in 70%, 50%, and 67% of the studies respectively[17,23,21], which shows the irreversibility of the process. In the study of Mink, in 6% of the cases the justification was *"therapy with no benefit"*[14] (Table 2). Both justifications were based in the saying "do good and do not cause harm", the Hippocratic rules that direct medical decisions.

Considering that the family or the legal guardians have the right to decide for their children and to act autonomously even though they are only representative, it is observed that in pediatrics, there is a tendency to valorize decisions based in the principles of beneficence and non-malfeasance. Therefore, the best interest of the child is primarily regarded, leaving the principle of autonomy as a secondary consideration, referring to benign paternalism to base the final decisions. The opposite occurs in the decisions relative to adult patients, where autonomy is primarily valued, and even for those who cannot make a conscious decision anymore, attempts are made to respect their "last wishes"[16].

In Table 2, the justifications based on "unsatisfactory quality of life" and "severe neurological damage" (damage that does not allow for a relationship with the environment and therefore a worsening of quality of life follows) were observed in one-third of the cases. Keenan et al.[24] showed that in 83% of cases, the decision was based in the affirm ation that "treatment would not restore a previous quality of life".

Quality of life, as a justification for the strategies to limit life-support care for the terminally ill patient in the PICU, can be related to: a) the possibility of a future life with no relationship with the environment, i.e., with no potential for growth and development for a child regarding interactions with the environment and people; b) change in the previous condition, especially referring to severe neurological dysfunction, for example, the patient with hypoxic-ischemic encephalopathy following resuscitation. Even then, it is important to say that quality of life varies according to individual, sociocultural, and religious references.

In Keenan's study[24], the justifications were obtained by questionnaires and

were not mutually exclusive. Together with other justifications, in 72% of the cases the “inappropriate use of resources” was noted, which is based in the ethical principle of distributive justice and allocation of resources. The discussion is usually based in the defense of the best interest of the patient, but it is not anti-ethical to also consider the costs involved in the care of a terminally ill patient who uses the infrastructure of intensive care therapy, considering that there is a never-ending demand for ICU beds and that resources for health care are not unlimited even in developed countries[34-36].

Concerning documentation in the charts, the ethically weighted attitude is that documentation of every step in the decision-making process of the end-of-life strategies for the terminally ill patient should occur[3,32]. The results of these studies[25,26] prompt us to ask whether the absence of documentation of the decision-making process is a result of “forgetfulness” of physicians or is because it is “convenient not to register”. Both hypotheses, unfortunately, are possible: the former, perhaps, because of lack of medical knowledge about the importance of the correct documentation in the chart; and the latter, probably, because of professional fear of being held judicially responsible. Several studies refer to the question of fear of legal implications[20,37,38].

The Brazilian study[26] was an example of this attitude of physicians fearing the judicial process, revealing documentation of something that was not true in the chart when referring to the resuscitation process; a discrepancy from what was documented and what was done was observed. Despite the fact that resuscitative efforts were not performed, the chart read “resuscitative efforts performed without success” in 72% of the patients.

The authors discuss the equivocal interpretation of the article 57 from the Brazilian Medical Ethic Code that prohibits the physician “not to use all the available diagnostic and therapeutic resources in favor to the patient”[26,39]. Cardiopulmonary resuscitation should not be performed on the terminally ill patient, since it could not only prolong suffering but could also lead to a vegetative state of a biological life. The article 57, however, would not be applied in this phase of life.

In the Brazilian legal sense, it is important to consider the importance that physicians give to article 135 from the actual “Criminal Code” (1940) that refers to “omission of help”, in the following terms: “not to provide assistance, when possible to do it without personal risk, to the abandoned or missing child, or to the disabled or hurt person, to the helpless, or *in severe and imminent risk;* or not to ask, in these

cases, for appropriate authority help" [40]. The choice of not adopting resuscitative measures in the end of life could be wrongly interpreted as omission of help. However, since without the possibility of cure of the disease in its terminal phase it is evident that we cannot refer to the situation as "in severe and imminent risk", the article 135 from the Brazilian Legal Code is not applicable in these situations.

In the United States and in Europe, where restriction of therapy is practiced as a routine, studies show an incoherence between what professionals believe, based on their clinical judgement, and in what they do in the clinical practice with regard to the terminally ill patient[37,38].

Naturally, if the decision-making process had been done in a democratic way, as it would be expected, the documentation would reflect the trust established between the physician and the patient (and/or the family). In this context, there is no doubt that the physician is ethically supported in his professional attitudes, with decreased legal risks.

Conclusions

After this systematic review of the literature of the ethical aspects in the management of the terminally ill patient in the PICU, we can conclude that:

Restrictive strategies (withdrawal or withhold life support or do-not-resuscitation orders) in pediatrics are involved in about 60% of the deaths in PICUs.

- The most commonly found medical justifications for restrictive strategies in the PICU were: "imminent death" and "poor quality of life" based on the bioethical principles of beneficence and non-malfeasance, contrary to what is found in the adult patient population, where the principle of autonomy is the primary consideration in the decision-making process.
- The principle of justice was rarely considered in the decisions of the terminally ill patient in the PICU.
- There was a gap in the documentation of the decision process, of the type of strategy adopted, and of the participation of the family.
- There is a incoherence between

what the professionals believe in, based in their medical judgement, and in what they do in their routine practice.

References

1. Prendergast TJ. Resolving conflicts surrounding end-of-life care. *N Horiz*. 1997; 5:62-71.

2. Todres ID. Dilemas éticos no tratamento intensivo pediátrico. *Crit Care Clin*. 1992; 8:247-55.

3. Piva JP, Carvalho PA. Considerações éticas nos cuidados médicos do paciente terminal. *Bioética*. 1993; 1:129-38.

4. Fletcher JC, Eys JV, Dorn LD. Ethical considerations in pediatric oncology. In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997. p. 1283-300.

5. Holbrook P, Glover J. Ethical considerations. In: Holbrook WB. *Textbook of pediatric critical care*. 3 ed. Philadelphia: Saunders, 1993. p. 1124-30.

6. Pessini L, Barchifontaine CP. Bioética: do principialismo à busca de uma perspectiva Latino-Americana. In: Costa SF, Oselka G, Garrafa V (coord.). *Iniciação à bioética*. Brasília: Conselho Federal de Medicina, 1998. p. 81-98.

7. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics*. 4 ed. New York: Oxford University Press, 1994.

8. Martin LM. Eutanásia e distanásia. In: Costa SF, Oselka G, Garrafa, V (coord.). *Iniciação à bioética*. Brasília: Conselho Federal de Medicina, 1998. p. 171-92.

9. Pessini L. *Distanásia: até quando investir sem agredir? Bioética*, (Online). Disponível em <http://www.cfm.org.br/ revista/bio1v7/distanasia.html>.

10. Clotet J, Frnciscone CF, Goldim JR. *Consentimento informado e a sua prática na assistência e pesquisa no Brasil*. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2000.

11. American Academy of Pediatrics. Policy Statement. Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. *Pediatrics*. 1995; 95:314-7.

12. Pessini L, Barchifontaine CP. *Problemas atuais de bioética*. 4 ed. São Paulo: Edições Loyolas, 1997. p. 43-58: Princípios e conceitos fundamentais de bioética.

13. Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the postdam consultation on meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 1995; 48:167-71.

14. Mink BR, Pollack MM. Resuscitation and withdrawal of therapy in pediatric intensive care. *Pediatrics*. 1992; 89:961-3.

15. Vernon DD, Dean JM, Timmons OD, Banner W, Allen-Webb EM. Modes of death in the pediatric intensive care unit: withdrawal and limitation of supportive care. *Crit Care Med*. 1993; 21:1798-802.

16. Lantos JD, Berger AC, Zucker AR. Do-not-resuscitate orders in a children's hospital. *Crit Care Med*. 1993; 21:52-5.

17. Levetown M, Pollack MM, Cuerdon TT, Ruttiman UE, Glover JJ. Limitations and withdrawals of medical intervention in pediatric critical care. *JAMA*. 1994; 272:1271-5.

18. Lynn IB, Tasker RC. At the coalface - medical ethics in practice. Futility and death in paediatric medical intensive care J. Med. Ethics, 1996, v.22, p.279-81.

19. Martinot A, Grandbastien B, Leteurtre S, Duhamel A. No resuscitation orders and withdrawal of therapy in French paediatric intensive care units. Acta Paediatr., 1998, v.87, p.769-73.

20. Goh AT, Lum LS, Chan PK, Chong BO. Withdrawal and limitation of life support in paediatric intensive care. *Arch Dis Child*. 1999; 80:424-8.

21. Van Der Wal ME, Renfurm LN, Van Vught AJ, Gemke RJ. Circumstances of dying in hospitalized children. *Eur J Pediatr*. 1999; 158:560-5.

22. Carvalho PA, Rocha TS, Espírito Santo A, Lago P. Modos de morrer na UTI pediátrica de um hospital terciário. *Rev Assoc Med Bras*. 2001; 47(4)

23. Manara AR, Pittman JL, Braddon FM. Reasons for withdrawing treatment in patients receiving intensive care. *Anaesthesia*. 1998; 53:523-8.

24. Keenan HT, Diekema DS, O'Rourke PP, Cummings P, Woodrum DE. Attitudes toward limitation of support in a pediatric intensive care unit. *Cri. Care Med*. 2000; 28:1590-4.

25. Melltrop G, Nilstun T. Decisions to forego life-sustaining treatment and the duty of documentation. *Intensive Care Med*. 1996; 22:1015-9.

26. Torreão LA, Reis AC, Troster EJ, Oselka G. Ressuscitação Cardiopulmonar: discrepância entre o procedimento de ressuscitação e o registro no prontuário. *J Pediatr*. 2000; 76:429-33.

27. Keenan SP, Busche KD, Chen LM, EsmaiL R, Inman KJ, Sibbald WJ. Withdrawal and withholding of life support in the intensive care unit: a comparison of teaching and community hospitals. *Crit Care Med*. 1998; 26:245-51.

28. Jayers RL, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Knaus WA. Do-not-resuscitate orders in intensive care units: current practices and recent changes. *JAMA*. 1993; 270:2213-7.

29. RYAN AC, BYRNE P, KUHN S, TYEBKHAN J - No resuscitation and withdrawal of therapy in neonatal and a pediatric intensive care unit in Canada. *J Pediatr*. 1993; 123:534-8.

30. *Eutanásia Holanda. Goldim*. (Online). Disponível em <http://www.ufrgs.br/HCPA/gppg/eutanhol.htm>. Acesso em 16 abr 2001.

31. *Euthanasia in Holland*. (Online). Disponível em <http://www.euthanasia.org/dutch.html>. Acessp e, 16 abr 2001.

32. Americam Academy Of Pediatrics - Guidelines on forgoing lifesustaining medical treatment. *Pediatrics*. 1994; 93:532-6.

33. British Medical Association. *Withholding or withdrawing lifeprolonging medical treatment. Guidance for decision making*. Londres: BMJ Publishing Group. 1999. p. 25-45.

34. Sachdeva RC, Jefferson LS, Coss-Bu J, Brody BA. Resources consumption and the extent of futile care among patients in a pediatric intensive care unit setting. *J Pediatr*. 1996; 128:742-7.

35. Lanken PN, Terry PB, Osborne ML. Ethics of allocating intensive care unit resources. *N Horiz*. 1997; 5:38-50.

36. Neves MP. Alocação de recurso em saúde: considerações éticas. *Bioética*. 1999; 7:155-63.

37. The Support principal investigators. A controlled trial to improve care for seriously ill hospitalized patients: Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment (SUPPORT). *JAMA*. 1995; 274:1591-8.

38. Vincent JL. Forgoing life support in western European intensive care units: the results of an ethical questionnaire. Crit. Care Med., 1999, v.27, p.1626-33.

39. Conselho Federal de Medicina - Código de Ética Médica. Resolução n° 1246/88, de 8 de janeiro de 1988. Aprova o novo Código de Ética de Médica. Diário Oficial da União, 26 jan 1988.

40. Brasil - Decreto-lei n. 2.848 de 7 dez. 1940. Código Penal Brasileiro.

Publicado em: Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo. 2004; 59(1):3-9.

3.2.2 Abordagem adequada no diagnóstico e tratamento do choque séptico

Algoritmo de Choque Séptico

Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock

(Participamos como colaborador do algoritmo)

Joseph A. Carcillo, MD; Alan I. Fields, MD; Task Force Committee Members

Abstract

Background: The Institute of Medicine has called for the development of clinical guidelines and practice parameters to develop “best practice” and potentially improve patient outcome.

Objective: To provide American College of Critical Care Medicine clinical guidelines for hemodynamic support of neonates and children with septic shock.

Setting: Individual members of the Society of Critical Care Medicine with special interest in neonatal and pediatric septic shock were identified from literature review and general solicitation at Society of Critical Care Medicine Educational and Scientific Symposia (1998 –2001).

Methods: The MEDLINE literature database was searched with the following age-specific keywords: sepsis, septicemia, septic shock, endotoxemia, persistent pulmonary hypertension, nitric oxide, and extracorporeal membrane oxygenation. More than 30 experts graded literature and drafted specific recommendations by using a modified Delphi method. More than 30 more experts then reviewed the compiled recommendations. The task-force chairman modified the document until <10% of experts disagreed with the recommendations.

Results: Only four randomized controlled trials in children with septic shock could be identified. None of these randomized trials led to a change in practice. Clinical practice has been based, for the most part, on physiologic experiments, case series, and cohort studies. Despite relatively low American College of Critical Care Medicine - graded evidence in the pediatric literature, outcomes in children have improved from 97% mortality in the 1960s to 60% in the 1980s and 9% mortality in 1999. U.S. hospital survival was three-fold better in children compared with adults (9% vs. 27% mortality) in 1999. Shock pathophysiology and response to therapies is age specific. For example, cardiac failure is a predominant cause of death in neonates and children, but vascular failure is a predominant cause of death in adults. Inotropes, vasodilators (children), inhaled nitric oxide (neonates), and extracorporeal membrane oxygenation can be more important contributors to survival in the pediatric populations, whereas vasopressors can be more important contributors to adult survival.

Conclusion: American College of Critical Care Medicine adult guidelines for hemodynamic support of septic shock have little application to the management of pediatric or neonatal septic shock. Studies are required to determine whether American College of Critical Care Medicine guidelines for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock will be implemented and associated with improved outcome.

Outcomes in neonatal and pediatric sepsis have improved with the advent of neonatal and pediatric intensive care (reduction in mortality from 97% to 9%)[1-3] and are markedly better than in adults (9% compared with 28% mortality)[3]. The clinical practice parameters presented in this document are an attempt to provide a consensus statement on state-of-the-art hemodynamic support for neonates, infants, and children with septic shock. This document is designed to be an addendum to the previously published practice parameters for hemodynamic support of adult sepsis[4]. The reader who is in search of more detailed discussion of general principles in sepsis and cardiovascular support, or a more extensive reference list that concentrates on adult animal and human literature, is directed to this comprehensive document[4].

More than 30 clinical investigators and clinicians who were affiliated with the Society of Critical Care Medicine and who had special interest in hemodynamic support of pediatric patients with sepsis, were contacted and volunteered to be members of the task force. Three invitees declined to participate. Subcommittees were formed to review and grade the literature by using the evidence-based scoring system of the American College of Critical Care Medicine. The literature was accrued by using MEDLINE and indexing the following age-limited keywords: sepsis, septicemia, septic shock, endotoxemia, persistent pulmonary hypertension, nitric oxide, and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). The clinical parameters and guidelines were drafted by using a modification of the Delphi method. Briefly, the initial step included review of the literature and grading of the evidence by topic-based subcommittees during a 1-yr period. Of interest, the committee found only four randomized controlled trials in children that examined the effect of a hemodynamic support therapy on outcome from septic shock[5-8]. Because of the pau-city of outcome-directed, randomized controlled trials, the recommendations for hemodynamic support of term newborns and children in this document are primarily expert opinion rather than irrefutable evidence.

Subcommittees were formed to evaluate each subtopic. The report from each subcommittee was compiled into a comprehensive document by the task-force chairperson. All members commented on the unified draft, and modifications were made until<10% of the task force disagreed with any specific or general recommendation. This process occurred during a 6-month period. Reviewers from the American College of Critical Care Medicine then requested further modifications that were performed. The document was designed to meet the maximum criteria

possible as recommended by the American Medical Association. Grading of the literature and levels of recommendations were based on published American College of Critical Care Medicine criteria (Table 1).

Table 1 - American College of Critical Care Medicine guidelines for rating evidence-based medicine for strength of recommendation and quality of evidence supporting the references

Rating system for references	
a:	Randomized, prospective controlled trials
b:	Nonrandomized, concurrent or historical cohort investigations
c:	Peer-reviewed, state of the art articles, review articles, editorials, or substantial case series
d:	Non-peer reviewed published opinions, such as textbook statements or official organizational publications
Rating system for recommendations	
Level I:	Convincingly justifiable on scientific evidence alone
Level II:	Reasonably justifiable by scientific evidence and strongly supported by expert critical care opinion
Level III:	Adequate scientific evidence is lacking but widely supported by available data and expert opinion

The task force did not follow the adult guideline format[4] because children have age-specific considerations in hemodynamic support of septic shock. The task force drafted this document to provide practitioners with an expert opinion and an evidence-based, age-specific, stepwise approach to hemodynamic support of septic shock in term neonates and children.

Developmental differences in the hemodynamic response to sepsis in newborns, children, and adults

The predominant cause of mortality in adult septic shock is vasomotor paralysis[9]. Adults have myocardial dysfunction manifested as a decreased ejection fraction; however, cardiac output is usually maintained or increased by two mechanisms, tachycardia and ventricular dilation. Adults who do not develop this adaptive process to maintain cardiac output have a poor prognosis[10]. Pediatric septic shock is associated with severe hypovolemia, and children frequently respond well to aggressive volume resuscitation; however, the hemodynamic response of children who are fluid resuscitated seems diverse compared with adults. Contrary to the adult experience, low cardiac output, not low systemic vascular resistance, is associated with mortality in pediatric septic shock[11-20]. Attainment of the therapeutic goal of a cardiac index (CI) of 3.3-6.0 L/min/m^2, may result in improved survival[20]. Also contrary to adults, oxygen delivery, not oxygen extraction, is the major determinant of oxygen consumption in children[13]. Attainment of the therapeutic oxygen consumption goal of >200 mL/min/m^2 may also be associated with improved outcome[12].

It was not until 1998 that investigators reported outcome when aggressive volume resuscitation (60 mL/kg fluid in the first hour) and goal-directed therapies[12] (CI goal of 3.3-6.0 L/min/m^2 and normal pulmonary capillary occlusion pressure) were applied to children with septic shock[20]. Ceneviva et al.[20] described 50 children with fluidrefractory (<60 mL/kg in the first hour), dopamine-resistant shock. The majority (58%) showed a low cardiac output and high systemic vascular resistance state, and only 22% had low cardiac output and low vascular resistance. Hemodynamic states frequently progressed and changed during the first 48 hrs. Persistent shock occurred in 33% of the patients. There was a significant decrease in cardiac function over time, requiring addition of inotropes and vasodilators. Although decreasing cardiac function accounted for the majority of patients with persistent shock, some showed a complete change from a low output state to a high output and low systemic vascular resistance state[21-24]. Inotropes, vasopressors, and vasodilators were directed to maintain normal CI and systemic vascular resistance in the patients. Mortality from sepsis in this study (18%) was markedly reduced compared with mortality in the 1985 study (58%)[12, 20], in which aggressive fluid resuscitation was not used.

Neonatal septic shock can be complicated by the physiologic transition from fetal to neonatal circulation. In utero, 85% of fetal circulation bypasses the lungs through the patent ductus arteriosus and foramen ovale. This flow pattern is maintained by suprasystemic pulmonary artery pressures prenatally. At birth, inhalation of oxygen triggers a cascade of biochemical events that ultimately result in reduction in pulmonary artery pressure and transition from fetal to neonatal circulation with blood flow now being directed through the pulmonary circulation. Closure of the patent ductus arteriosus and foramen ovale complete this transition. Pulmonary artery pressures can remain elevated and the ductus arteriosus can remain open for the first 6 wks of life, whereas the foramen ovale may remain probe patent for years. Sepsisinduced acidosis and hypoxia can increase pulmonary artery pressure and maintain patency of the ductus arteriosus, resulting in persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) and persistent fetal circulation. Neonatal septic shock with PPHN is associated with increased right ventricle work. Despite in utero conditioning, the thickened right ventricle may fail in the presence of systemic pulmonary artery pressures. Decompensated right ventricular failure can be clinically manifested by tricuspid regurgitation and hepatomegaly. Newborn animal models of group B streptococcal and endotoxin shock have also documented

reduced cardiac output and increased pulmonary, mesenteric, and systemic vascular resistance[25-29]. Therapies directed at reversal of right ventricle failure, through reduction of pulmonary artery pressures, are commonly needed in neonates with fluid refractory shock and PPHN.

The hemodynamic response in premature, very low–birthweight infants with septic shock (<32 wks gestation, <1000 g) is least understood, in part, because pulmonary artery catheterization is not possible in this population. Most information has been assessed from echocardiographic evaluation alone. There is a paucity of studies devoted to septic shock. Literature is available, for the most part, on the hemodynamic response in premature infants with respiratory distress syndrome or shock of undescribed pathogenesis. Echocardiographic analysis has documented reduced right ventricular and left ventricular function in premature newborns[30]. This and other literature indicates that premature infants with shock can respond to volume and inotropic therapies with improvements in stroke volume, contractility, and blood pressure.

Several other developmental considerations influence therapies for shock. Relative initial deficiencies in the thyroid, and parathyroid hormone axes have been appreciated and can result in the need for thyroid hormone, calcium replacement, or both[31,32]. Hydrocortisone has been examined in this population as well[33]. Immature mechanisms of thermogenesis require attention to external warming. Reduced glycogen stores and muscle mass for gluconeogenesis require attention to maintenance of serum glucose. Standard practices in resuscitation of premature infants in septic shock employ a more graded approach compared with resuscitation of term neonates and children. This more cautious approach is a response to anecdotal reports that premature infants at risk for intraventricular hemorrhage (<30 wks gestation) can develop hemorrhage after rapid shifts in blood pressure; however, some now question whether long-term neurologic outcomes are related to periventricular leukomalacia (a result of prolonged underperfusion) more than to intraventricular hemorrhage. Another complicating factor in very low–birthweight infants is the persistence of the patent ductus arteriosus. This can occur because immature muscle is unable to constrict. The majority of infants with this condition are treated medically with indomethacin or surgically with ligation. Rapid administration of fluid may cause left-toright shunting through the ductus, with ensuing congestive heart failure induced by ventricular overload. Studies of therapies specifically directed at premature very low–birthweight infants with septic shock are needed.

One single-center, randomized controlled trial reported improved outcome with use of daily 6-hr pentoxifylline infusions in very premature infants with sepsis[5]. This promising therapy deserves evaluation in the multicentered trial setting[34].

What clinical signs and hemodynamic variables can be used to direct treatment of newborn and pediatric shock?

The University of Minnesota hospitals reported a 97% mortality in children with Gram-negative sepsis in 1963[(1)]. With the advent of modern pediatric intensive care therapy, mortality has been reduced to 9%[3]. The task-force consensus is that early reversal of shock results in improved outcome[35]. In the absence of survival-directed trials, the task force agreed to evaluate the literature and make recommendations on therapy by using resolution of shock as the gold standard outcome.

Shock can be defined by clinical variables, hemodynamic variables, oxygen use variables, or cellular variables. After review of the literature, the committee chose to define septic shock by clinical, hemodynamic, and oxygen use variables only. Septic shock can be recognized, before hypotension occurs, by a clinical triad that includes hypothermia or hyperthermia, altered mental status, and peripheral vasodilation (warm shock) or cool extremities (cold shock). Therapies should be directed to restoring normal mental status and peripheral perfusion. Restoration of urine output can also be a reassuring measure of successful resuscitation.

Shock should also be evaluated and resuscitated by using hemodynamic variables. Flow (Q) varies directly with perfusion pressure (dP) and inversely with resistance (R). This is mathematically represented by Q = dP/R. For the whole body, this is represented by cardiac output = mean arterial pressure (MAP) - central venous pressure (CVP)/systemic vascular resistance. This relationship is also evident for organ perfusion. In the kidney, for example, renal blood flow = mean renal arterial pressure - mean renal venous pressure/renal vascular resistance. Some organs, including the kidney and brain, have vasomotor autoregulation that maintains blood flow in low blood pressure (MAP or renal arterial pressure) states. At some critical point, perfusion pressure is reduced below the ability of the organ to maintain blood flow. The purpose of treatment of shock is to maintain perfusion pressure above the critical point below which blood flow cannot be effectively maintained in individual organs. Because the kidney receives the second highest blood flow of any organ in the body, measurement of urine output (with the

exception of patients with hyperosmolar states leading to osmotic diuresis) and creatinine clearance can be used as an indicator of adequate perfusion pressure. In this regard, maintenance of MAP with norepinephrine has been shown to improve urine output and creatinine clearance in hyperdynamic sepsis[36]. Maintenance of supranormal MAP above this point is likely not of benefit[37].

Reduction in perfusion pressure below the critical point necessary for adequate organ perfusion can also occur in disease states with increased intraabdominal pressure (IAP) such as bowel wall edema, ascites, or abdominal compartment syndrome. Increased IAP is associated with increased CVP. If this is not compensated for by an increase in MAP, then perfusion pressure is decreased. Therapeutic reduction of IAP (measured by intrabladder pressure) results in restoration of perfusion pressure and has been shown to improve renal function in children with burn shock[38].

Shock can also be treated according to oxygen use measures. Measurement of cardiac output and oxygen consumption (CI x [arterial oxygen content - mixed venous oxygen]) has been proposed as being of benefit in patients with persistent shock because a CI between 3.3 and 6.0 L/min/m2 and oxygen consumption >200 mL/min/m^2 are associated with improved survival[12]. Assuming a hemoglobin concentration of 10 g/dL and 100% arterial oxygen saturation, then a CI of >3.3 L/min/m^2 would correlate to a mixed venous oxygen saturation of >70% in a patient with a normal oxygen consumption of 150 mL/min/m^2 (oxygen consumption = CI x arterial oxygen content x oxygen extraction; therefore, 150 mL/min/m^2 = 3.3 L/min/m^2 x [1.36 x 10 g/dL x 100 + PaO_2 x 0.003] x [100% - 70%]). Low cardiac output is associated with mortality in pediatric septic shock[11-20]. In one study, children with fluid-refractory dopamine-resistant shock were treated with goal-directed therapy (CI, 3.3–6 L/min/m^2) and found to have predicted improved outcomes compared with historical reports[20]. Low cardiac output is associated with increased oxygen extraction[13]. In an emergency room study in adults with septic shock, maintenance of superior vena cava oxygen saturation at >70% by use of blood transfusion to a hemoglobin of 10 g/dL and inotropic support resulted in a 50% reduction in mortality compared with a group in which MAP-CVP was maintained without attention to superior vena cava oxygen saturation[39].

Developmental considerations in monitoring and treatment of shock in newborns and children

Intravascular Access. Intravenous access for fluid resuscitation and inotropevasopressor infusion is more difficult to attain in newborns and children compared with adults. The American Heart Association and American Academy of Pediatrics have developed neonatal resuscitation program and pediatric advanced life support guidelines for emergency establishment of intravascular support[40,41].

Fluid Therapy. Two clinical case series have evaluated fluid resuscitation in pediatric septic shock[19,42]. The larger of the two case series used a combination of crystalloid and colloid therapies[42]. There is only one randomized controlled trial comparing the use of colloid to crystalloid resuscitation (dextran, gelatin, lactated Ringers, or saline) in children with dengue shock[8]. All these children survived regardless of the fluid used, but the longest time to recovery from shock occurred in children who received Lactated Ringers. Among patients with the narrowest pulse pressure, there was a suggestion that colloids were more effective than crystalloids in restoring normal pulse pressure. On the basis of these and other studies, the committee agrees that fluid resuscitation with crystalloids and colloids is of fundamental importance to survival of septic shock[8,19,42-53]. Debate on the efficacy of exclusive colloid resuscitation is ongoing. In a recent clinical practice position paper, a group chosen for outstanding results in resuscitation of meningococcal septic shock (5% mortality) reported that they use 5% albumin exclusively (20 mL/kg boluses over 5-10 mins) and intubate all patients who require >40 mL/kg[54]. The Cochrane Group meta-analysis that implied harmful effects of colloid use in critical illness evaluated no studies examining fluid resuscitation in children or newborns with septic shock[55]. Beneficial or harmful effects of colloids remain to be studied in this population[56]. The use of blood as a fluid expander has been examined in two small pediatric studies, but no recommendations were given by the investigators[57,58]. There are no published studies of or recommendations on targeted hemoglobin concentration in children. The last National Institutes of Health consensus conference recommended a target hemoglobin concentration of 10 g/dL in adults with cardiopulmonary compromise. An emergency room protocol directed to maintenance of hemoglobin at 10 g/dL in adults with a superior vena cava oxygen saturation of <70% was associated with improved outcomes[39].

Fluid infusion is best initiated with boluses of 20 mL/kg titrated to clinical monitors of cardiac output, including heart rate, urine output, capillary refill, and level of consciousness. Large fluid deficits typically exist, and initial volume resuscitation

usually requires 40 - 60 mL/kg but can be as much as 200 mL/kg[19,42-50]. Patients who do not respond rapidly to initial fluid boluses, or those with insufficient physiologic reserve, should be considered for invasive hemodynamic monitoring. Filling pressures should be increased to optimize preload to attain maximal cardiac output. In most patients, this will occur with a pulmonary capillary occlusion pressure between 12 and 15 mmHg. Increases above this range usually do not significantly enhance end-diastolic volume or stroke volume and may be associated with decreased survival. Large volumes of fluid for acute stabilization in children have not been shown to increase the rate of the acute respiratory distress syndrome[42,49] or cerebral edema[42,50]. Increased fluid requirements may be evident for several days[19]. Fluid choices include crystalloids (normal saline) and colloids (dextran, gelatin, or 5% albumin)[8,51-53,55-58]. Experience with the use of starch, hypertonic saline, or hyperoncotic albumin was limited among members of the task force. Fresh-frozen plasma may be infused to correct abnormal prothrombin time and partial thromboplastin time but should not be pushed because it has hypotensive effects likely caused by vasoactive kinins. In the absence of data, it is reasonable to maintain hemoglobin concentration within the normal range for age in children with shock. Oxygen delivery depends significantly on hemoglobin concentration (oxygen delivery = CI x [1.36 x % hemoglobin x % oxygen saturation + PaO_2 x 0.003). Hemoglobin should be maintained at a minimum of 10 g/dL[39].

Intravascular Catheters and Monitoring. Minimally invasive monitoring is necessary in children with fluid-responsive shock; however, central vein access and arterial pressure monitoring should be considered and used in children with fluid-refractory shock. Maintenance of perfusion pressure (MAP-CVP, or MAPIAP if the abdomen is tense secondary to bowel edema or ascitic fluid) was considered necessary for organ (particularly renal) perfusion[38]. Echocardiography was also considered an appropriate noninvasive tool to rule out the presence of pericardial effusion. Superior vena cava oxygen saturation of >70% is associated with improved outcome during the first 6 hrs of presentation of septic shock[39]. The decision to use pulmonary artery catheter monitoring should be reserved for those who remain in shock despite therapies directed to clinical signs of perfusion, MAP-CVP, and superior vena cava oxygen saturation.

Consensus opinion on adult use of the pulmonary catheters has been summarized in the Society for *Critical Care Medicine Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference* document[59]. A clear reduction in mortality with pulmonary

artery catheter use has not been demonstrated in adults. We recommend use of the pulmonary artery catheter in selected pediatric patients for the following reasons. Although the risk of pulmonary artery catheter-associated complications exists, many published studies evaluating use of hemodynamic support therapies in children have used the pulmonary catheter without reporting complications from its use[11-13,15,20,42,57,58,60-64], supporting safety in this population. A relatively large study showed that in children with fluidrefractory and dopamine-resistant shock, placement of the pulmonary artery catheter diagnosed improper cardiovascular support strategies that had been based on incorrect assessment of hemodynamic state. This new information guided a change to appropriate therapies that reversed shock[20], supporting potential efficacy from pulmonary artery catheter-derived data in this population. An independent review of this topic interpreted the results in this study to support the use of the pulmonary artery catheter in the select group of children with septic shock that has not been reversed by peripheral arterial and CVP pressure and oxygen saturation-directed therapies[65]. The committee concluded that there was not yet enough information or general experience to recommend for or against the use of echocardiography, gastric tonometry, or femoral artery thermodilution to direct therapy in children with septic shock[60,65-73].

Vasopressor Therapy. Dopamine remains the first-line vasopressor for high output, low vascular resistance shock in adults. Although the task force chose dopamine as the first-line drug for fluidrefractory hypotensive shock in the setting of low systemic vascular resistance, it was also aware of the literature demonstrating an age-specific insensitivity to dopamine[74-82]. Dopamine causes vasoconstriction by releasing norepinephrine from sympathetic vesicles. Immature animals and young humans (<6 months) may not have developed their full component of sympathetic vesicles. Dopamine-resistant shock commonly responds to norepinephrine or high-dose epinephrine[20,83,84]. Some in the committee promote use of low-dose norepinephrine as a first-line agent for warm hyperdynamic shock. Phenylephrine is limited to use as a pure vasopressor because it has no β-adrenergic activity[85]. Angiotensin or arginine vasopressin can be successful in patients who are refractory to norepinephrine because it does not use the α receptor and its efficacy is therefore not affected by ongoing α-receptor down-regulation[86,87]. Use of vasopressors can be titrated to end points of perfusion pressure (MAP-CVP) or systemic vascular resistance that ensure optimum urine output and creatinina clearance[20,36,38,83,84]. Nitric oxide inhibitors and methylene blue are considered investigational therapies[88-98].

Inotrope Therapy. As in adults, dobutamine or mid-dosage dopamine can be used as the first line of inotropic support[20,39,99-110]; however, children <12 months can be less responsive[107]. Dobutamine - or dopamine-refractory shock can be reversed with epinephrine infusion[20,110]. Epinephrine is more commonly used in children than in adults. Some members of the committee recommended use of low-dose epinephrine as a first-line choice for cold hypodynamic shock. Recommendations in the adult literature have been driven by the observation that epinephrine transiently reduces intramucosal pH in adults with hyperdynamic sepsis[111], but there are no data available to evaluate whether gut injury does or does not occur with epinephrine use in children. Pediatric patients requiring inotropy are in a low cardiac output, not a high cardiac output, state.

When pediatric patients remain in a normotensive low cardiac output and high vascular resistance state, despite epinephrine and nitrosovasodilator therapy, then the use of milrinone (if liver dysfunction is present) or amrinone (if renal dysfunction is present) should be strongly considered[62-64,112-115]. Amrinone and milrinone are rarely used in adults because catecholamine refractory low cardiac output and high vascular resistance is so uncommon; however, this hemodynamic state can represent a major proportion of children with fluidrefractory, dopamine-resistant shock[20]. These type III phosphodiesterase inhibitors prevent hydrolysis of cyclic adenosine monophosphate and therefore potentiate the effect of β-receptor stimulation in cardiac and vascular tissue. Down-regulation of the β_1 and β_2 receptor can be overcome by these drugs. Fluid boluses are likely to be required if amrinone or milrinone are administered with loading doses. Although recommended in the literature[62,63], many in the committee choose not to use boluses of amrinone or milrinone. This group administers the drugs as a continuous infusion only, recognizing that it will take more than four half-lives to reach a steady-state effect. Because of the long half-life elimination, these drugs should be discontinued at the first sign of tachyarrhythmias, hypotension, or diminished systemic vascular resistance. Hypotension-related toxicity with these drugs can be potentially overcome by stopping epinephrine and beginning norepinephrine[62,63]. Norepinephrine counteracts the effects of increased cyclic adenosine monophosphate in vascular tissue by stimulating the α receptor. Norepinephrine accomplishes this without further β_2 stimulation.

Vasodilator Therapy. The use of vasodilators can reverse shock in pediatric patients who remain hypodynamic with a high systemic vascular resistance state, despite fluid resuscitation and implementation of inotropic support[20,116-119]. Most in

the committee use nitrosovasodilators (nitroprusside or nitroglycerin have a very short half-life elimination) as first-line therapy for children with epinephrine-resistant low cardiac output and elevated systemic vascular-resistance shock because hypotension-associated toxicity can be immediately reversed by stopping the infusion. Milrinone or amrinone can be used for their vasodilating properties in patients with nitrosovasodilator-resistant, low-output yndrome or nitrosovasodilator-associated toxicity (cyanide or isothiocyanate toxicity from nitroprusside or methemoglobin toxicity from nitroglycerin)[20,62,63]. Other vasodilators used and reported in neonatal and pediatric septic shock include prostacyclin, phentolamine, pentoxifylline, and dopexamine[120-123].

Glucose, Calcium, Thyroid, and Hydrocortisone Replacement. It is important to maintain metabolic and hormonal homeostasis in newborns and children. Hypoglycemia can cause neurologic devastation when missed. Hypoglycemia must be rapidly diagnosed and promptly treated. Hypocalcemia is a frequent, reversible contributor to cardiac dysfunction[32,124,125]. Calcium replacement should be directed to normalize ionized calcium levels. The committee agreed that replacement with thyroid or hydrocortisone could be lifesaving in children with thyroid or adrenal insufficiency and catecholamine-resistant shock[6,7,20,31,124-134]. Infusion therapy with triiodothyronine has been shown to be beneficial in postoperative patients with congenital heart disease but has yet to be studied in children with septic shock[135]. Hypothyroidism can be commonly found in children with trisomy 21 and children with central nervous system disease (e.g., pituitary abnormality)[128].

The adult literature is examining the use of hydrocortisone in patients with catecholamine-dependent septic shock without adrenal insufficiency. The adult literature is also exploring new definitions of relative hypoadrenal responses in septic shock[129-141] (Table 2). Our committee consensus was that until similar pediatric studies are performed, hydrocortisone (not methylprednisolone) therapy should be reserved for use in children with catecholamine resistance and suspected or proven adrenal insufficiency. Adrenal insufficiency, and particularly a low aldosterone state, may be more common in children with septic shock than previously thought[127-129,134,135]. Patients at risk include children with purpura fulminans and associated Waterhouse-Friedrichson syndrome, children who have previously received steroid therapies for chronic illness, and children with pituitary or adrenal abnormalities[128]. The committee chose the most conservative diagnostic approach and defines adrenal insufficiency as a total cortisol level between 0 and 18

mg/dL[138,139]. Review of the pediatric literature found several case series and two randomized trials that used “shock dose” hydrocortisone in children[6,7]. The first randomized controlled trial showed improved outcome with hydrocortisone therapy in children with dengue shock. The second study was underpowered and showed no effect of hydrocortisone therapy on outcome in children with dengue shock. The reported shock dose of hydrocortisone is 25 times higher than the stress dose[6,7,133-141].

Table 2 - Definitions of shock

Cold or warm shock: Decreased perfusion including decreased mental status, capillary refill >2 secs (cold shock) or flash capillary refill (warm shock), diminished (cold shock) or bounding (warm shock) peripheral pulses, mottled cool extremities (cold shock), or decreased urine output <1 mL/kg/hr
Fluid-refractory/dopamine-resistant shock: Shock persists despite ?60 mL/kg fluid resuscitation in first hour and dopamine infusion to 10 µg/kg/min
Catecholamine resistant shock: Shock persists despite use of catecholamines epinephrine or norepinephrine
Refractory shock: Shock persists despite goal-directed use of inotropic agents, vasopressors, vasodilators, and maintenance of metabolic (glucose and calcium) and hormonal (thyroid and hydrocortisone) homeostasis

Therapy for PPHN. Although inhaled nitric oxide therapy is the treatment of choice for uncomplicated PPHN[142,143], the committee agreed that metabolic alkalinization remains an important initial resuscitative strategy during shock[144]. PPHN in the setting of septic shock can reverse when acidosis is corrected. For centers with access to inhaled nitric oxide, this is the only selective pulmonary vasodilator reported to be effective in reversal of PPHN[142,143,145-150]. ECMO remains the therapy of choice for patients with refractory PPHN and sepsis[151-154].

ECMO Therapy. ECMO is not routinely used in adults (with the notable exception of the University of Michigan)[151]. However, ECMO is a viable therapy for refractory shock in neonates[151-154]. The Extracorporeal Life Support Organization registry suggests that neonates have a similar outcome (survival rate of approximately 80%) whether the indication for ECMO is refractory respiratory failure or refractory shock. Although the outcome is similar, neonates with septic shock have more complications (e.g., bleeding and infection) associated with therapy. The Extracorporeal Life Support Organization registry and other reports in the literature suggest outcome is less successful when ECMO is used for refractory pediatric septic shock (37% to 50% survival)[155-157]. Therefore, the committee agreed that its

use in pediatric septic shock is less successful, yet it seems to be reasonable according to clinical judgment. Of interest, ECMO is effective for pediatric cardiogenic shock[158]. It is also effective in adult victims of hantavirus with low cardiac output and high systemic vascular resistance shock[159,160]. The committee speculates that ECMO therapy is likely most successful in patients with refractory low cardiac output septic shock.

Recommendations for pediatric septic shock

Diagnosis

The inflammatory triad of fever, tachycardia, and vasodilation is common in children with benign infections. Septic shock is suspected when children with this triad have a change in mental status manifested as inconsolable irritability, lack of interaction with parents, or inability to be aroused (Fig. 1). The clinical diagnosis of septic shock is made in children who have a suspected infection manifested by hypothermia or hyperthermia and have clinical signs of decreased perfusion, including decreased mental status, prolonged capillary refill of >2 secs (cold shock) or flash capillary refill (warm shock), diminished (cold shock) or bounding (warm shock) peripheral pulses, mottled cool extremities (cold shock), or decreased urine output of <1 mL/kg/hr. Hypotension is not necessary for the clinical diagnosis of septic shock; however, its presence in a child with clinical suspicion of infection is confirmatory.

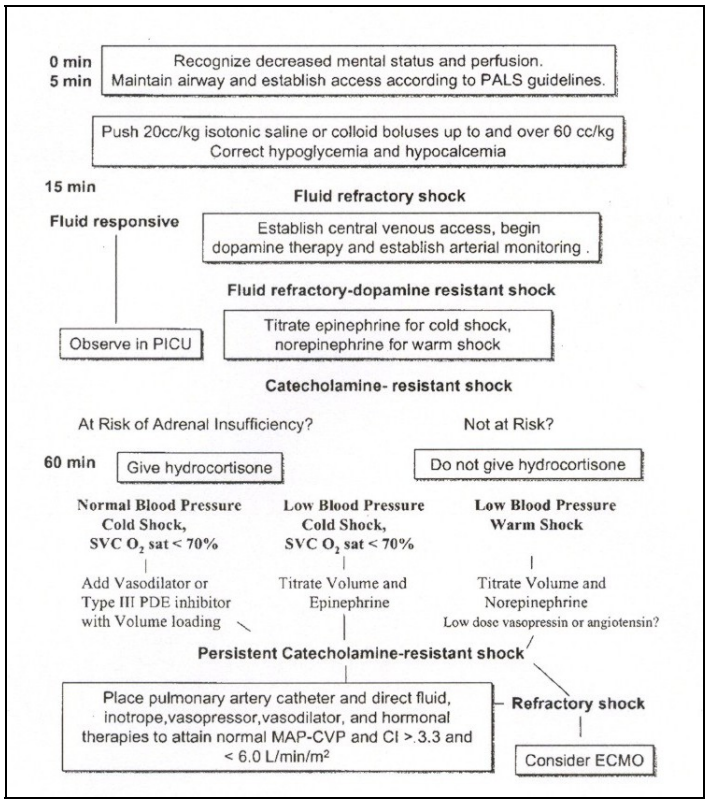


Figure 1 **Recommendations for stepwise management of hemodynamic support in infants and children with goals of normal perfusion and perfusion pressure (mean arterial pressure - central venous pressure [MAP - CVP]). Proceed to next step if shock persists. PALS, pediatric advanced life support; PICU, pediatric intensive care unit; SVC O2, superior vena cava oxygen; PDE, phosphodiesterase; CI, cardiac index; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation**

ABCs: First Hour of Resuscitation

Goals (Level III).

Maintain airway, oxygenation, and ventilation

Maintain circulation (defined as normal perfusion and blood pressure)

Maintain threshold heart rates (Table 3)

Table 3 - Threshold heart rates and perfusion pressure (MAP-CVP or MAP-IAP) for age[a]

Term Newborn (yrs)	Heart Rate (beats/min)	MAP-CVP (cm H_2O)
≤1	120-180	60
≤2	120-160	65
≤7	100-140	65
≤15	90-140	65

MAP-CVP, mean arterial pressure–central venous pressure.
[a]Adapted with permission from Johnson KB: The Harriet Lane Handbook. 13th Edition. St. Louis, Mosby Year-Book, 1993; and Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children-1987[161, 162].

Therapeutic End Points (Level III).

Therapeutic end points include capillary refill of < 2 secs, normal pulses with no differential between peripheral and central pulses, warm extremities, urine output >1 mL/kg/hr, normal mental status, and normal blood pressure for age.

Monitoring (Level III).

Pulse oximeter

Continuous electrocardiography

Blood pressure

Temperature

Urine output

Glucose and ionized calcium

Airway and Breathing (Level III). Airway and breathing should be rigorously monitored and maintained. Lung compliance and work of breathing may change precipitously. Patients typically manifest hypoxemia and metabolic acidosis and are at high risk to develop respiratory acidosis. The decision to intubate and ventilate is made on clinical diagnosis of increased work of breathing, hypoventilation, impaired mental status, or presence of a moribund state. Waiting for confirmatory laboratory tests is discouraged. Volume loading may be required during intubation because of relative or absolute hypovolemia. Induction agents that maintain cardiovascular integrity should be used.

Circulation (Level II). Vascular access should be rapidly attained. Establish intraosseous access if reliable venous access cannot be rapidly attained. Placement of central catheter access will usually be required for vasoactive infusions.

Fluid Resuscitation (Level II). Rapid fluid boluses of 20 mL/kg (isotonic saline or colloid) should be administered by push while observing for the development of rales, gallop rhythm, hepatomegaly, and increased work of breathing. In the absence of these clinical findings, fluid can be administered to as much as 200 mL/kg in the first hour. The average requirement is 40-60 mL/kg in the first hour. Fluid should be pushed with the goal of attaining normal perfusion and blood pressure.

Hemodynamic Support (Level II). Patients with severe shock uniformly require vasoactive support during fluid resuscitation. Vasoactive agents should be administered when a second catheter, preferably a central catheter, has been established. Dopamine can be used as the first-line agent; however, dopamineresistant shock should be quickly recognized and epinephrine used for cold shock or norepinephrine used for warm shock to restore normal perfusion and blood pressure.

Hydrocortisone Therapy (Level III). Adrenal insufficiency should be suspected in catecholamine-resistant hypotensive shock in children with a history of CNS abnormality or chronic steroid use or with purpura fulminans. Use of hydrocortisone in this situation may be lifesaving. Dose recommendations vary from a bolus of 1-2 mg/kg for stress coverage to 50 mg/kg for shock, followed by the same dose as a 24-hr infusion.

Stabilization: Beyond the First Hour

Goals (Level III).

Normal perfusion Perfusion pressure (MAP-CVP or MAPIAP) appropriate for age Superior vena cava or mixed venous oxygen saturation of >70% CI of >3.3 L/min/m^2 and <6.0 L/min/m^2.

Therapeutic End Points (Level III).

Therapeutic end points are capillary refill of <2 secs, normal pulses with no differential between peripheral and central pulses, warm extremities, urine output >1 mL/kg/hr, normal mental status, CI >3.3 and <6.0 with normal perfusion pressure (MAP-CVP or MAP-IAP) for age, and superior vena cava or mixed venous oxygen saturation >70%. Maximize preload to maximize CI.

Monitoring (Level III).

Pulse oximetry

Continuous electrocardiography

Continuous intraarterial blood pressure

Temperature

Urine output

Central venous pressure and oxygen saturation

Pulmonary artery pressure and oxygen saturation

Cardiac output

Glucose and calcium

Fluid Resuscitation (Level II). Fluid losses and persistent hypovolemia secondary to diffuse capillary leak can continue for days. Ongoing fluid replacement should be directed at clinical end points, including perfusion, pulmonary capillary occlusion pressure, and cardiac output. Crystalloid is the fluid of choice in patients with hemoglobin >10 g/dL. Packed red blood cell transfusion can be given to children with hemoglobin <10 g/dL.

Hemodynamic Support (Level II). Hemodynamic support can be required for days in children with fluid-refractory shock. Children can present with low

cardiac output and high systemic vascular resistance, high cardiac output and low systemic vascular resistance, or low cardiac output and low systemic vascular resistance shock. Although children with persistent shock frequently have worsening cardiac failure, hemodynamic states may completely change over time. A pulmonary artery catheter should be placed when poor perfusion, including reduced urine output, acidosis, or hypotension, persists despite use of hemodynamic therapies guided by clinical examination, blood pressure analysis, echocardiographic analysis, and arterial and superior vena cava oxygen saturation analysis. Children can respond to a change in hemodynamic therapeutic regimen with resolution of shock. Therapies should be adjusted to maintain mixed venous oxygen saturation >70%, CI of >3.3 L/min/m^2, and a normal perfusion pressure for age (MAP-CVP), with the ultimate goal of restoration of normal perfusion. There is no benefit to increasing oxygen delivery beyond the point of oxygen consumption plateau (critical point of oxygen delivery).

Shock with Low CI (Level II). Epinephrine is usually the first-line drug for dopamine-resistant shock. If hemodynamics are dependent on epinephrine and the cortisol level is <18 mg/dL, hydrocortisone at stress or shock doses maybegin. If T_4 or T_3 level is low and sick euthyroid syndrome has been excluded, oral levothyroxine or, if necessary, intravenous liothyronine can be used to restore normal values for age.

Shock with Low CI, Normal Blood Pressure, and High Systemic Vascular Resistance (Level II). Nitroprusside or nitroglycerin are first-line vasodilators in patients with epinephrine-resistant shock and normal blood pressure. If cyanide or isothiocyanate toxicity develops from nitroprusside, or methemoglobin toxicity develops from nitroglycerin, or there is a continued low cardiac output state, then the clinician should substitute milrinone or amrinone. As noted above, the long half-life elimination of these drugs can lead to slowly reversible toxicities (hypotension or tachyarrhythmias), particularly if abnormal renal or liver function exists. Such toxicities can be reversed in part with norepinephrine infusion. Additional volume loading is necessary to prevent hypotension when loading doses are used.

Shock with High CI and Low Systemic Vascular Resistance (Level II). Norepinephrine is the drug of choice for age-dependent dopamine resistance. If hemodynamics are dependent on norepinephrine and the cortisol levels are <18 mg/dL, then hydrocortisone at stress or shock doses may be initiated. If the T_4 or T_3 level is low and sick euthyroid syndrome is excluded, then oral thyroxine or, if necessary, intravenous liothyronine can be given.

Refractory Shock (Level II). Children with catecholamine-refractory shock must be suspected to have unrecognized morbidities, including pericardial effusion, pneumothorax, hypoadrenalism, hypothyroidism, ongoing blood loss, intraabdominal catastrophe, necrotic tissue, and others. When these morbidities have been excluded, ECMO becomes an important alternative to consider. Currently, however, the expected survival is no greater than 50%. If the clinician suspects that outcome will be better with ECMO, flows >110 mL/kg may be required if vasodilation exists. Calcium concentration should be normalized in the red blood cell pump prime (usually requires 300 mg of $CaCl_2$ per unit of packed red blood cells).

Recommendations for newborn septic shock

Diagnosis

Septic shock should be suspected in any newborn with respiratory distress and reduced perfusion, particularly in the presence of a maternal history of chorioamnionitis or prolonged rupture of membranes. It is important to distinguish newborn septic shock from cardiogenic shock caused by closure of the patent ductus arteriosus in newborns with ductal dependent complex congenital heart disease. Any newborn with shock and hepatomegaly, cyanosis (a cardiac murmur), or differential upper and lower extremity blood pressures or pulses should be started on prostaglandin E_1 until complex congenital heart disease is ruled out by echocardiographic analyses. Newborn septic shock is typically accompanied by increased pulmonary artery pressures. Persistent pulmonary hypertension can cause right ventricle failure (Fig. 2).

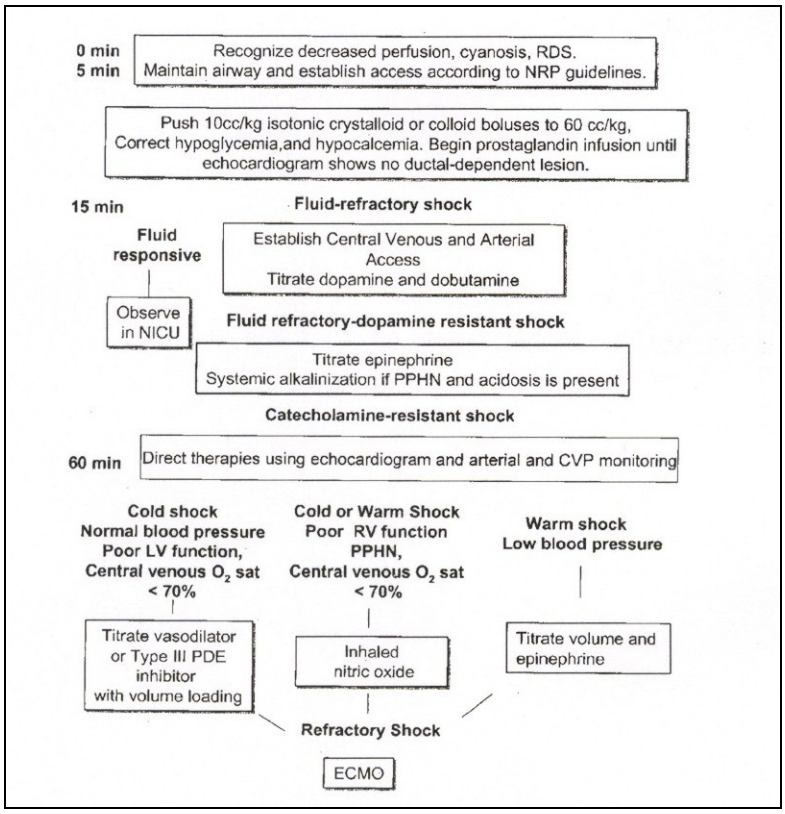


Figure 2 **Recommendations for stepwise management of hemodynamic support in term newborns with goals of normal perfusion and perfusion pressure (mean arterial pressure - central venous pressure) and preductal and postductal oxygen saturation difference of <5%. Proceed to next step if shock persists. RDS, respiratory distress syndrome; NRP, neonatal resuscitation program; NICU, neonatal intensive care unit; PPHN, pulmonary hypertension of the newborn; CVP, central venous pressure; LV, left ventricular; RV, right ventricular; PDE, phosphodiesterase; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation**

ABCs: First Hour of Resuscitation

Goals (Level III).

Maintain airway, oxygenation, and ventilation

Maintain circulation (defined as normal perfusion and blood pressure)

Maintain neonatal circulation

Maintain threshold heart rates

Therapeutic End Points (Level III).

Therapeutic end points include capillary refill of < 2 secs, normal pulses with no differential between peripheral and central pulses, warm extremities, urine output of >1 mL/kg/hr, normal mental status, normal blood pressure for age, difference in preductal and postductal oxygen saturation of <5%, and oxygen saturation of >95%.

Monitoring (Level III).

Temperature

Preductal and postductal pulse oximetry

Intra-arterial (umbilical or peripheral) blood pressure

Continuous electrocardiography

Blood pressure

Arterial pH

Urine output

Glucose and calcium

Airway and Breathing (Level III). Airway and breathing should be rigorously monitored and maintained. The decision to intubate and ventilate is made on clinical diagnosis of increased work of breathing or the moribund state. Volume loading is necessary during intubation and ventilation because of hypovolemia. Circulation (Level III). Vascular access should be rapidly attained according to NRP. Placement of an umbilical arterial and venous catheter is preferred. If these catheters cannot be placed, a peripheral arterial and peripherally positioned central catheter can be placed.

Fluid Resuscitation (Level II). Rapid fluid boluses of 10 mL/kg should be administered, observing for the development of rales, hepatomegaly, and increased work of breathing. Up to 60 mL/kg may be required in the first hour. Fluid should be pushed, with a goal of attaining normal perfusion and blood pressure.

Hemodynamic Support (Level II). Patients with severe shock uniformly require vasoactive support during fluid resuscitation. Although dopamine can be used as the first-line agent, its effect on pulmonary vascular resistance should be taken into account. Usually, a combination of dopamine at low dosage (<8 mg/ kg/min) and dobutamine (up to 30 µg/kg/ min) is used; if the patient is not responsive to therapy, then epinephrine should be infused to restore normal blood pressure and perfusion.

PPHN Therapy (Level II). Hyperoxygenate initially with 100% oxygen, and institute metabolic alkalinization (up to pH 7.50) with $NaHCO_3$ or tromethamine. Mild hyperventilation can also be instituted until 100% oxygen saturation and <5% difference in preductal and postductal saturations are obtained. Therapeutic narcosis with fentanyl and paralysis with neuromuscular blockers should be considered to reduce pulmonary blood pressures in ventilated patients without response to the PPHN therapy outlined above. Inhaled nitric oxide should be administered when available.

Stabilization: Beyond the First Hour

Goals (Level III).

Maintain threshold heart rate

Maintain normal perfusion and blood pressure

Maintain neonatal circulation

Central venous oxygen saturation >70%

Therapeutic End Points (Level III).

Capillary refill < 2 secs, normal pulses with no differential between peripheral and central pulses, warm extremities, urine output >1 mL/kg/hr, normal mental status, normal blood pressure for age >95% peripheral oxygen saturation <5% difference in preductal and postductal saturation Central venous oxygen saturation >70% Absence of right-to-left shunting, tricuspid regurgitation, or right ventricular failure on echocardiographic analysis.

Monitoring (Level III).

Pulse oximetry

Arterial pH

Continuous electrocardiography

Continuous intra-arterial blood pressure

Temperature

Glucose and calcium

Urine output

Central venous pressure and oxygen saturation

Fluid Resuscitation (Level II). Fluid losses and persistent hypovolemia secondary to diffuse capillary leak can continue for days. Ongoing fluid replacement should be directed at clinical end points, including perfusion and CVC. Crystalloid is the fluid of choice in patients with hemoglobin >12 g/dL. Packed red blood cell transfusion can be added in newborns with hemoglobin <12 g/dL.

Hemodynamic Support (Level II). The pulmonary vascular reactivity will tend to decrease after 5 days of life, although this should be evaluated carefully before stopping therapies directed at PPHN. In the patient with suprasystemic pulmonary hypertension, right ventricle failure may accompany shock. This can make inotrope and vasopressor therapies less effective at supporting cardiac output. Therapies directed at reducing pulmonary artery pressure are paramount. Inhaled nitric oxide can be given with greatest effects usually found at 20 ppm. In newborns with poor left ventricle function and normal blood pressure, the addition of nitrosovasodilators

or type III phosphodiesterase inhibitors can be effective but must be monitored for toxicities. It is important to volume load when using these systemic vasodilators.

ECMO Therapy for Refractory Shock (Level II). Newborns with refractory shock must be suspected to have unrecognized morbidities, including pericardial effusion, pneumothorax, ongoing blood loss, hypoadrenalism, hypothyroidism, inborn errors of metabolism, or cyanotic or obstructive heart disease. When these causes have been excluded, ECMO becomes an important therapy to consider. The expected ECMO survival rate for newborn septic shock is currently 80%. Most centers accept refractory shock or a PaO_2<40 mmHg after maximal therapy to be sufficient indication for ECMO support. ECMO flows of >110 mL/kg may be required when vasodilation exists. When administering venoarterial ECMO, persistent hypotension or shock should be treated with dopamine or epinephrine because vasodilation is the likely cause. The venoarterial system provides inotropic support. Inotrope requirements frequently lessen when venoarterial ECMO is used. Calcium concentration should be normalized in the red blood cell pump prime (usually requires 300 mg of $CaCl_2$ per unit of packed red blood cells).

American College of Critical Care Medicine-Graded Evidence

1. DuPont HL, Spink WW: Infections due to Gram-negative organisms. An analysis of 860 patients with bacteremia at University of Minnesota Medical Center, 1958-1966. *Medicine*. 1968; 48:307-32.

2. Stoll BJ, Holman RC, Shuchat A. Decline in sepsis-associated neonatal and infant deaths: 1979 through 1994. *Pediatrics*. 1998; 102: E18.

3. Angus DC, Linde Zwirble WT, Liddicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001; 29:1303-10.

4. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 1999; 27:695-7.

5. Lauterbach R, Pawlik D, Kowalczyk D, et al. The effect of the immunomodulatory agent, pentoxyfilline in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: Placebo-controlled, double-blinded trial. *Crit Care Med*. 1999; 27:807-14.

6. Sumarmo. The role of steroids in dengue shock syndrome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1987; 18:383-9.

7. Min MUT, Aye M, Shwe TN, et al. Hydrocortisone in the management of dengue shock syndrome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1975; 6:573-9.

8. Nhan NT, Phuong CXT, Kneen R, et al: Acute management of dengue shock syndrome. A randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis*. 2001; 32:204-12.

9. Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, et al. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: Heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med*. 1987; 15:923-9.

10. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med*. 1984; 100:483-90.

11. Pollack MM, Fields AI, Ruttimann UE, et al. Sequential cardiopulmonary variables of infants and children in septic shock. *Crit Care Med*. 1984; 12:554-9.

12. Pollack MM, Fields AI, Ruttimann UE. Distributions of cardiopulmonary variables in pediatric survivors and nonsurvivors of septic shock. *Crit Care Med*. 1985; 13: 454-9

13. Carcillo JA, Pollack MM, Ruttimann UE, et al. Sequential physiologic interactions in cardiogenic and septic shock. *Crit Care Med*. 1989; 17:12-6.

14. Monsalve F, Rucabado L, Salvador A, et al. Myocardial depression in septic shock caused by meningococcal infection. *Crit Care Med*. 1984; 12:1021-3.

15. Mercier JC, Beaufils F, Hartmann JF, et al. Hemodynamic patterns of meningococcal shock in children. *Crit Care Med*. 1988; 16:27-33.

16. Simma B, Fritz MG, Trawoger R, et al. Changes in left ventricular function in shocked newborns. *Intensive Care Med*. 1997; 23:982-6.

17. Walther FJ, Siassi B, Ramadan NA. Cardiac output in newborn infants with transient myocardial dysfunction. *J Pediatr*. 1985; 107:781-5.

18. Ferdman B, Jureidini SB, Mink RB. Severe left ventricular dysfunction and arrhythmias as complication of gram positive sepsis: Rapid recovery in children. *Pediatr Cardiol*. 1998; 19:482-6.

19. (Feltes TF, Pignatelli R, Kleinert S, et al. Quantitated left ventricular systolic mechanics in children with septic shock utilizing noninvasive wall stress analysis. *Crit Care Med*. 1994; 22:1647-59.

20. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, et al. Hemodynamic support in fluid refractory pediatric septic shock. *Pediatrics*. 1998; 102: e19.

21. Hoban LD, Paschal JA, Eckstein J, et al. Awake porcine model of intraperitoneal sepsis and altered oxygen utilization. *Circ Shock*. 1991; 34:252-62.

22. (Green EM, Adams HR. New perspectives in circulatory shock: Pathophysiologic mediators of the mammalian response to endotoxemia and sepsis. *J Am Vet Med Assoc*. 1992; 200:1834-41.

23. McDonough KH, Brumfield BA, Lang CH. In vitro myocardial performance after lethal and nonlethal doses of endotoxin. *Am J Physiol*. 1986; 250:H240-6.

24. Natanson C, Fink MP, Ballantyne HK, et al. Gram-negative bacteremia produces both severe systolic and diastolic cardiac dysfunction in a canine model that simulates human septic shock. *J Clin Invest*. 1986; 78:259-70.

25. Dobkin ED, Lobe TE, Bhatia J, et al. The study of fecal E coli peritonitis-induced septic shock in a neonatal pig model. *Circ Shock*. 1985; 16:325-336.

26. Sosa G, Milstein JM, Bennett SH. E coli endotoxin depresses left ventricular contractility in neonatal lambs. *Pediatr Res*. 1994; 35:62-7.

27. Peevy KJ, Chartrand SA, Wiseman HJ, et al. Myocardial dysfunction in group B streptococcal shock. *Pediatr Res*. 1994; 19: 511-3.

28. Meadow WL, Meus PJ. Unsuspected mesenteric hypoperfusion despite apparent hemodynamic recovery in the early phase of septic shock in piglets. *Circ Shock*. 1985; 15:123-9.

29. Meadow WL, Meus PJ. Early and late hemodynamic consequences of group B beta streptococcal sepsis in piglets: Effects on systemic, pulmonary, and mesenteric circulations. *Circ Shock*. 1986; 19:347-56.

30. Gill AB, Weindling AM. Echocardiographic assessment of cardiac function in shocked very low birthweight infants. *Arch Dis Child*. 1993; 68(1 Spec No):17-21.

31. Schonberger W, Grimm W, Gemp W, et al. Transient hypothyroidism associated with prematurity, sepsis, and respiratory distress. *Eur J Pediatr*. 1979; 132:85-92.

32. (c) Roberton NR, Smith MA. Early neonatal hypocalcemia. *Arch Dis Child*. 1975; 50: 604-9.

33. Osiovitch H, Phillipos E, Lemke RP. A short course of hydrocortisone in hypotensive neonates <1250 grams in the first 24 hours of life: A randomized, double-blind controlled trial. *Pediatr Res*. 2000; 47:422A.

34. Zimmerman JJL. Appraising the potential of pentoxyfilline in septic premies. *Crit Care Med*. 199; 27:695-7.

35. Han Y, Carcillo JA, Dragotta M, et al. Early reversal of shock is associated with improved outcome during interfacility transport of pediatric septic shock. *Pediatr Res*. 2000; 47:108A.

36. Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelman G, et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock. *Intensive Care Med*. 1993; 19: 151-4.

37. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med*. 2000; 28:2729-32.

38. Greenhalgh DG, Warden GD. The importance of intrabdomial pressure measurements in burned childrem. *J Trauma*. 1994; 36:685-90.

39. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 346:1368-77.

40. Kanter RK, Zimmerman JJ, Strauss RH, et al. Pediatric emergency intravenous access: Evaluation of a protocol. *Am J Dis Child*. 1986; 140:132-4.

41. Idris AH, Melker RS. High flow sheaths for pediatric fluid resuscitation: A comparison of flow rates with standard pediatric catheters. *Pediatr Emerg Care*. 1992; 8:119-22.

42. Carcillo JA, Davis AI, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA*. 1991; 266:1242-5.

43. Carrol CG, Snyder JV. Hyperdynamic severe intravascular sepsis depends on fluid administration in cynomolgous monkey. *Am J Physiol*. 1982; 243:R131–41.

44. Lee PK, Deringer JR, Kreiswirth BN, et al. Fluid replacement protection of rabbits challenged subcutaneous with toxic shock syndrome toxins. *Infect Immun*. 1991; 59: 879-84.

45. Ottoson J, Dawidson I, Brandberg A, et al. Cardiac output and organ blood flow in experimental septic shock and treatment with antibiotics, corticosteroids, and fluid infusion. *Circ Shock*. 1991; 35:14-24.

46. Hoban LD, Paschall JA, Eckstein J, et al. Awake porcine model of intraperitoneal sepsis and altered oxygen utilization. *Circ Shock*. 1991; 34:252-62.

47. Wilson MA, Choe MC, Spain DA. Fluid resuscitation attenuates early cytokine mRNA expression after peritonitis. *J Trauma*. 1996; 41:622-7.

48. Boldt J, Muller M, Heesen M: Influence of different volume therapies and pentoxifylline infusion on circulating adhesion molecules in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1998; 24:385-91.

49. Zadrobilek E, Hackl W, Sporn P, et al. Effect of large volume replacement with balanced electrolyte solutions on extravascular lung water in surgical patients with sepsis syndrome. *Intensive Care Med*. 1989; 15:505-10.

50. Powell KR, Sugarman LI, Eskenazi AE, et al. Normalization of plasma arginine vasopressin concentrations when children with meningitis are given maintenance plus replacement fluid therapy. *J Pediatr*. 1990; 117:515-22.

51. Pladys P, Wodey E, Betremieux P. Effects of volume expansion on cardiac output in the preterm infant. *Acta Paediatr*. 1997; 86: 1241-5.

52. Lambert HJ, Baylis PH, Coulthard MG. Central-peripheral temperature difference, blood pressure, and arginine vasopressin in preterm neonates undergoing volume expansion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;78:F43-5.

53. Bressack MA, Morton NS, Hortop J. Group B streptococcal sepsis on the piglet: Effects of fluid therapy on venous return, organ edema, and organ blood flow. *Circ Res*. 1987; 61:659-669.

54. Pollard AJ, Britto J, Nadel S, et al. Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child*. 1999; 80:290-6.

55. Human albumin administration in critically ill patients. Systematic review of randomized controlled trials. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. *BMJ*. 1998; 317:235-40.

56. Boldt J, Heesen M, Welters I. Does the type of volume therapy influence endothelial-related coagulation in the critically ill? *Br J Anaesth*. 1995; 75:740-6.

57. Lucking SE, Williams TM, Chaten FC. Dependence of oxygen consumption on oxygen delivery in children with hyperdynamic septic shock and low oxygen extraction. *Crit Care Med*. 1990; 18:1316-9.

58. Mink RB, Pollack MM. Effect of blood transfusion on oxygen consumption in pediatric septic shock. *Crit Care Med*. 1990; 18:1087-91.

59. Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference. Consensus statement. Crit *Care Med*. 1997; 25:910-25.

60. Krafte-Jacobs B, Carver J, Wilkinson JD. Comparison of gastric intramucosal pH and standard perfusional measurements in pediatric septic shock. *Chest*. 1995; 108: 220-5.

61. Reynolds EM, Ryan DP, Sheridan RL, et al. Left ventricular failure complicating severe pediatric burn injury. *J Pediatr Surg*. 1995; 30:264-9.

62. Barton P, Garcia J, Kouatli A, et al. Hemodynamic effects of i.v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock: A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest*. 1996; 109:1302-12.

63. Lindsay CA, Barton P, Lawless S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. *J Pediatr*. 1998; 132: 329-34.

64. Irazusta JE, Pretzlaff RK, Rowin ME. Amrinone in pediatric refractory shock: An open label pharmacodynamic study. *Pediatr Crit Care Med*. 2001; 2:24-8.

65. Zaritsky A. *Curr Concepts Pediatr Emerg Crit Care*. 1998; November.

66. Morrow WR, Murphy DJ Jr, Fisher DJ, et al. Continuous wave Doppler cardiac output: Use in pediatric patients receiving inotropic support. *Pediatr Cardiol*. 1988; 9:131-6.

67. Calvo C, Ruza F, Lopez-Herce J, et al. Usefulness of gastric intramucosal pH for monitoring hemodynamic complications in critically ill children. *Intensive Care Med*. 1997; 23:1268-74.

68. Duke T, Butt W, South M. Predictors of mortality and multiple organ failure in children with sepsis. *Intensive Care Med*. 1997; 23:684-92.

69. Hatherill M, Tibby SM, Evans R, et al. Gastric tonometry in septic shock. *Arch Dis Child*. 1998; 78:155-8.

70. Casado-Flores J, Mora E, Perez-Corral, et al. Prognostic value of gastric intramucosal pH in critically ill children. *Crit Care Med*. 1998; 26:1123-7.

71. Gueugniaud PY, Muchada R, Moussa M, et al. Continuous esophageal aortic blood flow echo-Doppler measurement during general anesthesia in infants. *Can J Anaesth*. 1997; 44:745-50.

72. Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, et al. Clinical validation of cardiac output measurement using femoral artery thermodilution with direct Fick in ventilated children and adults. *Intensive Care Med*. 1997 23: 987-91.

73. McLuckie A, Murdoch IA, Marsh MJ, et al. Comparison of pulmonary artery and thermodilution cardiac indices in pediatric intensive care patients. *Acta Paediatr*. 1996; 85:336-8.

74. Padbury JF, Agata Y, Baylen BG, et al. Pharmacokinetics of dopamine in critically ill newborn infants. *J Pediatr*. 1990; 117: 472-6.

75. Bhatt-Mehta V, Nahata MC, McClead RE, et al. Dopamine pharmacokinetics in critically ill newborn infants. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991; 40:593-7.

76. Allen E, Pettigrew A, Frank D, et al. Alterations in dopamine clearance and catechol-O-methyltransferase activity by dopamine infusions in children. *Crit Care Med*. 1997; 25:181-9.

77. Outwater KM, Treves ST, Lang P. Renal and hemodynamic effects of dopamine in infants following cardiac surgery. *J Clin Anesth*. 1990; 2:253-7.

78. Lobe TE, Paone R, Dent SR. Benefits of high-dose dopamine in experimental neonatal septic shock. *J Surg Res*. 1987:42: 665-74.

79. Seri I, Tulassay T, Kiszel J, et al. Cardiovascular response to dopamine in hypotensive preterm neonates with severe hyaline membrane disease. *Eur J Pediatr*. 1984; 142: 3-9.

80. Padbury JF, Agata Y, Baylen BG, et al. Dopamine pharmacokinetics in critically ill newborn infants. *J Pediatr*. 1987; 110: 293-8.

81. Hentschel R, Hensel, Brune T, et al. Impact on blood pressure and intestinal perfusion of dobutamine or dopamine in hypotensive preterm infants. *Biol Neonate*. 1995; 68:318-24.

82. Klarr JM, Faix RG, Pryce CJ. Randomized, blind trial of dopamine versus dobutamine for treatment of hypotension in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1994; 125:117-22.

83. Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, et al. Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med.* 1988; 16:663-6.

84. Desjars P, Pinaud M, Potel G, et al. A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med*. 1987; 15:134-7.

85. Gregory JS, Binfiglio NF, Dasta JF, et al. Experience with phenylephrine as a component of the pharmacologic support of septic shock. *Crit Care Med*. 1991; 19:1395-400.

86. Yunge M, Petros A. Angiotensin for septic shock unresponsive to noradrenaline. *Arch Dis Child*. 2000; 82:388-9.

87. Rosenzweig EB, Starc TJ, Chen JM, et al. Intravenous arginine-vasopressin in children with vasodilatory shock after cardiac surgery. *Circulation*. 1999; 100(19 Suppl): 11182-6.

88. Doughty L, Carcillo JA, Kaplan S, et al. Plasma nitrite and nitrate concentrations and multiple organ failure in pediatric sepsis. *Crit Care Med*. 1998; 26:157-67.

89. Krafte-Jacobs N, Brilli R, Szabo C, et al. Circulating methemoglobin and nitrite/nitrate concentrations as indicators of nitric oxide overproduction in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med*. 1997; 25:1588-93.

90. Spack L, Havens PL, Griffith OW, et al. Measurements of total plasma nitrite and nitrate in pediatric patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med*. 1997; 25:10718.

91. Duke T, South M, Stewart A. Activation of the L-arginine nitric oxide pathway in severe sepsis. *Arch Dis Child*. 1997; 76: 203-9.

92. Uzuner N, Islekel H, Ozkan H, et al. Urinary nitrite excretion in low birthweight neonates with systemic inflammatory response syndrome. *Biol Neonate*. 1997; 71: 362-6.

93. Doughty LA, Kaplan SS, Carcillo JA. Inflammatory cytokine and nitric oxide responses in pediatric sepsis and organ failure. *Crit Care Med*. 1996; 24:1137-43.

94. Wong HR, Carcillo JA, Burckart G, et al. Nitric oxide production in critically ill patients. *Arch Dis Child*. 1995; 74:482-9.

95. Preiser JC, Reper P, Vlasseler D, et al. Nitric oxide in patient after burn injury. *J Trauma*. 1996; 40:368-71.

96. Wong HR, Carcillo JA, Burckart G, et al. Increased serum nitrite and nitrate concentrations in children with sepsis syndrome. *Crit Care Med*. 1995; 23:835-42.

97. Grover R, Lopez A, Lorente J, et al. Multi-center, randomized, double blind, placebo-controlled, double bind study of nitric oxide inhibitor 546C88: Effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 1999; 27:A33.

98. Driscoll W, Thutin S, Carrion V, et al. Effect of methylene blue on refractory neonatal hypotension. *J Pediatr*. 1996; 129: 904-8.

99. Kim KK, Frankel LR. The need for inotropic support in a subgroup of infants with severe life threatening respiratory syncytial viral infection. *J Invest Med*. 1997; 45: 469-73.

100. Jardin F, Eveleigh MC, Gurdjian F, et al. Venous admixture in human septic shock: Comparative effects on blood volume expansion, dopamine infusion and isoproterenol infusion on mismatch of ventilation and pulmonary blood flow in peritonitis. *Circulation*. 1979; 60:155-9.

101. Harada K, Tamura M, Ito T, et al. Effects of low-dose dobutamine on left ventricular diastolic filling in children. *Pediatr Cardiol*. 1996; 17:220-5.

102. Stopfkuchen H, Schranz D, Huth R, et al. Effects of dobutamine on left ventricular performance in newborns as determined by systolic time intervals. *Eur J Pediatr*. 1987; 146:135-9.

103. Stopfkuchen H, Queisser-Luft A, Vogel K. Cardiovascular responses to dobutamine determined by systolic time intervals in preterm infants. *Crit Care Med*. 1990; 18: 722-4.

104. Habib DM, Padbury JF, Anas NG, et al. Dobutamine pharmacokinetics and pharmacodynamics in pediatric intensive care patients. *Crit Care Med*. 1992; 20:601-8.

105. Berg RA, Donnerstein RL, Padbury JF. Dobutamine infusions in stable, critically ill children: Pharmacokinetics and hemodynamic actions. *Crit Care Med*. 1993; 21: 678-86.

106. Martinez AM, Padbury JF, Thio S.: Dobutamine pharmacokinetics and pharmacodynamics and cardiovascular responses in critically ill neonates. *Pediatrics*. 1992; 89: 47-51.

107. Perkin RM, Levin DL, Webb R, et al. Dobutamine: A hemodynamic evaluation in children with shock. *J Pediatr*. 1982; 100: 977-83.

108. Goto M, Griffin A. Adjuvant effects of beta-adrenergic drugs on indomethacin treatment of newborn canine endotoxic shock. *J Pediatr Surg*. 1991; 26:1156-60.

109. Lopez SL, Leighton JO, Walther FJ. Supranormal cardiac output in the dopamineand dobutamine-dependent preterm infant. *Pediatr Cardiol*. 1997; 18:292-6.

110. Bollaert PE, Bauer P, Audibert G, et al. Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamineresistant septic shock. *Chest*. 1990; 98: 949-53.

111. Meier-Hellman A, Reinhart K, Bredle DC, et al. Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med*. 1997; 25:399-404.

112. Bailey JM, Miller BE, Kanter KR, et al. A comparison of the hemodynamic effects of amrinone and sodium nitroprusside in infants after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1997; 84:294-8.

113. Laitinen P, Happonen JM, Sairanae H, et al. Amrinone vs dopamine-nitroglycerin after reconstructive surgery for complete atrioventricular septal defect. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997; 11:870-4.

114. Sorenson GK, Ramamoorthy C, Lynn AM, et al. Hemodynamic effects of amrinone in children after Fontan surgery. *Anesth Analg*. 1996; 82:241-6.

115. Chang AC, Atz AM, Wernovsky G, et al. Milrinone: Systemic and pulmonary hemodynamics effects in neonates after cardiac surgery. *Crit Care Med*. 1995; 23:1907-14.

116. Keeley SR, Bohn DJ. The use of inotropicand afterload-reducing agents in neonates. *Clin Perinatol*. 1988; 15:467-89.

117. Butt W, Bohn D, Whyte H. Clinical experience with systemic vasodilator therapy in the newborn infant. *Aust Pediatr J*. 1986; 22:117-20.

118. Benitz WE, Rhine WD, Van Meurs KP, et al. Nitrosovasodilator therapy for severe respiratory distress syndrome. *J Perinatol*. 1996; 16:443-8.

119. Wong AF, McCulloch LM, Sola A. Treatment of peripheral tissue ischemia with topical nitroglycerin ointment in neonates. *J Pediatr*. 1992; 121:980-3.

120. Heyderman RS, Klein NJ, Shennan GI, et al. Deficiency of prostacyclin production in meningococcal shock. *Arch Dis Child*. 1991; 66:1296-9.

121. Lauterbach R, Zembala M. Pentoxifylline reduces plasma tumor necrosis factor-alpha concentration in premature infants with sepsis. *Eur J Pediatr*. 1996; 155:404-9.

122. Kawczynski P, Piotrowski A. Circulatory and diuretic effects of dopexamine infusion in low-birth-weight infants with respiratory failure. *Intensive Care Med*. 1996; 22:65-70.

123. Habre W, Beghetti M, Roduit C, et al. Hemodynamic and renal effects of dopexamine after cardiac surgery in children. *Anaesth Intensive Care*. 1996; 24:435-9.

124. Drop LJ, Laver MB, Roberton NR, et al. Low plasma ionized calcium and response to calcium therapy in critically ill man. *Anesthesiol*. 1975; 43:300-6.

125. Cardenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA, et al. Hypocalcemia in critically ill children. *J Pediatr*. 1989; 114:946-51.

126. Hatherill M, Tibby SM, Hilliard T, et al. Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child*. 1999; 80:51-5.

127. Ryan CA. Fatal childhood pneumococcal Waterhouse-Friderichsen syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1993; 12:250-1.

128. Kohane DS. Endocrine, mineral, and metabolic disease in pediatric intensive care. In Rogers MC (ed). *Textbook of Pediatric Intensive Care*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996.

129. Matot I, Sprung CL. Corticosteroids in septic shock: Resurrection of the last rites? *Crit Care Med*. 1998; 26:627-9.

130. Briegel J, Forst H, Kellermann W, et al. Haemodynamic improvement in refractory septic shock with cortisol replacement therapy. *Intensive Care Med*. 1992; 18:318.

131. Moran JL, Chapman MJ, O'Fathartaigh MS, et al. Hypocortisolaemia and adreno-cortical responsiveness at onset of septic shock. *Intensive Care Med*. 1994; 20: 489-95.

132. Todd JK, Ressman M, Caston SA, et al. Corticosteroid therapy for patients with toxic shock syndrome. *JAMA*. 1984; 252: 3399-402.

133. Sonnenschein H, Joos HA. Hydrocortisone treatment of endotoxin shock: Another paradox in pediatrics. *Clin Pediatr*. 1970; 9:251-2.

134. McEvoy GK (Ed). The American Hospital Formulary. Bethesda, American Society of Health-System Pharmacists, 1998.

135. Bettendorf M, Schmitt KG, Grulich Henn J, et al. Tri-iodothyronine treatment in children after cardiac surgery a doubleblind, randomized, placebo-controlled study. *Lancet*. 2000; 356:529-34.

136. Joosten KF, deKleign ED, Westerndorp J, et al. Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: Striking differences between survivors and nonsurvivors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:3746-53.

137. Riordan FA. Admission cortisol and adrenocorticotropin hormone levels in children with meningococcal disease. Evidence of adrenal insufficiency? *Crit Care Med*. 1999; 27:2257-61.

138. Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: Incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med*. 1995; 98:266-71.

139. Migeon CJ, Kenny FM, Hung W, et al. Study of adrenal function in children with meningitis. *Pediatrics*. 1967; 40:163-81.

140. Sonnenschein H, Joos HA. Use and dosage of hydrocortisone in endotoxic shock. *Pediatrics*. 1970; 45:720.

141. Hodes HL. Care of the critically ill child: Endotoxic shock. *Pediatrics*. 1969; 44: 248-60.

142. Roberts JD Jr, Rinnai JR, Main FC III, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn: The Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med*. 1997; 336:605-10.

143. Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med*. 1997; 336:597-604.

144. Wung JT, James LS, Kilchevsky E. Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation, without hyperventilation. *Pediatrics*. 1985; 76:488-94.

145. Drummond WH, Gregory GA, Heyman MA, et al. The independent effects of hyperventilation, tolazoline, and dopamine on infants with persistent pulmonary hypertension need to be taken into consideration when using these drugs. *J Pediatr*. 1981; 98:603-11.

146. Drummond WH. Use of cardiotonic therapy in the management of infants with PPHN. *Clin Perinatol*. 1984; 11:715-28.

147. Gouyon JB, Francoise M. Vasodilators in persistent pulmonary hypertension of the newborn: A need for optimal appraisal of efficacy. *Dev Pharmacol Ther*. 1992; 19: 62-8.

148. Meadow WL, Meus PJ. Hemodynamic consequences of tolazoline in neonatal group B streptococcal bacteremia: An animal model. *Pediatr Res*. 1984; 18:960-5.

149. Sandor GG, Macnab AJ, Akesode FA, et al. Clinical and echocardiographic evidence suggesting afterload reduction as a mechanism of action of tolazoline in neonatal hypoxemia. *Pediatr Cardiol*. 1984; 5:93-9.

150. Benitz WE, Malachowski N, Cohen RS, et al. Use of sodium nitroprusside in neonates: Efficacy and safety. *J Pediatr*. 1985; 106:102-10.

151. Bartlett RH, Roloff DW, Custer JR, et al. Extracorporeal life support: The University of Michigan experience. *JAMA*. 2000; 283: 904-8.

152. Meyer DM, Jessen ME. Results of extracorporeal membrane oxygenation in neonates with sepsis: The Extracorporeal Life Support Organization experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995; 109:419-25.

153. Bernbaum J, Schwartz IP, Gerdes M, et al. Survivors of extracorporeal oxygenation at 1 year of age: The relationship of primary diagnosis with health and neurodevelopmental sequalae. *Pediatrics*. 1995; 96(5 Pt 1):907-13.

154. The collaborative UK ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) trial. Follow-up to 1 year of age. *Paediatrics*. 1998; 101:E1

155. Meyer DM, Jessen ME. Results of extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis: The Extracorporeal Life Support Organization. *Ann Thorac Surg*. 1997; 63:756-61.

156. Goldman AP, Kerr SJ, Butt W. Extracorporeal support for intractable cardiorespiratory failure due to meningococcal disease. *Lancet*. 1997; 349:466-9.

157. Beca J, Butt W. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children. *Pediatrics*. 1994; 93: 726-9.

158. Dalton HJ, Siewers RD, Fuhrman BP, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for cardiac rescue in children with severe myocardial dysfunction. *Crit Care Med*. 1997; 21:1020-8.

159. Hallin GW, Simpsom SQ, Crowell RE. Cardiopulmonary manifestations of hantavirus pulmonary syndrome. *Crit Care Med*. 1996; 24:252-8.

160. Crowley MR, Katz RW, Kessler R, et al. Successful treatment of adults with hantavirus pulmonary syndrome with ECMO. *Crit Care Med*. 1998; 26:409-14.

161. Krovetz JL, Goldbloom S. Hemodynamics in normal children. *Johns Hopkins Med J*. 1971; 130:187-95.

162. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children. 1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics* 1987; 79:1-25.

Publicado em: Crit Care Med. 2002; 30(6):1365-78.

e

J Pediat. 2002; 78(6):449-67

Dopamina e o Rim na Sepse: uma revisão sistemática

Dopamine and kidney in sepsis: A Sistematic review

Denise Varella Katz; Eduardo Juan Troster; Flavio Adolfo Costa Vaz

Resumo

A Insuficiência renal aguda (IRA) tem uma alta morbi-mortalidade em pacientes de terapia intensiva. A sepse grave e choque séptico são fatores de risco importantes para o desenvolvimento de IRA. A dopamina em dose baixa (0,5 a 3 µg/kg/min) vem sendo empregada durante várias décadas como opção terapêutica para a proteção da função renal nestes pacientes, ainda que na ausência de estudos bem controlados. **Objetivo**. Verificar evidências na literatura que justifiquem o uso rotineiro da dopamina em dose baixa nos pacientes com sepse grave e choque séptico. **Métodos**. Busca sistemática da literatura, abrangendo bancos de dados eletrônicos (MEDLINE, EMBASE, LILACS) e a busca manual de artigos. **Resultados**. Dos cinco estudos clínicos randomizados encontrados, nenhum se enquadrou nos critérios de inclusão, pois não avaliavam a função renal. Dentre os estudos do tipo séries de casos, apenas oito foram passíveis de avaliação qualitativa. Foram descritos alguns efeitos adversos associados à dopamina, tais como aumento do shunt pulmonar, taquiarritmias, aumento na pressão de artéria pulmonar, que não foram estatisticamente significantes. A mortalidade também não se alterou com o uso da dopamina. **Conclusão**. Não existem evidências suficientes na literatura que suportem o uso rotineiro da dopamina em dose baixa como opção terapêutica para proteção da função renal na sepse grave e choque séptico.

Introdução

A Insuficiência renal aguda (IRA) é uma sindrome clínica caracterizada por queda rápida na filtração glomerular, alteração na distribuição extravascular de fluidos, distúrbios na homeostase de eletrólitos e equilíbrio ácido-base, e na retenção de nitrogênio proveniente do catabolismo protêico[1].

Em sua grande maioria, a IRA intrínseca é induzida por isquemia e/ou nefrotoxinas, e classicamente está associada com necrose das células epiteliais do túbulo renal (NTA)[1;2;3].

Nos pacientes internados em terapia intensiva, a grande maioria das agressões renais têm como fisiopatogenia a lesão direta ou a lesão isquêmica. Assim, a disfunção renal nestes pacientes abrange os mecanismos pré-renal e renal.

A IRA ocorre em aproximadamente 5% das admissões hospitalares e em até 30% das admissões em terapia intensiva. A oligúria ocorre em 50% dos casos. Apesar de reversível em grande parte dos casos, a IRA está associada com altas taxas de morbi-mortalidade, geralmente relacionando-se a graves doenças de base e sérias complicações[2;4;5].

A necrose tubular aguda (NTA) difere da insuficiência renal pré-renal porque está associada à lesão do parênquima renal, não se resolvendo imediatamente após a restauração da perfusão. A NTA é o resultado de hipoperfusão mais intensa e prolongada, e geralmente está associada a outras afecções como sepse e nefrotoxinas, além de pacientes submetidos a grandes cirurgias, trauma, e grandes queimados. A sepse induz à hipoperfusão renal devido à ocorrência de vasodilatação sistêmica e vasoconstricção renal. Ainda, a endotoxina sensibiliza o tecido renal aos efeitos deletérios da isquemia[1].

O diagnóstico da Insuficiência Renal Aguda baseia-se principalmente na história sugestiva de lesão renal e em dados laboratoriais, podendo ou não haver sinais clínicos de insuficiência renal[1;2].

Clinicamente, a IRA pode se manifestar pela presença de edema, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, alterações decorrentes da uremia, tais como confusão mental, coma, sangramentos etc. Está acompanhada de oligúria em aproximadamente 50% dos casos: diurese menor que 400 mL/dia ou menor que 0,5 mL/kg/hora em adolescentes e adultos, e menor que 1 mL/kg/hora em lactentes e crianças[1]. Do ponto de vista laboratorial, o diagnóstico de IRA baseia-se na análise seriada de uréia e creatinina séricas, porém esses índices têm baixa sensibilidade para a medida da função glomerular.

A incidência de sepse em crianças apresenta um padrão bimodal, com o primeiro pico no período neonatal, e o segundo por volta de dois anos. Dentre todas as admissões em UTI pediátrica, a incidência de sepse chega a 24%, com mortalidade de 10% a 50%.

De acordo com Bone et al.[59], foram propostas as definições para sepse, sepse grave e choque séptico; adaptadas por Hayden (1994)[6] para a faixa etária pediátrica (Tabela 1).

Tabela 1 - Terminologia para Sepse (ACCP/SCCM) - adaptada para crianças por Hayden[6]

Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) Resposta sistêmica a uma variedade de agravos (infecções, trauma, queimaduras), manifestada clinicamente por um ou mais dos seguintes sinais: - Temperatura >38°C ou <36°C - FC > duas vezes o desvio padrão acima do normal para idade - FR > duas vezes o desvio padrão acima do normal para idade - Leucometria >12.000 células/mm3; <4.000 cálulas/mm3; ou > 10% bastonetes
Sepse (SIRS + infecção) Resposta sistêmica à infecção
Sepse Grave Sepse associada à disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão. Hipoperfusão pode incluir, mas não se limitar a acidose lática, oligúria, ou alteração aguda no nível de consciência.
Choque Séptico Sepse associada a hipotensão apesar de ressuscitação fluídica adequada, com a presença de anormalidades da perfusão que incluem, mas não precisam se restringir, a acidose lática, oligúria, alteração aguda no nível de consciência. Pacientes recebendo drogas inotrópicas podem não estar hipotensos no momento da medida das anormalidades de perfusão.

Sepse é a resposta sistêmica à infecção, que inclui duas ou mais das seguintes manifestações, na presença de infecção:

a) temperatura corpórea >38°C ou < 36°C

b) freqüência cardíaca >90 batimentos/min

c) taquipnéia (FR>20/min) ou hiperventilação (pCO_2 <32 torr)

d) contagem de leucócitos >12.000/mm^3 ou <4.000 mm^3, ou presença de mais de 10% de bastonetes.

Sepse Grave é definida como a sepse associada à disfunção orgânica, alteração relacionada à hipoperfusão, ou hipotensão. Alterações relacionadas à hipoperfusão incluem acidose lática, oligúria ou alteração aguda do nível de consciência.

Choque Séptico é a sequência da Sepse grave, sendo definido como hipotensão induzida pela sepse, que é persistente apesar de ressuscitação fluídica adequada, e se acompanha de anormalidades relacionadas à hipoperfusão ou disfunção orgânica (acidose lática, oligúria, alteração do nível de consciência).

Pacientes recebendo drogas inotrópicas podem não estar hipotensos no momento da medida das anormalidades de perfusão.

Em terapia Intensiva, vários esquemas são propostos com o objetivo de evitar ou minimizar a lesão renal com a instalação de IRA, dentre eles podendo-se citar o emprego de diuréticos, de bloqueadores de canais de cálcio e da dopamina. A administração de manitol antes da agressão isquêmica tem demonstrado algum grau de proteção renal apenas em modelos experimentais. Os estudos clínicos do manitol na IRA são em sua maioria não-controlados. O manitol pode reverter a oligúria em alguns pacientes se administrado numa fase precoce da IRA, porém sem melhorar a função renal[8]. Os bloqueadores de canais de cálcio têm se mostrado eficazes em vários estudos experimentais de modelos isquêmicos e vasoconstrictores de IRA; porém, ensaios clínicos não apresentam tais resultados, havendo inclusive a possibilidade de ocorrerem efeitos hemodinâmicos negativos nestes pacientes[9].

A Dopamina teria espaço em pacientes oligúricos pelo seu efeito de ativar os receptores adrenérgicos renais aumentando o FPR, a TFG e a excreção de sódio, quando administrada em baixas doses (0,5 a 2 µg/kg/min). Vários estudos confirmam o efeito da dopamina de induzir a diurese, mas não esclarecem a dúvida quanto à sua capacidade de prevenir a IRA na sepse grave e choque séptico. Assim como com os diuréticos, o aumento do débito urinário pode ou não contribuir para uma maior sobrevida[9;10].

A Dopamina foi inicialmente descrita para a utilização clínica na década de 60, e vem sendo empregada desde então nos pacientes hemodinamicamente instáveis, em todas as faixas etárias, com o objetivo de proteger a função renal quando administrada em doses dopaminérgicas.

Pouco se conseguiu comprovar no que diz respeito ao efeito da dopamina em baixas doses sobre a circulação esplâncnica. Em estudos com animais e com voluntários humanos saudáveis, a infusão de dopamina levou a um aumento do clearance de inulina, do fluxo plasmático renal, e da excreção de sódio 53. Mousdale et al.54 demonstrou em humanos saudáveis que a dopamina nas doses de 2,5; 5,0 e 10,0 µg/kg/min induziu a um aumento significantemente maior no fluxo plasmático renal quando comparada à dobutamina em doses similares e à dopexamina nas doses de 1,0; 2,0 e 4,0 µg/kg/min. Leier et al.55 demonstrou em pacientes com ICC que a infusão de dopamina 3 µg/kg/min aumentou significantemente o fluxo sanguíneo renal e não alterou o fluxo sanguíneo esplâncnico.

Objetivos

Verificar o potencial efeito protetor renal da dopamina em dose dopaminérgica, em pacientes com sepse grave e choque séptico

Avaliar o desfecho clínico com relação a:

a) diferenças na mortalidade entre os grupos estudados (com e sem dopamina)
b) ocorrência de efeitos adversos relacionados ao uso da dopamina

Metodologia

Técnica empregada

Revisão sistemática da literatura, que consiste na aplicação de estratégias científicas que limitem vieses para a reunião sistemática, apreciação crítica e síntese de todos os estudos relevantes no período estudado. Quando possível, realizou-se a metanálise, ou seja, a revisão sistemática quantitativa que emprega métodos estatísticos para combinar e sumariar os resultados de vários estudos.

Critérios de seleção

Tipos dos estudos selecionados

Para a revisão sistemática qualitativa:

- Ensaios clínicos controlados e randomizados
- Estudos de coorte.
- Estudos do tipo caso-controle
- Descrição de séries de casos

Para a metanálise, incluímos apenas os ensaios clínicos controlados e randomizados.

Seleção dos pacientes

Foram incluídos:

- lactentes, crianças e adolescentes, na faixa etária de 1 mês a 17 anos, internados em terapia intensiva (UTI) com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico, e que se apresentassem no início do estudo com a função renal normal.
- adultos internados em UTI, com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico, e que se apresentavam no início do estudo com a função renal normal.

Intervenção

Utilização de dopamina em dose dopaminérgica (0,5 a 3 µg/kg/min) comparada a controles submetidos a tratamento sem a dopamina.

Desfechos avaliados

- variação do débito urinário (considerando-se oligúria menos que 1 ml/kg/hora de diurese)
- variação do nível sérico de creatinina
- variação no clearance de creatinina
- complicações relacionadas ao uso da dopamina
- morte durante o estudo

Estratégia de busca para a identificação dos estudos

A revisão bibliográfica foi realizada de forma manual e informatizada, sendo consultados os seguintes bancos de dados: MEDLINE (período de 1966 a 1998), LILACS (período de 1980 a 1998) e EMBASE (período de 1980 a 1998), e usadas as palavras-chave na busca informatizada (substituídas pelos MeSH terms - .medical subject heading. - DESC): dopamine, kidney, sepsis, septic shock, child, adolescence.

Critérios para a avaliação metodológica dos estudos

Os estudos foram avaliados do ponto de vista de qualidade metodológica de acordo com os critérios de Heyland et al.[11], apresentados na Tabela 2. Quanto maior o rigor metodológico do estudo, maior a sua pontuação, sendo 13 o escore máximo.

Tabela 2 Critérios de qualidade metodológica (Heyland et al., 1996)[11]

	ESCORE		
MÉTODOS	**0**	**1**	**2**
Randomização	Não randomizado	-	Verdadeiramente randomizado
Mascaramento	não mascarado	duplo-cegamento	-
Análise	Outra	-	intenção de tratar
POPULAÇÃO			
Seleção de pacientes	pacientes selecionados, ou sem especificação clara	pacientes eleitos consecutivamente	-
Comparabilidade dos grupos no início do estudo	Não comparáveis, ou não seguramente comparáveis	Comparáveis	-
Extensão do seguimento	< 100%	100%	-
INTERVENÇÃO			
Protocolo de tratamento	Mal descrito	Reprodutível	-
Co- intervenções	Não descritas	Descritas, mas não iguais ou não bem especificadas	Bem descritas e todas iguais
"Crossovers"	Não descritos	> 10%	< 10%

Métodos estatísticos

Os dados foram avaliados através do programa *REVIEW MANAGER*, *versão 3.1, The Cochrane Collaboration, março de 1998*; os intervalos de confiança foram definidos em 95%, e a homogeneidade dos estudos foi avaliada pelo programa *REVIEW MANAGER, versão 3.1, The Cochrane Collaboration, março de 1998*, pelo teste do Qui quadrado. O erro tipo I adotado (erro α) foi de 0,05.

Resultados

Busca Sistemática das Publicações

Foram identificados um total de 124 estudos.

O primeiro autor a estudar o efeito renal da dopamina, numa série de casos, foi Goldberg et al. (1963)[12], em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

Os estudos encontrados, de acordo com a sua distribuição, estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3 Distribuição dos estudos encontrados na revisão sistemática

	1971 - 1980	1981 - 1990	1991 - 2000	Total
Revisões não sistemáticas e editoriais	5	13	40	**58**
Estudos experimentais	4	10	22	**36**
Caso-controle		0		**0**
Séries de casos	5	4	12	**21**
Estudos Coorte	0	0	2	**2**
Revisões sistemáticas			1	**1**
Estudos clínicos randomizados		1	5	**6**
TOTAL	**14**	**28**	**82**	**124**

Descrição dos Estudos

A única revisão sistemática encontrada, Rudis et al.[13]; estudava pacientes com Sepse, mas não foi incluída no estudo porque não avaliou função renal, e sim a terapêutica dirigida para atingir valores supra-normais de oferta de oxigênio.

Dentre os estudos coorte encontrados, nenhum foi adequado para os desfechos estudados: Brivet et al.[14] estudou pacientes já com IRA (critério de exclusão na metodologia), e Liaño et al.[15] não estudou a dopamina.

Dentre os cinco ensaios clínicos randomizados encontrados, nenhum avaliou função renal como desfecho, apenas estudaram variáveis hemodinâmicas. Foram identificados 19 estudos do tipo séries de caso.

Dentre os estudos séries de caso, identificamos para os desfechos procurados um total de 12 estudos: De La Cal et al.[16]; Desjars et al.[17]; Driscoll et al.[18]; Flancbaum et al.[19]; Girbes et al.[20]; Henderson et al.[21]; Juste et al.[22]; Lherm et al.[23]; Rendl-Wenzl et al.[24]; Seri et al. (1993)[25]; Seri et al.(1998)[26] e Véliz-Pintos et al.[27].

Seri 1993[25] e Seri 1998[26] foram excluídos por utilizarem recém-nascidos como população estudada. Driscoll et al.[18] foi excluído por avaliar a função renal apenas utilizando o desfecho "diurese". Finalmente, Girbes et al.[20] também foi excluído por ter sido publicado de forma incompleta. Assim, restou-nos um total de 8 estudos do tipo séries de casos para a avaliação qualitativa do grupo de pacientes com sepse grave e choque séptico. De acordo com a faixa etária da população estudada, foram identificados 4 estudos utilizando crianças, dois com recém-nascidos, e 20 estudos com adultos. Dos que utilizaram crianças, apenas Véliz-Pintos et al.[27] foi incluído na avaliação qualitativa para sepse grave e choque séptico.

Avaliação qualitativa para dopamina e função renal em pacientes com sepse grave e choque séptico

Foi realizada uma avaliação qualitativa de 8 estudos do tipo séries de casos, pois não foi possível a metanálise dos ensaios clínicos randomizados.

De la Cal et al 1984[16], estudou 7 adultos com choque séptico, utilizando como critérios diagnósticos uma queda na pressão arterial (PA), oligúria e acidose metabólica. Administrou Dopamina para todos os pacientes, numa dose que variou de 3 até 27 µg/kg/min. Dentre os desfechos avaliados, os autores mediram diurese, clearance de inulina, clearance de paraminohipurato, fração de filtração e fração de excreção de sódio. Observou-se em todos os pacientes um aumento estatisticamente significante da diurese, e em apenas 6 casos houve aumento na fração de filtração renal (estatisticamente não significante). Os demais parâmetros não sofreram alterações. Não houveram efeitos colaterais relacionados ao uso da dopamina.

Desjars et al. 1989[17], descreveu 25 adultos com choque séptico (definido como PA sistólica menor ou igual a 90 mmHg; oligúria; febre e leucocitose; bacteremia ou identificação de um sítio de infecção). Todos os pacientes receberam volume e Norepinefrina para restabelecer a PA, e medidas hemodinâmicas e de função renal foram obtidas antes da administração de norepinefrina e após 24 horas, com a adição de dopamina em dose dopaminérgica. Nos resultados, observou-se um aumento da diurese em todos os pacientes, sendo significantemente maior durante a infusão de epinefrina. A média de creatinina plasmática reduziu, e o clearance de creatinina aumentou de forma significativa durante a administração de norepinefrina.

Flancbaum et al. 1994[19], descreveu 19 adultos em terapia intensiva cirúrgica, alguns deles com diagnóstico de sepse grave, após ressuscitação hídrica adequada. A infusão de dopamina na dose de 2,8 + 0,37 µg/kg/min resultou somente em aumento da diurese de forma estatisticamente significante.

Henderson et al. 1980[21], estudando 11 adultos em terapia intensiva (5 deles com sepse), concluiu que a introdução de dopamina 1 µg/kg/min em pacientes com tendência à oligúria levou somente a um aumento estatisticamente significante na diurese e na excreção de sódio.

Juste et al. 1998[22], avaliou 17 adultos com choque séptico pelos critérios diagnósticos de Bone, já recebendo norepinefrina. Foi administrada a dopamina 2,5 µg/kg/min a todos os pacientes em dois períodos consecutivos de 2 horas, com um intervalo de 4 horas sem a droga, e tomadas as medidas ao final de cada período. Dentre os resultados estatisticamente significantes, descreveu-se uma queda no volume urinário e na fração de excreção de sódio quando se descontinuou a dopamina, sem ter havido aumento nesses valores quando a droga foi reintroduzida. O clearance de creatinina não se alterou.

Lherm et al. 1996[23], avaliou dois grupos de adultos, um com sepse grave (grupo1; n=14) e outro com choque séptico (grupo 2; n=15), segundo os critérios diagnósticos de BONE. Ambos os grupos receberam dopamina 2 µg/kg/min. No grupo 1 observou-se aumento da diurese num período de 48 horas, aumento da excreção de sódio e do clearance de creatinina, todos estatisticamente significantes. No grupo 2 não se observaram alterações.

Rendl-Wenzl et al. 1993[24], estudando 56 adultos com choque séptico refratário a dopamina em doses de até 20 µg/kg/min, dividiu-os em dois grupos. O grupo 1, com pacientes normotensos, recebeu dopamina 2,5 µg/kg/min e dobutamina. O grupo 2, com pacientes hipotensos, recebeu norepinefrina em doses variáveis (até elevar a PA) e dobutamina. Dentre as medidas para avaliação da função renal, observou-se aumento do clearance de creatinina após 24 e 48 horas. Não houve alteração no débito urinário e clearance de água livre. Cinco de 7 pacientes que desenvolveram IRA não oligúrica recuperaram a função renal.

Véliz-Pintos et al. 1994[27], estudou 35 crianças com choque séptico com o objetivo de avaliar desfecho e complicações clínicas. Seus critérios diagnósticos não seguiram a normatização preconizada por Bone[59]. Em várias fases de seu estudo, este autor administrou albumina, metilprednisolona, naloxone, dobutamina e dopamina na dose de 5 µg/kg/min µg/kg/min. Ele descreve a Insuficiência Renal

Aguda como complicação presente em 30% dos casos, sem no entanto descrever os critérios para o diagnóstico de IRA.

Dentre todos os estudos, é difícil de se realizar uma avaliação crítica, pois as amostras de pacientes são na maioria das vezes heterogêneas, os critérios diagnósticos para sepse, choque séptico e IRA são diversos ou até não declarados, e os desfechos avaliados são os mais variados. A dopamina nem sempre é a variável estudada, havendo outros fatores de confusão para o desfecho.

Mortalidade e efeitos adversos

Os efeitos adversos e a mortalidade relacionados à dopamina, descritos em todos os estudos clínicos, estão resumidos nas Tabelas 4 até 7.

Tabela 4 Estudos clínicos randomizados: mortalidade e efeitos adversos

	Pacientes	*Tipo*	*Mortalidade*	*Efeito Adv.*	*Nota*
Marik et al. 1994[28]	adultos 20	sepse	60% grupo dopamina X 50% grupo norepinefr	NR	Não avalia função renal
Martin et al. 1993[29]	adultos 32	sepse	1/16	NR	Não avalia função renal
Hayes et al. 1997[30]	adultos 78	sepse	NR	NR	Não avalia função renal, nem dopamina
Gilbert et al. 1986[31]	adultos 54	sepse	6% em 24 h 65% tardia	NR	Não estuda dopamina
Hanneman et al. 1995[32]	adultos 25	sepse	7/15 grupo Dobutamina 8/10 grupo Dobuta+Nora drenalina	Aum PoAP; aum shunt pulmonar; aum FC; queda PaO_2 queda RVS	Não estuda dopamina em dose baixa

NR : não relatado ; IAM: infarto agudo de miocárdio;
PoAP: pressão de oclusão de artéria pulmonar ; RVS: resistência vascular sistêmica

Tabela 5 Estudos coorte: mortalidade e efeitos adversos

	Pacientes	*Tipo*	*Mortalidade*	*Efeito Adv.*	*Nota*
Liaño et al. 1998[15]	adultos críticos 253	IRA	UTI = 71,5% outros=31,5%	NR	Não avalia dopamina nem função renal
Brivet et al. 1996[14]	adultos com IRA 360	IRA	58%	NR	Não estuda dopamina

Tabela 6 - Estudos de revisão sistemática: mortalidade e efeitos adversos

	Pacientes	*Tipo*	*Mortalidade*	*Efeito Adv.*	*Nota*
Rudis et al. 1996[13]	MEDLINE	sepse	NR	NR	Não avalia função renal

Tabela 7 - Estudos séries de casos: mortalidade e efeitos adversos

	Pacientes	*Tipo*	*Mortalidade*	*Efeito Adv.*	*Nota*
Meier-Hellman et al. 1997[33]	adultos 11	choque séptico	4/11	NR	
Regnier et al. 197934	adultos11	choque séptico	NR	NR	
Regnier et al. 197735	adultos	choque séptico	NR	Aumento do shunt pulmonar	
Veliz-Pintos et al. 199427	crianças 35	choque séptico	30%	NR	
Samii et al. 197836	adultos 20	choque séptico	NR	NR	
Fioretto et al. 19937	crianças 104	sepse	22,1%	NR	sem dopamina
Sanabria et al. 198737	adultos 14	sepse	8/14 (58%)	NR	Sem dopamina
Shoemaker et al. 199138	adultos	críticos/sepse	NR	NR	Sem função renal
Zaritzky et al. 199840	crianças 27	estáveis	NR	NR	Estuda o clearance da dopamina
Lherm et al. 199623	adultos 29	- sepse (gr 1) - choque séptico (gr 2)	- 7/14 (gr 1) - 10/15 (gr 2)	NR	
Seri et al. 199826	RNPT 23	choque compensado	NR	NR	
Seri et al. 199325	RNPT 61	choque	NR	NR	
Driscoll et al. 197818	crianças 24	- 20 cardiopatias congênitas - 4 sepses	- 13/20 - 2/4 (total= 62,5%)	NR	
Desjars et al. 198917	adultos 25	Choque séptico	9/25 (36%)	NR	
Juste et al. 199822	adultos 17	Choque séptico	NR	NR	
Drueck et al. 198660	adultos 11	Sepse	NR	NR	
Rendl-Wenzl et al. 199324	adultos 56	Choque Séptico	44,6%	NR	
Voerman et al. 199242	adultos 6	Choque Séptico	NR	NR	Não estuda dopamina
Martin et al. 199029	adultos 24	Choque séptico	NR	NR	Não estuda dopamina
De La Cal et al. 198416	adultos 7	Choque Séptico	NR	zero	
Ceneviva et al. 199843	crianças	Choque séptico	20%	NR	
Ichai et al. 200079	Adultos 10	Críticos/1 choque sépt	50%	NR	
Ichai et al. 200080	Adultos 8	Críticos	NR	NR	

Discussão

Revisão Sistemática

Os passos a serem tomados na prática da Medicina Baseada em Evidências (EBM) são simples e claros:

1) identificar uma informação necessária e formular claramente uma questão clínica em termos de população, intervenção (ou evento), e o(s) desfecho(s) procurado(s);

2) buscar a evidência relevante, em estudos primários em humanos ou em fontes de evidência sintetizada;

3) analisar criticamente a evidência encontrada;

4) aplicar a evidência à prática clínica.

Quando se pretende estudar uma droga, como a dopamina, existem algumas questões a serem feitas sobre a significância clínica do tratamento:[44]

- Qual a magnitude do risco basal da doença (IRA)? Ou seja, sem o tratamento, que proporção de pacientes terá má evolução?
- O tratamento é eficaz? Ou, existe um efeito real e não devido ao acaso?
- Quais são as direções e magnitudes do efeito terapêutico?
- Há efeitos indesejáveis atribuíveis ao tratamento com a dopamina?
- Quais são os custos econômicos e as conseqüências do tratamento?
- Os benefícios clínicos do tratamento compensam os efeitos indesejáveis e os custos econômicos?
- A quais pacientes esses resultados são aplicáveis?

1) Formulando a Questão: uma boa revisão sistemática baseia-se numa questão bem formulada: A dopamina tem ou não efeito protetor renal nos pacientes com sepse grave e choque séptico?. A questão dirige o estudo no momento em que define quais os estudos que serão incluídos, qual será a estratégia de busca para identificar os estudos primariamente relevantes, e quais os dados que deverão ser extraídos de cada estudo. Formular uma questão pobre resultaria numa revisão pobre.

2) Tipos de Estudos Incluídos: a revisão deve sempre se basear nas melhores evidências disponíveis; ou seja, os estudos a serem incluídos na revisão devem utilizar métodos que eliminem ao máximo os vieses ao responderem a questão formulada. Assim, as revisões sistemáticas para tratamento e prevenção devem incluir estudos randomizados, controlados, preferencialmente aqueles que

utilizem um método cego de alocação. Revisões sistemáticas para métodos diagnósticos devem incluir estudos que comparem independentemente um ou mais testes com um método bem estabelecido (padrão ouro). Finalmente, revisões questionando fatores de risco devem incluir estudos relevantes caso-controle, coorte, idealmente com análises multivariadas para ajustar a outros fatores de risco bem estabelecidos. Quando não se encontram estudos com o melhor nível de evidência, pode ser apropriado considerar outros níveis de evidência. Assim, para estudarmos a dopamina, buscamos preferencialmente os estudos clínicos randomizados (que não obedeciam os critérios de inclusão); e estudos do tipo séries de caso, caracterizando um nível de qualidade metodológica imediatamente inferior. Outros detalhes particularmente considerados foram a necessidade de cegamento nos ECR e a presença de fatores de confusão.

3) Critérios de Inclusão: quão abrangentes devem ser os critérios de inclusão? Além da questão ser clinicamente relevante, os critérios de inclusão devem ser suficientemente sensíveis. Se alguma característica dos pacientes em qualquer grupo pode alterar significantemente o desfecho, então essas características devem ser levadas em conta. Entretanto, critérios de inclusão estritos demais podem limitar os dados na revisão, aumentando assim o risco de se obterem resultados falso-positivos ou falso-negativos. Em nosso estudo, devido ao baixo número de estudos encontrados, tivemos que agrupar estudos com adultos e crianças, e estudos só com adultos ou só com crianças.

4) Estratégias de Busca: o banco de dados eletrônico (MEDLINE, EMBASE) permite acesso relativamente rápido a grandes quantidades de artigos publicados. Porém, estudos têm mostrado que, dependendo do tópico, uma pesquisa MEDLINE identifica apenas de 32 a 91% dos estudos controlados randomizados publicados em revistas que estão indexadas ao MEDLINE. Isto se dá em parte porque a indexação é inadequada, ou porque foram utilizados termos incorretos na estratégia de busca. Mesmo com uma ótima estratégia de busca, a busca eletrônica não identifica artigos de revistas que não estão indexadas no banco de dados. Para minimizar este problema, vários bancos de dados devem ser acessados. Em nosso estudo, procedemos a busca informatizada (MEDLINE, LILACS, EMBASE), utilizando termos adequados, além da busca manual em revistas e em bibliografias de artigos, e o contato direto com pesquisadores, o que tornou o nosso levantamento suficientemente completo[45].

Vieses na localização e seleção dos estudos:

- Estudos com resultados significantes têm maior probabilidade de serem publicados do que estudos sem resultados significantes, levando ao *viés de publicação*.
- Dentre os estudos publicados, aqueles com resultados significantes são mais frequentemente publicados em inglês, mais frequentemente citados, e mais repetidamente publicados, levando a *viés de língua*, viés de citação, e *viés de publicação múltipla*.
- Em países menos desenvolvidos, estudos com resultados significantes têm maior probabilidade de serem publicados em periódicos indexados em bancos de dados eletrônicos, o que pode levar ao *viés de banco de dados*.
- Os critérios para a inclusão de estudos em uma metanálise podem ser influenciados pelo conhecimento dos resultados de estudos potentes, levando ao *viés de inclusão*[46].

O valor da metanálise "falha" em alguns casos, uma metanálise conclusiva pode se tornar impossível, tentando-se manter os princípios metodológicos. Nessas "metanálises falhas", os métodos de tratamento, tratamentos simultâneos, tempo de seguimento, características dos participantes do estudo, ou objetivos finais que foram medidos podem se mostrar variados demais para permitir uma combinação sensível dos resultados. Uma metanálise exclusivamente baseada em um pequeno número de estudos freqüentemente será inconclusiva, mesmo que a estimativa calculada do efeito seja significante[47].

Em nosso estudo, podemos considerar que todos esses fatores citados consistiram em obstáculos para a obtenção de resultados positivos. Tratamentos simultâneos com outras catecolaminas em pacientes hemodinamicamente instáveis podem, através de efeito inotrópico, melhorar a pressão de perfusão renal, com ou sem a utilização da dopamina em baixas doses. Estudos que incluíram pacientes adultos e crianças, ou pacientes com diversas patologias, não podem obter conclusões que sejam generalizáveis para qualquer tipo de paciente. Por fim, estudos que objetivaram principalmente as medidas hemodinâmicas, quase nunca documentaram de forma homogênea e adequada os parâmetros de função renal.

No presente estudo, a avaliação de sua qualidade nos permite afirmar[49]:

1. Os artigos selecionados tinham como objetivo as questões formuladas por esta revisão sistemática.
2. A busca de estudos em três bancos de dados informatizados e mais a busca manual visou não perder nenhum estudo relevante sobre o assunto.

3. Os critérios de seleção de artigos foram rigorosos, obedecendo à risca os critérios de exclusão.

4. A validade dos artigos foi verificada por meio de qualidade metodológica.

5. A descrição das etapas da revisão consta na metodologia, para torná-la reprodutível.

6. As diferenças entre os estudos devem ser atribuídas apenas ao acaso. Para a metanálise, devem sempre aplicados testes de homogeneidade que demonstraram, com um p=0,05, que as eventuais diferenças entre os estudos agrupados deviam-se a causalidade.

7. Os cálculos foram realizados através de um programa de software desenvolvido especialmente para este fim, para que os resultados fossem os mais precisos possíveis.

Sepse e Choque séptico

Existe uma grande dificuldade em se estudar populações com sepse, pois a diversidade das populações e a variabilidade fisiológica das manifestações da sepse na espécie humana tornam difícil a execução de estudos que testem a eficácia e a segurança de drogas, devido às variabilidades na fisiologia dos pacientes, na resposta à agressão, no estágio da doença, e pelas morbidades associadas[50;51].

A grande maioria dos estudos avaliando modalidades terapêuticas em pacientes com sepse têm como desfecho principal a taxa de mortalidade, que costuma variar de 40 a 50%. Entretanto, se em vez de valorizarmos apenas a mortalidade, avaliarmos a disfunção de múltiplos órgãos nesses pacientes, poderemos atingir a meta de diminuir a mortalidade de forma indireta, ou seja, evitando outras falências orgânicas nos pacientes sépticos. Em outras palavras, um tratamento que previne, diminui a duração, ou reduz a intensidade da falência orgânica, deverá conferir benefício clínico ao paciente. Por exemplo, opções terapêuticas para evitar a lesão renal na sepse comprovadamente diminuem a mortalidade desses pacientes[52].

Qualquer estudo clínico deve idealmente incluir um grupo homogêneo de pacientes. Definir um grupo homogêneo na sepse é praticamente impossível. Alguns estudos enfocam de forma estreita e definida aqueles pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) ou sepse grave/choque séptico. Até muito recentemente não havia consenso uniforme quanto às definições desses diagnósticos. Isso tornava impossível a comparabilidade clínica e estatística de resultados entre

vários estudos. Após o consenso proposto por Bone em 1992[59], os dados dos estudos tornaram-se mais homogêneos, com resultados mais confiáveis. Mesmo assim, o curso clínico da sepse entre dois pacientes pode ser totalmente diferente, ainda que inicialmente eles apresentem a mesma chance de mortalidade[51].

Em nosso estudo, não foi encontrado em toda a literatura nenhum ensaio clínico randomizado utilizando a dopamina que verificasse alteração da função renal em pacientes com Sepse, de acordo com as definições propostas no consenso de 1992.

Dopamina

Uma das maiores dificuldades em se pesquisar os efeitos da dopamina na função renal é a falha no controle adequado para as suas diversas ações renais diretas e indiretas. Estas incluem: 1) aumento do débito cardíaco; 2) aumento da pressão de perfusão renal; 3) efeito "diurético" sobre o túbulo renal; 4) efeito localizado sobre a resistência vascular renal - efeito vasodilatador renal. É muito difícil diferenciar esses efeitos, especialmente em estudos de investigação clínica, pois ocorre grande interferência entre causas e efeitos.

É muito difícil de se relacionar a dose infundida de dopamina com o seu efeito hemodinâmico, provavelmente devido à variabilidade individual no seu clearance. A responsividade vascular periférica às catecolaminas está bastante alterada no choque. Assim, a variabilidade no clearance da dopamina pode adicionar uma instabilidade nessa resposta hemodinâmica. É recomendado que a infusão de agentes potentes como a dopamina seja titulada para os efeitos hemodinâmicos observados, tais como alterações no débito cardíaco e na resistência vascular sistêmica e pulmonar, freqüência cardíaca e pressão arterial, em vez de se basear na idéia de que determinada velocidade de infusão produz um certo efeito padrão[40].

Outras catecolaminas que melhoram o débito cardíaco podem também aumentar o FSR. Após cirurgia cardíaca, dobutamina, dopexamina, e dopamina aumentam o FSR proporcionalmente ao aumento do débito cardíaco. Leier et al.[55] observou, em pacientes com ICC, que a dobutamina produziu um maior aumento no clearance de creatinina do que a dopamina. A adrenalina e a noradrenalina estão sendo cada vez mais utilizadas em pacientes com choque séptico. Em ovelhas com sepse, a adrenalina (5 a 40 µg/kg/min) produz inicialmente uma queda dose-dependente no FSR, entretanto após 30 minutos ele retoma valores normais e tende a subir. Dados similares têm sido relatados com a noradrenalina[58].

A dopamina é ou não um vasodilatador renal?

Alguns dados experimentais sugerem que a dopamina pode ter propriedades vasodilatadoras. Vários dos estudos em animais e em humanos foram mal controlados. Inúmeros estudos demonstram um aumento indireto no FSR secundário ao aumento do débito cardíaco, mesmo quando a dopamina é administrada em baixas doses. O efeito "diurético" também é freqüentemente observado, e é atribuído a uma atividade específica da dopamina sobre a célula tubular.

Em termos de proteção renal, as suas propriedades benéficas são:

- aumento na oferta de oxigênio através de um aumento moderado no débito cardíaco, com aumento de FSR;
- potencial diminuição na demanda de oxigênio renal, através da inibição da reabsorção de sódio.

Efeitos deletérios:

- a dopamina prejudica o mecanismo de feedback tubuloglomerular, o que pode afetar adversamente o balanço oferta versus consumo de oxigênio
- a diurese não está sempre associada a um aumento do FSR
- a diurese pode mascarar hipovolemia ou hipoperfusão renal
- uma diurese inapropriada pode gerar hipovolemia.

Avaliação dos estudos clínicos

Dentre os estudos do tipo séries de caso, a ausência de grupo controle impossibilita qualquer conclusão com relação ao efeito protetor renal da dopamina. Além disso, vários tratamentos simultâneos foram empregados, tais como volume e drogas inotrópicas, fazendo com que a melhora dos parâmetros de função renal não tivesse origem definida (dopamina ou outras medidas terapêuticas?). O número de pacientes em cada estudo foi sempre pequeno (7 até 56), a maioria deles com doenças de base diversas. Lherm et al.[23] comparou dois grupos absolutamente diferentes, um com sepse grave e outro com choque séptico, chegando a dois tipos de resultados, um para cada grupo, inferindo assim uma conclusão metodologicamente inadequada.

Todos os estudos, apesar de não fornecerem conclusões para função renal, constataram um aumento no débito urinário quando se utilizou a dopamina em dose baixa, corroborando com este dado já consagrado na literatura, de que a dopamina exerce efeito diurético.

Conclusões

Não foram encontradas evidências científicas suficientes na literatura que justifiquem o uso da dopamina como tendo efeito protetor renal em pacientes com sepse grave e choque séptico.

Quanto ao desfecho clínico, temos que:

a) A diferença encontrada na mortalidade não foi significante. As amostras dos estudos não foram de tamanho adequado (erro β grande).

b) Os eventos adversos foram: aumento do shunt pulmonar, taquiarritmias, e aumento da pressão de artéria pulmonar, relatados de forma aleatória, não permitindo uma associação significante destes eventos com o emprego da dopamina.

Referências Bibliográficas

1. Brenner and Rector.S. *The kidney*. 5. ed. Philadelphia: Saunders, 1996. 1133p.

2. Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. *Lancet*. 1995; 346:1533-40.

3. Nissensson AR. Acute renal failure: definition and pathogenesis. *Kidney Int*. 1998; 53(Supl. 66):S-7-10.

4. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med*. 1983; 74:243-8.

5. Anderson RJ, Linas SL, Berns AS. Nonoliguric acute renal failure. *N Engl J Med*. 1977; 296:1134-8.

6. Hayden WR. Sepsis terminology in pediatrics. *J Pediatr*. 1994; 124:657-8.

7. Fioretto JR, Moreira FL, Ferrari GF, Bonatto RC, Ricchetti SMQ, Moraes MA. Sepsis em unidade de terapia intensiva pediátrica - UTIP. *Rev Pau Pediatr*. 1993; 11:203-9.

8. Levinsky NG, Bernard DB, Johnston PA. Mannitol and loop diuretics in acute renal failure. In Brenner BM (ed.). *Acute renal failure*. Philadelphia: Saunders, 1983. p. 712-22.

9. Fischereder M, Trick CKW, Nath KA. Therapeutic strategies in the prevention of acute renal failure. *Semin Nephrol*. 1994; 14:41-52.

10. Corwin HL. Acute renal failure in sepsis and multiple organ failure. In Fein AM (ed.). *Sepsis and multiorgan failure*. Maryland: Williams & Wilkins, 1997. p. 546-56.

11. Heyland DK, Cook DJ, King D, Kernerman P, Brun-Buisson P. Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodological appraisal of the evidence. *Crit Care Med*. 1996; 24:517-4.

12. Golberg LI, McDonald RH, Zimmerman AM. Sodium diuresis produced by dopamine in patients with congestive heart failure. *N Eng J Med*. 1963; 269:1060-3.

13. Rudis MI, Basha MA, Zarowitz BJ. Is it time to reposition vasopressors and inotropes in sepsis? *Crit Care Med*. 1996; 24:525-37.

14. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJM, The French Study Group on Acute Renal Failure. Acute renal failure in intensive care units - Causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: A prospective, multicenter study. *Crit Care Med*. 1996; 24:192-8.

15. Liaño F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E, Madrid Acute Renal Failure Study Group. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. *Kidney Int*. 1998; 53(Suppl. 66):S16-24.

16. De La Cal MA, Miravalles E, Pascual T, Esteban A, Ruiz-Santana S. Dose-related hemodynamic and renal effects of dopamine in septic shock. *Crit Care Med*. 1984; 12:22-5.

17. Desjars P, Pinaud M, Bugnon D, Tasseau F. Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med.* 1989; 17:426-9.

18. Driscoll DJ, Gillette PC, McNamara DG. The use of dopamine in children. *J Pediatr*. 1978; 92:309-14.

19. Flancbaum L, Choban PS, Dasta JF. Quantitative effects of low-dose dopamine on urine output in oliguric surgical intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 1994; 22:61-6.

20. Girbes ARJ, Patten MT, McCloskey BV, et al. The renal and neurohumoral effects of the addition of low-dose dopamine in septic critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1996; 22:S 391.

21. Henderson IS, Beattie TJ, Kennedy AC. Dopamine hydrochloride in oliguric states. *Lancet*. 1980; 18:827-8.

22. Juste RN, Panikkar K, Soni N. The effects of low-dose dopamine infusions on haemodynamic and renal parameters in patients with septic shock requiring treatment with noradrenaline. *Intensive Care Med*. 1998; 24:564-8.

23. Lherm T, Troché G, Rossignol M, Bordes P, Zazzo JF. Renal effects of low-dose dopamine in patients with sepsis syndrome or septic shock treated with catecholamines. *Intensive Care Med*. 1996; 22:213-9.

24. Rendl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G, Fischl E, Kolacny M, Wechsler-Fördös A, Sporn P. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med*. 1993; 19:151-4.

25. Seri I, Rudas G, Bors Z, Kanyicska B, Tulassay T. Effects of low-dose dopamine infusion on cardiovascular and renal functions, cerebral blood flow, and plasma catecholamine levels in sick preterm neonates. *Pediatr Res*. 1993; 34:742-9.

26. Seri I, Abbasi S, Wood DC, Gerdes JS. Regional hemodynamics effects of dopamine in the sick preterm neonate. *J Pediatr*. 1998; 133:728-34.

27. Véliz-Pintos RA, Pérez-Perafan H, Mendoza-Hernandez M. Evaluación de un algoritmo para el manejo de niños com shock séptico. *Rev Mex Pediatr*. 1994; 61:267-71.

28. Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinefrine on systemic and splancnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA*. 1994; 272:1354-7.

29. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinefrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest*. 1993; 103:1826-31.

30. Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, Palazzo M, Watson D, Hinds CJ. Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: influence of treatment and relationship to outcome. *Crit Care Med*. 1997; 25:926-36.

31. Gilbert EM, Haupt MT, Mandanas RY, Huaringa AJ, Carlson RW. The effect of fluid loading, blood transfusion, and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis. *Am Revist Respir Dis.* 1986; 134:873-8.

32. Hannemann L, Reinhart K, Grenzer O, Meier-Hellmann A, Bredle DL. Comparison of dopamine to dobutamine and norepinefrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med*. 1995; 23:1962-9.

33. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Spies C, Hannemann L, Reinhart K. The effects of low-dose dopamine on splancnic blood flow and oxygen uptake in patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 1997; 23:31-7.

34. Regnier B, Safran D, Carlet J, Teisseire B. Comparative haemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock. *Intensive Care Med*. 1979; 5:115-20.

35. Regnier B, Rapin M, Gory G, Lemaire F, Teisseire B, Harari A. Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med*. 1977; 3:47-53.

36. Samii K, Galljr LE, Regnier B, Gory G, Rapin M. Hemodynamic effects of dopamine in septic shock with and without acute renal failure. *Arch Surg*. 1978; 113:1414-6.

37. Sanabria HR, Hernandez A, Silicani A. Causas de sepsis en la unidad de cuidados intensivos. *Diagnostico*. 1987; 20:165-9.

38. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Oxygen transport measurements to evaluate tissue perfusion and titrate therapy : dobutamine and dopamine effects. *Crit Care Med*. 1991; 19:672-88.

39. Eldadah M K, Schwartz PH, Harrisson R, Newth CJL. Pharmacokinetics of dopamine in infants and children. *Crit Care Med*. 1991; 19:1008-11.

40. Zaritsky A, Lotze A, Stull R, Goldstein DS. Steady-state dopamine clearance in critically ill infants and children. *Crit Care Med*. 1988; 16:217-20.

41. Richer M, Robert S, Lebel M. Renal hemodynamics during norepinephrine and low-dose dopamine infusions in man. *Crit Care Med*. 1996; 24:1150-6.

42. Voerman HJ, Stehouwer CDA, Kamp GJ, Schijndel RJM, Groeneveld AB, Thijs LG. Plasma endotelin levels are increased during septic shock. *Crit Care Med*. 1992; 20:1097-101.

43. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics*. 1990; 102(2): e19.

44. Sinclair C. Systematic reviews of randomized trials. In Hansen TN, McIntosh N. *Current topics in neonatology*. Edinbourgh: W. B. Saunders, 1995.

45. Counsell C. Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. *Ann Int Med*. 1997; 127:381-7.

46. Egger M, Smith GD. Meta-analysis: Bias in location and selection of studies. *BMJ*. 1998; 316:61-6.

47. Smith GD, Egger M. Meta-analysis: Unresolved issues and future developments. *BMJ*. 1998; 316:221-5.

48. Cassiere HA, Groth M, Niederman MS. Evidence-based medicine: the wolf in sheep.s clothing. In Vincent JI (ed). *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. New York: Springer; 1998. p. 745-9.

49. Cook D. Use of evidence-based medicine in evaluation of sepsis therapies. In FEIN AM (ed). *Sepsis and multiorgan failure*. Maryland: Williams & Wilkins; 1997. p. 587-95.

50. Fink MP, Baggs AG. Animal Models of sepsis and septic shock. In FEIN AM (ed.). *Sepsis and multiorgan failure*. Maryland: Williams & Wilkins; 1997. p. 596-613.

51. Lemeshow S, Teres D, Moseley S. Statistical issues in clinical sepsis trials. In Fein AM. (ed.). *Sepsis and multiorgan failure*. Maryland: Williams & Wilkins; 1997. p. 614-26.

52. Fischer CJ, Zheng Y. Interpreting large-scale clinical sepsis trials: a retrospective review. In Fein AM (ed.). *Sepsis and Multiorgan Failure*. Maryland: Williams & Wilkins; 1997. p. 627-34.

53. Goldberg LI. Cardiovascular and renal implications of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol Rev*. 1972; 24:1-29.

54. Mousdale S, Clyburn PA, Mackie AM, Groves ND, Rosen M. Comparison of the effects of dopamine, dobutamine and dopexamine upon renal blood flow: a study in normal healthy volunteers. *Br J Clin Pharmac*. 1988; 25:555-60.

55. Leier CV. Regional blood flow responses to vasodilators and inotropes in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1988; 62:86E-93E.

56. Parker S, Carlon GC, Isaacs M, Howland WS, Kahn R. Dopamine administration in oliguria and oliguric renal failure. *Criti Care Med*. 1981; 9:630-2.

57. Polson RJ, Park GR, Lindop MJ. The prevention of renal impairment in patients undergoing orthotopic liver grafting by infusion of low-dose dopamine. *Anaesthesia*. 1987; 4:15-9.

58. Bersten AD, Rutten AJ. Renovascular interaction of epinephrine, dopamine, and intraperitoneal sepsis. *Crit Care Med*. 1995; 23:537-44.

59. Bone et al., 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; 20:864-74.

60. Drueck C, Welch GW, Pruitt BA. Hemodynamic analysis of septic shock in thermal injury: treatment with dopamine. *Am Sur*. 1978; July:424-7.

61. Anderson MR, Blummer JL. Advances in the therapy for sepsis in children. *Pediatr Clin N Am*. 1997; 44:179-205.

62. Aurora RN. Preventing renal failure in critically ill patients. [Editorial]. *Crit Care Med*. 1999; 27:2044-5.

63. Bellomo R, Cole L, Ronco C. Hemodynamic support and the role of dopamine. *Kidney Int*. 1998; 53(Suppl. 66):S71-4.

64. Bernard GR. Design and conduct of clinical trials in sepsis and critical illness. In FEIN AM. (ed). *Sepsis and multiorgan failure*. Maryland: Williams & Wilkins, 1997. p.581-6.

65. Bernstein PL, Sterns R. Acute renal failure in sepsis and shock. In: Fein AM (ed.). *Sepsis and multiorgan failure*. Maryland: Williams & Wilkins, 1997. p. 243-54.

66. Cook DJ, Sibbald WJ, Vincent JL, Cerra FB. Evidence based medicine: What is it and what can it do for us? *Crit Care Med*. 1996; 24:334-7.

67. Denton MD, Chertow GM, Brady H R. “Renal-dose” dopamine for the treatment of acute renal failure : scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int*. 1996; 49:4-14.

68. Duke GJ, Bersten AD. Dopamine and renal salvage in the critically ill patient. *Anaesth Intens Care*. 1992; 20:277-302.

69. Kon V, Ichikawa I. Research seminar: Physiology of acute renal failure. *J Pediatr*. 1984; 105:351-7.

70. L’abbé KA, Detsky AS, O’Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Int Med*. 1987; 107:224-33.

71. Lee MR. Dopamine and the kidney. *Clin Sci*. 1982; 62:439-8.

72. Moyer VA. Elliott EJ. Evidence-based pediatrics: The future is now. *J Pediatr*. 2000; 136(3):5.

73. Naylor CD. Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine. *Lancet*. 1995; 345:840-2.

74. Niederman MS. Evidence based medicine in critical care: Will it take us to the cutting edge? [Editorial]. *Crit Care Med*. 1997; 25:1448-9.

75. Schwartz LB, Gewertz BL. The renal response to low dose dopamine. *J Surg Res*. 1988; 45:574-88.

76. Szerlip HM. Renal-dose dopamine: Fact and fiction. *Ann Int Med*. 1991; 115:153-4.

77. Thijs A, Thijs LG. Pathogenesis of renal failure in sepsis. *Kidney Int*. 1998; 53(Suppl. 66):S 34-7.

78. Thijs LG. Kidney protection in sepsis. *Acta Anaesth Scand*. 1998; 1:5-8.

79. Ichai C, Soubielle J, Carles M, Giunti C, Grimaud D. Comparison of the renal effects of low to high doses of dopamine and dobutamine in critically ill patients: A single-blind randomized study. *Crit Care Med*. 2000; 28(4):921-8.

80. Ichai C, Passeron C, Carles M, Bouregba M, Grimaud D. *Crit Care Med*. 2000; 28(5):1329-35.

Publicado em Rev Ass Med Bras. 2003; 49(3): 317-25.

Insuficiência adrenal absoluta e relativa em crianças com Choque Séptico

Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock

Cristiane F. Pizarro, MD; Eduardo J. Troster, MD, PhD;
Durval Damiani, MD, PhD; Joseph A. Carcillo, MD

Abstract

Objective: Corticosteroid replacement improves outcome in adults with relative adrenal insufficiency and catecholamineresistant septic shock. We evaluated the relationship of absolute and relative adrenal insufficiency to catecholamine-resistant septic shock in children.

Design: Prospective cohort study.

Setting: University hospital pediatric intensive care unit in Brazil.

Patients: Fifty-seven children with septic shock. Children with HIV infection, those with a history of adrenal insufficiency, and those submitted to any steroid therapy or etomidate within the week before diagnosis of septic shock were excluded.

Interventions: None.

Measurements and Main Results: A short corticotropin test (250 µg) was performed, and cortisol levels were measured at baseline and 30 and 60 mins posttest. Adrenal insufficiency was defined by a response <9 µg/dL. Absolute adrenal insufficiency was further defined by a baseline cortisol <20 µg/dL and relative adrenal insufficiency by a baseline cortisol >20 µg/dL. Absolute adrenal insufficiency was observed in 18% of children, all of whom had catecholamine-resistant shock. Relative adrenal insufficiency was observed in 26% of children, of whom 80% had catecholamine-resistant and 20% had dopamine/dobutamine-responsive shock. All children with fluid-responsive shock had a cortisol response >9 µg/dL. Children with adrenal insufficiency had an increased risk of catecholamine-resistant shock (relative risk, 1.88; 95% confidence interval, 1.26 - 2.79). However, mortality was independently predicted by chronic illness or multiple organ failure ($p < .05$), not adrenal insufficiency.

Conclusions: Absolute and relative adrenal insufficiency is common in children with catecholamine-resistant shock and absent in children with fluid-responsive shock. Studies are warranted to determine whether corticosteroid therapy has a survival benefit in children with relative adrenal insufficiency and catecholamine-resistant septic shock.

Septic shock is a major cause of mortality in pediatric and adult intensive care units[1]. In this regard, the role of corticosteroid therapy in the management of septic shock has been extensively debated for many years. Recently, investigators have reported hemodynamic and survival benefits associated with the use of more physiologic steroid replacement therapy in adult patients with relative adrenal insufficiency and vasopressor-dependent septic shock[2,3].

Adequate adrenocortical function is essential to survive critical illness, and most critically ill patients display an elevated plasma cortisol level, reflecting activation of the pituitary-adrenal-axis, which is considered to be a homeostatic adaptation. Over the past decade, investigators have found that many adults with vasopressor-dependent septic shock have elevated cortisol levels but a depressed response to stimulation with 250 µg of corticotropin (cortisol increment ≤9 µg/dL)[2]. This state of "relative" adrenal insufficiency is characterized by an inadequate production of cortisol in relation to an increased demand during periods of severe stress. However, the incidence, importance, and therapeutic approach to adrenal insufficiency in critically ill children are less understood than in adults[4,5].

Hatherill et al.[6] and Menon and Clarson[7] studied the incidence of adrenal insufficiency in critically ill children. Hatherill et al. reported that 33 children with septic shock had a 52% incidence of adrenal insufficiency with an increased inotrope and vasopressor requirements but no increase in mortality compared with those without adrenal insufficiency[6]. Menon and Clarson reported a 31% incidence of adrenal insufficiency in 13 critically ill children[7]. In the present study, we administered a short corticotropin stimulation test to children with septic shock to determine the incidence of absolute and relative adrenal insufficiency and to evaluate the relationship of adrenal function to the development of catecholamine-resistant shock and outcome.

Materials and Methods

Study Population. We enrolled consecutive eligible children admitted to the pediatric intensive care unit (PICU) of Instituto da Criança Pedro de Alcântra da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brazil, between January 2001 and June 2003 who fulfilled criteria for septic shock according to international guidelines published in 2002 by the American College of Critical Care Medicine (ACCM) for hemodynamic support of children and newborns with septic shock[8]. The clinical diagnosis of septic shock was made in children who a) had suspected

infection manifested by hypothermia or hyperthermia; and b) had clinical signs of decreased perfusion including decreased mental status, prolonged capillary refill >2 secs (cold shock) or bounding (warm shock) peripheral pulses, mottled cool extremities (cold shock), or decreased urine output <1 cm^3/kg. Although hypotension was not necessary for the diagnosis, its presence was confirmatory. Patients were ineligible for the study if they had human immunodeficiency virus (HIV) infection, had a history of adrenal insufficiency, or had received steroids or etomidate within the week before the diagnosis of septic shock. The protocol was approved by our institutional review board, and informed consent was obtained from the patient's next of kin.

Data Collection. Demographic information included age, gender, ethnic group, admission diagnosis, presence of chronic disease, multiple organ system failure score at admission and peak multiple-organ failure score during the stay in PICU[9,10], pediatric risk of mortality score, and calculated risk of mortality[11].

Clinical information included inotrope, vasopressor, and vasodilator use; duration of shock; duration of positive pressure ventilation; length of stay in PICU; and serum sodium, potassium, and glucose levels.

Adrenal function was assessed by the cortisol response to synthetic adrenocorticotropic hormone stimulation. In the first 24 hrs after the diagnosis of septic shock, baseline cortisol was measured and the short corticotropin test (Cosyntropin, Organon, West Orange, NJ) was performed using a dose of 250 µg of corticotropin. Serum cortisol concentrations were evaluated at 30 and 60 mins afterward. Plasma cortisol concentrations were determined by fluoroimmunoassay. The peak cortisol concentration was taken as the maximum concentration at either 30 or 60 mins, and the cortisol increment was calculated as the peak minus baseline value. Clinicians were blinded to the results of the cortisol testing until after study completion.

The children were classified in four groups according to adrenal function:

Absolute adrenal insufficiency (group 1): baseline cortisol <20 µg/dL and increment ≤9 µg/dL.

Relative adrenal insufficiency (group 2): baseline cortisol ≥20 µg/dL and an increment ≤9 µg/dL.

Adequate adrenal response with an elevated baseline cortisol (group 3): baseline cortisol ≥20 µg/dL and an increment >9µg/dL.

Adequate adrenal response without an elevated baseline cortisol (group 4): baseline cortisol <20 µg/dL and an increment >9 µg/dL.

The children were also classified in three groups according to need for cardiovascular support according to ACCM definitions:

Fluid-responsive shock (group A): shock that reversed with 60 mL/kg isotonic crystalloid or colloid fluid resuscitation in 1 hr.

Fluid refractory dopamine/dobutamineresponsive shock (group B): shock that reversed with 60 mL/kg isotonic crystalloid or colloid fluid resuscitation and≤10 µg/kg/min of dopamine and/or dobutamine infusion.

Catecholamine-resistant shock (group C): shock that persisted despite the use of catecholamines epinephrine or norepinephrine.

Statistical Analysis. Data were analyzed using the Epi-info (version 6.04b) and Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows (version 10.0) software programs.

Patient characteristics were described using means, standard deviations, medians, and proportions. Clinical characteristics were all compared by Kruskal-Wallis (four groups) and by Mann-Whitney tests (two groups). The relationship between the categorical variables and shock response to catecholamines (refractory x responsive) or survival was analyzed by the chi-square or Fisher's exact tests. Univariate and multiple logistic regression models were constructed, and the dependent variables were shock response to catecholamines and survival. The cut point of $p < .10$ in the univariate analysis was selected for the multiple regression analyses. The stepwise backward selection procedure was used, and the variables were kept in the model when $p < .05$ and/or when considered confounders. The adequacy of fit of the final multiple variable model was evaluated by the Hosmer-Lemeshow test.

Results

We enrolled 57 children with septic shock into the study. Their median age was 27.0 months (range, 1-213 months), and their gender distribution was 60% female and 40% male. Chronic disease was present in 74% of patients, and the most frequent diagnosis was oncológica (16%) followed by hepatic (14%) and neurologic (11%) diseases. Overall mortality was 39%, with mortality being 0% (n = 0 of 8) in fluid-responsive shock patients, 17% (n = 2 of 12) in dopamine/dobutamine-responsive shock patients, and 54% (n = 20 of 37) in children with catecholamine-resistant shock ($p < .05$). The specific fluid, inotrope, and vasopressor requirements in these patients are summarized in Table 1.

Table 1 - Fluid resuscitation (mL/kg) and inotrope and vasopressor dosage (µg/kg/min) given to patients with sepsis or septic shock

Variable	N° of Patients	Median	Range
Fluid requirement, mL/kg			
Fluid-responsive shock	8	50	10-120
Fluid-refractory shock	49	60	20-120
Inotrope and vasopressor requirement, µg/kg/min			
Dopamine	42	12.5	5.0-20.0
Dobutamine	28	10.0	5.0-22.0
Epinephrine	8	1.5	0.8-5.0
Norepinephrine	21	0.9	0.1-4.0

The incidence of adrenal insufficiency in our study population was 44% (95% confidence interval, 31.1%-56.9%) as defined by a response ≤9 µ g/dL posttest. Table 2 shows the incidence of adrenal insufficiency in our population when using six different sets of criteria published in six prior studies. Using these criteria, the incidence of adrenal insufficiency in our population ranged from 9% to 44%.

Table 2 - Incidence of adrenal insufficiency in our study population and the according to the various published definitions

Adrenal Insufficiency Definitions		Adrenal Insufficiency Incidence	
Author (Yr)	Cortisol Level (µg/dL)	According to Literature, %	In Our Study Population, %
Rothwell *et al.* (1991)	Increment <9 after ACTH stimulation test	40	44
Hatherill *et al.* (1999)	Increment <7,5 after ACTH stimulation test	52	37
Soni *et al.* (1995)	Cortisol <18 after ACTH stimulation test	24	9
Marik & Zaloga (2001)	Baseline cortisol <25 and peak cortisol <25	61	28
Loisa *et al.* (2002)	Baseline cortisol <25 and increment ≤9	15	21
Menon & Clarson (2002)	Baseline cortisol <7 or cortisol <18 after ACTH stimulation test	31	9

ACTH, Adrenocorticotropic hormone.

The incidence of absolute adrenal insufficiency was 18%, and the incidence of relative adrenal insufficiency was 26% (Table 3). The baseline and peak postcorticotropin stimulation cortisol levels are summarized in Table 3. The clinical characteristics of the patients in the four adrenal function groups are shown in Table 3. There were no significant differences in serum sodium, potassium, and glucose levels. There was no difference in duration of positive-pressure ventilation, shock, or length of stay in the PICU; however, there were significant differences in the age and multiple organ system failure score during the PICU stay among the four groups. With regard to infection, the following microorganisms were isolated in cultures (including

blood, urine, pleural, and ascitic fluid): Gram-positive, 21% (n = 12); Gramnegative (other than Neisseria meningitidis), 14% (n = 8); fungus, 9% (n = 5); and mixed agents, 16% (n = 9).

Table 3 - Clinical characteristics in the four adrenal function groups

Variables	Absolute Adrenal Insufficiency n = 10	Relative Adrenal Insufficiency n = 15	Adequate Response Cortisol ≥20 µg/dL n = 15	Adequate Response Cortisol <20 µg/dL n = 17	*p* Value
Age, months	75.5 (16-213)	47.0 (3-201)	5.0 (1-91)	23 (4-175)	.01
Risk of mortality, %	17.6 (0.56-98.6)	10.0 (1.63-81.9)	10.8 (2.36-88.8)	6.7 (0.36-94.1)	.76
Admission MOSF score	2.5 (0-6)	2.0 (1-3)	2.0 (0-4)	1.0 (0-3)	.11
MOSF score during PICU stay	3.5 (1-7)	2.0 (1-5)	2.0 (0-4)	1.0 (0-4)	.02
Level sodium, mg/dL	136.5 (119.5-154)	140.5 (118.5-159)	136.5 (122-140)	138 (127-192)	.22
Level potassium, mg/dL	4.2 (3.3-6.0)	3.7 (1.5-5.5)	3.9 (2.5-6.8)	4.2 (1.9-5.9)	.52
Level glucose, mg/dL	90.0 (10-147)	88.3 (47-411)	102 (23-339)	114.5 (19-233.5)	.80
Duration of positive pressure ventilation, days	3.5 (0-25)	4.0 (0-14)	4.0 (0-17)	2.0 (0-46)	.92
Time shock, days	3.5 (1-11)	4.0 (0-9)	3.0 (0-12)	2.0 (0-16)	.86
Length of stay in PICU, days	7.0 (1-37)	8.0 (0-20)	12.0 (0-18)	6.0 (1-49)	.68
Baseline cortisol, µg/dL	15.3 (6-18)	37.8 (22-91)	35.1 (23-51)	14.4 (7-19)	<.001
Peak cortisol, µg/dL	18.5 (6-23)	36 (23-51)	60.5 (37-80)	31 (22-52)	<.001

Values are expressed as median (range)

All children with fluid responsive shock had a corticotropin response >9 µg/dL (Fig. 1, p < .05). Chi-square test for trend revealed a significant association between inotrope/vasopressor requirement group and adrenal function group (Fig. 1, p = .009). Combining groups 12 and 34, the relative risk of catecholamine-resistant shock was 1.88 (95% confidence interval, 1.26 2.79) for groups 1-2 compared with groups 3-4 (p = 0.01). Stepwise regression analysisshowed that adrenal dysfunction (corticotrophin response <9 µ g/dL) and multipleorgan failure independently predicted catecholamine resistant shock (p < .05).

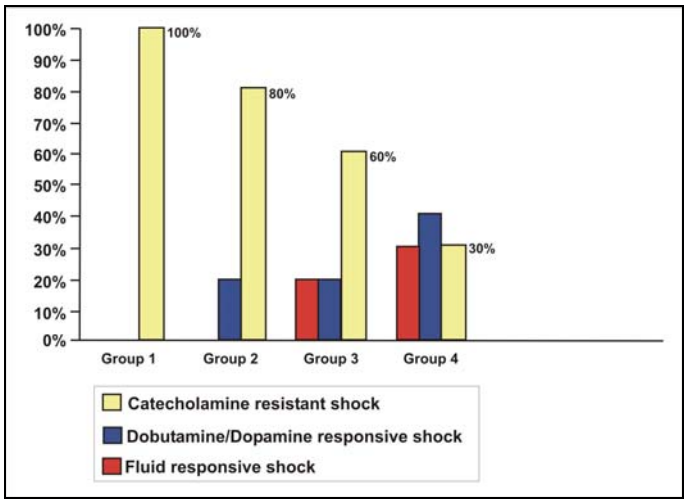


Figure 1 - Response to fluid and catecholamine therapy was related to adrenal function (chi-square analysis for trend p < .009). Group 1, absolute adrenal insufficiency; group 2, relative adrenal insufficiency; group 3, adequate adrenal response with baseline cortisol level ≥20 µg/dL; group 4, adequate adrenal response with baseline cortisol level <20 µg/dL

Chi-square test for trend was not significant between adrenal function group and mortality (Fig. 2, p = .08). Combining groups 1-2 and 3-4, the relative risk of death was not significant (1.72, 95% confidence interval, 0.97-3.06) for groups 1-2 when compared with groups 3-4 (p = .12). Univariate analysis showed that chronic disease, multiple organ system failure, and catecholamine-resistant shock predicted death (p, .05). Stepwise regression analysis showed that chronic illness and multiple organ failure at admission, not adrenal dysfunction (absolute and relative adrenal insufficiency), predicted outcome (p < .05).

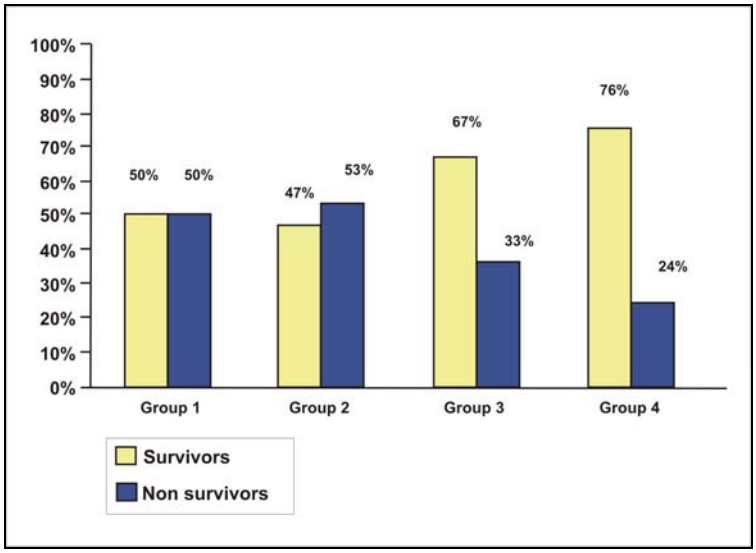


Figure 2 - Outcome was not related to adrenal function (chi-square analysis for trend p = .08). Group 1, absolute adrenal insufficiency; group 2, relative adrenal insufficiency; group 3, adequate adrenal response with baseline cortisol level ≥20 µg/dL; group 4, adequate adrenal response with baseline cortisol level <20 µg/dL

Discussion

Absolute and relative adrenal insufficiencies were both common in children with catecholamine-resistant shock. Three indirect lines of evidence support, but do not prove, the possibility that adrenal dysfunction contributed in part to the development of catecholamine resistant shock in our patients. First, all the children with fluid-responsive shock had a normal adrenal response to corticotropin. Second, there was an independent association between the inability to mount a >9 µg/dL cortisol response to the short corticotropin stimulation test and the development of catecholamineresistant shock. Third, all patients with absolute adrenal insufficiency had catecholamine-resistant shock[12-15].

There are no established and accepted criteria to define adrenal insufficiency in critically ill patients. The stated incidence of adrenal insufficiency in our population varies according to what set of published criteria are used. It could be as low as 9% and as high 44% according to these studies[6,7,16-19] (Table 2). The criteria we have used, taking into account a cortisol response ≤9 μ g/dL, appear to be the most inclusive[2,16]. We adopted a cortisol cutoff before and after corticotrophin stimulation test of 20 μg/dL (550 nmol/L)[20-22]. The rapid corticotropin stimulation test is widely used as a simple method to identify adrenocortical hyporesponsiveness, but there is an ongoing debate about the dose to be used and the timing for measurement of plasma cortisol. The 250-μg corticotropin dose is standard, but a low dose of 1 μg for the corticotropin stimulation test has recently been proposed with the suggestion that it may be more sensitive. We chose to use the traditional standard for the corticotrophin stimulation test since further validation was necessary, at the time our study began, for the low-dose test[18,23-25].

Adrenal insufficiency was associated with worsening of multiple organ failure in our pediatric population. Loisa et al.[19] similarly found a relationship between decreased adrenal response to corticotrophin and development of more severe multiple organ failure in adults with septic shock. The explanation of this finding remains a matter of investigation. Plasma from septic subjects as well as tumor necrosis factor-α inhibits adrenal synthesis of cortisol[4,18,26,27]. It appears that excessive systemic inflammation is the pathophysiologic hallmark of adrenal as well as other organ dysfunction in patients with septic shock and severe sepsis.

Annane et al.[2] previously reported that baseline cortisol level and corticotropin-stimulated cortisol level increment prognosticated outcome in adults with vasopressor-dependent septic shock. Specifically, patients with a baseline <34 μg/dL and an increment <9 μg/dL had a good prognosis (26% mortality); patients with a baseline cortisol <34 μ g/dL and an increment < μg/dL or a baseline >34 μg/dL and an increment <9 μ g/dL had an intermediate prognosis (mortality 67%); and patients with a baseline cortisol >34 μg/dL and an increment <9 μg/dL had a poor prognosis (82% mortality). In our population, a good prognosis (24% mortality) was observed in children with baseline cortisol <20 μg/dL and increment >9 μg/dL; an intermediate prognosis (33% mortality) was observed with baseline ≥ 20 μg/dL and increment >9 μg/dL; and a poor prognosis was observed in children with a baseline cortisol <20 μg/dL and increment ≤9 μg/dL (50% mortality) or baseline cortisol ≥20 μg/dL and increment ≤ 9 μg/dL (53% mortality). Interestingly, Annane

and colleagues reported no absolute adrenal insufficiency in their adult cohort. The explanation for this may be an agerelated phenomenon since absolute adrenal insufficiency was more common in the children in our cohort study.

On the other hand, we showed that in the pediatric population, the contribution of adrenal insufficiency to mortality was not evident, particularly when controlling for chronic disease and multiple organ failure. These findings are similar to the previous report by Hatherill et al.[6]

Conclusions

Absolute and relative adrenal insufficiency is common in children with septic shock and may contribute to the development of catecholamine-resistant shock; in others words, it is associated with an increased vasopressor requirement. However, doubts still persist regarding the efficacy of replacement therapy with lowdose steroids in children with catecholamine-resistant septic shock, and further studies are needed to determine whether treatment of such patients changes morbidity and/or mortality[28,29].

References

1. Friedman G, Silva E, Vincent JÇ: Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med*. 1998; 26:2078-86.

2. Annane D, Sébille V, Troché G, et al: A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA*. 2000; 283:1038–1044.

3. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al: Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: A systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2004; 329:480-9.

4. Beishuizen A, Thijs LG: Relative adrenal failure in intensive care: An identifiable problem requiring treatment? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001; 4:513-31.

5. Singhi SC: Adrenal insufficiency in critical ill children: Many unanswered questions. *Pediatr Crit Care Med*. 2002; 3:200-1.

6. Hatherill M, Tibby SM, Hilliard T, et al: Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child*. 1999; 80:51-5.

7. Menon K, Clarson C: Adrenal function in pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care Med*. 2002; 3:112-6.

8. Carcillo JA, Fields AI, Task Force Committee Members: ACCM clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med*. 2002; 30:1365-78.

9. Wilkinson JD, Pollack MM, Glass NL, et al: Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit. *J Pediatr*. 1987; 111:324-8.

10. Wilkinson JD, Pollack MM, Ruttimann UE, et al: Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med*. 1986; 14:271-4.

11. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR: Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med*. 1988; 16:1110-6.

12. Cooper MS, Stewart P: Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 2003; 348:727-34.

13. Bollaert E, Charpentier C, Levy B, et al: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med*. 1998; 26:645-50.

14. Briegel J, Forst H, Haller M, et al: A reversal of late septic shock with supraphysiologic doses: A prospective, randomized, doubleblind, single-center study. *Crit Care Med*. 1999; 27:723-32.

15. Annane D, Sébille V, Charpentier C: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862-71.

16. Rothwell PM, Udwadia ZF, Lawler PG: Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet*. 1991; 337:582-3.

17. Soni A, Pepper G, Wyrwinski P, et al: Incidence, outcome and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med*. 1995; 98: 266-71.

18. Zaloga GP, Marik PE: Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency. *Crit Care Clin*. 2001; 17:25-38.

19. Loisa P, Rinne T, Kaukinen S: Adrenocortical function and multiple organ failure in severe sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002; 46: 145-51.

20. Clark PM, Neylon I, Raggatt PR, et al: Defining the normal cortisol response to the short Syncorticotropinen test: Implications for the investigation of hypothalamic-pituitary disorders. *Clin Endocrinol*. 1998; 49:287-92.

21. Manglik S, Flores E, Lubarsky L, et al: Glucocorticoid insufficiency in patients who present to the hospital with severe sepsis: A prospective clinical trial. *Crit Care Med*. 2003; 31:1668-75.

22. Bollaert PE, Fieux F, Charpentier C, et al: Baseline cortisol levels, cortisol response to corticotropin, and prognosis in late septic shock. *Shock*. 2003; 19:13-5.

23. Marik PE, Zaloga GP: Adrenal Insufficiency in the critically ill: A new look at an old problem. *Chest*. 2002; 122:1784-96.

24. Marik PE, Zaloga GP: Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med*. 2003; 31:141-5.

25. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM: Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2003; 139:194-204.

26. Annane D, Cavaillon JM: Corticosteroids in sepsis: From bench to beside? *Shock*. 2003; 20:197-207.

27. Zaloga G. Sepsis-induced adrenal deficiency syndrome. *Crit Care Med*. 2001; 29: 688-90.

28. Sessler CN: Steroids for septic shock—Back from dead? (Con) Chest 2003; 123:482-9 29. Balk RA. Steroids for septic shock—Back from dead? (Pro) *Chest*. 2003; 123:490-9.

Publicado em: Crit Care Med. 2005; 33(4):855-9.

As barreiras para a implementação das diretrizes para o suporte hemodinâmico em crianças com choque séptico

Barriers to Implementation of ACCM-PALS Guidelines for Hemodynamic Support of Children in Septic Shock - Time and Fluid Sensitive Resuscitation in a Developing World PICU

Cláudio F. Oliveira; Flávio R. N. Sá; Débora S. F. Oliveira; Adriana F. C. Gottschald; Juliana D. G. Moura; Audrey R. O. Shibata; Eduardo J. Troster; Flávio A. C. Vaz; Joseph A. Carcillo.

Abstract

Objectives: To analyze mortality rates of children with severe sepsis and septic shock in relation to time sensitive fluid resuscitation and treatments received, and to define barriers to the implementation of ACCM-PALS guidelines in a developing country PICU.

Design: Retrospective chart review.

Setting: Pediatric Intensive Care Unit of a tertiary care teaching hospital.

Patients: Ninety patients with severe sepsis or septic shock admitted between July 2002 and June 2003

Interventions: None

Main Results: Of the 90 patients, 83% had septic shock and 17% had severe sepsis; eighty patients had preexisting severe chronic diseases. Patients with septic shock that received less than 20 ml/kg of resuscitation fluid in the first hour of treatment had a mortality rate of 73%, while patients that received more than 40 ml/kg in the first hour of treatment had a mortality rate of 33% ($p < 0.05$). Patients treated within less than 30 minutes after diagnosis of severe sepsis and septic shock had a significantly lower mortality rate (40%) than patients treated with more than 60 minutes after diagnosis ($p < 0.05$). Controlling for risk of mortality, early fluid resuscitation was associated with a three-fold reduction in the odds of death (OR = 0.33; 95% CI = 0.13-0.85).

Conclusions: Acknowledgment of existing barriers to timely fluid administration, and the establishment of objectives to overcome these barriers, may lead to more successful implementation of ACCM guidelines and reduced mortality rate for children with septic shock in the developing world.

Introduction

In the USA, the incidence of severe sepsis in 1995 was 5.3 cases per 1000 children younger than 1 year of age and 0.2 cases per 1000 children between 5 and 14 years of age. The mortality rate was approximately 10% for all children with severe sepsis and septic shock, increasing in children with at least one comorbidity and reaching 76% according to the number of organ dysfunctions. In 2002, 32% of the children admitted to our developing world Intensive Care Unit (ICU) had severe sepsis or septic shock, with a mortality rate of 57.3%[1,2].

Early diagnosis and treatment are very important for septic shock reversal in children and adults. Clinical and experimental septic shock studies show that persistent septic shock has an adverse impact on survival, in a time-dependent way. In 1991, Carcillo described the role of early and aggressive fluid resuscitation in the emergency setting. In 2001, Booy described a mortality reduction from 23% to 2% in meningococcemia after six years with implementation of guidelines that included early fluid resuscitation and inotrope treatment in secondary hospitals and specialized transportation teams[3,4].

In July 2002, the American College of Critical Care Medicine (ACCM) published its Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Patients in Septic Shock, stating that early fluid resuscitation is important for survival in septic shock. The guidelines recommend stepwise use of fluid resuscitation and inotropic support to attain normal blood pressure and perfusion within 1 hour of presentation. Implementation of this time sensitive guideline in the community hospital setting is associated with improved outcome and reduced mortality[5-7].

The purpose of our present study is to define barriers to the implementation of ACCM-PALS guidelines in a developing country. We retrospectively evaluated all children admitted to our tertiary care university hospital ICU with septic shock or severe sepsis during the year after the guideline publication, analyzing mortality rates in relation to time sensitive fluid resuscitation and treatments received.

Materials and Methods

A 1-year (July 1, 2002 to June 30, 2003) retrospective cohort review of patients admitted to the pediatric ICU with diagnosis of severe sepsis or septic shock was performed. Infants and children with severe sepsis or septic shock were identified through query of our clinical database. Severe sepsis and septic shock

were defined according to criteria published by the Society of Critical Care Medicine Consensus Conference and modified by Hayden[6,8,9]. Files of the selected patients were reviewed by two independent observers.

Newborns and neonates, patients submitted to exclusive palliative care, patients admitted to our hospital more than 6 hours after severe sepsis/septic shock diagnosis had been made, and patients with incomplete data were excluded from the study. All readmissions to the pediatric ICU were considered as new cases.

Data collected included the following. Age, gender, admission diagnosis, infection site, community or nosocomial infection acquisition (nosocomial acquisition defined as infection acquired at least 48 hours after admission) were recorded. For each patient the time of first description of decreased perfusion (decreased peripheral pulses, mottled or cool extremities, capillary refill time < 1 sec or > 3 sec), hypotension (systolic blood pressure less than the 5th percentile for age, using the PALS formula), altered mental status, or oliguria (< 1 ml/kg/h) was noted. This time was defined as time zero, and the time elapsed between time zero and initiation of fluid resuscitation, initiation of vasoactive drugs infusion, ICU admission, and antibiotic administration was determined. The cumulative volume administered (crystalloid, colloid or packed red blood cells [PRBC]) at 1, 6 and 24 hours after time zero was recorded. The ICU length of stay and ICU mortality and calculated Pediatric Index of Mortality (PIM) were also obtained[10].

Statistical analysis

Epi-info (version 2000) and Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, SPSS Inc.) version 12.0 were used for the statistical analysis. The primary end point was ICU mortality. Demographic and clinical characteristics of the studied population are expressed as proportions, mean, median and standard deviation (SD). Data was analyzed using the χ^2 test for discrete variables (with Yates' correction), and the two-sample Student's t-test for continuous variables. Crude and adjusted odds ratios, with their corresponding 95% confidence intervals, were used as estimators of effect. The chi-square test for trend for analysis of subgroups was also used. An alpha error < 0.05 ($P < 0.05$) was considered statistically significant. The institutional review board waived the need for informed consent.

Results

Characteristics of the Whole Study Group

One hundred and five p\tients with severe sepsis or septic shock were identified out of 400 admissions to the ICU in the specified 12-month period. The median ICU stay was 7 days. Fifteen patients were excluded as dictated by exclusion criteria, and ninety records were analyzed. Of the 90 patients selected, 83% had septic shock and 17% had severe sepsis; eighty patients had pre-existing severe chronic diseases, including malignancy/hematological disease (n=20), neurological disease (n=16), liver transplantation (n=8), chronic hepatic failure (n=8), immunodeficiency (n=5), gastrointestinal disease (n=4), and heart disease (n=4). The clinical characteristics of the patients are displayed in **Table 1**. The median ICU length of stay was 5 days for nonsurvivors and 10 days for survivors ($p < 0.05$ Table 2). Fourteen patients died in the first 24 hours of treatment.

Table 1 - Characteristics of children with severe sepsis or septic shock

	Severe Sepsis	Septic Shock	Total
Patients, n (%)	15 (16.7)	75 (83.3)	90 (100)
Age, median (mo)	36	47	45
Gender, n (%) male	7 (46.7)	31 (41.3)	38 (42.2)
Infection site, n (%)			
Lungs	6 (40)	35 (46.7)	41 (45.6)
Systemic	3 (20)	8 (10.7)	11 (12.2)
Abdomen	3 (20)	6 (8)	9 (10)
Skin	0	6 (8)	6 (6.7)
Central Nervous System	1 (6.7)	3 (4)	4 (4.4)
Unknown	2 (13.3)	17 (22.7)	19 (21.1)
Community acquired infection, n (%)	11 (73.3)	42 (56)	53 (58.9)
PIM, median	2.0	5.9	5.3
ICU Mortality, n (%)	1 (6.7)	45 (60)	46 (51.1)

Septic shock patients – clinical characteristics and treatment received

Considering all patients with septic shock (n=75), the average treatment was initiated 49 minutes after diagnosis, with patients receiving volume expansion with 20 ml/kg in the first hour, 49 ml/kg in 6 hours and 84 ml/kg in 24 hours after diagnosis of septic shock. Among septic shock patients, thirty were discharged and 45 died. The clinical characteristics and treatment received by each group are displayed on **Table 2**. The first vasoactive drug used was dopamine (78%), followed by dobutamine (14%). During the ICU stay, dopamine was used in 82%, norepinephrine in 52%, dobutamine in 41%, epinephrine in 32%, sodium nitroprusside in 4% and milrinone in 2% of the patients.

Table 2 - Characteristics of Survivors vs. Nonsurvivors in Septic Shock

Septic Shock	Survivors	Non-survivors	P-value
Patients, n (%)	30 (40)	45 (60)	
Age, median (mo)	18	69	0.008
Gender, n (%) male	16 (53.3)	15 (33.3)	0.08
Infection site, n (%)			
Lungs	13 (43.3)	22 (48.9)	
Systemic	2 (6.7)	6 (13.3)	
Abdomen	2 (6.7)	4 (8.9)	0.19
Skin	4 (13.3)	2 (4.4)	
Central Nervous System	3 (10)	0	
Unknown	6 (20)	11 (24.4)	
Community acquired infection, n (%)	18 (60)	24 (53.3)	0.57
PIM, median	5.9	5.2	0.76
Time to ICU admission, mean (min) ± SD	270 ± 378	299 ± 446	0.77
Time to volume infusion, mean (min) ± SD	20 ± 23	71 ± 147	0.07
Time to vasoactive drug, mean (min) ± SD	302 ± 332	639 ± 963	0.11
Time to antibiotics, mean (min) ± SD	211 ± 282	252 ± 571	0.72
1st hour volume, mean (ml/kg) ± SD	27 ± 20	16 ± 14	0.02
6 hours volume, mean (ml/kg) ± SD	59 ± 32	42 ± 35	0.05
24 hours volume, mean (ml/kg) ± SD	102 ± 53	73 ± 47	0.03
24 hours crystalloid, mean (ml/kg) ± SD	86 ± 54	57 ± 41	0.01
24 hours colloid, mean (ml/kg) ± SD	6 ± 12	8 ± 11	0.46
24 hours PRBC, mean (ml/kg) ± SD	8 ± 9	11 ± 10	0.25

Mortality

Patients 2 years of age or younger with septic shock had a mortality rate of 44%, while patients older than 2 years of age had a mortality rate of 72%. Patients that received less than 40 ml/kg in the first hour and patients in whom treatment was initiated more than 30 minutes after diagnosis had a significantly higher mortality rate ($p < 0.05$ **Figures 1, 2**). There was no difference in mortality rate in regard to gender, intra-hospital acquired infection, time to ICU admission, time to vasoactive drug use, time to antibiotic administration, or PIM score. Controlling for PIM score, early fluid resuscitation was associated with a three-fold reduction in the odds of death (OR=0.33 [CI 0.13-0.85]).

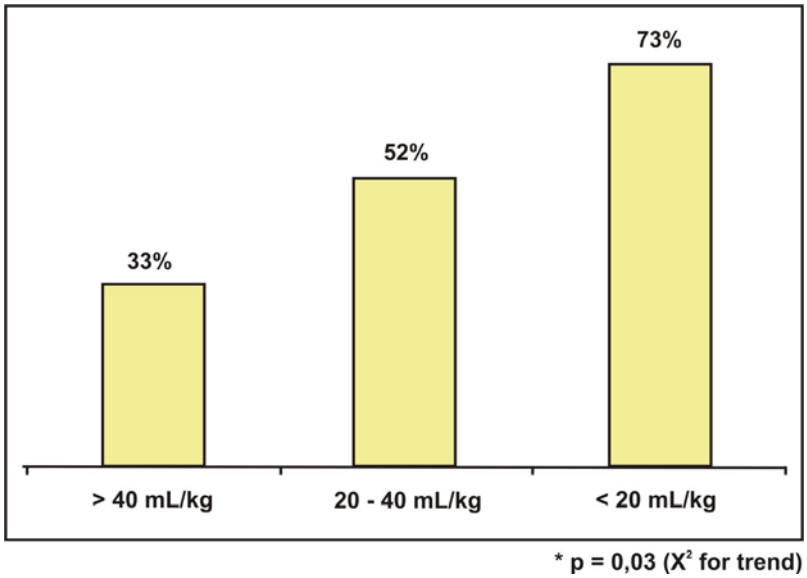


Figure 1 - Septic shock patients – Mortality vs. 1st hour resuscitation volume

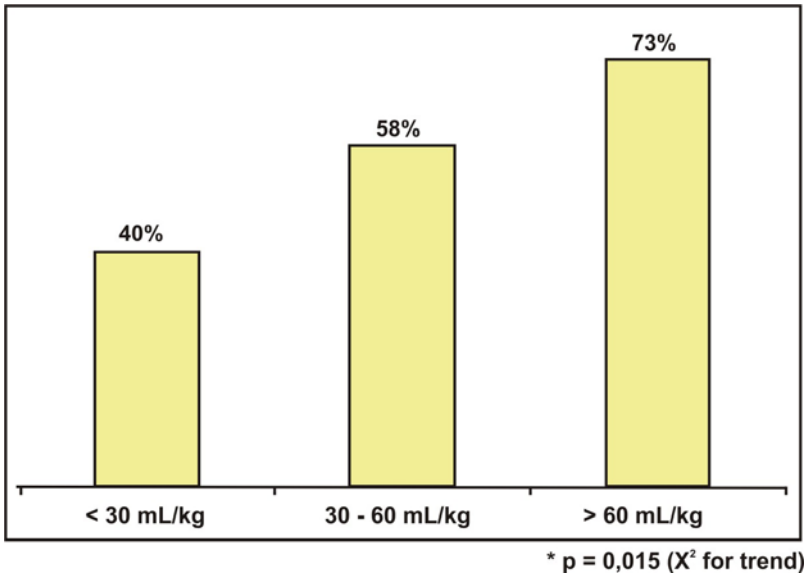


Figure 2 - Septic shock patients – Mortality vs. Time to volume infusion

Discussion

In 2002, the task force organized by the American College of Critical Care Medicine (ACCM) published the review on clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and newborn patients with septic shock which emphasizes the importance of time sensitive stepwise use of fluid resuscitation and inotropic support to improving survival. Pediatric septic shock is associated with severe hypovolemia due to vasodilatation, increased microvascular permeability and capillary leakage of serum proteins. According to these guidelines, as soon as the diagnosis of severe sepsis is established, treatment and hemodynamic monitoring

should be promptly initiated. It is recommended to push fluid in 20 ml/kg boluses, reaching, if necessary, at least 60 ml/kg within the first hour of treatment. Some children require as much as 200 ml/kg in the first hour. Patients remaining in shock despite fluid resuscitation are given inotropic support to attain normal blood pressure for age and capillary refill time < 2 seconds. Every hour which goes by without implementing these therapies in the emergency setting is associated with a 1.5 fold increased risk of mortality[5]. The presented data from our study supports the impact of early use of fluid resuscitation for shock reversal. It is relevant to highlight, especially for centers located in developing countries, that a significant impact may be made using tools such as normal saline and time, which are inexpensive compared to some of the new alternatives that may appear in the literature. In our study early volume-replacement therapy was significantly associated with improved outcomes. Greater amounts of fluids received at the first hour were associated with decreased mortality, suggesting that restoration of adequate intravascular volume to improve tissue oxygen delivery can attenuate the inflammatory response. Early reversal before persistent catecholamine-resistant shock occurs, can avoid the use of more complex therapies and monitoring.

The findings support the need for special attention to early diagnosis and treatment by the emergency department (ED) and hospital teams in developing countries. Patients should being treated without delay in these settings, rather than waiting for transfer to the ICU. Rivers showed the benefits of aggressive, goal-directed resuscitation in a randomized, controlled trial of adult patients with severe sepsis and septic shock, managed in the first 6 hours of care in the ED. This study emphasizes the urgent initiation of fluid resuscitation, and inotropic support wherever the patient is being treated[11]. In our study, patients stayed more than 4 hours in the ED before being transferred to the ICU. Hence, optimal outcomes can only be attained with initiation of treatment in the first responder setting.

The incidence of sepsis is on the rise with one important factor being the increased prevalence of chronic diseases associated with compromised immune status. Out of 90 patients we found 87.8% with chronic diseases, predisposing them to infection and sepsis. The higher mortality rate we found among children older than 2 years of age may be attributed to the observation that most of these patients had chronic and severe underlying diseases. These children have worse outcomes than previously healthy children[12,13].However, despite this predominance of chronic illness, early resuscitation was still associated with improved outcome.

Remarkably, even though the Surviving Sepsis Campaign guidelines recommend that intravenous antibiotic therapy should be started within the first hour of recognition of severe sepsis, we noted a 3½ hour delay in survivors and a 4 hour delay in non-survivors beginning this therapy, which could have contributed to the high observed mortality[12,14]. This was longer than the delay in initiation of fluid therapy (20 min in survivors and 70 minutes in nonsurvivors). There is no insurmountable reason that antibiotics cannot be administered at the time of fluid resuscitation. The time delay in use of inotropic support was most dramatic (5 hours in survivors and 10 hours in non-survivors). It is important to note that these barriers to implementation have previously and recently been described in adults in the United Sates as well. Sebat and colleagues reported similar delays (9 hours) and mortality rates (40% mortality) in adults with shock in the United States; however, after establishment of a shock program team to overcome barriers by allowing non-physicians and physicians alike to call for a shock team, they have reported a reduction in time to receiving therapies to 2½ hour with a concomitant reduction in mortality to 10%[15]. Investigators at St. Mary's hospital (UK) similarly demonstrated a 10 fold reduction in mortality from meningococcemia when fluids were administered and inotropes begun through a peripheral intravenous line until skilled personnel could attain central vein access[4]. This approach should also be possible in our setting. The common barriers, which exist in our country and the developing world to implementation of these guidelines, are surmountable if recognized and addressed.

Restricted access to literature and information through the Internet and the absence of continuing medical education programs require a greater local commitment to education and implementation of the guideline recommendations. These efforts will need to concentrate on teaching early sepsis and shock recognition based on fever/hypothermia, tachypnea, tachycardia, mental status, and capillary refill. PALS programs are effective in this regard. Whereas equipment needs are great for more sophisticated therapies, early fluid resuscitation, antibiotic administration, and at least peripheral inotropic support can be a reality in much of our developing world. Difficulties with attaining central access can be overcome with use of intra osseous access and use of more traditional avenues for medication administration as well. For example the epinephrine pen is administered SQ or IM for anaphylactic shock. This route can be used for adrenaline treatment of septic shock as well when IV access is unavailable. The use of inhaled or aerosolized adrenaline can also be considered as it both increases blood pressure and heart rate in infants. **(Table 3)**

Table 3 - Barriers to Implementation of ACCM-PALS Guidelines

- Restricted access to literature and information
- Absence of continued medical education programs
- Lack of epidemiological data
- Late recognition of sepsis and severe sepsis
- Lack of recognition of emergency department role
- Absence of specialized transport to secondary or tertiary hospital
- Shortage of material and equipment
- Restricted number of ICU beds
- Difficulties to establish IV access in small children
- Lack of goals and treatment protocols
- Small nurse-to-bed ratio

Although our retrospective cohort analysis has inherent flaws, especially regarding the quality of data registered on patients' charts, we did have two independent observers attain the data with near 100% agreement. It is also the only method available for us to use to decide how to most effectively implement the new ACCM guidelines. With this data, we have begun discussions throughout our hospital, and developed discussion groups to review these findings and develop consensus in our practice on the best way to prepare for implementation. This approach has been generally well received and has inspired caregivers to want to improve care in these children.

Conclusion

The mortality rate was higher for children older than 2 years of age, for those who received less than 40 ml/kg in the first hour, and when treatment was not initiated in the first 30 minutes after diagnosis of septic shock. Controlling for risk of mortality, early fluid resuscitation was associated with a three-fold reduction in the odds of death. We speculate that acknowledgment of existing barriers to timely fluid, antibiotic and inotrope administration, and the establishment of objectives to overcome these barriers, can lead to more successful implementation of ACCM guidelines and a reduced mortality rate for children with septic shock in the developing world.

References

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology ofsevere sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001; 29(7):1303-10.

2. Sa FRN, Kalil WJ, Akashi D, Oliveira CF, Troster EJ, Vaz FAC. Outcome of children with septic shock and multiple organ dysfunction syndrome in a tertiary medical school hospital. Pediatric International Congress 2003. Boston, USA.

3. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA*. 1991;266(9):1242-5.

4. Booy R, Habibi P, Nadel S, et al. Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child*. 2001; 85(5):386-90.

5. 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.

6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992; 101(6):1644-55.

7. 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.

8. Hayden WR. Sepsis and organ failure definitions and guidelines. Crit Care Med. 1993; 21(10):1612-3.

9. Hayden WR. Sepsis terminology in pediatrics. *J Pediatr*. 1994; 124(4):657-8.

10. Shann F, Pearson G, Slater A, et al: Paediatric index of mortality (PIM): A mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care Med*. 1997; 23:201-7.

11. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345(19):1368-77.

12. Sharma S, Kumar A. Septic shock, multiple organ failure, and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Pulm Med*. 2003; 9(3):199-209.

13. Carcillo JA. Pediatric septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Clin*. 2003; 19(3):413-40.

14. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004; 32(3):858-73.

15. Sebat F, Johnson D, Musthafa AA, Watnik M, Moore S, Henry K, Saari M. A multidisciplinary community hospital program for early and rapid resuscitation of shock in nontrauma patients. *Chest*. 2005; 127:1729,43.

In press Pediatr Crit Care Med. 2006.

Procalcitonia discrimina entre sepse e síndrome da resposta inflamatória sistêmica

Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome

R Arkader, E J Troster, M R Lopes, R R Ju´nior, J A Carcillo, C Leone, T S Okay

Abstract

Aims: To evaluate whether procalcitonin (PCT) and C reactive protein (CRP) are able to discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in critically ill children.

Methods: Prospective, observational study in a paediatric intensive care unit. Kinetics of PCT and CRP were studied in patients undergoing open heart surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) (SIRS model; group I1) and patients with confirmed bacterial sepsis (group II).

Results: In group I, PCT median concentration was 0.24 ng/ml (reference value ,2.0 ng/ml). There was an increment of PCT concentrations which peaked immediately after CPB (median 0.58 ng/ml), then decreased to 0.47 ng/ml at 24 h; 0.33 ng/ml at 48 h, and 0.22 ng/ml at 72 h. CRP median concentrations remained high on POD1 (36.6 mg/l) and POD2 (13.0 mg/l). In group II, PCT concentrations were high at admission (median 9.15 ng/ml) and subsequently decreased in 11/14 patients who progressed favourably (median 0.31 ng/ml). CRP levels were high in only 11/14 patients at admission. CRP remained high in 13/14 patients at 24 h; in 12/14 at 48 h; and in 10/14 patients at 72 h. Median values were 95.0, 50.9, 86.0, and 20.3 mg/l, respectively. The area under the ROC curve was 0.99 for PCT and 0.54 for CRP. Cut off concentrations to differentiate SIRS from sepsis were .2 ng/ ml for PCT and .79 mg/l for CRP.

Conclusion: PCT is able to differentiate between SIRS and sepsis while CRP is not. Moreover, unlike CRP, PCT concentrations varied with the evolution of sepsis.

Bacterial sepsis is a major cause of morbidity and mortality in neonates and children[2]. Rapid detection of bacterial sepsis is difficult because the first signs of disease are usually non-specific[3]. Early diagnosis of severe infections and the prompt initiation of adequate antimicrobial therapy are essential for successful treatment[4].

Cardiac surgery and the use of cardiopulmonary bypass (CPB) have significantly improved the prognosis of paediatric patients with congenital heart disease. However, extended blood contact with foreign surfaces, the use of hypothermia, myocardial ischaemia, reperfusion, and surgical trauma trigger activation of the immune system, the complement pathway, and release of cytokines, leading to a systemic inflammatory response immediately after CPB. During the first hours or days after surgery, it is difficult to differentiate between the normal inflammatory response and infectious complications[5 6].

Laboratory parameters such as C reactive protein (CRP) and leucocyte count are often abnormally elevated after cardiac surgery albeit the absence of infection[5 7]. Procalcitonin (PCT) has been recently proposed as a more specific marker of infection, being able to discriminate between systemic inflammatory responses and sepsis[8].

We present results of the second part of a study conducted in critically ill patients presenting with bacterial sepsis. We aimed to compare this group of septic children with those with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) from the first part of the study[1].

Methods

Patients

This study received the approval of the Ethics Committee of the School of Medicine, University of São Paulo, Brazil. After informed consent of parents, 14 children were enrolled in this second part of the study. Group II consisted of children presenting with bacterial sepsis confirmed by either haemoculture (n=10), cerebrospinal fluid (CSF) culture (n=1), or urine culture (n=3). Seven boys and seven girls were included; age ranged from 3 days to 192 months. Bacterial sepsis was defined according to the American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine guidelines, slightly modified to fit both neonatal and paediatric populations.[9] All paediatric patients with bacterial sepsis received antibiotics according to the decision of the attendant physician. Patients who had received

antibiotics, anti-inflammatory drugs, or corticosteroids prior to hospitalisation were excluded. Children presenting with endocrine, liver, or renal dysfunction were also excluded because these conditions might have decreased production and clearance of acute phase proteins such as CRP.

Methods

Arterial blood samples (3 ml) were drawn in sterile vacuum tubes with no additives (Becton Dickinson) and centrifuged; serum aliquots were stored at –20°C until analysis. Patients in group II were tested at admission (before administration of antibiotics), and on the first (24 h), second (48 h), and third days (72 h) of treatment.

CRP concentrations were determined in serum samples by immunonephelometry (nephelometer-2, Dade-Behring, La Défense, France; reference values were ,5.0 mg/l).7 Briefly, polystyrene particles coated with monoclonal antibodies specific to human CRP are aggregated when mixed with serum samples containing CRP from patients. These aggregates scatter a beam of light passed through the sample. The intensity of scattered light is proportional to the concentration of the relevant protein in the sample. The result is evaluated by comparison with a standard of known concentration.

Procalcitonin was evaluated by an immunoluminometric assay (LUMItest PCT, BRAHMS Diagnostica, GmbH, Germany; recommended reference interval for SIRS is 0.5-2.0 ng/ml). Briefly, 20 ml of serum or plasma samples are added to a tube coated with an anti-katacalcin antibody. Samples are incubated at room temperature for 1 hour, and a second antibody anti-calcitonin labelled with a luminescent acridine derivative is added to the reaction. Then, samples are placed in a luminometer and hydrogen peroxide and sodium hydroxide solutions are automatically injected. These substances react with the acridine derivative bound to the anticalcitonin antibody leading to emission of light as the acridine turns into acridone. The intensity of emitted light is directly proportional to the PCT concentration[10].

Statistical analysis

PCT and CRP concentrations were presented as median (min–max). Results comparing sampling times within group II were made by means of the Wilcoxon test. Values of $p < 0.01$ were considered statistically significant. The Friedman test was used to evaluate statistical significance of differences between group I (SIRS) and II (sepsis). Sampling times were compared in pairs: after CPB versus admission;

POD1 versus 24 h; POD2 versus 48 h; POD3 versus 72 h (POD=post-operation day). Values of $p < 0.01$ were considered statistically significant.

Sensitivity, specificity, and predictive values were calculated for different concentrations of PCT and CRP by means of the receiver operator curve (ROC) for patients of group II (sepsis).

Results

Characteristics of group II patients (sepsis) are shown in table 1. The median age in group I was 1.5 months (0.1-192.0), and the median of hospital stay was 20.0 days (4.0-72.0).

Table 1 - Characteristics of the 14 patients with sepsis (group II)

Patients	Age (month)	Gender	ICU stay (days)	Culture	Outcome
1	6	F	4	*Klebsiella pneumoniae* BC	NS
2	23	F	6	*Pseudomonas aeruginosa* BC	NS
3	4	F	24	*Pseudomonas aeruginosa* BC	S
4	192	M	12	*Staphylococcus aureus* BC	S
5	13	M	8	*Streptococcus sp* BC	S
6	16	F	17	*Pseudomonas aeruginosa* BC	S
7	0.5	M	41	*Staphylococcus aureus* BC	NS
8	0.8	M	48	*Proteus mirabilis* UC	S
9	0.6	M	9	*Escherichia coli* UC	S
10	0.1	M	27	*Staphylococcus epidermidis* BC	S
11	0.5	F	5	*Staphylococcus aureus* BC	S
12	1	F	25	*Escherichia coli* UC	S
13	2	M	33	*Neisseria meningitidis* CSF	S
14	0.1	F	72	*Enterobacter* sp BC	S

ICU, intensive care unit; BC, blood culture; UC, urine culture; CSF, cerebrospinal fluid; NS, non-survivor; S, survivor.

Results for group I patients have been reported previously.[1] All 14 patients progressed favourably, with no signs or symptoms of infection.

Figure 1 shows PCT concentrations in the 14 patients of group I (SIRS) and 14 patients of group II (sepsis). There was an increment of PCT concentrations in all 14 patients at admission. Median values (min–max) were: 9.15 ng/ml (2.1-607.7) at admission (adm); 6.25 ng/ml (1.5–619.9) at 24 h (D1); 3.22 ng/ml (0.1–149.1) at 48 h (D2); and 0.31 ng/ml (0.1–153.5) at 72 h (D3).

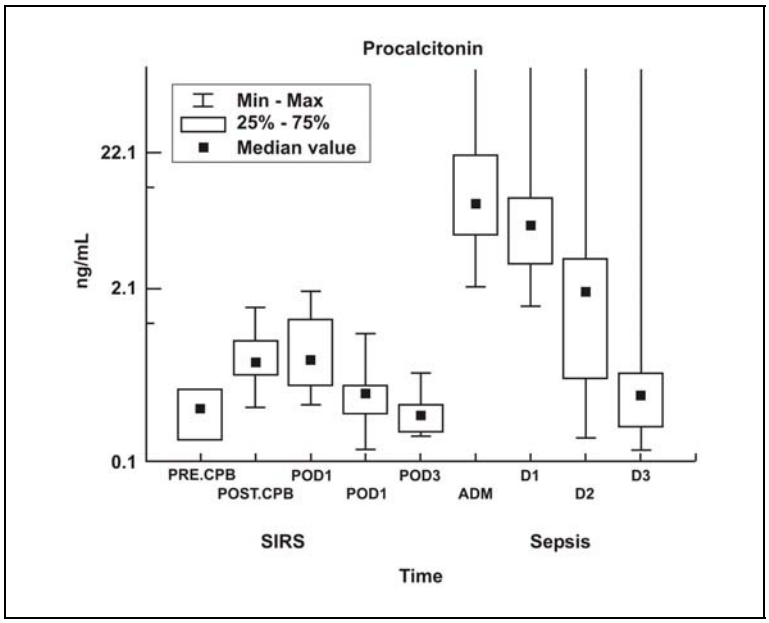


Figure 1 - Plot of PCT versus time in group I (SIRS) and group II (sepsis) patients

Figure 2 shows CRP concentrations of group I (SIRS) and group II (sepsis). CRP levels were above the reference interval (> 3.5 mg/l) in only 11 of 14 patients at admission; in 13 of 14 patients at 24 h (D1); in 12 of 14 at 48 h (D2); and in 10 of 14 patients at 72 h (D3). Median values (min–max) were: 95.0 mg/l (3.1–322.0) at admission (adm); 50.9 mg/l (3.1-393.1) at 24 h (D1); 86.0 mg/l (3.1–148.7) at 48 h (D2); 20.3 mg/l (3.5–200.0) at 72 h (D3).

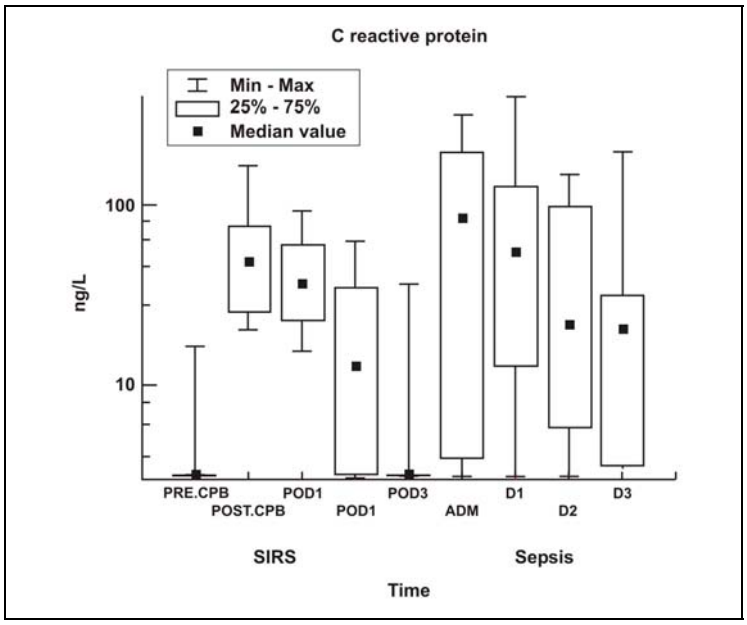


Figure 2 - Plot of CRP versus time in group I (SIRS) and group II (sepsis) patients

Sensitivity (SE), specificity (SP), positive predictive values (PPV), and negative predictive values (NPV) have been calculated by means of the receiver operator curve (ROC). Results are shown in table 2. The area under ROC curve was 0.99 for PCT (95% CI 0.97 to 1) and 0.54 for CRP (95% CI 0.38 to 0.72).

Table 2 - Diagnostic value of PCT and CRP at various thresholds in the 14 patients of group II (sepsis)

	SE	SP	PPV	NPV
PCT (ng/mL)				
0.5	73	67	64	75
1.0	71	92	89	80
1.5	68	98	97	79
2.0	88	100	100	86
5.0	41	100	61	67
CRP (mg/L)				
5.0	76	40	50	68
10.0	70	44	50	64
30.0	52	70	58	64
50.0	45	80	64	64
100.0	30	97	89	63

SE, sensitivity; SP, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value

Discussion

The present study aimed to analyse the kinetics of PCT and CRP in two different situations—SIRS and sepsis—and to determine whether these two laboratory markers might be used to discriminate between the two entities. In this second part of the study (group II), 14 paediatric patients presenting with confirmed sepsis (group II) were enrolled and compared with 14 patients of group I (SIRS)[1].

Following cytotoxic chemotherapy, fever might be a signal of invasive bacterial disease or a drug reaction associated with SIRS. Stryjewski et al found that PCT and interleukin-8 could be used to detect bacterial sepsis in febrile, neutropenic children.11 Kuse et al showed that PCT allows differentiation between rejection and infection in patients presenting with fever of unknown origin (FUO) and receiving prednisolone following liver transplantation[12]. Another study from Sauer et al concluded that serum PCT correlates with the severity of sepsis among deeply immunosuppressed paediatric bone marrow transplant recipients, and that it may reliably identify children at risk of developing graft versus host disease, who received prophylaxis with prednisone.13 Our study showed that corticosteroids did not affect either PCT or CRP kinetics in group I (SIRS), as we could observe an increment of PCT and CRP after CPB, and of CRP in the other sampling times. However, it is noteworthy that PCT increments found after CPB did not exceed the reference interval for SIRS (< 2 ng/ml).

There are several studies in the literature evaluating the ability of PCT to diagnose infection in patients with different underlying pathologies[14-16]. In septic children, those reports tend to indicate that PCT could be used as a laboratory marker to discriminate between SIRS and sepsis[15,17-19]. In our study, PCT concentrations of group II patients had already increased in all 14 patients at admission (median 9.15 ng/ml), thus confirming its ability to diagnose infection. These data corroborate the study of Gendrel et al who compared the concentrations of PCT, CRP, interleukin-6, and a-interferon in paediatric patients, aiming at discriminating between viral and bacterial infections[20]. They concluded that the best laboratory parameter was PCT (83% sensitivity and 93% specificity) when the cut off was 1.0 ng/ml. Moreover, 47% of children presenting with viral infections showed CRP concentrations above 10.0 mg/l, and 26.9% above 20.0 mg/l, corroborating the lack of specificity of CRP. In our study, PCT concentrations in septic patients were high at admission and at 24 h. However, when concentrations found at admission (median 22.12 ng/ml) were compared with those obtained at 48 h (median 3.22 ng/ml) or at 72 h (median 0.42 ng/ml), a statistically significant difference was found ($p < 0.001$). These data have confirmed that PCT concentrations modulate more quickly than CRP, thus indicating that it could be used to test response to antibiotic therapy[21]. Moreover, in the 11 survivors of group II (sepsis), PCT concentrations returned to the SIRS interval (0.5-2.0 ng/ml) until the last time of sampling (72 h). In contrast, PCT concentrations remained above the reference interval until 72 h in the three patients that died[22,23].

Taking CRP concentrations into consideration with respect to group II, CRP did not detect 3 of 14 septic patients at admission, which might postpone the introduction of antibiotics. Moreover, CRP remained high until 72 h showing that, unlike PCT, it could not be used to test response to antibiotics[17,24].

Early identification of patients with insidious sepsis would allow early therapeutic intervention, what might influence patients' outcome.25 In our study, PCT was also able to discriminate between post-CPB time (representing SIRS) and the first sampling time of septic patients (admission). Comparisons were made by means of the Friedman test ($p < 0.001$). When post-CPB concentrations were compared to the 24 h sampling time, there was a statistically significant difference ($p < 0.001$). In contrast, CRP did not succeed in discriminating these situations tested in pairs, confirming its inability to differentiate SIRS and sepsis ($p < 0.01$)[26].

In the present study, PCT proved to be more specific than CRP, and also to have a higher positive predictive value to diagnose sepsis in comparison with CRP

(table 2). Similar specificity was observed by Lopez and Enguix (94% and 100%, respectively)[15,18]. However, in the first study the best cut-off for PCT was 0.59 ng/ml, while it was 8 ng/ml in the second report. In a systematic review, Simon et al reported that the diagnostic accuracy of PCT was greater than that of CRP in distinguishing between bacterial infection and SIRS among hospitalised patients[27].

Conclusions

We conclude that SIRS (group I) did influence serum CRP concentrations immediately after surgery, and at 24 h, 48 h, and 72 h, while PCT concentrations remained within the predicted SIRS range (0.5–2.0 ng/ml) at all sampling times. Therefore, PCT was able to discriminate between SIRS and sepsis, while CRP was not. In the present study, unlike CRP, PCT changed with the evolution of sepsis. These data might indicate that PCT, but not CRP, could be used to test response to antibiotics.

References

1. Arkader R, Troster EJ, Abellan DM, et al. Procalcitonin and C-reactive protein kinetics in postoperative pediatric cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004; 18:160-5.

2. Carcillo JA, Cunnion RE. Septic shock. *Crit Care Clin*. 1997; 13:553-74.

3. Volante E, Moretti S, Pisani F, et al. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004; 16(suppl 2):13-16.

4. Carlet J. Rapid diagnostic methods in the detection of sepsis. *Infect Dis Clin North Am*. 1999; 13:483-94.

5. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*. 1997; 112:676-92.

6. Chew MS, Brandslund I, Brix-Christensen V, et al. Tissue injury and the inflammatory response to pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a descriptive study. *Anesthesiology*. 2001; 94:745-53.

7. Boralessa H, de Beer FC, Manchie A, et al. C-reactive protein in patients undergoing cardiac surgery. *Anaesthesia*. 1986; 41:11-15.

8. ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* .2002; 20:1-9.

9. Carcillo JA. Pediatric septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Clin*. 2003; 19:413-40.

10. Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med*. 2000; 26:1193-200.

11. Stryjewski G, Nylen ES, Bell MJ, et al. Interleukin-6, interleukin-8, and a rapid and sensitive assay for calcitonin precursors for the determination of bacterial sepsis in febrile neutropenic children. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6:129-35.

12. ER, Langefeld I, Jaeger K, et al. Procalcitonin—a new diagnostic tool in complication following liver transplantation. *Intensive Care Med*. 2000; 26:s187-92.

13. Sauer M, Tiede K, Fuchs D, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, and endotoxin after bone marrow transplantation: identification of children at high risk of morbidity and mortality from sepsis. *Bone Marrow Transplant*. 2003; 31:1137-42.

14. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:396-402.

15. Enguix A, Rey C, Concha A, et al. Comparison of procalcitonin with Creactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med*. 2001; 27:211-15.

16. Tugrul S, Esen F, Celebi S, et al. Reliability of procalcitonin as a severity marker in critically ill patients with inflammatory response. *Anaesth Int Care*. 2002; 30:747-54.

17. Casado-Flores J, Blanco-Quiros A, Asensio J, et al. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med*. 2003; 4:190-5.

18. Fernandez Lopez A, Luaces Cubells C, Garcia Garcia JJ, et al. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22:895-903.

19. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, et al. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br J Haematol*. 2000; 111:1093-102.

20. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al. [Procalcitonin, C-reactive protein and interleukin 6 in bacterial and viral meningitis in children]. *Presse Med*. 1998; 27:1135-9.

21. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med*. 1998; 24:888-9.

22. Han YY, Doughty LA, Kofos D, et al. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:21-5.

23. Hatherill M, Tibby SM, Turner C, et al. Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. Crit *Care Med*. 2000; 28:2591-4.

24. ED, Newland P, Riordan FA, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker of meningococcal disease in children presenting with fever and a rash. *Arch Dis Child*. 2002; 86:282-5.

25. Rangel-Frausto MS, Pittet D, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 1995; 273:117-23.

26. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med*. 2000; 28:3171-6.

27. Simon L, Gauvin F, Devendra KA, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 2004; 39:206-17.

Publicado em: Arch Dis Child. 2006; 91:117-20.

3.2.3 Uso Racional de Suporte Ventilatório

Ventilação não invasiva em Pediatria

Noninvasive ventilation in pediatrics

Dafne Cardoso Bourguignon da Silva, Flavia Andrea Krepel Foronda,
Eduardo J. Troster

Abstract

Objective: To introduce the notion of noninvasive mechanical ventilation as an alternative for invasive ventilation in children, describing advantages and disadvantages, indications, and the process of equipment installation.

Sources of data: Literature review through PubMed/Medline, using as source articles focusing on noninvasive ventilation in pediatric populations, as well as consensus statements and metanalyses concerning noninvasive ventilation in adults.Summary of the findings: The main indication for noninvasive ventilation is respiratory failure due to hypercapnia. It is contra-indicated in the presence of hemodynamic instability. The advantages of noninvasive ventilation include: the equipment is easy to install; it is not invasive and involves less discomfort; there is a lower incidence of complications associated with the endotracheal tube; lower cost. The disadvantages are: gastric distention; transient hypoxemia; facial skin necrosis. The equipment required for noninvasive ventilation includes an interface (mask) and a respirator. The removal of noninvasive ventilation equipment is relatively simple, but chronic patients may require assistance in the home.

Conclusions: Noninvasive ventilation is a less costly, efficient and simple to perform alternative in cases of respiratory failure without hemodynamic instability.

Introduction

Since invasive mechanical ventilation was first used as a therapy for respiratory failure, complications have come to light associated with oral endotracheal intubation: ulceration or edema of the mucosa, hemorrhage, stenosis, pneumonia or sinusitis associated with invasive ventilation[1].

Noninvasive ventilation (NIV) is a therapeutic alternative in this context. This provides the liberation of mechanical pulmonary ventilation without the use of an artificial airway such as an endotracheal tube or tracheostomy cannula. The theoretical advantages of increasing alveolar ventilation without an artificial airway include: avoid complications associated with endotracheal tubes, improve patient comfort, preserve airway defense mechanisms, the tongue and deglutition. In addition, NIV offers great flexibility in terms of applying and withdrawing mechanical ventilation[1].

Available methods for noninvasive mechanical ventilation include: negative external pressure, chest wall oscillation and mechanical ventilation by positive pressure via mask, which will be the subject of this article.

During the 1970s and 80s, two methods for noninvasive ventilation with positive pressure, using a facial or nasal mask were introduced into clinical practice:

- CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), to improve oxygenation in patients with acute respiratory insufficiency with hypoxemia.
- IPPV (Intermittent Positive Pressure Ventilation), in order to increase ventilation and rest respiratory musculature in patients with chronic respiratory insufficiency, due to neuromuscular diseases and/or chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

NIV objectives

Sufficient ventilation depends on the capacity of respiratory musculature to contract and the individual's demand, in addition to an efficient central respiratory drive. Any pathology which compromises this balance can lead to ventilation failure and prejudice gas exchange. Contraction abnormalities may surface as a result of intrinsic muscle weakness, as happens with patients with neuromuscular disease, or when muscles are forced to work at a mechanical disadvantage, as happens with patients with chest deformities. Increased demand may occur because of airway obstruction, either upper or lower, and because of alterations to pulmonary compliance. Alterations to respiratory drive may occur as a result of sedative drugs or congenital anomalies[2].

In this context noninvasive mechanical ventilation is used with the objective of reducing areas of atelectasis and improve gas exchange[2] (Figures 1 and 2).

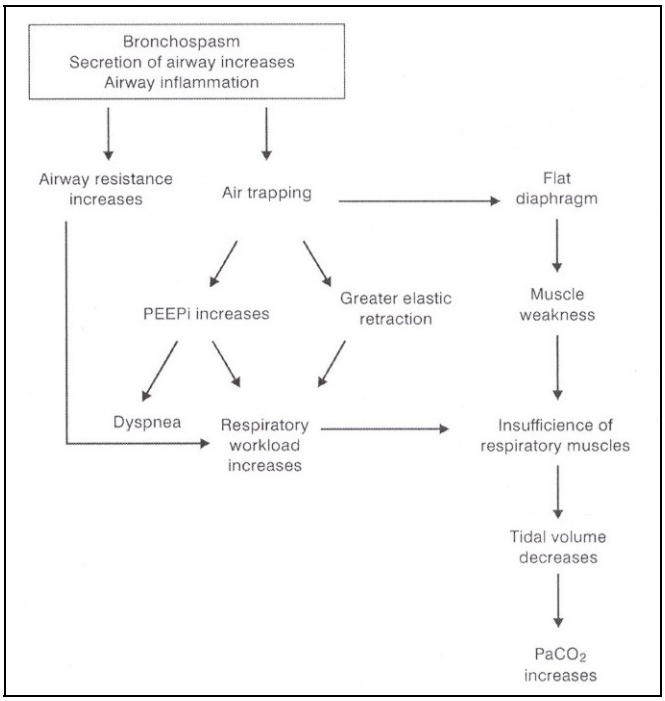


Figure 1 - Hypercapnic respiratory failure can occur due to increased respiratory workload (COPD, asthma) or normal respiratory workload (neuromuscular diseases). Its treatment involves increase of the alveolar ventilation (increase of the tidal volume and/or RR) and decrease of the respiratory effort

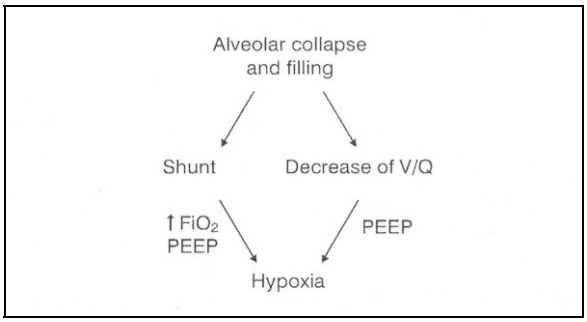


Figure 2 - Hypoxemia can occur due to hypoventilation (when there is elevation of PaCO2) and due to the alteration of the ventilation/perfusion (V/Q) ratio. It is treated with increase of FiO2 and alveolar recruitment when applying PEEP

Indications and contraindications of NIV

Indications

The main indication for Noninvasive ventilation is respiratory insufficiency, primarily when there is hypercapnia, although it can also be used for some other hypoxemic pathologies, such as, for example, for weaning Table 1).

Table 1 - Indications for non-invasive ventilation

Respiratory insufficiency with hypercapnia	Respiratory insufficiency with hypoxemic pathologies	Other indications*
Aacute phase COPD (pH<7.35)	Pneumonia	IMV weaning
Chest wall alterations	ARDS	Patients who do not need intubation
Neuromuscular diseases	Postoperative period	Thoracic trauma without pneumothorax
Central hypoventilation	Acute pulmonary edema	
Obstructive sleep apnea		

* Regardless the type of respiratory insufficiency.

Childhood chronic lung disease: there are no studies of the pediatric age group. In adults with acute phase COPD the use of noninvasive ventilation reduces the need for intubation and also mortality. Furthermore it rapidly improves acidosis and reduces respiratory frequency. Complications are fewer and length of hospital stay is shorter with patients who have had noninvasive ventilation[8].

Chest wall alterations (anatomic and functional): Kyphoscoliosis can distort the whole of the rib cage and interfere with inspiration, impeding deep breathing and coughing. Because of difficulties clearing secretions and achieving adequate ventilation, these patients can develop infections and alterations to gas exchange. Obese and ascitic patients, when in the supine position, have their diaphragms forced downwards by their abdominal organs, reducing residual functional capacity and compromising diaphragmatic contraction during inspiration.

Neuromuscular diseases: in a series of acquired or congenital neuromuscular diseases, respiratory failure is inevitable and is very often the terminal event. Some of these conditions are listed in Table 2[3].

Table 2 - Neuromuscular diseases associated to the ventilatory insufficiency

Congenital	
Muscular dystrophy	*Duchenne, Becker, congenital*
Congenital myopathies	
Congenital neuropathies	*Congenital motor-sensory neuropathies*
Glycogen storage diseases	*Acid maltase deficiency*
Spinal muscular atrophy	*Types I, II, III*
Myotonic dystrophy	*Congenital*
Mitochondrial myopathies	*Kearns-Sayre, Leigh, MELAS syndrome*
Acquired	
Polyneuropathies	*Guillain Barre syndrome*
Polymyositis	
Poliomyelitis	
Endocrinopathies	
Myastenia gravis	*Juvenile, infantile*
Nonprogressive chronic encephalopathy	

Support with noninvasive ventilation should be begun as soon as the first episode of hyperventilation is observed. Noninvasive ventilation is best indicated in patients with hypoventilation who have normal or near-normal bulbar function and who can breath without the apparatus for a certain amount of time. For children who are totally dependent on the apparatus, with deglutition difficulties or hyper secretion, a tracheostomy should be considered.[3] Despite the existence of evidence that efficient ventilatory support can improve the quality of life of these children and reduce the number of hospitalizations[5,6], a study carried out with Duchenne muscular dystrophy, failed to demonstrate improvements in the incidence of hypercapnia or the number of episodes in which forced vital capacity fell 20% below initial values due to the preventative use of noninvasive ventilation during an eight-hour nocturnal period. Furthermore, the group on prophylactic noninvasive ventilation had increased mortality[7]. Therefore, the use of this method for prophylaxis is not indicated whereas for patients with symptoms of hypoventilation and hypercapnia it is.

Central Hypoventilation: central hypoventilation syndrome is defined as the absence of automatic respiratory control - drive. The majority of children are more seriously affected during their sleep. The treatment is to offer ventilatory support during sleep to overcome the absence of central drive. Traditionally this was carried out by means of a tracheostomy and positive pressure ventilation, however, we can also ventilate via the mask with positive pressure and avoid subjecting the child to a tracheostomy, since during the day breathing is voluntary and so without difficulties[3].

Obstructive sleep apnea: during active stages of sleep (REM), there is a loss of pharyngeal muscle tone. In children with a predisposition to narrowing of this region during to anatomical alterations (Pierre-Robin, achondroplasia, craniofacial abnormalities or obesity), this loss of tone can cause a significant obstruction, with gas exchange affected. In these situations, the use of CPAP via mask may be solution until it is possible to plan surgery with more time available, meaning that a child can be allowed time to grow before being subjected to surgical stress[3,4]. Guilleminalt et al. evaluated 74 children with sleep disorders due to upper airway obstruction, 74 of whom were successfully treated with CPAP[4].

Asthma or bronchiolitis: we did not find any controlled and randomized trials showing the use of NIV to be of benefit in children with asthmatic crises. In adults, Meduri et al.[9] demonstrated benefits from the use of noninvasive ventilation with 17 patients with asthmatic conditions, only two of whom required intubation. In a series

of pediatric cases, Padman et al. demonstrated reductions in respiratory frequency, heart rate, dyspnea and improved oxygenation in more than 90% of the patients studied[10]. While NIV has been used with success in cases of asthmatic crises, both with adults and children there is yet insufficient evidence to recommend its routine employment[11,12].

Pneumonia: there are few studies of pediatric patients. Fortenberry et al.[22] used NIV with 28 patients with hypoxemic respiratory failure and concluded that NIV can be used with safety in children with requiring better oxygenation due to mild to moderate hypoxemic respiratory failure. There are no controlled and randomized trials comparing noninvasive, with invasive or conventional treatment in children with hypoxemic respiratory failure.

Acute pulmonary edema: there are at least two controlled and randomized trials on adults which demonstrate that CPAP via facial mask rapidly improves vital signs and reduces the need for intubation[13]. We do not know of any controlled and randomized studies of the pediatric age group.

Weaning: prolonged weaning times are associated with increased risks of complications associated with ventilation, while, on the other hand, early weaning and later reintubation is a relatively common problem in ICUs. The introduction of noninvasive ventilation at an early stage for such patients appears highly attractive. The objective would be to reduce the time taken to weans and, therefore, complications associated with ventilation and so reduce the need for reintubation in borderline patients[13]. We do not know of any controlled and randomized studies that have been carried out on pediatric populations.

Contraindications for NIV

Contraindications are:

- Surgery, trauma or deformity of the face (impeding the use of a mask).
- Total obstruction of the upper airways.
- Failure of airway protective reflex.
- Respiratory hypersecretion.
- High risk of bronchoaspiration (vomit or upper digestive hemorrhage).
- Undrained pneumothorax
- Non respiratory organ failure: severe encephalopathy (Glasgow < 10), digestive hemorrhage, cardiac arrhythmia and hemodynamic instability (including SHOCK).

Remember that these contraindications may be relative, especially in the absence of personnel trained in intubation and in those patients who are not intubation candidates[12,13].

Advantages and disadvantages of NIV

Advantages of NIV

Noninvasive nature: ventilation via mask is easy to start and stop. In an acute situation, it takes less time than intubation and avoids complications associated with the insertion of an endotracheal tube. During mechanical ventilation, Noninvasive positive-pressure ventilation eliminates the respiratory work imposed by the endotracheal tube. During weaning NIV eliminates the necessity of reintubation associated with early weaning extubation.

The invasive nature of endotracheal intubation is the primary motive used to justify the postponement of mechanical ventilation until more advanced stages of acute respiratory insufficiency. However the failure to rest respiratory muscles can lead to necrosis of musculature and, eventually, prolong the duration of mechanical ventilation[14]. Furthermore, mortality rates are higher among patients with respiratory insufficiency who are not intubated and develop respiratory arrest.

Weaning and extubation in conventional mechanical ventilation is made more difficult by concern about the need to reintubate. With NIV it is simpler, in the event that its removal is not effective, the mask is just refitted.

The average duration of NIV is shorter than with conventional intubation with an endotracheal tube. Factors which may be involved in this include: earlier intervention, less sedation and pain relief, reduced incidence of respiratory muscular atrophy (generally induced by conventional mechanical ventilation with an endotracheal tube), the elimination of respiratory work imposed by the endotracheal tube and a lower incidence of complications (particularly infections) [15,16].

Reduced discomfort: the pain resulting from the presence of the endotracheal tube in the oral cavity is the main source of discomfort among intubated patients. Furthermore, endotracheal intubation prevents the patient from speaking. Communication with relatives and health professionals is frustrating because of the inability to verbalize, which interferes with the ability to cooperate. The patient becomes agitated and is treated with sedatives, further compromising communication. The majority of patients with a facial or nasal mask tolerate them relatively well and present a gradual reduction in dyspnea[17].

Reduced incidence of complications: nosocomial pneumonia is a frequent complication of mechanical ventilation and an important factor in the prognosis of mortality. Endotracheal intubation short circuits the airway barrier defenses, compromising mucociliary clearance, resulting in epithelial cell peeling, leading to greater bacterial adhesion and tracheal colonization. In addition it serves as a route by which microorganisms can enter the tracheobronchial tree.A number of different laryngeal, pharyngeal and tracheal complications are caused by endotracheal tubes. These complications may occur at the moment of intubation (prolonged intubation attempt, right main stem bronchus intubation, arterial hypotension, airway damage), during the intubation period (mechanical malfunction of the endotracheal tube, leaking cuff, laryngeal ulceration), and after removal (stridor due to obstruction of the upper airways, hoarseness, difficulties with deglutition, stenosis of the trachea) [1,18].

Sinusitis is a common cause of fever with no obvious focus and of bacteremia in patients on mechanical ventilation. The risk is related to the presence of tubes in the nasopharynx and the duration of ventilation, and can, therefore, be minimized by NIV.

Disadvantages of NIV

Gastric distension: gastric distension is a rare occurrence among patients treated with NIV. It happens because in order to open the lower esophageal sphincter a pressure of more than 33+12 mmHg is needed. Children are theoretically safe from significant gastric distension at pressures of up to 25 mmHg. When air enters the stomach during NIV a fluttering sound can be heard in the epigastrium and palpation reveals vibration. Respiratory physiotherapists and nurses should be trained to observe signs of abdominal distension.

Transitory hypoxemia: hypoxemia may result from the removal of the mask when supplementary oxygen is not offered. The use of continuous oximetry and suitable ventilator alarm settings are crucial to rapid intervention.

Necrosis of facial skin: the most common complication of NIV is the development of necrosis of the skin where the mask comes into contact, with an approximate incidence of 10%. Of the factors that contribute to skin necrosis, prominence should be given to tissue hypoxia due to the pressure of the mask. After removal of the mask, the lesion heals. The use of protection where the mask is fitted can avert necrosis.

NIV fitting

Material necessary

In addition to a mechanical ventilator, an interface is necessary to apply NIV: the mask. The mask may be facial (covering nose and mouth) or nasal, of a number of different shapes and sizes, including some with protection for areas of pressure (e.g. nasal protectors). They are attached to the face with elastic straps in the manner of a bridle and its suitability to the patient defines success or failure of the procedure, from which comes the importance of having a variety of masks available. Normally a facial mask is used for the first 24 hours and after the patient improves it is changed for a nasal one12 (Figure 3).

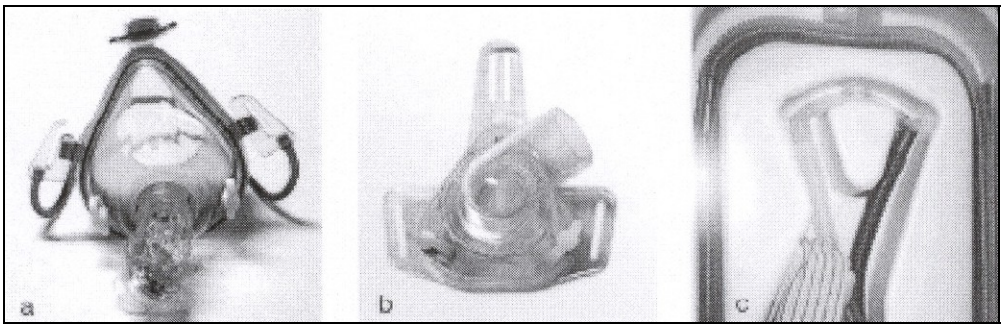


Figure 3 - Types of mask: a) facial mask, b) nasal mask, c) double nasal cannula

Different types of masks have advantages and disadvantages. The main differences are summed up in Table 3.

Table 3 - Advantages and disadvantages of different types of mask

Type of mask	Advantages	Disadvantages
Facial mask	Better ventilation Less leakage Skin lesion	Claustrophobia Speaking is not possible Gastric insufflation
Nasal mask	Feeding and speaking Easy to adjust	Less efficient Leakage through mouth
Double nasal tube	Less pressure on skin No claustrophobia	Difficult to adjust Leakage through mouth

Types of ventilator

While there are many ventilators designed specifically for NIV (bi-level), in principle any ventilator is capable of performing noninvasive ventilation. Conventional respirators separate the inspiratory and expiratory gas mixtures, which prevents reinhalation and permits monitoring of inspiratory pressure and exhaled ventilation by

minute, parameters on which the alarms are based. Ventilators of the bi-level type have only one circuit for gas and exhalation can be active (the ventilator opens an exhalation valve) or passive (expiratory positive airway pressure - EPAP- directs the expired air to leave via an exhaust valve). They are cheaper, easier to use and portable, they have an input valve for oxygen and do not need humidification[12,13] (Figure 4).

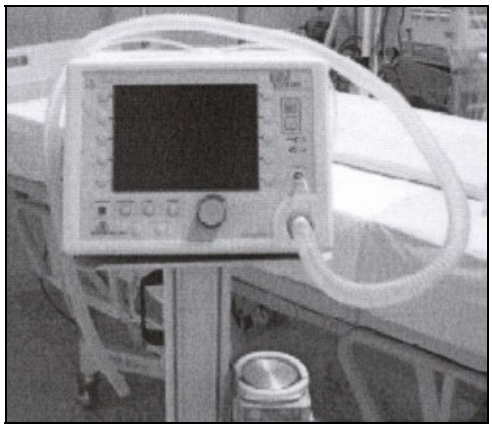


Figure 4 - Equipment used for noninvasive ventilation - BIPAP vision

Ventilation modes

Controlled mechanical ventilation (CMV): total respiratory support, with no need for effort on the part of the patient. With respirators for NIV ventilation cycled by time is indicated for patients with ineffective respiratory drive. These respirators have an adjustment for the time in which a defined pressure will be achieved: if short pressure increase will be rapid, if longer the increase will be more progressive, a ramp, and more comfortable for the patient.

Controlled assisted ventilation: a certain number of breaths is defined to be offered to the patient in the absence of effort. As the respirator delays its cycle when the patient exhibits respiratory effort, this mode is known as synchronized: SIMV, on conventional respirators or S/T (spontaneous/timed) on respirators for NIV.

Spontaneous assisted ventilation: better known as pressure supported ventilation (PSV). Inhalation by the patient triggers the respirator which offers a set pressure. It is important that the NIV apparatus has adjustable minimum respiratory frequency, for cases of respiratory pause (back up for apnea).*Continuous positive airway pressure (CPAP):* is a way of offering oxygen with a little pressure, generally average airway pressure at around 5 cm H_2O. It improves ventilation in collapsed areas, and is much used via nasal in neonatology and via mask for patients with carcinogenic pulmonary edema and on respiratory physiotherapy.

Bi-level support pressure: the mode in which NIV respirators normally function: there is a support pressure (as with PSV), called IPAP (inspiratory positive airway pressure), and also an EPAP (expiratory positive airway pressure), which works as a CPAP, as it is on the same circuit.

Initial parameters

Below are some suggestions for initial parameters1[2] (Table 4), which should be customized to the individual patient. Not all apparatus has all of the settings although that would be the ideal.

Monitoring and control nosocomial infections

Monitoring

Minimum clinical assessment: level of consciousness, movement of the chest wall, use of accessory muscles for breathing, patient comfort, synchronization of respiratory effort with respirator cycle, respiratory frequency and heart beat. Should be sufficiently frequent to evaluate response to treatment and adjust respirator parameters.

Assessment with gasometry: after 1-2 hours of NIV and then after 4-6 hours, if the first showed little improvement. If there is no improvement in pH and $PaCO_2$ after this period, invasive ventilation should be considered[12].

Oxygen saturation: should be monitored continuously, at least for the first 24 hours and supplementary oxygen should be administered to maintain $SatO_2 > 90\%$.

Control of nosocomial infection

While disposable masks and exhalation valves do exist in order to reduce the risk of cross-infection they increase costs considerably (especially since more than one mask is tried per patient before the one that fits best is chosen). Generally we use masks and circuits that are re-sterilizable and which pass through a process of washing, disinfection and sterilization (e.g. with heat or ethylene oxide). The elastic straps also have to be washed at sterilizing temperatures. There is also a bacterial filter which can be coupled to the exit of the respirator when in use. Also remember to wash the surface of the respirator between uses[12,13].

Treatment failure

Before deciding that there has been a failure of treatment, it is a good idea to certify that treatment was adequate.

Was treatment of the primary disease suitable?

- Has medication prescribed been administered?
- Consider respiratory physiotherapy.

Were there complications?

- Pneumothorax, bronchoaspiration.

$PaCO_2$ remains elevated?

- Is the patient receiving too much O2? Adjust FiO2 to maintain SatO2 > 90%.
- Is much air leaking? Adjust the mask. If a nasal mask is being used check if a facial mask reduces leakage.
- Check if connections are correct and there are no holes in the circuit.
- Has re-inhalation occurred? Check that the exhalation valve (when present) is pervious (it may be blocked by secretions) and consider increasing EPAP
- Is the patient synchronized with the respirator? Observe the FR adjustment and I:E ratio (if assisted controlled). Check inspiratory and expiratory triggers (if adjustable). Consider increasing EPAP (if a COPD patient).
- Is ventilation adequate? Observe chest expansion. Increase IPAP or volume. Consider increasing inspiratory period or FR. Consider other ventilatory modes, if available.

$PaCO_2$ reduces, but PaO_2 remains low

- Increase FiO_2.
- Consider increasing EPAP.

In the event that all this has been checked and the patient has not presented improvements, consider therapeutic failure - invasive ventilation is indicated[12,13].

NIV Withdrawal

All patients put on NIV for acute hypoxemic respiratory failure should be subjected to spirometry and arterial gasometry in room air before discharge[9].

All patients with spinal marrow damage, neuromuscular disease, chest wall deformities or morbid obesity should be assessed for home ventilation requirements[12].

Table 4 - Suggestions for initial parameters for noninvasive ventilation

Mode	IPAP	EPAP	RR	Triggers	I:E ratio back up
S/T	12-15 cmH_2O (up to 20)	3-5 cmH_2O	5 ipm	Maximum sensitivity	1:3

IPAP: inspiratory positive airway pressure, EPAP: expiratory positive airway pressure, RR: respiratory rate

References

1. Zimmerman H, Swisher J, Waravdekar N, Reeves-Hoche MK, Blosser S. Effect of clinical setting on incidence of complications of endotracheal intubation in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149:A77.

2. Turkington PM, Elliot MW. Rationale for use of non-invasive ventilation in chronic ventilatory failure. *Thorax*. 2000; 55(5): 417-23.

3. Wallis C. Non-invasive home ventilation. *Paediatr Respir Rev*. 2000; 1(2):165-71.

4. Guilleminault C, Pelayo R, Clerk A, Leger D, Bocian RC. Home nasal continuous positive airway pressure in infants with sleepdisordered breathing. *J Pediatr*. 1995; 127:905-12.

5. Bach JR, Niranjan V, Weaver B. Spinal muscular atrophy type 1 - a noninvasive respiratory management approach. *Chest.* 2000; 117(4):1100-5.

6. Tzeng A, Bach JR. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest*. 2000; 118(5):1390-6.

7. Raphael JC, Chevret S, Chastang C, Bouvet F. Randomised trial of preventive nasal ventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Lancet*. 1994; 343:1600-4.

8. Ligthowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FSF. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003; 326(7382):185.

9. Meduri GU, Cook TR, Turner RE, Cohen M, Leeper KV. Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *Chest*. 1996; 110:767-74.

10. Padman R, Lawless ST, Kettrick RG. Noninvasive ventilation via bilevel positive airway pressure support in pediatric practice. *Crit Care Med*. 1998; 26:169-73.

11. Keenan SP, Brake D. An evidence-based approach to noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Crit Care Clin*. 1998; 14(3):359-72.

12. British Thoracic Society Standards of Care Committee – BTS Guideline: Non invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax*. 2002; 57(3):192-211.

13. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:283-91.

14. Derenne JP, Fleury B, Pariente R. Acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 138:1006-33.

15. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1995; 333:817-22.

16. Nava S, Bruschi C, Orlando A, Prato M, Ambrosino N, Vitacca M, et al. Non-invasive mechanical ventilation facilitates the weaning from traditional mechanical ventilation in severe COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153:A763.

17. Meduri GU, Fox RC, Abou-Shala N, Leeper KV, Wunderink RG. Noninvasive mechanical ventilation via face mask in patients with acute respiratory failure who refused endotracheal intubation. *Crit Care Med*. 1994; 22:1584-90.

18. De Larminat V, Montraves P, Dureuil B, Desmonts J. Alterations in swallowing reflex after extubation in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 1995; 23:486-90.

19. Meduri GU. 26-Noninvasive positive-pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. In: Marini JJ, Slutsky AS. *Physiological basis of ventilatory support*. Nova Iorque: Marcel Dekker Inc.; 1998. p. 921-996.

20. Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, Bauer TT, Gonzalez G, Carrillo A, et al. Non-invasive ventilation during persistent weaning failure- a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168(1):70-6.

21. Peter VP, Moran JL, Phillips-Hughes J, Warn D. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure – a meta-analysis update. *Crit Care Med*. 2002; 30:555-62.

22. Forteberry JD, Toro JD, Jefferson LS, Evey L, Haase D. Management of pediatric acute hypoxemic respiratory insufficiency with bilevel positive pressure nasal mask ventilation. *Chest*. 1995; 108:1059-64.

Publicado em: J Pediatr. 2003; 79(Suppl 2):S161-8.

O papel da Ventilação Líquida no Tratamento da Insuficiência Respiratória Aguda em Crianças - Uma Revisão Sistemática

The role of liquid ventilation in the treatment of acute respiratory insufficiency in children - A systematic review

Patrícia Freitas Góes, Eduardo Juan Troster

Resumo

Objetivo. A ventilação líquida consiste no preenchimento total ou parcial dos pulmões por líquido (perfluorocarbono), eliminando a interface ar-líquido da membrana alveolar e reduzindo a tensão superficial em pulmões com deficiência de surfactante. Este trabalho tem como objetivo avaliar o papel da ventilação líquida no tratamento da insuficiência respiratória aguda em crianças.

Métodos. A técnica empregada foi uma revisão sistemática da literatura sobre ventilação líquida. O levantamento bibliográfico utilizou os bancos de dados MEDLINE, LILACS, COCHRANE LIBRARY e referências de artigos. Os termos utilizados para pesquisa foram: liquid ventilation, respiratory distress syndrome, meconium aspiration syndrome, congenital diaphragmatic hérnia e acute respiratory distress syndrome. Foram procurados ensaios clínicos randômicos, estudos de coorte, caso-controle e série de casos. Os desfechos avaliados foram resposta sobre a oxigenação sangüínea, mecânica respiratória e a sobrevida dos pacientes.

Resultados. Foram selecionadas 284 publicações relacionadas à ventilação líquida durante o período de estudo. Destas, 22 (7,7%) eram ensaios clínicos, e apenas seis referiam-se à utilização da ventilação líquida em crianças. Todas as seis publicações foram caracterizadas como série de casos e analisadas separadamente.

Conclusão. A partir da análise dos estudos clínicos, pôde-se concluir que, pela falta de estudos clínicos randômicos e controlados, a ventilação líquida não pode ser recomendada como terapia para insuficiência respiratória aguda em pediatria.

Introdução

A idéia de redução máxima da tensão superficial tem sido explorada por meio da técnica de ventilação líquida (VL) utilizando compostos de perfluorocarbono.

A VL consiste no preenchimento total ou parcial dos pulmões por líquido, eliminando a interface ar-líquido da membrana alveolar e reduzindo a tensão superficial em pulmões com deficiência de surfactante. O líquido é administrado diretamente dentro dos pulmões através do tubo endotraqueal, recrutando alvéolos colapsados e facilitando a troca dos gases respiratórios. O objetivo da VL é facilitar a oferta de oxigênio e a remoção de gás carbônico, proteger os pulmões dos efeitos deletérios da ventilação mecânica convencional e promover a remoção de detritos pulmonares[1].

A viabilidade da técnica de VL foi marcada após a descoberta dos compostos de perfluorocarbono. Estes são líquidos biologicamente inertes, transparentes, sem odor, derivados de compostos orgânicos comuns. Apresentam as seguintes propriedades que permitem a sua utilização no tratamento de pacientes com falência respiratória:

- alta solubilidade para o oxigênio e gás carbônico, melhorando a troca gasosa e reduzindo a toxicidade pelo oxigênio[2];
- alta densidade, permitindo alcançar regiões pulmonares dependentes e áreas pulmonares com atelectasias, recrutando alvéolos e aumentando a capacidade residual funcional. Esta característica reduz a lesão pulmonar causada por pressões inspiratórias elevadas e hiperdistensão alveolar observadas na ventilação mecânica convencional[3,4];
- imiscibilidade com os fluidos corpóreos e água, ajudando na remoção de detritos pulmonares, além de evitar a lavagem e inativação do surfactante;
- baixa tensão superficial, permitindo ao perfluorocarbono melhorar a complacência pulmonar[5];
- coeficiente de difusão positivo, permitindo dispersar-se de maneira ampla nos pulmões, recrutando áreas colapsadas e redistribuindo o fluxo sangüíneo pulmonar;
- efeito físico de barreira, retardando a formação de detritos e o extravasamento de células inflamatórias para o interior dos alvéolos;
- viscosidade semelhante à da água permitindo aos compostos de perfluorocarbono fluírem facilmente dentro dos pulmões;

- o vapor de pressão ideal para remoção rápida do perfluorocarbono via exalação;
- absorção mínima por meio dos alvéolos, além de não sofrerem metabolização no organismo, sendo eliminados do corpo por exalação por meio dos pulmões ou por evaporação por meio da pele[6].

São descritas duas técnicas para a realização da VL: ventilação líquida total (VLT) e a ventilação líquida parcial (VLP) ou troca gasosa associada ao perfluorocarbono.

Na VLT é instilado, por meio da cânula endotraqueal, um volume de perfluorocarbono igual à capacidade residual funcional de aproximadamente 30 ml/kg[1,2,7]. Alíquotas de volume corrente de líquido são, subseqüentemente, cicladas para efetivar a troca gasosa. O pulmão é completamente preenchido por líquido.

As investigações iniciais sobre VLT utilizavam um dos três métodos seguintes: imersão total do animal em um reservatório contendo líquido, a ventilação gravitacional assistida ou a ventiação mecanicamente assistida. Nos dois primeiros métodos, o líquido entrava e saía dos pulmões sem assistência mecânica, acarretando aumento do tabalho respiratório e fadiga precoces. Na ventilação mecanicamente assistida, um aparelho propiciava assistência mecânica à respiração espontânea do animal. A necessidade de aparelhagem altamente especializada e complexa tem limitado a utilização da VL apenas em trabalhos experimentais[7].

Na VLP os pulmões são parcialmente preenchidos por líquido (também equivalente à capacidade residual funcional). Posteriormente, um aparelho convencional de ventilação mecânica é acoplado e os pulmões são preenchidos por um volume corrente de gás[8].

Durante a VLP, a capacidade residual funcional que permanece preenchida por líquido representa um reservatório incompreensível de oxigênio dissolvido, ocupando alvéolos que, de outra maneira, poderiam colapsar e permitir o shunt pulmonar. A VLP promove uma distribuição mais homogênea do líquido de perfluorocarbono por todas as regiões pulmonares, incluindo as regiões dependentes, mais comumente comprometidas, melhorando o recrutamento pulmonar nestas regiões. Ocorre também uma redistribuição do fluxo sangüíneo pulmonar para regiões não-dependentes, levando a uma melhora da oxigenação por meio da melhora da relação ventilação-perfusão nesta região[6,8].

Um grande número de estudos tem sugerido que a VLP é capaz de proteger os pulmões quanto ao desenvolvimento de lesões alveolares ou atenuar sua gravidade. Foi observada uma ação antiinflamatória específica do perfluorocarbono

com inibição da produção de radicais-livres pelos macrófagos, diminuição na produção de citoquinas inflamatórias e diminuição do acúmulo de neutrófilos pulmonares após um agravo, contribuindo para redução da lesão pulmonar[9,10]. Além disso, a VLP promove proteção contra o desenvolvimento de lesão pulmonar induzida pelo ventilador por meio da diminuição da tensão superficial, evitando a necessidade de altas pressões de vias aéreas e hiperdistensão alveolar[1].

A VLP surge, portanto, como uma estratégia ventilatória para o tratamento da insuficiência respiratória grave. Esta técnica tem sido explorada em modelos animais por mais de três décadas.

Ensaios clínicos recentes têm mostrado a possibilidade de se manter a troca gasosa e a mecânica pulmonar adequadas em recémnascidos prematuros, crianças maiores e adultos submetidos à VL.

Esta revisão discute a experiência acumulada em estudos clínicos da técnica de VL, tentando estabelecer o seu papel no tratamento da insuficiência respiratória aguda de pacientes na faixa etária pediátrica.

Métodos

Técnica empregada:

O presente estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura médica sobre VL.

Identificação dos estudos:

O levantamento bibliográfico foi feito de forma sistemática utilizando os seguintes bancos de dados:

- MEDLINE (período de 1966 a julho de 2005)
- LILACS (período de 1981 a julho de 2005)
- COCHRANE LIBRARY (período de 1991 a julho de 2005)
- Referências encontradas em revisões, artigos e editoriais

Foram utilizadas publicações nos idiomas português, inglês e espanhol.

Os termos utilizados para a pesquisa foram os seguintes:

- liquid ventilation
- respiratory distress syndrome;
- meconium aspiration syndrome;
- congenital diaphragmatic hernia;
- acute respiratory distress syndrome.

Critérios de seleção

Na avaliação do tratamento da insuficiência respiratória, foram levados em consideração os seguintes critérios para seleção dos estudos:

A) Desenho dos estudos

- Ensaios clínicos randômicos
- Estudos de coorte
- Estudos tipo caso-controle
- Série de casos

B) População

Recém-nascidos, crianças e adolescentes até 18 anos com insuficiência respiratória aguda.

C) Critérios de exclusão

- Artigos de revisão não sistemática, capítulos de livros, editoriais e relatos de um único caso;
- Estudos realizados em animais de experimentação;
- Artigos publicados por um mesmo grupo de pesquisadores quando envolvessem a mesma população de estudo;
- Artigos que relatavam o uso da VL para outros fins;
- Artigos que incluíram adultos na população estudada.

D) Tipo de intervenção

Utilização de compostos de perfluorocarbono via cânula traqueal para tratamento de insuficiência respiratória aguda.

E) Tipos de desfechos avaliados

- Efeitos sobre a oxigenação sangüínea avaliado por meio dos seguintes parâmetros:

1. Pressão arterial do oxigênio (PaO2)
2. Índice de oxigenação (IO)
3. Diferença alveólo-arterial de oxigênio [D(A-a)O2]

- Efeitos sobre a complacência pulmonar
- Sobrevida dos pacientes submetidos à VL

Resultados

Busca sistemática das publicações

Foram selecionadas 284 publicações relacionadas à VL durante o período de estudo. Destas, 206 (72,6%) estavam relacionadas a trabalhos envolvendo pesquisa experimental, 54 (19%) constituíam-se de revisões não sistemáticas, editoriais e cartas, 2 (0,7%) correspondiam a outras revisões sistemáticas e 22 (7,7%) eram ensaios clínicos. Dos 22 ensaios clínicos identificados, apenas seis atendiam aos critérios de seleção estabelecidos, referindo-se à utilização da VL no tratamento da insuficiência respiratória aguda em crianças. Todas as seis publicações foram caracterizadas como séries de casos, não sendo encontrados ensaios clínicos randômicos. Uma das revisões sistemáticas selecionadas atendia aos critérios de inclusão, entretanto o único estudo envolvido na referida revisão não fora publicado, não podendo, portanto, ser utilizado para análise neste trabalho[10].

Ensaios clínicos

A) Estudo 1 - Greenspan et al., 1990 1990[11]

O primeiro estudo clínico realizado em seres humanos utilizando compostos de perfluorocarbono foi realizado em 1990 por Greenspan et al . Este estudo teve como objetivo relatar os achados da utilização da VL em recém-nascidos prematuros como uma terapia para melhorar a troca gasosa e a mecânica respiratória. Eles descreveram o uso da VLT por meio da técnica gravitacional assistida em três recém-nascidos prematuros com idade gestacional entre 23 e 28 semanas, refratários às técnicas convencionais de ventilação mecânica e considerados com risco elevado de mortalidade para que se justificasse uma terapia experimental. Foi demonstrada uma melhora importante na complacência pulmonar em todos os recém-nascidos estudados, além de melhora acentuada na oxigenação sangüínea em duas das três crianças envolvidas no estudo (Fig 1). Após algumas horas de melhora mantida, as condições clínicas das crianças deterioraram, com evolução para óbito em até 19 horas depois de iniciada a VL. Este foi o primeiro e, até os dias atuais, o único relato de VLT em seres humanos.

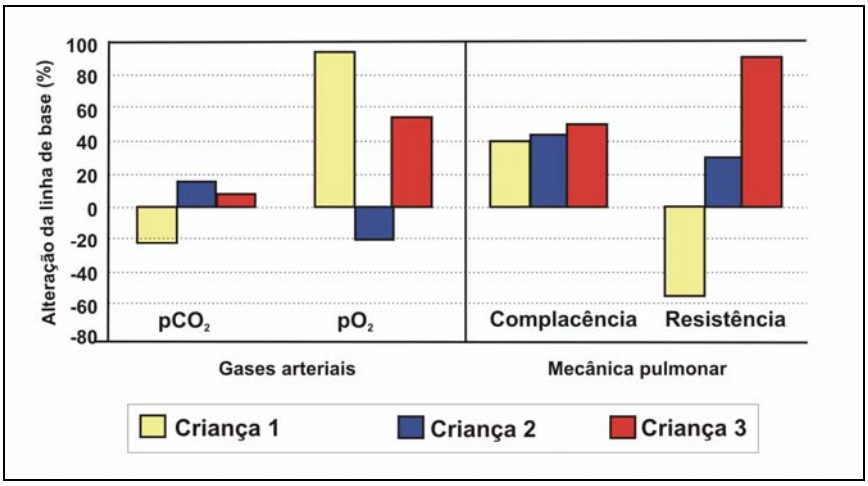


Figura 1 - Alterações nos gases sangüíneos e na mecânica pulmonar após ventilação líquida - Estudo 1

B) Estudo 2 - Gauger et al., 1996 1996[12]

Gauger et al. avaliaram a utilização da VLP em seis pacientes pediátricos com síndrome de desconforto respiratório agudo que necessitaram de oxigenação de membrana extracorpórea.

A média da PaO_2 aumentou de 39 ± 6 para 92 ± 29 mmHg durante as 96 horas após iniciada a primeira dose de perfluorocarbono (p=0,021). A média da diferença alvéolo-arterial de oxigênio medida com FIO_2 de 100% diminuiu de 635 ± 10 para 499 ± 77 mmHg durante o mesmo período (p=0,059), enquanto a média da complacência pulmonar aumentou de 0,12 ± 0,02 para 0,28 ± 0,08 ml/cmH_2O/kg (p=0,01) (Fig 2). Todos os seis pacientes foram retirados com sucesso do suporte extracorpóreo e sobreviveram até a alta hospitalar.

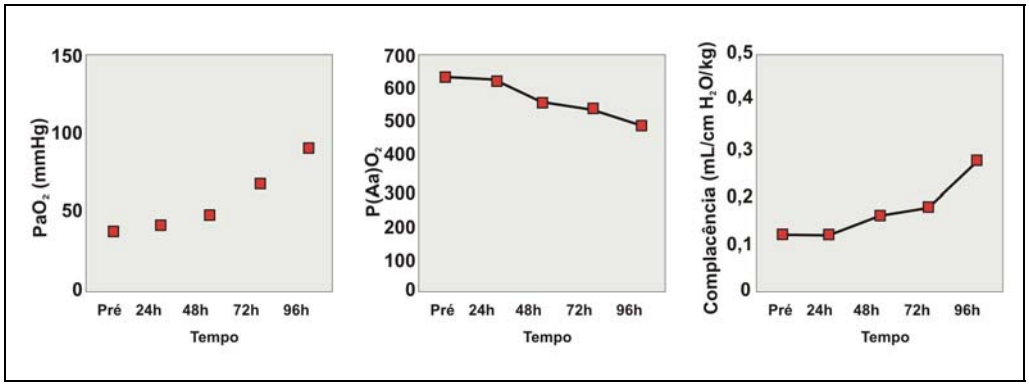


Figura 2 - Alterações na oxigenação e complacência pulmonar após ventilação líquida parcial - Estudo 2

C) Estudo 3 - Pranikoff et al., 1996 1996[13]

Pranikoff et al. avaliaram a segurança e a eficácia da VLP em quatro recém-nascidos com hérnia diafragmática congênita e insuficiência respiratória grave submetidos à oxigenação de membranas extracorpóreas.

Foram observados aumentos significantes na PaO_2 (p=0,027) (Fig. 3), uma tendência ao aumento do conteúdo arterial de oxigênio (p=0,052) e um aumento na complacência pulmonar (p=0,007) (Fig. 4), após administração de dose diária de perfluorocarbono.

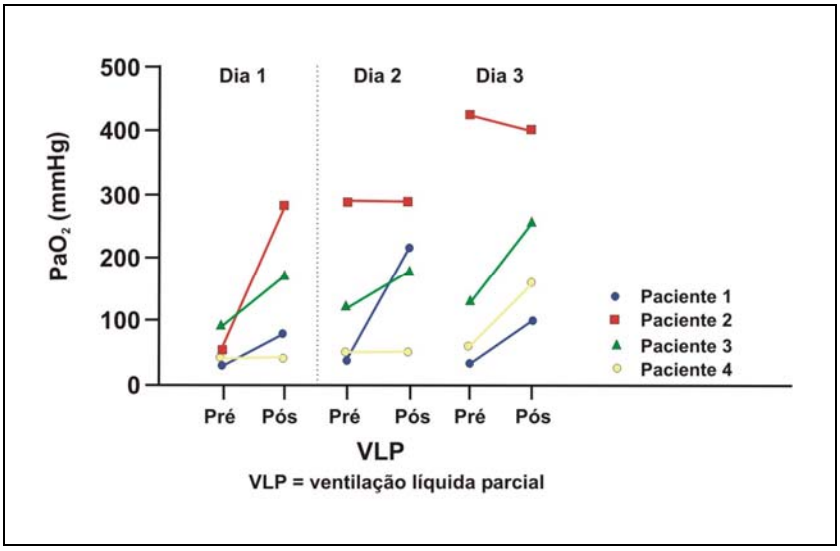


Figura 3 - PaO2 antes e após a administração de perfluorocarbono durante três dias de VLP - Estudo 3

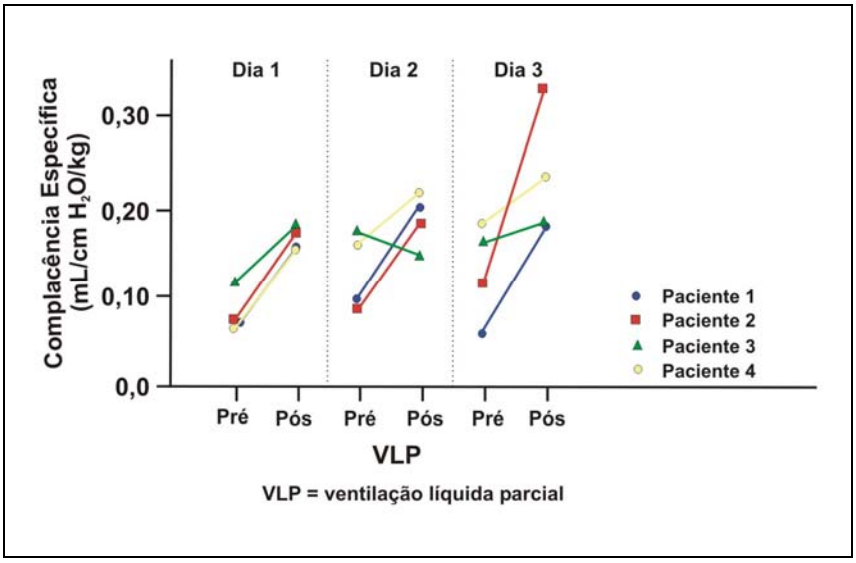


Figura 4 - Complacência pulmonar antes e após a administração de perfluorocarbono durante três dias de VLP - Estudo 3

Todas as crianças foram retiradas com sucesso da oxigenação de membranas extracorpóreas e duas delas sobreviveram.

D) Estudo 4 - Toro-Figueroa et al., 1996 1996[14]

Os autores avaliaram a eficácia e segurança da VLP em dez crianças com idade entre 1 e 17 anos com diagnóstico de síndrome de desconforto respiratório agudo.

Nove de dez pacientes toleraram bem a instilação do perfluorocarbono. Um paciente piorou rapidamente sendo instalada a oxigenação de membranas extracorpóreas seis horas depois de iniciado o estudo. A troca gasosa melhorou em nove de dez pacientes (Tabela 1). Duas mortes não associadas à VLP ocorreram nove e treze dias após o término do estudo.

Tabela 1 - Valores de D(A-a)O2, PaO2, PMVAS, IO durante a ventilação líquida parcial - Estudo 4

	n	$D(A-a)O_2$	PaO_2/FIO_2	OMVA	IO
VCM	10	457±42	127±22	20,6±1,7	21,7±4,8
4 horas pós-VLP	10	392±48	144±29	20,4±2,1	22,5±7,1
8 horas pós-VLP	9	322±49	156±23	18,8±1,3	14,5±2,7
12 horas pós-VLP	9	305±45	148±20	18,8±1,3	15,7±2,9
24 horas pós-VLP	9	286±46	146±20	18,0±1,5	14,2±1,9
48 horas pós-VLP	9	240±64	199±42	17,0±2,4	17,5±7,1

VMC = ventilação mecânica; VLP = ventilação líquida; n = número;
D(A-a)O2 = diferença alvéolo-arterial; PaO2 = pressão arterial de oxigênio;
PMVA = pressão média nas vias aéreas; IO = índice de oxigenação

E) Estudo 5 - Leach et al. al., 1996[15]

O maior estudo realizado em pacientes pediátricos foi conduzido por Leach et al. envolvendo[13] recém-nascidos prematuros com síndrome de desconforto respiratório, refratária à terapia convencional. Os recém-nascidos tinham idade gestacional de 24 a 34 semanas e peso de nascimento de 600 a 2000g.

Dez crianças completaram o estudo. Uma hora depois deiniciada a VLP, a PaO2 aumentou de 60 ± 34 mmHg para 143 ±99 mmHg (p=0,02); o índice de oxigenação diminuiu de 49 ± 60 para 17 ± 16 (p=0,02); e a complacência aumentou de 0,18 ± 0,12 para 0,29 ± 0,12 ml/cm H2O/kg (p=0,02) (Figura 5). Oito das 13 crianças, incluindo duas que foram retiradas do estudo, sobreviveram até uma idade gestacional corrigida de 36 semanas.

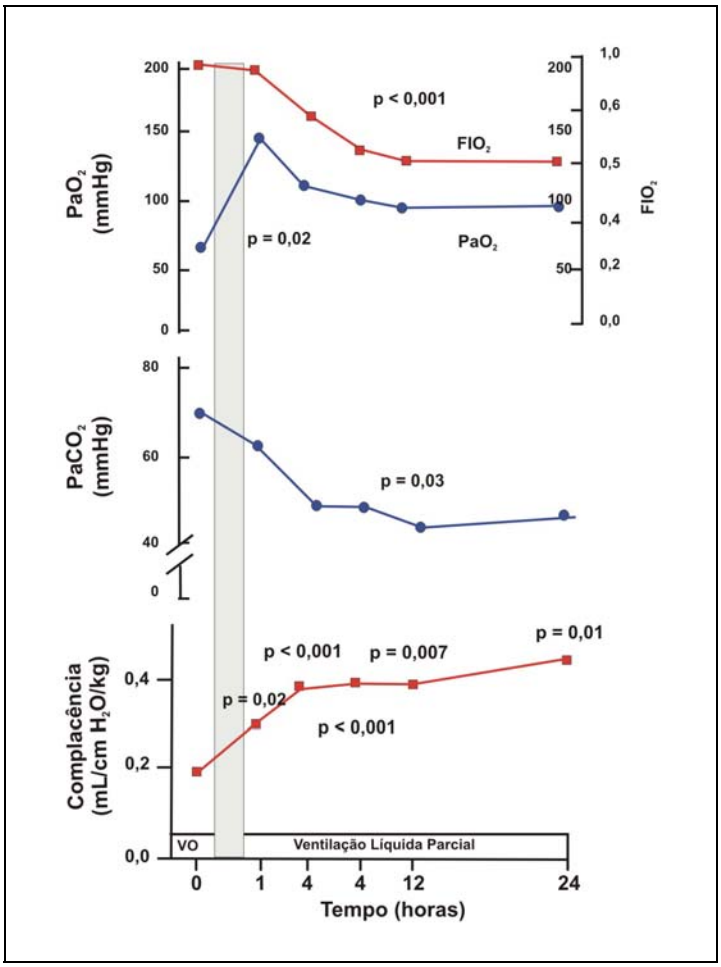


Figura 5 - PaO2, PaCO2, FIO2 e complacência média pulmonar durante ventilação a gás e ventilação líquida parcial - Estudo 5

F) Estudo 6 – Greenspan et al., 1997[16]

O objetivo deste estudo era demonstrar que um período de VLP com perfluorocarbono melhora a função pulmonar, sem efeitos colaterais, em um grupo de crianças recebendo oxigenação de membranas extracorpóreas com alta probalidade de morte. Seis crianças entraram no estudo, duas com hérnia diafragmática congênita e quatro com síndrome de desconforto respiratório agudo. Os dois pacientes com hérnia diafragmática morreram com disfunção pulmonar relacionada com a hipoplasia pulmonar e a hipertensão pulmonar grave. As duas crianças com síndrome de desconforto respiratório agudo que não sobreviveram morreram por problemas não relacionados à função pulmonar (falência de múltiplos órgãos devido à infecção herpética e doença intestinal dois meses e meio após a VLP).

Foi encontrada uma revisão sistemática da literatura que utilizou artigos do Registro Central de Estudos Controlados do Cochrane, Medline, CINAHL, jornais de terapia intensiva, conferências e listas de referência visando comprovar se a VLP

reduz a morbi-mortalidade em crianças com lesão pulmonar aguda ou síndrome de desconforto respiratório agudo. Nesta revisão, foram pesquisados estudos randomizados e controlados que comparavam a VLP com outras formas de ventilação em crianças com lesão pulmonar aguda ou síndrome de desconforto respiratório agudo. Apenas um estudo envolvendo 182 pacientes (somente reportado como um abstract em uma conferência) foi incluído com base nos critérios de seleção. Este estudo foi encerrado prematuramente não tendo sido publicado e, portanto, sem condições de detectar diferenças significantes entre os métodos de ventilação estudados. A conclusão dos autores é que não existem estudos randomizados e controlados adequados e devidamente publicados que suportem o uso da VLP10.

Discussão

O conceito da VL foi desenvolvido a partir dos princípios fisiológicos da função pulmonar. O preenchimento dos pulmões por líquido de perfluorocarbono diminui uniformemente a tensão superficial, apresentando melhora na complacência pulmonar. Como o líquido apresenta uma densidade maior que a do gás, pode recrutar alvéolos previamente colapsados, melhorando a capacidade residual funcional[1]. Os trabalhos experimentais das décadas de 1960 a 1980 conferem a plausibilidade biológica da técnica de VL, demonstrando, portanto, a sua capacidade de melhorar a troca gasosa e a mecânica respiratória.

A avaliação clínica dos benefícios da VL foi realizada por meio de estudos clínicos não randômicos e não controlados. O único estudo randomizado não foi concluído, não tendo sido publicado. Os estudos encontrados descrevem o tratamento da doença em um grupo único de pacientes, em que todos recebem a intervenção em estudo. O pressuposto de tal abordagem é que, seja qual for a melhora após o tratamento, ela será atribuída à VL, o que não é necessariamente verdadeiro. Na falta de grupo-controle não é possível estabelecer uma relação causal entre tratamento em estudo e desfecho encontrado. Estes estudos, portanto, não têm o mesmo valor científico que os ensaios clínicos randômicos[17].

Nesta revisão, foram encontrados seis estudos publicados que avaliaram a utilização de compostos de perfluorocarbono via cânula traqueal para tratamento da insuficiência respiratória aguda em recém-nascidos, crianças maiores e adolescentes até 18 anos. Os estudos encontrados correspondiam a séries de casos, não controlados, não sendo possível agrupá-los para a realização de uma

metanálise. Não foram realizadas análises estatísticas dos dados encontrados. Não existem dados baseados em evidências científicas, portanto, que justifiquem o uso clínico da VLP.

A VLP se mostrou uma técnica capaz de melhorar a mecânica respiratória e a troca gasosa em modelos com deficiência de surfactante. A ausência de evidências comprovando a eficácia da VLP não indica ausência de efeitos biológicos benéficos, sendo necessários novos estudos randômicos e com maior número de casos para melhor definir o seu papel no tratamento da insuficiência respiratória.

Conclusão

A partir da análise dos estudos clínicos, pôde-se concluir que, pela falta de estudos clínicos randômicos e controlados, a ventilação líquida não pode ser recomendada como terapia para insuficiência respiratória aguda em pediatria, até que novos dados sejam publicados.

Referências

1. Shaffer TH, Wolfson MR, Clark LC Jr. Liquid ventilation. *Pediatr Pulmonol*. 1992; 14:102-9.

2. Leach CL, Fuhrman BP, Morin I FC, Rath MG. Perfluorocarbon-associated gas exchange (partial liquid ventilation) in respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med*. 1993; 21:1270-8.

3. Hirschl RB, Pranikoff T, Wise C, Overbeck MC, Gauger P, Schreiner RJ, et al. Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 1996; 275:383-9.

4. Hirschl RB, Tooley R, Parent A, Johnson K, Bartlett RH. Evaluation of gas exchange, pulmonary compliance, and lung injury during total and partial liquid ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1996; 24:1001-8.

5. Schwieler GH, Robertson B. Liquid ventilation in immature newborn rabbits. *Biol Neonate*. 1976; 29:343-53.

6. Shaffer TH, Wolfson MR, Greenspan JS, Hoffman RE, Davis SL, Clark LC Jr. Liquid ventilation in prmature lambs: uptake, biodistribution and eliminatios of perfluodecalin liquid. *Reprod Fertil Dev*. 1996; 8:409-16.

7. Shaffer TH, Moskowitz GD. Demand-controlled liquid ventilation of the lungs. *J Appl Physiol*. 1974; 32:208-13.

8. Fuhrman BP, Paczan PR, Defrancisis M. Perfluorocarbon-associated gas exchange. *Crit Care Med*. 1991; 19:712-22.

9. Rotta AT, Steinhorn DM. Partial liquid ventilation (PLV) attenuates oxidative damage to the lung in a model of acute lung injury (ALI). *Crit Care Med*. 1998; 26:A116(278).

10. Davies MW, Sargent PH. *Partial liquid ventilation for the prevention of mortality and morbidity in paediatric acute lung injury and acute respiratory distress syndrome*. Cochrane Library. 2005; Issue 2.

11 Rotta AT, Steinhorn DM. Partial liquid ventilation reduces pulmonary neutrophil accumulation in a experimental model of systemic endotoxemia and acute lung injury. *Crit Care Med*. 1998; 26:1707-15.

12. Greenspan JS, Wolfson MR, Rubenstein D, Shaffer TH. Liquid ventilation of human preterm neonates. *J Pediatr* 1990;117:106-11.

13. Gauger PG, Pranikoff T, Schreiner RJ, Moler FW, Hirschl RB. Initial experience with partial liquid ventilation in pediatric patients with the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1996; 24:16-22.

14. Pranikoff T, Gauger PG, Hirschl RB. Partial liquid ventilation in newborn patients with congenital diaphragmatic hernia. *J Paediatr Surg*. 1996; 31:613-8.

15. Toro-Figueroa LO, Meliones JN, Curtis SE, Thompson AE, Hirschl RB, Fackler JC, et al.. Perfluobron partial liquid ventilation (PLVP in chilfren with ARDS: a safety and efficacy pilot study. *Crit Care Med*. 1996; 24:A150.

16. Leach CL, Greenspan JS, Rubenstein SD, Shaffer TH, Wofson MR, Jackson C, et al.. Partial liquid ventilation with perfluobron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1996; 335:761-7.

17. Greenspan JS, Fox WW, Rubenstein SD, Wolfson MR, Spinner SS, Shaffer TH. Partial liquid ventilation in critically ill infants receiving extracorporeal life support. Philadelphia liquid Ventilation Consortium. *Pediatrics*. 1997; 99:E2.

18. Fletcher RH, Fletcher SW. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais. Tradução de Maria Inês Schmidt*. Porto Alegre: Artes Médicas; 1966.

Publicado em: Rev Ass Med Bras. 2006; 52(2):103-7.

Incidência e características endoscópicas de lesões das vias aéreas associadas à intubação traqueal em crianças

Incidence and endoscopic characteristics of airway lesions associated with endotracheal intubation in children

Andréa Maria Gomes Cordeiro, Shieh Huei Shin, Iracema de Cássia Oliveira Ferreira Fernandes, Albert Bousso, Eduardo Juan Troster

Abstract

Objetivo. Descrever a incidência e características endoscópicas de lesões das vias aéreas em crianças submetidas à intubação.

Métodos. Durante o período de dois anos (outubro/99 a outubro/01) foi conduzido estudo prospectivo no qual todo paciente intubado, excetuando-se aqueles que evoluíram para óbito e recém-nascidos (RN) com peso inferior a 1.250g, foi submetido à endoscopia respiratória na extubação. Achados endoscópicos foram classificados em leves, moderados ou graves. Descrições foram realizadas por meio de proporções e medianas, comparações feitas por teste qui-quadrado para proporções.

Resultados. Foram estudados 61 RN e 154 crianças. Em 89,8% dos pacientes, sendo 55 RN e 138 crianças (p=0,89), foi detectada pelo menos uma lesão somando 507. Pacientes com lesões leves corresponderam a 54,8% (IC95%: 48,1-61,5), aqueles com lesões moderadas foram 24,2% (IC95%: 18,5-30,0) enquanto as graves ocorreram em 10,7% dos pacientes (IC95%: 6,6-14,8). Locais principalmente acometidos foram glote (48,1% das lesões) e subglote (34,9% das lesões). Erosões foram as mais incidentes em ambos os grupos etários (p=0,88). Edema de prega vocal foi a principal lesão moderada em ambos os grupos (p=0,96), seguida por ulcerações (p=0,92). Nódulos fibrosos em pregas vocais e sinéqüias foram as principais lesões graves em ambos os grupos etários (p=0,12). Estenose subglótica foi detectada em 2,8% da população sem diferença entre as faixas etárias (p=0,35).

Conclusões. Verificou-se elevada incidência de lesões em vias aéreas, sem diferença significante entre os grupos etários com relação à incidência e características das lesões. Houve predomínio de lesões leves, lesões na glote e caracterizadas por erosões, edema e ulcerações.

Introdução

Lesões de via aérea secundárias a trauma decorrente da intubação começaram a ser descritas à medida que o procedimento passou a ser realizado com maior freqüência, particularmente com a popularização desse método como alternativa ou predecessor da traqueotomia, e conseqüentemente para suporte prolongado da via aérea, no início dos anos 50[1]. Os relatos iniciais se limitavam a estudos de autópsia que descreveram diferentes tipos de lesões como ulceração e necrose de cartilagem da traquéia, edema na laringe e traquéia em adultos[2]. Perda completa ou focal do epitélio foi detectada na mucosa que recobre os processos vocais e região posterior da cricóide após intubação por apenas 1 a 3 horas; ulceração em processos vocais e subglote após 12 a 48 horas de intubação e úlceras profundas e acometimento de cartilagem (pericondrite, necrose e exposição) após 48 horas de permanência do tubo na via aérea em adultos[3]. Estudos em crianças mostraram resultados similares. Striker et al. reportaram os achados de autópsia em 32 crianças submetidas à intubação traqueal e descreveram edema em laringe (50,0% das autópsias) e traquéia (53,1%), ulceração na laringe (28,1%) e traquéia (34,4%) e erosão em laringe (12,5%) e traquéia (25%)[4].

O mecanismo fisiopatológico primário da lesão decorrente da permanência do tubo na via aérea envolve a pressão exercida na mucosa pelo tubo[5,6]. O mesmo se apóia e xerce uma pressão na porção posterior da laringe afetando três sítios principais: a superfície medial das cartilagens aritenóides, aspectos mediais das junções cricoaritenóides e processo vocal; a comissura posterior na região interaritenóide e a subglote envolvendo a superfície interna da cartilagem cricóide geralmente a lâmina posterior. Devido à natureza tangencial do contato entre o tubo e a laringe a área de contato é pequena. Uma vez que quanto menor a área sobre a qual uma força é aplicada maior será a pressão resultante (pressão = força/área), altas pressões podem resultar de forças relativamente pequenas[5]. A pressão exercida pelas paredes firmes do tubo superou largamente a pressão de perfusão da mucosa, estimada em 30mmHg e alcançou 400mmHg em modelo animal[7], dando início a um processo inflamatório local[6]. A resolução desse processo pode acarretar graves seqüelas na via aérea tais como estenose, sinéquias, formação de granulomas, entre outras.

Estudos baseados em avaliação endoscópica das lesões de via aérea em crianças submetidas à intubação endotraqueal têm enfocado a incidência de estenose

subglótica provavelmente pela elevada morbidade associada (necessidade de traqueotomia, dilatação endoscópica ou cirurgia de reconstrução da laringe)[8-13]. No entanto, lesões graves como a estenose subglótica se desenvolvem a partir de lesões fundamentais como ulcerações e exposição de cartilagem. Existe uma seqüência de eventos que culminaria com a seqüela em via aérea[5,6]. Portanto, a prevenção de lesões graves requer o conhecimento da incidência de outras formas de lesão que têm o potencial de evolução para formas graves. Estudos de incidência das diferentes formas de lesão da via aérea associadas à intubação traqueal se limitaram à faixa etária neonatal[14,15] ou envolveram pequeno número de pacientes pediátricos[16-20].

O presente estudo teve como objetivo descrever numa coorte de crianças submetidas à intubação traqueal a incidência e características endoscópicas de lesões de via aérea.

Métodos

Durante o período de outubro de 1999 a outubro de 2001 todo paciente admitido na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica e Neonatal (UTIP/UTIN) do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HUUSP) que tenha necessitado de intubação traqueal foi submetido à endoscopia respiratória no momento da extubação. Foram excluídos os recém-nascidos de peso inferior a 1.250g e aqueles que evoluíram ao óbito previamente à extubação.

Na população de estudo foram descritas e analisadas as seguintes características: idade (até 28 dias de vida ou idade superior a 28 dias), sexo, peso, escore de risco de óbito (PRISM- Pediatric Risk of Mortality para aqueles com idade superior a 28 dias[21]), duração da intubação, principais diagnósticos de admissão e indicações de intubação de acordo com a falência ou insuficiência orgânica principal.

O exame endoscópico foi realizado por um dos pesquisadores (AMGC). Uma amostra não-aleatória de 50 exames foi registrada em vídeo e os resultados confrontados com outro observador que desconhecia os diagnósticos estabelecidos pelo primeiro, visando aferir a concordância entre eles. Para realização do exame endoscópico foi adotado um protocolo de anestesia e todos os pacientes tiveram a saturação de oxigênio, freqüência cardíaca e pressão arterial monitorizados durante todo o procedimento.

Os achados endoscópicos foram classificados de acordo com proposta de Benjamin (1993) que definiu o aspecto endoscópico, a topografia e possibilidade evolutiva das lesões supraglóticas, glóticas e subglóticas[6] (Quadro I).

Quadro I - Alterações endoscópicas pós-extubação e prognóstico (Adaptado de Benjamin6)

Tipo de alteração	Aspecto endoscópico	Possível evolução
Precoce e inespecífica	Hiperemia Edema Erosão	Resolução
Edema	Protusão da mucosa ventricular Edema prega vocal Edema subglótico	Resolução Edema crônico de Reinke Obstrução subglótica
Tecido de granulação	"Línguas" a partir do processo vocal das aritenóides	Resolução Granuloma Nódulo fibroso Sinéquia interaritenóide
Ulceração	Depressões ulceradas Ulceração anular em glote posterior Ulceração subglótica com acometimento cricóide Laceração	Sulcos cicatriciais Sinéquia da glote posterior Estenose subglótica Cicatriz
Miscelânea	Sangramento Deslocamento de aritenóide Perfurações Ulceração da cricóide	Hematoma Fixação da junção cricoaritenóide Infecção ou formação de abscesso Fístula

A partir dessa classificação adotamos a seguinte terminologia:

- Lesões com potencial de evolução para resolução foram denominadas leves e incluíram edema (exceto os citados abaixo), hiperemia e erosão.
- Lesões com probabilidade de evolução para seqüelas foram denominadas lesões moderadas e incluíram edema subglótico, edema de pregas vocais, ulceração, línguas de tecido de granulação, laceração, hematoma, deslocamento de aritenóide, exposição de cartilagem e depressões ulceradas.
- Seqüelas de intubação foram denominadas lesões graves e incluíram estenoses, sinéquias, paresia ou paralisia de prega vocal, granuloma, nódulos fibrosos, sulcos cicatriciais e fixação da junção cricoaritenóide.

Lesões situadas abaixo da subglote não foram classificadas quanto à gravidade uma vez que não estavam inclusas na classificação proposta por Benjamin[6] e adotada no estudo.

Reavaliação endoscópica foi realizada apenas para os pacientes que necessitaram de reintubação. Para esses foram registrados apenas os novos achados endoscópicos.

Consentimento para participação na pesquisa foi obtido para todos os pacientes juntamente aos pais ou representantes legais.

A descrição das características populacionais e das lesões foi realizada por meio de proporções e medianas. Comparações, quando pertinentes, foram realizadas por meio de teste qui-quadrado para proporções. Foram consideradas diferenças significantes quando o valor de p foi inferior a 0,05.

Resultados

Durante o período de estudo foram admitidos 1.014 pacientes na UTIP e 421 na UTIN. Um total de 1.435 pacientes compôs a população da unidade nesse período. Desses, 313 pacientes (21,8%) foram submetidos à intubação traqueal. Foram excluídos 58 pacientes (35 que evoluíram a óbito, 12 por não consentimento e 11 que apresentavam peso inferior a 1.250g). Em 40 pacientes não foi possível a realização do exame (oito por impossibilidade de obtenção do consentimento, 14 por dificuldades operacionais, 10 por extubação acidental e oito pacientes que foram transferidos ainda intubados).

Na Tabela I são descritas as principais características dos 215 pacientes estudados. A maior parte foi representada por pacientes fora do período neonatal (71,6%). Nesse grupo houve predomínio de lactentes (60,5% da população). Pacientes do sexo masculino predominaram em ambos os grupos, 57,4% para os abaixo de 28 dias e 55,2% para os maiores de 28 dias. Os valores do escore PRISM[21] mostraram que a população acima de 28 dias, à qual se aplica, apresentava baixo risco de morte à admissão. Não houve diferença entre as faixas etárias com relação à duração da intubação (p=0,19).

Tabela I - Características da população de estudo (215 pacientes)

Variável	Mediana (Variação)	
	≤ 28 d (61)	**> 28 d (154)**
Idade	5,4 d (1 - 26)	4 meses (1 mês - 14 anos)
Peso*	2.700 (1.250 - 4.600)	6,2 (2,1 - 54,0)
PRISM♦	NA	12 (3 - 29)
Risco de morte (%)♦	NA	9,0 (2,2 - 64,5)
Duração da intubação em dias	4,4 (1 - 63 d)	5,0 (10h - 53 d)

*Peso em gramas para ≤ 28 dias, peso em Kg para > 28 dias; ♦Avaliados em 102 pacientes (excluídos 61 recém-nascidos, 10 pacientes c/ shunt intracardíaco, 15 c/ doença pulmonar crônica e 27 pacientes com dados incompletos); h - horas, d - dias; NA - não se aplica

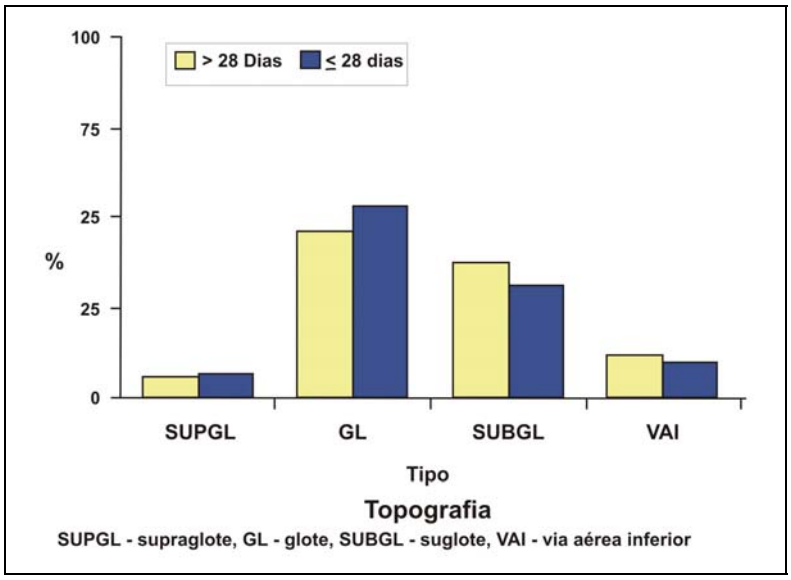
Os diagnósticos principais à admissão foram classificados, de acordo com o sistema acometido, em problemas respiratórios, cardiovasculares, neurológicos e outros. Foram detectados 504 diagnósticos principais, sendo 377 na população com idade acima de 28 dias e 127 nos recém-nascidos. Doenças de origem respiratória prevaleceram em crianças maiores (56,5% dos diagnósticos) e também entre recém-nascidos (54,3% dos diagnósticos) (p= 0,67). Ao contrário, a doença neurológica foi a condição menos comum em ambos os grupos: 6,6% em crianças maiores e 7,9% em recém-nascidos (p = 0,63). Broncopneumonia/ pneumonia foram os principais diagnósticos de origem respiratória nos 154 pacientes maiores

(53,9%). Por outro lado, entre os recém-nascidos, responderam por apenas 22,9% dos diagnósticos de admissão ($p < 0,001$). Nesses a doença de membrana hialina foi a doença respiratória mais prevalente tendo ocorrido em 37,7% dos recém-nascidos. A intubação foi indicada por insuficiência respiratória na maior parte dos pacientes (57,8% dos pacientes acima de 28 dias de vida e 73,8% dos recém-nascidos). Instabilidade neurológica foi raramente indicação de intubação nessa população, tendo ocorrido em cinco pacientes maiores que 28 dias (3,3%) e dois recém-nascidos (3,3%). Comparando os dois grupos etários com relação às indicações de intubação, notamos diferenças estatisticamente significantes apenas para a insuficiência respiratória que prevaleceu nos recém- nascidos ($p= 0,04$).

Estudo endoscópico

Exame endoscópico normal foi observado em apenas 10,2% (22/215) dos pacientes dentre os quais seis eram recém-nascidos e 16 eram crianças maiores que 28 dias ($p= 0,89$). Nos demais 89,8% da população estudada (IC 95%: 85,8-93,8) sendo 55 recém-nascidos e 138 crianças maiores que 28 dias de vida, foi detectada pelo menos uma lesão na via aérea. Um grupo de 55 pacientes necessitou de reintubação sendo 39 dentre as 154 crianças maiores que 28 dias de vida (25,3%), e 16 dentre 61 recém-nascidos (26,2%) ($P= 0,97$). Em alguns foram necessárias até três reintubações e 83 procedimentos de reintubação foram conduzidos. Foram detectadas 507 lesões, sendo 358 em 138 crianças maiores que 28 dias de vida e 149 lesões em 55 recém-nascidos. Portanto foram identificadas em média 2,6 e 2,7 lesões por criança maior que 28 dias de vida e recém-nascido, respectivamente. A distribuição topográfica e por faixa etária das lesões mostrou que a glote (48,1% das lesões; IC 95%: 43,9-52,3) e subglote (34,9% das lesões; IC 95%: 30,8-39,0) foram os locais principalmente acometidos em ambos os grupos. Lesões em via aérea inferior foram incomuns (11,0% das lesões; IC 95%: 8,3-13,7) assim como em supraglote (5,9% das lesões; IC 95%: 3,8-8,0). Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos etários com relação às lesões em glote ($p= 0,11$) e subglote ($p= 0,21$) (Gráfico I).

Gráfico I - Distribuição percentual das 507 lesões por faixa etária e topografia SUPGL - supraglote, GL - glote, SUBGL - subglote, VAI - via aérea inferior



Como houve com freqüência a associação de lesões em um mesmo paciente apresentaremos o percentual de pacientes com lesões de gravidades distintas. Para tal levamos em consideração a presença de pelo menos uma lesão grave, pelo menos uma lesão moderada ou apenas lesões leves. Observamos que 54,8% dos pacientes (IC 95%: 48,1-61,5) apresentaram apenas lesões leves, aqueles com pelo menos uma lesão moderada corresponderam a 24,2% da população estudada (IC 95%: 18,5-30,0), enquanto os que apresentaram pelo menos uma lesão grave foram 10,7% (IC 95%: 6,6-14,8).

Lesões em via aérea inferior (56/507) foram representadas por erosões (23,2% das lesões nessa região), ulcerações (17,9%), traqueíte e/ou bronquite (55,4%), granuloma em brônquio principal direito (1,8%) e estenose do brônquio principal direito (1,8%).

Na Tabela 2 descrevemos os tipos de lesões encontradas por faixa etária e gravidade. Erosões foram as lesões que apresentaram maior incidência em ambos os grupos etários, tendo representado 40,5% das lesões em crianças fora do período neonatal e 37,6% daquelas em recém-nascidos (p=0,61) e ocorreram com maior incidência na subglote para as crianças maiores de 28 dias de vida e de forma similar na glote e subglote nos recém-nascidos.

Tabela 2 - Achados endoscópicos em 215 pacientes de acordo com a localização anatômica e gravidade da lesão e por faixa etária

Prognóstico	Supraglote (n= 30)		Glote (n= 244)		Subglote (n= 177)		TOTAL (n= 451)	
	> 28d	≤ 28d	> 28d	≤ 28d	> 28d	≤ 28d	> 28d	≤ 28d
LEVES								
Edema	1	0	9	7	4	2	14	9
Edema + Hiperemia	19	8	2	2	27	7	48	17
Erosão	0	0	65	30	80	26	145	56
Hiperemia	0	2	1	3	4	0	5	5
Subtotal	20	10	77	42	115	35	212	87
MODERADAS								
Edema de PV	-	-	48	19	-	-	48	19
Ulceração	0	0	16	8	9	4	25	12
Tecido de granulação	0	0	7	3	0	0	7	3
Exposição cartilagem	0	0	1	0	3	2	4	2
Lesão de PV	-	-	1	2	-	-	1	2
Subtotal	0	0	73	32	12	6	85	38
GRAVES								
Granuloma	0	0	0	0	1	0	1	0
Sinéquia	0	0	5	2	1	1	6	3
Estenose	0	0	0	0	3	3	3	3
Nódulos Fibrosos PV	-	-	6	3	-	-	6	3
Paresia PV	-	-	0	1	-	-	0	1
Sulcos cicatriciais PrVcAr			3	0			3	0
Subtotal	0	0	14	6	5	4	19	10
TOTAL DE LESÕES EM VAS e SUBGLOTE	**20**	**10**	**164**	**80**	**132**	**45**	**316**	**135**

VAS- via aérea superior; PV- prega vocal; PrVcAr- processos vocais das aritenóides

Dentre as lesões classificadas como moderadas observamos maior incidência de edema em pregas vocais em ambos os grupos (13,4% das lesões em crianças maiores de 28 dias de vida e 12,8% das lesões em recém-nascidos) (p=0,96).

Lesões graves ocorreram principalmente ao nível da glote tendo sido 73,7% das lesões dessa natureza e nessa topografia no grupo etário fora do período neonatal e 60% em recém-nascidos (p=0,67). Sinéquia foi a lesão grave de maior incidência em crianças maiores de 28 dias de vida (1,7% do total de lesões) assim como nódulos fibrosos em pregas vocais (1,7% do total de lesões). Para os recém-nascidos sinéqüias, estenoses e nódulos fibrosos em pregas vocais apresentaram incidência similar (2% do total de lesões para cada). Estenose subglótica apresentou uma incidência de 2,8% na população estudada (6/215 sendo três pacientes recém-nascidos e três pertencentes ao grupo fora do período neonatal).

Foram registrados em vídeo 50 exames, sendo 44 em crianças maiores que 28 dias de vida e seis em recém-nascidos (p=0,86). A amostra analisada foi composta por cinco exames normais e 45 exames alterados onde foram diagnosticadas 90 lesões. O prognóstico das lesões em questão apresentou um perfil similar ao do conjunto das lesões. Lesões leves representaram 60% da amostra, moderadas representaram 21,1%, graves foram 5,6% da amostra e outras lesões foram 13,3%. Com relação aos achados positivos houve 100% de

concordância entre os observadores. Houve discordância em relação a cinco exames (10%) com relação a achados não relacionados à intubação e às lesões moderadas. A taxa geral de concordância foi de 84% (IC 95%: 74-94%).

Discussão

Alguma lesão em via aérea de pacientes submetidos à intubação é um achado esperado em função do conhecimento da fisiopatologia dessas lesões. O desenvolvimento de lesões de maior gravidade sofre possivelmente a influência de variáveis relativas ao paciente e ao procedimento de intubação. Aquelas relativas ao procedimento são de grande interesse, pois são passíveis de intervenção. Para tal é essencial o conhecimento da incidência desses eventos.

Observamos uma elevada incidência (89,9% da população estudada) de lesões em vias aéreas secundárias à intubação traqueal, de gravidades variadas. A taxa geral de concordância entre os dois observadores sugere que os resultados demonstrados devem estar próximos à realidade com mínima ocorrência de um viés de observação. Uma vez que reavaliação endoscópica foi realizada apenas para os pacientes que necessitaram reintubação, é possível que a incidência de lesões graves tenha sido subestimada. O processo de reparação que se inicia após o trauma se completa após a retirada do tubo podendo durar até semanas. Dessa maneira é possível que dentre aqueles não reavaliados, alguns tenham evoluído com lesões graves em via aérea. Essa possibilidade teria então interferido no cálculo de incidência dessas lesões que poderiam estar subestimadas. Para as lesões classificadas como moderadas essa eventualidade é mais remota, uma vez que lesões leves evoluem para formas moderadas apenas com a persistência da agressão. Já as moderadas podem evoluir para resolução, ou para lesões graves como formação de sinéquia ou estenose após a retirada do tubo.

Fan et al.[14], em estudo de 95 recém-nascidos submetidos a intubação traqueal, observaram exame normal em apenas 19%. Com relação aos pacientes com exames alterados, os autores adotaram classificação segundo a qual lesões menores, tais como ulceração na região interaritenóide, pregas vocais e subglote, granulomas em pregas vocais e paresia transitória das pregas, não eram associadas à obstrução da via aérea. As lesões moderadas cursavam com algum grau de obstrução, e incluíam edema, pseudomembranas e granulomas maiores, associados ou não a lesões menores. Lesões maiores corresponderam à obstrução fixa e grave, geralmente decorrente de estenose subglótica, membrana subglótica,

defeitos em pregas vocais e estenose traqueal. Os resultados desse estudo mostraram que 40% dos pacientes apresentaram lesões menores, 34% lesões moderadas e 9% lesões maiores. Esses achados são muito similares aos por nós observados tanto em termos de incidência, quanto na distribuição da gravidade das lesões. No entanto, as classificações adotadas foram distintas, e no estudo de Fan et al.[14] os autores estudaram apenas recém-nascidos, enquanto no presente estudo incluímos também crianças fora do período neonatal.

É possível estabelecer um paralelo com a incidência de estenose subglótica que foi por nós classificada como lesão grave e diagnosticada em seis pacientes (2,8%). A incidência reportada de estenose subglótica experimentou uma redução nos últimos 30 anos. Estudos conduzidos nos anos 70 mostravam uma incidência de 3,8% a 8,3%8,15,22-25. Aqueles realizados posteriormente mostraram ausência de estenose subglótica em algumas séries[26,27] ou baixa incidência em outros estudos (0,4%-3,2%)[10,11,13,14,28,29]. Relatos com elevadas incidências dessa forma de lesão (12,8%-24,5%) são provavelmente decorrentes dascaracterísticas da população estudada (recém-nascidos de muito baixo peso ao nascimento) e pela maior sobrevida desses pacientes[9,12]. Os estudos identificados se referem a uma população específica de recém-nascidos prematuros. A menor incidência de estenose subglótica nos recém-nascidos incluídos no presente estudo pode ter sido decorrente do fato de a nossa população não ter sido fortemente representada por neonatos prematuros de muito baixo peso (média do peso a extubação = 2.539,4 ± 833,3; variação= 1.250-4.600g). Nos demais estudos o peso de nascimento médio foi de 1.229,7 ± 137,3 gramas com variação de 496 a 4.850g[9-14]. A prematuridade extrema pressupõe uma maior duração da intubação com maior risco de exposição às demais variáveis de risco, além da imaturidade do sistema respiratório. Outro aspecto que dificulta comparações é o denominador a partir do qual a incidência de estenose subglótica é reportada. Alguns autores reportam seus dados a partir do número de recém-nascidos admitidos enquanto outros reportam a partir do número de recém-nascidos submetidos à intubação traqueal, e ainda a partir do número de pacientes intubados por determinado período[9,11,12]. Incidência de 4,9% de estenose subglótica em recém-nascidos encontrada na nossa pesquisa teve como denominador todos os recém-nascidos intubados, exceto aqueles com peso à extubação inferior a 1.250g. Podemos perceber que as populações estudadas são distintas, o que permite apenas inferir similaridades ou diferenças entre os resultados apresentados relativos à estenose subglótica.

Encontramos uma maior incidência de lesões na região da glote (48,1% das lesões) e subglote (35,1% das lesões) sem diferença estatisticamente significante entre os grupos etários com relação aos achados em glote e subglote, mas com diferença significante ($p < 0,001$) quando comparamos as duas regiões, tendo sido mais freqüente o acometimento da glote independente da faixa etária. Esses resultados mostraram maior acometimento da via aérea superior, em particular nas regiões posteriores da glote.

Acometimento da via aérea abaixo da região subglótica é descrito principalmente em estudos envolvendo pacientes adultos, nos quais existe uma grande preocupação com lesões induzidas pelo balonete do tubo traqueal. Para a faixa etária pediátrica, a fisiopatologia das lesões em via aérea inferior está principalmente relacionada a trauma pela extremidade do tubo ou traumatismo da mucosa em decorrência de aspirações do tubo traqueal, uma vez que tubos com balonete são raramente utilizados. Lesões do tipo traqueíte e/ou bronquite não estão diretamente relacionadas ao tubo traqueal, mas provavelmente à pressão positiva do respirador, concentração de oxigênio, umidade e temperatura do ar inspirado[30]. A baixa incidência de lesões reportadas abaixo da subglote pode ser devida a viés de observação uma vez que os autores pesquisados se concentraram em reportar a incidência de estenose subglótica ou pelo fato de que tubos sem balonete são geralmente recomendados para crianças menores de oito a 10 anos[31]. Essa recomendação se baseia nos conhecimentos da anatomia da via aérea nesta faixa etária. A região subglótica que corresponde ao anel da cartilagem cricóide representa o ponto de maior estreitamento da via aérea, atuando como “balonete funcional”. No entanto, essa prática tem sido revista em função de estudos que mostraram incidência de estridor pós-extubação similar entre pacientes que utilizaram tubos com e sem balonete[32,33].

O desenvolvimento de lesões secundárias à intubação é certamente um fenômeno multifatorial, desse modo diversas variáveis podem ter contribuído para a elevada incidência de alguma lesão observada nessa população. O diâmetro do tubo traqueal é freqüentemente citado como fator de risco para lesões[6,9,12]. Identificamos uma variedade de propostas para a escolha do diâmetro do tubo traqueal em crianças, tais como o diâmetro do dedo mínimo, diâmetro do leito ungueal do dedo mínimo, fórmulas baseadas na idade ou estimativas de peso a partir da estatura[34-38]. No presente estudo a escolha do diâmetro do tubo traqueal foi baseada em fórmulas estruturadas no peso e idade com possibilidade de uso de

tubos com diâmetros 0,5mm maior ou menor do que os definidos pelas propostas[31]. A precisão dessas recomendações foi contestada anteriormente[37]. Dessa maneira, uma postura prudente é aquela de se basear em alguma recomendação e procurar utilizar o tubo de menor diâmetro possível que permita um escape e a adequada ventilação. De fato, o escape é recomendável e deve estar presente com a aplicação de uma pressão positiva de 20-30 cm H_2O[38]. Apesar de termos baseado a escolha do tubo traqueal em fórmulas propostas na literatura, não é possível descartar que tenha ocorrido inadequação do diâmetro, pois não foi aferida a presença de escape. Apesar dessa possibilidade a incidência de lesões graves, em particular da estenose subglótica, foi comparável aos estudos publicados.

Conclusões

Nessa população de 215 pacientes observamos elevada incidência de lesões em vias aéreas secundárias à intubação traqueal, sem diferença estatisticamente significante entre os grupos etários para nenhuma das características estudadas. Houve predomínio de lesões classificadas como leves, de acometimento da glote e lesões caracterizadas por erosão, edema e ulceração. No entanto, lesões moderadas e graves estiveram presentes. O conhecimento da distribuição das lesões quanto à gravidade e localização anatômica pode auxiliar na redução de lesões com potencial de evolução desfavorável bem como das seqüelas de intubação. Estudos de acompanhamento clínico e/ou endoscópico de pacientes com lesões moderadas à extubação são necessários para definir o prognóstico associado a essa forma de lesão.

Referências

1. Nilsson E. On treatment of barbiturate poisoning. *Acta Med Scand*. 1951; 253:7-127.

2. Dwyer CS, Kronenberg S, Saklad M. The endotracheal tube: a consideration of its traumatic effects with a suggestion for the modification thereof. *Anesthesiology*. 1949; 10:714-28.

3. Donnelly WH. Histopathology of endotracheal intubation. An autopsy study of 99 cases. *Arch Pathol*. 1969; 88:511-20.

4. Joshi VV, Mandavia SG, Stern L, Wiglesworth FW. Acute lesions induced by endotracheal intubation. Occurrence in the upper respiratory tract of newborn infants with Respiratory Distress Syndrome. *Am J Dis Child*. 1972; 124:646-9.

5. Bishop MJ, Weymuller EA Jr, Fink BR. Laryngeal effects of prolonged intubation. *Anesth Analg*. 1984; 63:335-42.

6. Benjamin B. Laryngeal trauma from intubation: endoscopic evaluation and classification. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE (ed.). *Otolaryngology head and neck surgery*. 2nd ed. St Louis: Mosby-Year Book; 1993. p.1875-96.

7. Weymuller EA Jr, Bishop MJ, Fink BR, Hibbard AW, Spelman FA. Quantification of intralaryngeal pressure exerted by endotracheal tubes. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1983; 92(5 pt 1):444-7.

8. Choffat, JM, Goumaz CF, Guex JC. Laryngotracheal damage after prolonged intubation in the newborn infant. In Stetson JB, Sawyer RR, (ed.). *Neonatal intensive care*. St. Louis: Mosby Year Book; 1976. p.253-70.

9. Sherman JM, Lowitt S, Stephenson C, Ironson, G. Factors influencing acquired subglottic stenosis in infants. *J Pediatr*. 1986; 109:322-7.

10. Nicklaus PJ, Crysdale WS, Conley S, White AK, Sendi K, Forte V. Evaluation of neonatal subglottic stenosis: a 3-year prospective study. *Laryngoscope*. 1990; 100: 1185-90.

11. Grundfast KM, Camilon FS Jr, Pransky S, Barber CS, Fink R. Prospective study of subglottic stenosis in intubated neonates. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990; 99(5 pt 1): 390-5.

12. Downing GJ, Kilbride HW. Evaluation of airway complication in high-risk preterm infants: application of flexible airway endoscopy. *Pediatrics*. 1995; 95:567-72.

13. Silva O, Stevens D. Complications of airway management in very-low-birth-weight infants. *Biol Neonate*. 1999; 75:40-5.

14. Fan LL, Flynn JW, Pathak DR. Risk factors predicting laryngeal injury in intubated neonates. *Crit Care Med*. 1983; 11:431-3.

15. Strong RM, Passy V. Endotracheal intubation. Complications in neonates. *Arch Otolaryngol*. 1977; 103:329-35.

16. Hawkins DB. Glottic and subglottic stenosis from endotracheal intubation. *Laryngoscope*. 1977; 87:339-46.

17. Blahova O, Brezovsky P. Stenosing processes due to endotracheal intubation and tracheostomy in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1981; 3:199-203.

18. Volpi D, Lin PT, Kuriloff DB, Kimmelman CP. Risk factors for intubation injury of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1987; 96:684-6.

19. Woo P, Kelly G, Kirshner P. Airway complications in the head injured. *Laryngoscope*. 1989; 99(7 pt 1):725-31.

20. Thomas R, Kumar EV, Kameswaran M, Shamin A, Al Ghamdi S, Mummigatty AP, et al. Post intubation laryngeal sequelae in an intensive care unit. *J Laryngol Otol*. 1995; 109:313-6.

21. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric Risk of Mortality (PRISM) Score. *Crit Care Med*. 1988; 16:1110-6.

22. Freeman GR. A comparative analysis of endotracheal intubation in neonates, children and adults: complications, prevention and treatment. *Laryngoscope*. 1972; 82:1385-98.

23. Parkin JL, Stevens MH, Jung AL. Acquired and congenital subglottic stenosis in the infant. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1976; 85 (pt 1): 573-81.

24. Jones R, Bodnar A, Roan Y, Johnson D. Subglottic stenosis in newborn intensive care unit graduates. *Am J Dis Child*. 1981; 135:367-8.

25. Papsidero MJ, Pashley NR. Acquired stenosis of the upper airway in neonates. An increasing problem. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1980; 89 (pt 1):512-4.

26. Contencin P, Narcy P. Size of endotracheal tube and neonatal acquired subglottic stenosis. Study Group for Neonatology and Pediatric Emergencies in the Parisian Area. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993; 119:815-9.

27. Walner DL, Loewen MS, Kimura RE. Neonatal subglottic stenosis-incidence and trends. *Laryngoscope*. 2001; 111:48-51.

28. Dankle SK, Schuller DE, McClead RE. Risk factors for neonatal acquired subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngo.l* 1986; 95 (pt 1):626-30.

29. Ratner I, Whitfield J. Acquired subglottic stenosis in the very-low birth-weight infant. *Am J Dis Child*. 1983; 137:40-3.

30. Turner BS, Loan LA. Tracheobronchial trauma associated with airway management in neonates. *AACN Clin Issues*. 2000; 11:283-99.

31. Chameides L, Hazinski MF. *Recognition of respiratory failure and shock. Pediatric advanced life support*. Dallas: AHA; 1997. p.2.2-2.10.

32. Deakers TW, Reynolds G, Stretton M, Newth CJ. Cuffed endotracheal tubes in pediatric intensive care. *J Pediatr*. 1994; 125:57-62.

33. Khine HH, Corddry DH, Kettrick RG, Martin TM, McCloskey JJ, Rose JB, et al. Comparison of cuffed and uncuffed endotracheal tubes in young children during general anesthesia. *Anesthesiology*. 1997; 86:627-31.

34. King BR, Baker MD, Braitman LE, Seidl- Friedman J, Schreiner MS. Endotracheal tube selection in children: a comparison of four methods. *Ann Emerg Med*. 1993; 22:530-4.

35. Van den Berg AA, Mphanza T. Choice of tracheal tube size for children: finger size or agerelated formula? *Anaesthesia*. 1997; 52:701-3.

36. Hofer CK, Ganter M, Tucci M, Klaghofer R, Zollinger A. How reliable is length-based determination of body weight and tracheal tube size in the paediatric age group? The Broselow tape reconsidered. *Br J Anaesth*. 2002; 88:283-5.

37. Eck JB, De Lisle DG, Phillips-Bute BG, Ginsberg B. Prediction of tracheal tube size in children using multiple variables. *Paediatr Anaesth*. 2002, 12:495-8.

38. Zaritsky AL, Nadkari VM, Hickey RW, Schexnayder SM, Berg RA. *Airway, ventilation and management of respiratory distress and failure. Pediatric advanced life support*. Dallas: AHA; 2002. p.81-126.

Publicado em: Rev Ass Med Bras. 2004; 50(1):87-92.

Fatores de risco possíveis associados a lesões moderadas ou graves de vias aéreas em crianças submetidas à intubação endotraqueal

Possible risk factors associated with moderate or severe airway injuries in children who underwent endotracheal intubation

Andrea Maria Gomes Cordeiro; Jose Carlos Fernandes; Eduardo Juan Troster

Abstract

Objective: To analyze the role of risk factors associated with moderate or severe airway injuries in children who underwent endotracheal intubation.

Design: Prospective cohort study.

Setting: Pediatric intensive care unit.

Patients: All patients who required endotracheal intubation during a 25-mo period (October 1999 through October 2001). Exclusion criteria were death before extubation and weight of <1250 g.

Interventions: Airway endoscopy at extubation and reevaluation for those reintubated.

Measurements: Relative risks and 95% confidence intervals were calculated in the univariate risk factor analysis (age, sex, organ failure, difficult intubation, tube size, reintubation, tube changes, and duration of intubation). p Values were calculated from the chi-square test with Yates' correction or for trend, and a value of <.05 was considered significant. To define which of the main variables were independently associated with the outcomes of interest, we used logistic stepwise forward modeling. The Mantel-Haenszel method was used for the stratified analysis between the two independently associated variables.

Results: The study population consisted of 215 patients (61 newborns and 154 children). Moderate lesions occurred in 24.2% of patients, and severe lesions in 10.7% of patients. Risk factors associated with moderate or severe injury in a univariate analysis were age, sex, organ failure, reintubation, tube changes, and longer duration of intubation. According to Mantel-Haenszel stratified analysis results, reintubation and tube changes were the only variables independently associated with the outcomes.

Conclusions: We concluded that to prevent morbidity secondary to airway injury, efforts should be directed to avoid reintubation and tube changes in the concerned scenario. (Pediatr Crit Care Med 2004; 5:364 –368)

Postextubation upper airway obstruction is a common finding in the pediatric intensive care unit, with reported rates varying from 2.4% to 63.6%[1-5]. The condition led to respiratory distress that required reintubation in approximately 9.5% of 91 neonates randomly assigned for nasotracheal or orotracheal intubation[6]. Reintubation has been associated with an increased mortality in adult patients (42.0%)[7] and a higher risk for development of nosocomial pneumonia (odds ratio, 8.5; 95% confidence interval, 1.7-105.9; p = .0007)[8]. Pharmacologic strategies directed toward the relief of symptoms or prevention of reintubation has been studied for at least 40 yrs[9]. These include the use of intravenous or inhaled steroids[2,5,10], inhaled epinephrine[11], and inhaled heliumoxygen mixture[12,13]. The results of the studies regarding the use of intravenous steroids point out a lack of benefit or lack of statistical strength due to the small number of patients included[14]. Maybe the lack of benefit could also be due to the fact that a variety of lesions can occur in the airway after intubation. The presence of edema, ulcerations, granulation tissue, cartilage exposure, stenosis, and adhesions has all been described[15]. The efficacy of these therapies could be limited, depending on the characteristics of the lesions.

Therefore, we believe that efforts should be concentrated on the prevention of airway injury and in the detection of risk factors for such injuries. Studies reporting the role of risk factors for airway injury related to endotracheal intubation have been limited to one type of injury, subglottic stenosis, particularly in the newborn[16-19]. The role of risk factors in the development of other airway lesions in the newborn, and in any type of injury in the population beyond the neonatal period, has not been studied. In this study we examined the association between patients and procedure-related variables with the development of severe or moderate airway injury in children who underwent endotracheal intubation.

Patients and Methods

Study Setting and Study Population. Pediatric patients admitted to the pediatric intensive care unit of the Hospital Universitário da Universidade de São Paulo who required intubation during a 25-mo period (October 1999 to October 2001) were prospectively evaluated. Death before extubation and weight of <1250g were considered exclusion criteria. A rapidsequence intubation protocol was adopted, when possible, for those intubated in the unit. The choice of translaryngeal, orotracheal, or nasotracheal route was left to the discretion of the attending physician. Informed consent was obtained from the parents or legal guardians of all patients.

Study Protocol. Risk factors evaluated were age (newborn vs. infants and children), sex, level of difficulty for intubation, adequacy of the diameter of the endotracheal tube, need for reintubation, multiple tube changes, and duration of intubation. Difficult intubation was defined based on the need of two or more laryngoscopies to achieve a successful intubation. The internal diameter of the endotracheal tube was considered adequate whenever it conformed to the recommendations published in the literature and adopted as standards of practice in the unit[20,21]. According to these recommendations, we accepted endotracheal tubes 0.5 mm larger or smaller. We used the term “reintubation” for those patients who were electively extubated but required reintubation. The term “tube changes” was used to define the patients who required a tube change due to accidental extubation, tube block, or because the tube internal diameter was consider inappropriate.

Airway endoscopy was performed at extubation either with a rigid bronchoscope connected to 0- or 30-degree telescopes (Karl Stortz, Tuttlingen, Germany) or a flexible (Olympus BP 20, Olympus, New Hyde Park, NY) bronchoscope. All extubations were elective, and a standardized sedation protocol was used with every patient. During the procedure, we continuously monitored the vital signs (heart rate, oxygen saturation, and mean arterial pressure) to control the safety of the procedure. A sample of 50 examinations was video recorded and discussed with another specialist, who was unaware of results of the observations recorded by the first viewer, to establish the agreement rate.

Endoscopic findings were classified according to a proposal made by Benjamin[15], which defines the endoscopic characteristics of the lesions, location in the airway, and prognosis. Based on this proposal, we defined three groups of lesions. Minor lesions were those classified by the author as presenting a good prognosis with a chance of resolution without sequelae such as edema (except those mentioned below), hyperemia, and erosion. Moderate injuries were those that could lead to critical airway obstruction or turn into an airway sequelae and included subglottic edema, vocal folds edema, ulcerations, tongues of granulation tissue, cartilage exposure, cartilage dislocation, ulcerated troughs, laceration, and bleeding. Severe injuries represented a spectrum of airway sequelae from endotracheal intubation, including glottic or subglottic stenosis, interarytenoid adhesion, healed fibrous nodules, intubation granuloma, healed furrows, fixed cricoarytenoid joint, and vocal fold paralysis. For those patients who required reintubation and were

subsequently extubated, airway endoscopy was conducted after each extubation. Only new endoscopic findings, compared with previous exams, were considered.

Statistical Analysis. Patients' baseline characteristics were described as proportions and means (±SD). Comparisons were done through chi-square or Student's *t* tests, for proportions and means, respectively.

Relative risks and 95% confidence intervals were calculated in the univariate risk factor analysis. *p* Values were calculated from the chi-square test with Yates' correction or for trend. A *p* value of <.05 was considered significant. Sequentially, to define which of the main variables were independently associated with the outcome of interest, we used logistic stepwise forward modeling. Because there remained only two independent variables and the odds ratios were not the most reliable estimators due to the high frequency of the outcome of interest, we used the Mantel-Haenszel method for a stratified analysis between them. The likelihood ratio test and the "simulated envelope plot for the deviance residuals" technique were applied to verify the adequacy of the final model. The Kappa statistic was calculated to verify the agreement between observers with regard to the results of airway endoscopy. Calculations were made using Epi-Info, version 6.04b, software (CDC, Atlanta, GA) and SPSS software, version 8 (SPSS, Chicago, IL).

Results

During the study period, 1,435 patients were admitted in the pediatric intensive care unit. Endotracheal intubation was required in 313 (21.8%). A total of 58 patients were excluded-35 died without being examined, 11 weighed <1250 g, and parents of 12 children refused to give consent. In 40 patients, we were not able to perform airway endoscopy because informed consent could not be obtained for eight patients, logistic problems impeded the performance of endoscopy in 14 patients, unplanned extubation occurred in ten patients, and eight patients were transferred to other centers. Accordingly, the study population consisted of 215 patients, 61 newborns and 154 infants and children.

The majority were infants and children (71.6%). In the infants and children group, there was a predominance of infants (60.5% of the population) (Table 1). Respiratory distress or failure was the main indication for intubation in both groups (73.8% for newborns and 57.8% for infants and children, $p = .04$).

Table 1 - Patients' Baseline Characteristics

	Newborns	Infants and Children
No. of patients	61	154
Age (range)	7.8 ± 6.3 days (1–26 days)	13.2 ± 24.8 mos (1 mo to 14 yrs)
Weight, kg (range)	2.5 ± 0.8 (1.2–4.6)	7.9 ± 6.6 (2.1–54.0)
Sex, female/male	26/35	69/85
PRISM score (range)		14.1 ± 5.9 (3–29)
Main indication for intubation, n (%)		
Respiratory distress/failure	45 (73.8)	89 (57.8)
Cardiovascular instability	4 (6.6)	14 (9.1)
Respiratory and cardiovascular instability	9 (14.8)	29 (18.8)
Neurologic instability	2 (3.3)	5 (3.2)
Other	1 (1.6)	17 (11.0)

PRISM, Pediatric Risk of Mortality.
Age, weight, and PRISM score are reported as mean ± SD (range).

Endoscopic Findings. Normal endoscopic evaluation was noticed in only 10.2% of the patients (22 of 215 patients), and six of them were newborns. In the remaining 193 patients (89.8%), 55 newborns and 138 older children (p = .89), at least one lesion was diagnosed. Fifty-five percent of the study population (118 patients) presented with minor airway injury, 24.2% (52 patients) presented with at least one moderate lesion, and 10.7% (23 patients) presented with at least one severe injury.

Moderate lesions were represented by vocal folds edema in 67 patients (31.2%), ulcerations on the medial surface of the arytenoids in 19 patients (8.8%), ulcerations in posterior glottis in 17 patients (7.9%), tongues of granulation tissue at the vocal processes in ten patients (4.7%), annular ulcerations in subglottic region in ten patients (4.7%), cricoid cartilage exposure in six patients (2.8%), and ulceration at the tube-tip level in eight patients (3.7%) and at the right main bronchus in three patients (1.4%). We found no statistically significant difference between age groups in regard to prevalence of types of moderate injuries. Severe injuries were represented by healed fibrous nodules on the edge of vocal folds in nine patients (4.2%), interarytenoid adhesion in six patients (2.8%), subglottic stenosis in six patients (2.8%), healed furrow at the vocal processes in three patients (1.4%), posterior subglottic membrane in two patients (0.9%), vocal fold paralysis in one patient (0.45%), anterior glottic adhesion in one patient (0.45%), subglottic granuloma in one patient (0.45%), right main bronchus granuloma in one patient (0.45%), and stenosis of the right main bronchus in one patient (0.45%). The prevalence of types of severe injuries did not differ between age groups. When a second viewer analyzed the 50 exams recorded by video, we noticed a moderate agreement (Kappa, 0.48; 95% confidence interval, 0.25-0.72).

Analysis of Risk Factors. The relativerisk for airway injury and respective 95% confidence intervals were calculated for each risk factor analyzed in the study. The significance of each variable was tested, considering a univariate logistic model (Table 2). Based on the chi-square test, we observed that the variables "difficult intubation" and "adequacy of tube size" were the only variables not associated with the development of moderate or severe airway injury (p>.38).

Table 2 - Possible Risk Factors for Moderate or Severe Airway Injury (Isolated or Associated) in Children Submitted to Endotracheal Intubation (Univariate Analysis)

Variable	No. (%) with Moderate or Severe Injury	Relative Risk (95% Confidence Interval)	X^2
Age			
Newborn	27/61 (44.3)	1.42 (0.98–2.05)	.097
Infants and children	48/154 (31.2)	1	
Sex			
Female	23/95 (24.2)	0.56 (0.37–0.84)	.005
Male	52/120 (43.3)	1	
Indication for intubation			
Respiratory (R)	36/131 (27.5)	4.40 (0.65–29.9)	<.001[a]
Cardiovascular (CV)	1/16 (6.3)	1	
R and CV	21/37 (56.8)	9.08 (1.33–61.85)	
Other	17/31 (54.8)	8.77 (1.28–60.11)	
Difficult intubation			
Yes	24/65 (36.9)	1.09 (0.74–1.60)	.79
No	51/150 (34.0)	1	
Adequacy of tube size			
Yes	6/13 (46.2)	1.35 (0.73–2.51)	.562
No	69/202 (34.2)	1	
Reintubation			
Yes	55/55 (100.0)	8.00 (5.31–12.05)	<.001
No	20/160 (12.5)	1	
Tube changes			
Yes	68/76 (89.5)	17.77 (8.60–36.72)	<.001
No	7/139 (5.0)	1	
Duration of intubation, days			
≤7	23/140 (16.4)	1	
8-14	29/52 (55.8)	3.39 (2.18–5.30)	<.001[a]
≥15	23/23 (100.0)	6.09 (4.19–8.84)	

[a]x^2, p value from the chi-square test with Yates' correction or for trend

Aiming to determine which of the remaining variables (reintubation, duration of intubation, tube changes, indication of intubation, sex, and age) were independently associated with moderate or severe airway injury, after controlling for the other variables, we performed a logistic regression model, and the variables were chosen according to the stepwise forward method of selection. The results indicated that reintubation and tube changes were the only independent predictors of lesion. The likelihood ratio test was also used to test the hypothesis that the reduced model (reintubation and tube changes) was adequate against the complete model with all six variables (reintubation, duration of intubation, tube changes, indication of intubation, sex, and age). The result revealed a p=.767, therefore the reduced model could have been used. The final model was the one that considered the variables reintubation and

tube changes. Indeed, an analysis of the adjustment of the model (using the simulated envelope plot for the deviance residuals technique) indicated that this final model was adequate. We should make it clear that the logistic model was used only for selecting the variables significantly and independently associated with airway lesion development. This model provides odds ratios and not relative risks, which are, for the present study, the most reliable estimates due to the high frequency of the outcomes of interest. Because the final model was reduced to only two explanatory variables, this allowed us to simplify the adjusted analysis through the Mantel-Haenszel test, using relative risks in a conventional stratified analysis.

We estimated the risk of having a moderate or severe airway injury due to the presence of each one of the two variables (after correction for the presence of the other) through the Mantel-Haenszel test. According to the data presented in Table 3, there was a 45-fold increment in the risk of airway lesion among reintubated patients when compared with nonreintubated patients among those who had no tube changes. Conversely, there was only a small increment (1.5 fold) due to reintubation among those who had both exposures (reintubation and at least one tube change). From another perspective, we could also say that tube changes had a 30.6-fold increment in the risk of airway lesion compared with those who never had tube changes, only among those who did not undergo reintubation.

Table 3 - Adjusted Relative Risks (RR) and 95% Confidence Intervals (CI) Estimates for Airway Injury According to the Variables Reintubation and Tube Changes

Risk Factor	Adjustment	RR (95% CI)[a]
Reintubation	Tube changes	1.5 (1.1-1.9)
	No tube changes	45.0 (14.7-137.8)
Tube changes	Reintubation	1.0 (-)
	No reintubation	30.6 (9.7-96.7)

[a]Mantel-Haenszel method.

Outcome. Among the 75 patients with moderate or severe airway injury, 55 (73.3%) required reintubation. Reintubation was due to instability of the underlying disease in 18 of 39 infants and children (46.2%) and in 9 of 16 newborns (56.3%, p=.70). Upper airway obstruction was responsible for reintubation in 10 of 39 infants and children (25.6%). Association of upper airway obstruction and instability of the underlying disease led to reintubation in 8 of 39 infants and children (20.5%) and 5 of 16 of newborns (31.2%, p=.74). The remaining patients required reintubation for surgical procedures.

The duration of intubation was >1 wk in 69.3% of the patients with moderate or severe airway injury. The mean duration (±SD) of intubation was 11.1±3.0 days for the 23 patients who presented with upper airway obstruction after extubation, and no statistically significant difference was observed between age groups (p=.42). Five patients (6.7%) required tracheotomy, which represented 2.3% of the study population or 1.6% of the population who underwent intubation during the study period.

Discussion

The results of this study demonstrated that 34.9% of the population presented with a moderate or severe airway injury secondary to intubation. The only variables independently associated with the outcomes were reintubation and tube changes.

The characteristics of the patients who were lost to follow-up were compared with those studied. We aimed to evaluate the direction of the error for the estimate of prevalence and associated risk factors. Cardiovascular instability was the only variable that differentiated the two groups (p=.002); patients in whom cardiovascular instability prevailed were transferred to tertiary units for heart surgery and were not available for follow-up. No other variable presented a significant difference between the two groups (study group vs. those lost to follow-up). Therefore, it would be correct to state that the general risk estimate should be close to the truth because this patient population presented risk characteristics similar to that studied.

Because the physician who performed airway endoscopy was part of the pediatric intensive care unit staff, it is not possible to exclude systematic observation bias that consists of differentiated evaluation for patients' subgroups. We tried to minimize this bias by determining the agreement rate between two viewers in regard to the results of airway endoscopy. As from the Kappa statistic calculation, the agreement rate was moderate. However, because we were only able to record a sample of the exams, we cannot confirm that the agreement was completely adequate.

We decided to perform endoscopic reevaluation only for those who required reintubation because reintubation would implicate in another intubation procedure, longer duration of intubation, and exposure to other risks during intubation. However, we should point out that the repairing process that begins after the trauma will conclude after the removal of the tube and could last 2 wks. Therefore, it is

possible that among those not reevaluated, some could have developed severe airway injuries. This possibility would have interfered in the calculation of prevalence of those lesions, which could have been underestimated, and in the analysis of risk factors, which could contain a bias. For moderate injuries, this eventuality is more remote because minor lesions (edema, hyperemia, erosion) evolve to moderate injury usually with the persistence of the trauma.

One can always state that the classification of airway injury adopted by us does not provide information regarding the degree of airway obstruction. Indeed this issue is not addressed by the classification. Because there is no other one available, we adopted the classification proposed by Benjamin[15] and established a comparison between the endoscopic aspect with a clinical evaluation that was made through the upper airway obstruction score proposed by Downes and Raphaely[22].

Studies reporting risk factors associated with endotracheal intubation airway injury have concentrated on risks for subglottic stenosis in the premature newborn[16-19]. Fan et al.[23] described, in a univariate analysis, the risks associated with moderate and major airway injury in 41 newborns. The authors adopted a different classification of the severity of lesions in which moderate injuries were represented by edema, pseudomembranes, and granuloma and severe injury consisted of subglottic stenosis or membrane, vocal folds defects, and tracheal stenosis. They found a significant association ($p<.005$) with intubation for ≥7 days and for three or more intubations. Duration of intubation was not associated with airway injury in our study. On the other hand, tube changes was a risk factor identified in our study. Fan et al.[23] did not define the situations that lead to multiple intubations. We chose to analyze multiple intubations due to accidental extubation or tube block separately from reintubation. We believed that by doing so we would be able to more clearly identify potential focus on intervention. We tried to establish a comparison between our results and those presented by Fan et al.[23]. Nevertheless, we must say that the population studied in our analysis also included older children and that lesions were classified differently.

A direct comparison with studies of risk factors for subglottic stenosis in premature newborns is limited by the facts that subglottic stenosis was one of the severe lesions studied by us, occurring in only six patients (2.8% of the population intubated), and that our population of newborns included both term and premature, but we did not study extreme prematurity (birth weight of <1250 g was an exclusion criteria).

The reported prevalence of subglottic stenosis has experienced a decrease in the last 30 yrs. Studies conducted in the 1970s showed a rate of 3.8% to 8.3%[24-29]. Studies conducted later showed no cases of subglottic stenosis in some series[30,31] or a very low prevalence (0.4%-3.2%)[17,18,23,32-34]. Reports of high prevalences (12.8%-24.5%) were probably due to characteristics of the population studied (very low-birthweight infants) and to a greater survival of these patients today[(16,19)]. Because the prevalence of subglottic stenosis seems to be decreasing, other lesions of different severity can also develop as a consequence of intubation, and moderate airway lesions (such as subglottic edema, vocal folds edema, ulcerations, tongues of granulation tissue, cartilage exposure, cartilage dislocation, ulcerated troughs, laceration, and bleeding) can evolve to severe lesions[15], we chose to enlarge the focus on our research. The paucity of similar reports limits comparisons. Further studies should be conducted to clarify the role of risk factors for other types of severe airway injury as a consequence of endotracheal intubation, especially in older children, and to define the prognosis associated with moderate injuries.

Conclusions

In the univariate analysis, we observed that the risk factors associated with moderate or severe injuries were age, sex, organ failure, reintubation, tube changes, and duration of intubation of >8 days. Multivariate analysis revealed that procedure-related variables (reintubation and tube changes) were the only variables significantly and independently associated with moderate or severe airway injury secondary to endotracheal intubation in this population. Therefore, efforts should be directed to avoid reintubation and tube changes in the concerned scenario.

References

1. Rivera R, Tibballs J: Complications of endotracheal intubation and mechanical ventilation in infants and children. *Crit Care Med*. 1992; 20:193-9.

2. Couser RJ, Ferrara TB, Falde B, et al: Effectiveness of dexamethasone in preventing extubation failure in preterm infants at increased risk for airway edema. *J Pediatr*. 1992; 121:591-6.

3. Deakers TW, Reynolds G, Stretton M, et al: Cuffed endotracheal tubes in pediatric intensive care. *J Pediatr*. 1994; 125:57-62.

4. Shin OK, Sou OB, Yong WH, et al: Incidence and predictors of postextubation laryngeal edema in pediatric patients with congenital heart disease. *Yonsei Med J.* 1995; 36:53-7.

5. Anene O, Meert KL, Uy H, et al: Dexamethasone for prevention of postextubation airway obstruction: A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med*. 1996; 24:1666-9.

6. McMillan DD, Rademaker AW, Buchan KA, et al: Benefits of orotracheal and nasotracheal intubation in neonates requiring ventilatory assistance. *Pediatrics*. 1986; 77:39-44.

7. Epstein SK, Ciubotaru RL: Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158:489-93.

8. Torres A, Gatell JM, Aznar E, et al: Reintubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 1:137-41.

9. Deming MV, Oech SR: Steroid and antihistaminic therapy for post intubation subglottic edema in infants and children. *Anesthesiology*. 1961; 22:933-6.

10. Harel Y, Vardi A, Quigley R, et al: Extubation failure due to post-extubation stridor is better correlated with neurologic impairment than with upper airway lesions in critically ill pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1997; 39:147-58.

11. Davies MW, Davis PG: Nebulized racemic epinephrine for extubation of newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; 1:CD000506.

12. Kemper KJ, Ritz RH, Benson MS, et al: Helium-oxygen mixture in the treatment of postextubation stridor in pediatric trauma patients. *Crit Care Med*. 1991; 19:356-9.

13. Kemper KJ, Izenberg S, Marvin JA, et al: Treatment of postextubation stridor in a pediatric patient with burns: The role of heliox. *J Burn Care Rehabil*. 1990; 11:337-9.

14. Markovitz BP, Randolph GA: Corticosteroids for the prevention of reintubation and postextubation stridor in pediatric patients: A meta-analysis. Pediatr *Crit Care Med*. 2002;3:223-6.

15. Benjamin B: Laryngeal trauma from intubation: Endoscopic evaluation and classification. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, et al. (eds). *Otolaryngology head and neck surgery*. Second Edition. St. Louis: Mosby-Year Book, 1993, pp 1875-96.

16. Sherman JM, Lowitt S, Stephenson C, et al: Factors influencing acquired subglottic stenosis in infants. *J Pediatr*. 1986; 109:322-7.

17. Nicklaus PJ, Crysdale WS, Conley S, et al: Evaluation of neonatal subglottic stenosis: A 3-year prospective study. *Laryngoscope* 1990; 100:1185-90.

18. Grundfast KM, Camilon FS Jr, Pransky S, et al: Prospective study of subglottic stenosis in intubated neonates. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990; 99(Pt 1):390-5.

19. Downing GJ, Kilbride HW: Evaluation of airway complication in high-risk preterm infants: Application of flexible airway endoscopy. *Pediatrics*. 1995; 95:567-72.

20. Niermeyer S, Kattwinkel J, Van Reempts P, et al: International Guidelines for Neonatal Resuscitation: An Excerpt From the Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. International Consensus on Science. *Pediatrics*. 2000; 106:e29.

21. Chameides L, Hazinski MF. *Recognition of respiratory failure and shock: pediatric advanced life support*. Dallas: AHA. 1997, pp 2.2-2.10.

22. Downes JJ, Raphaely RC. Pediatric intensive care. *Anesthesiology*. 1975; 43:238-250

23. Fan LL, Flynn JW, Pathak DR. Risk factors predicting laryngeal injury in intubated neonates. *Crit Care Med*. 1983; 11:431-3.

24. Choffat JM, Goumaz CF, Guex JC. Laryngotracheal damage after prolonged intubation in the newborn infant. In Stetson JB, Sawyer RR (eds.). *Neonatal intensive care*. St. Louis: Mosby, 1976, pp 253-70.

25. Freeman GR. A comparative analysis of endotracheal intubation in neonates, children and adults: Complications, prevention and treatment. *Laryngoscope*. 1972; 82:1385-1398

26. Parkin JL, Stevens MH, Jung AL. Acquired and congenital subglottic stenosis in the infant. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1976; 85(Pt 1):573-81.

27. Strong RM, Passy V. Endotracheal intubation: Complications in neonates. *Arch Otolaryngol*. 1977; 103:329-35.

28. Jones R, Bodnar A, Roan Y, et al. Subglottic stenosis in newborn intensive care unit graduates. *Am J Dis Child*. 1981; 135:367-8.

29. Papsidero MJ, Pashley NR. Acquired stenosis of the upper airway in neonates: An increasing problem. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1980; 89(Pt 1):512-4.

30. Contencin P, Narcy P. Size of endotracheal tube and neonatal acquired subglottic stenosis: Study Group for Neonatology and Pediatric Emergencies in the Parisian Area. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993; 119:815-9.

31. Walner DL, Loewen MS, Kimura RE. Neonatal subglottic stenosis-incidence and trends. *Laryngoscope*. 2001; 111:48-51.

32. Dankle SK, Schuller DE, Mcclead RE: Risk factors for neonatal acquired subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1986; 95(Pt1):626-630.

33. Ratner I, Whitfield J: Acquired subglottic stenosis in the very-low birth-weight infant. *Am J Dis Child*. 1983; 137:40-3.

34. Silva O, Stevens D: Complications of airway management in very-low-birth-weight infants. *Biol Neonate*. 1999; 75:40-5.

Publicado em: Ped Crit Care Med. 2004; 5(4):364-8.

Comparação entre escores de obstrução de via aérea superior e endoscopia de via aérea para detectar lesão de via aérea associada à intubação endotraqueal em crianças

Comparison between an upper airway obstruction score and airway endoscopy to detect airway injury associated with endotracheal intubation in children

Andréa M.G. Cordeiro, Daniela C. Souza, Regina H. Quinzani, Eduardo J. Troster

Abstract

Objective: To compare an upper airway obstruction score vs. airway endoscopy to detect moderate or severe airway injury associated with endotracheal intubation in children.

Methods: Prospective study. Airway endoscopy and clinical evaluation were performed after extubation. Airway injuries identified on endoscopy or according to the upper airway obstruction score were classified as minor, moderate or severe. The obstruction score was assessed in terms of sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and likelihood ratio to detect moderate or severe injuries.

Results: Among 215 patient, endoscopy was normal in 10.2%. Minor lesions were diagnosed in 54.9% of the patients, followed by moderate (24.2%) and severe (10.7%) lesions. In 163 patients with upper airway obstruction, the score classified injuries as minor in 23.3%, moderate in 41.4% and severe in 11.2%. A score ≥ 4 had a sensitivity of 73.3% (95% CI: 67.4-79.2) to detect moderate or severe injuries and a specificity of 58.6% (95% CI: 52.0-65.2) to exclude patients without moderate or severe lesions. The positive predictive value of a score ≥ 4 was 48.7% (95% CI: 42.0-55.4). In patients with a score ≤ 3 the chance of not presenting moderate or severe injuries was 80.4% (95% CI: 75.1-85.7). The probability of a patient with moderate or severe injuries to present a score ≥ 4 was 73.3% compared to patients without those injuries (41.4%) (1.8 fold higher).

Conclusions: The score reliably ruled out moderate or severe airway injury in patients with minor upper airway distress. On the other hand, scores ≥ 4 presented a low specificity. Clinical evaluation can be useful to rule out patients with minor airway injuries.

Introduction

Upper airway obstruction resulting from tracheal intubation presented incidences that varied between 2.4 and 68.7% in pediatric studies published in international literature[1-5] and in our country[6,7]. Clinical evaluation of post-intubation upper airway obstruction was performed in a dichotomous manner; the presence or absence of stridor in some studies[1,5,8] or by means of analysis of other variables indicative of respiratory distress[2,4,9,10].

Refinement of the clinical evaluation equates to na attempt to gauge the severity of upper airway respiratory distress by means of the application of scores[3,11-14]. Studies which quantified the degree of upper airway respiratory distress with scores showed that between 68.77 and 78.0% of the patients presented positive scores.[15] The results of these studies are difficult to compare since the scores were based on the evaluation of different parameters and different values were allocated to each variable and consequentially to the maximum value. Stridor was the only variable used in all the scores, although it was graduated in different ways.

Downes & Rapahelly[11] proposed a score for assessing upper airway respiratory distress resulting from viral croup, in which stridor was graded as: absent, inspiratory or inspiratory and expiratory. In the 17 point score proposed by Kemper et al. [15], validated with 25 child trauma victims, stridor was graded as absent, present-dormant or severe. The same stridor grades were adopted by Nutman et al.[12] for an analysis of 28 children. A score for croup, used in a study by Anene et al.[5] involving 66 children, defined stridor in a similar manner to Downes and Raphaelly[11]. Harel et al. [13], however, graded stridor at four levels: absent, audible with a stethoscope, easily audible with reasonable inspiratory airflow and easily audible with reduced inspiratory airflow. In this proposal the assessment of stridor was associated with inspiratory airflow that was dealt with separately[5,12,15] or not included[3,11] in the other score. More objective variables, such as oxygen saturation[15], respiratory frequency[13,15] and heart rate[13] were also graded differently.

Clinical evaluation of upper airway respiratory distress secondary to upper airway lesions in patients who have undergone tracheal intubation is a diagnosis instrument of extreme value, primarily due to the fact that its availability is unrestricted. Nevertheless, its efficacy needs to be compared with another diagnostic method in order to define its utility and limitations. The objective of the present study is to analyze the performance of an upper airway obstruction score for the detection of children with airway lesions associated with tracheal intubation, classified as moderate and severe.

Methods

During the period between October 1999 and October 2001 all patients admitted to the Pediatric & Neonatal Intensive Care Unit at the University Hospital of the Universidade de São Paulo who required endotracheal intubation were included in the study. Newborns whose weight was less than 1,250 g and patients that died before extubation were excluded.

The following characteristics of the study population were described and analyzed: age (up to 28 days old or more than 28 days old), gender, weight, pediatric risk of mortality (PRISM - for those more than 28 days old) [16], primary diagnoses at admission, indications for intubation by organ failure or insufficiency and duration of intubation.

After extubation, the patients underwent an endoscopic examination of the airway, which was performed by the same physician for all patients. A nonrandom sample of 50 examinations was recorded on video and interpreted by a second observer blinded to the results established by the first, in order to check agreement between the diagnoses established. Endoscopy findings were classified according to the proposal made by Benjamin[17] who defined endoscopic aspects, topography and the prognosis associated with supraglottic, glottic and subglottic lesions (Table 1).

Table 1 - Endoscopy findings after extubation and prognosis

Type	Endoscopic aspect	Possible evolution
Early and nonspecific	Hyperemia Edema Erosion	Remission
Edema	Protrusion of ventricular mucosa Vocal fold edema Subglottic edema	Remission Reinke's edema Subglottic obstruction
Granulation tissue	"Tongues" from the vocal process of the arytenoid cartilages	Remission Granuloma Fibrous nodules Interarytenoid synechia
Ulceration	Ulcerating depressions Annular ulceration in posterior glottis Subglottic ulceration with cricoid involvement	Scar tissue furrows Synechia of the posterior glottis Subglottic stenosis
Miscellaneous	Laceration Bleeding Dislocated arytenoid cartilage Perfurations Cricoid ulceration	Scar Hematoma Cricoarytenoid junction fixation Infection or abcess Fistula

Based on this classification we adopted the following terminology:

Lesions with a potential for favorable outcome were defined as minor and included edema (with the exception of those types of edema listed below), hyperemia and erosion.

Lesions which would probably develop sequelae were defined as moderate and included subglottic edema, edema the vocal folds, ulceration, tongues of granulation tissue, laceration, hematoma, dislocated arytenoid cartilage, exposed cartilage and ulcerating depressions.

Intubation sequelae were defined as severe lesions and included stenosis, synechia, paresis or paralysis of the vocal folds, granuloma, fibrous nodules, scar tissue furrows and cricoarytenoid junction fixation.

Clinical assessment during the post-extubation period consisted of the application of the upper airway obstruction score proposed by Downes & Raphaelly[11] with a maximum score of 10 (Table 2). The score was applied by two observers (second-year pediatric resident or third-year pediatric intensive care resident and the attending physician) 30 minutes after completion of the endoscopic examination. Sequential clinical assessment was performed during the first 24 hours after extubation for monitoring purposes. The scores used for analysis were those recorded after the endoscopic examination. If there was disagreement between the observers in terms of the values attributed to each variable and the total score, the opinion of the most experienced observer was accepted. Those responsible for the clinical assessment had access to the endoscopy results so it is not possible to be sure that all patients were assessed in a blind fashion. Upper airway respiratory distress was graded as absent when the score was zero, mild for scores between 1 and 3; moderate for scores between 4 and severe for scores equal to or greater than 7.

Table 2 - Parameters assessed by means of upper airway obstruction score[12]

Parameter	Value		
	0	1	2
Inspiratory sounds	Normal	Snoring	Slow
Wheezing	Absent	Inspiratory	Inspiratory And expiratory
Cough	Absent	Hoarse crying	Barking
Retraction	Absent	MNA* and Suprasternal retraction	MNA*, subcostal and suprasternal retraction
Cyanosis	Absent	Room air	FiO_2 > 40%§

* MNA: movement of the nasal ala; § FiO2: fraction of inhaled oxygen.

Patients requiring reintubation participated again in the study and were reassessed clinically and endoscopically after each extubation. When defining endoscopy findings, only new lesions were considered as compared to previous exams. In analyzing upper airway respiratory distress the highest values were taken into account.

Informed consent was obtained for all patients from their parents or legal guardians. The study was approved by the Research Ethics Committee at the USP University Hospital.

Characteristics of the lesions and the population were described by medians and 25-75 interquartile variation to measure dispersal. The results from a sample of the endoscopic examinations were evaluated for interobserver agreement using the Kappa test. The clinical score's performance in terms of detecting children with moderate or severe lesions, in comparison with the endoscopy findings, was evaluated by sensitivity and specificity calculations, positive and negative predictive values and the likelihood ratio.

Results

One thousand and fourteen patients were admitted to the PICU and 421 to the NICU. The total population of the Unit during this period was 1,435. Of these, 313 (21.8%) patients were subjected to tracheal intubation. Fifty-eight patients were excluded (35 died, informed consent was denied for 12 and 11 presented weight below 1,250 g). In 40 cases it was not possible to perform the examination (eight because informed consent could not be obtained, 14 because of operational difficulties, 10 because of accidental extubation and eight patients were transferred while intubated).

Table 3 contains the main characteristics of the 215 patients studied. The majority was composed of infants and children (71.6%). Within this group there was a predominance of infants (60.5%). Male patients predominated in both groups, 57.4% of those less than 28 days old and 55.2% of those older than 28 days. The PRISM16 score shows that the population older than 28 days, to which it applies, presented a low risk of death on admission.

Table 3 - Main characteristics of the 215 patients studied

Variable	Median (interquartile range 25% to75%)	
	> 28 d (n = 154)	**≤ 28 d (n = 61)**
Age	4 months (2 to 11)	5.4 days (3.0 to 9.6)
Weight[§]	6.2 (4.3 to 9.0)	2,700 (1,826 to 2,707)
PRISM*	12 (11 to 16)	-
Risk of mortality (%)*	9.0 (4.8 to 14.4)	-
Intubation time [#]	5.0 (3 to 10 days)	4.4 (2.6 to 8.0 days)

[§]Weight in grams for 28 days, weight in kg for > 28 days;
*Pediatric Risk of Mortality, assessed in 102 patients (61 patients excluded in 28 days, 10 with intracardiac hunt, 15 with chronic pulmonary disease and 27 with incomplete data);
[#] p = 0.19.

Primary diagnoses on admission were classified, according to systems affected, as respiratory, cardiovascular, neurological and others. Respiratory diseases were the most prevalent among both older children (56.5%) and neonates (54.3%) ($p = 0.67$). Bronchopneumonia/pneumonia were the most common respiratory diagnoses among the 154 older patients (53.9%). Among the newborns, however, they accounted for just 22.9% of the admission diagnoses ($p < 0.001$). Hyaline membrane disease was the most prevalent respiratory disease, diagnosed in 37.7% of the newborns.

Intubation was indicated for respiratory insufficiency in the majority of cases (57.8% of the patients over 28 days old and 73.8% of the newborns). Neurological instability was a rare indication for intubation in this population, occurring in five of the older patients (3.3%) and two neonates (3.3%). Comparing the two age groups in terms of indication for intubation, we found statistically significant differences only for respiratory insufficiency, which prevailed among the newborns ($p = 0.04$).

Endoscopic study

A normal endoscopic examination was observed in just 10.2% (22/215) of the patients of whom six were newborns and 16 were children older than 28 days ($p = 0.89$). For the remaining 89.8% of the population studied (95% CI: 85.8-93.8), being 55 neonates and 138 children older than 28 days, at least one airway lesion was detected and a total of 507 lesions were noticed. As there was often a constellation of lesions in a single patient we presented the percentage of patients with lesions of a specific severity. In so doing we took into account the presence of at least one severe lesion, at least one moderate lesion or only minor lesions. We observed that 54.9% of the patients (95% CI: 48.3-61.5) exhibited only minor lesions. Patients with at least one moderate lesion accounted for 24.2% of the population studied (95% CI: 18.5-30.0), while those with severe lesions made up 10.7% (95% CI: 6.6-14.8).

The greatest incidence among the moderate lesions was of vocal folds edema in both groups (13.4% of the lesions for children over 28 days and 12.8% of the lesions for newborns) ($p = 0.96$). Severe lesions occurred mainly at the level of the glottis. Seventy-three point 7% of severe injuries were at this anatomical location in the post-neonatal group and 60% in the newborn group ($p = 0.67$). Synechia and fibrous nodules on the vocal folds had the highest incidence among severe lesions in children over 28 days old (each representing 1.7% of the total number of lesions).

Among the neonates, synechia, stenosis and fibrous nodules on the vocal folds presented similar incidence (2.0% of the total number of lesions for each of them). Subglottic stenosis had an incidence of 2.8% of the population studied (6/215 - three newborns and three post-neonatal patients).

Fifty examinations were recorded on video. The sample analyzed consisted of five normal exams and 45 exams with abnormalities. The prognosis of the lesions in question presented a profile similar to that of the total group of lesions. Minor lesions occurred in 62.0% of the sample, moderate in 23.1%, severe 7.6% of the sample and other lesions not related to intubation made up 7.3%. Lesions unrelated to intubation refers to asymptomatic anatomic abnormalities such as type 1 laryngeal cleft in one patient and shortening of the aryepiglottic ligament in two. The rate of agreement between the two observers for the group of fifty exams, according to the Kappa test, was 0.48 (95% CI: 0.25-0.72).

Clinical assessment

Based on the immediately post-extubation score, the 215 patients were divided into four groups according to severity of respiratory discomfort. In Table 4 the relationships between upper airway respiratory distress scores and endoscopic lesions are described. As each patient frequently presented more than one lesion, the lesion with the worst prognosis was used to define lesion group.

Absence of upper airway respiratory distress (score = 0) was observed in 24.2% of the population. The remaining 163 patients (75.8%; 95% CI: 70.1-81,5) had some degree of upper airway distress noted. The majority of the patients (41.4%) had developed moderate upper airway distress (score between 4 and 6) (Table 4).

Table 4 - Upper airway respiratory distress scores and endoscopic lesions in 215 patients

Distress score	Endoscopic lesions				Total (%)
	Severe	Moderate	Mild	Absent	
Severe	5	17	2	0	24 (11.2)
Moderate	8	25	56	0	89 (41.4)
Mild	10	6	30	4	50 (23.3)
Absent	0	4	30	18	52 (24.2)
Total (%)	23 (10.7)	52 (24.2)	118 (54.9)	22 (10.2)	215 (100.0)

Taking just the patients with moderate or severe lesions, we noted that the sensitivity of a score equal to or greater than 4 (moderate or severe distress) for detecting the presence of at least one lesion of this nature was 73.3% (95% CI:

67.4-79.2). The score was capable of ruling out patients without moderate or severe lesions in 58.6% of cases (95% CI: 52.0-65.2) (Table 5). Patients with scores greater than or equal to 4 had a probability of presenting a moderate or severe lesion (the score's positive predictive value) of 48.7 % (95% CI: 42.0-554). Patients scoring 3 or less had a probability of not presenting a moderate or severe lesion (the score's negative predictive value) was 80.4% (95% CI: 75.1-85.7) (Table 5). The probability of a patient with a moderate or severe lesion presenting a moderate or severe upper airway obstruction score was 73.3% while the probability of patients without moderate or severe lesions doing so was 41.4% (Table 5).

Table 5 - Score performance > 4 according to the endoscopic examination

		Moderate ou severe lesion		Total
		Present	Absent	
Moderate or severe score	Present	55	58	113
	Absent	20	82	102
Total		75	140	215

Sensitivity = 73.3% (95% CI: 67.4-79.2);
Specificity = 58.6% (95% CI: 52.0-65.2);
Positive preditive value = 48.7 % (95% CI: 42.0-55.4);
Negative preditive value = 80.4% (95% CI: 75.1-85.7);
Probability ratio = 1.8.

Discussion

In the present study we attempted to compare the efficiency of an upper airway obstruction score in detecting patients with airway lesions related to endotracheal intubation diagnosed by respiratory endoscopy. We observed a high incidence of airway lesions of various degrees of severity. The rate of agreement between two observers for a series of 50 exams, by the Kappa test, indicates moderate agreement, meaning that the results found should be close to reality with minimal observer bias. Nevertheless, certain comments should be made. It is not possible to exclude systematic observer bias, based on differentiated assessments of patient subgroups, since the researcher responsible for airway endoscopy was a member of the ICU staff. This being the case, she had knowledge of the patient's progress and may have applied herself to the examinations of certain patients (those of greater or lesser risk) differently than to the examinations of others. This would have been avoided if the observer had remained independent of the treating team, which was not possible. We attempted to minimize the problem by comparing the analysis provided with a second viewer. Despite both observers being familiar with the classification adopted, the fact that we did not test agreement for the

different lesion severity groups individually, makes it impossible for us to claim that the moderate agreement is valid for all types of lesion.

The post-extubation clinical assessment was based on a score proposed for assessment of viral croup. The application of scores for viral croup to post-extubation upper airway respiratory distress is based on the pathophysiological similarities between the two conditions, such as inflammatory process with edema of mucosa and submucosa. It is worth pointing out that airway damage due to intubation may involve other types of lesion associated or not with edema, such as erosion, ulceration and granulation tissue among others.[17] The clinical score evaluates the degree of airway obstruction as a consequence of an airway injury, which may be different for the two different situations since the lesions are not necessarily identical. The ideal score should have a high level of performance as measured by its sensitivity, specificity and positive and negative predictive values; be easily applied by medical personnel and also present minimum interobserver variation.

Studies applying clinical scores in order to compare therapeutic strategies for the relief of post-extubation upper airway respiratory distress[3,7,11-15] have not assessed the accuracy of the scores for detecting lesions in the airway when compared with other diagnostic tools.

Fan et al.[18] attempted to establish such a comparison with the endoscopic examination using a qualitative clinical assessment based on the absence of symptoms, the presence of hoarseness and the presence of stridor. They observed, among 73 neonates, that stridor was present in 12 patients with moderates or severe lesions and absent in 20 who had such lesions. The authors concluded that for the detection of moderates or severe lesions, stridor offered a high specificity (100%) (95% CI: 96,5-100), but low sensitivity (38%) (95% CI: 23.1-52.8). The predictive value of stridor for detecting the presence of moderates or severe laryngeal lesions was 100%. A study evaluating risk factors for subglottic stenosis in newborns observed that among 102 patients the presence of stridor offered a sensitivity of 80% (95% CI: 55.2-100.0) and specificity of 91% (95% CI: 85.1-96.8) as a predictive factor of moderate to severe subglottic stenosis.19 Judging by the confidence intervals for sensitivity and specificity, it can be said that data on the performance of stridor compared with endoscopy is insufficient.

In the present study we observed that the application of a score which includes other variables in addition to stridor presented a high sensitivity but a low specificity. It is highly likely that the clinical parameters included in this score are not capable of

differentiating distress resulting from upper airway obstruction from that secondary to lower respiratory and/or pulmonary parenchyma disease. The greatest advantage of this score was to allow the exclusion of those patients who – by presenting scores of 3 or less – had an 80% probability of not having moderate or severe lesions. Nevertheless, we must take into consideration the fact that we did not attempt to calculate interobserver agreement for the clinical score, which may have resulted in an observer bias. Kemper et al.[15] demonstrated a variation between three observers in the application of clinical parameters for the analysis of post-intubation upper airway respiratory distress. They observed lower agreement for variables that may suffer from individual interpretation, such as degree of stridor (83% agreement) (95% CI: 68.8-97.2) and air entry (85% agreement) (95% CI: 71.5-98.5). Greater agreement was demonstrated for more objective variables such as oxygen saturation (95% agreement) (95% CI: 86.7-100) and respiratory rate (89% agreement) (95% CI: 77.2-100). Even for objective variables, the confidence intervals show that agreement may be as low as 77.2% for respiratory rate and 86.7% for oxygen saturation. These results probably reflect different methods of recording respiratory rate and frequent oscillations in oximetry during the observation period.

The limitations of clinical assessment are recognized by many authors[15,18,20], but these do not invalidate its utility for tracking patients nor nullify its unrestricted availability. In the present study we observed that the score's performance was adequate in suggesting the absence of severe or moderate airway injuries for those with mild discomfort. For those with moderate or severe discomfort the score offered a low sensitivity and specificity. Clinical assessment can be a useful tracking method. Future studies are required to identify clinical variables with greater specificity for upper airway involvement.

References

1. Rivera R, Tibballs J. Complications of endotracheal intubation and mechanical ventilation in infants and children. *Crit Care Med*. 1992; 20:193-9.

2. Couser RJ, Ferrara TB, Falde B, Johnson K, Schilling CG, Hoekstra RE. Effectiveness of dexamethasone in preventing extubation failure in preterm infants at increased risk for airway edema. *J Pediatr*. 1992; 121:591-6.

3. Deakers TW, Reynolds G, Stretton M, Newth CJ. Cuffed endotracheal tubes in pediatric intensive care. *J Pediatr*. 1994; 125:57-62.

4. Shin OK, Sou OB, Yong WH, Hye WC, Bum KC. Incidence and predictors of postextubation laryngeal edema in pediatric patients with congenital heart disease. *Yonsei Med J*. 1995; 36:53-7.

5. Anene O, Meert KL, Uy H, Simpson P, Sarnaik AP. Dexamethasone for prevention of postextubation airway obstruction: a prospective, randomized, double blind, placebocontrolled trial. *Crit Care Med*. 1996; 24:1666-9.

6. Fernandes ICO, Fernandes JC, Cordeiro A, Hsin SH, Bousso A, Ejzenberg B, et al. Eficácia e segurança do uso da adrenalina-L na laringite pós-entubação utilizada em associação com a dexametasona. *J Pediatr (Rio J)*. 2001; 77:179-88.

7. Cesar RG. *Dexametasona e L-epinefrina na profilaxia da laringite e do desconforto respiratório pós-extubação em pediatria* [dissertation]. São Paulo, SP: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2000.

8. Fan LL, Flynn JW, Pathak DR, Madden WA. Predictive value of stridor in detecting laryngeal injury in extubated neonates. *Crit Care Med*. 1982; 10:453-5.

9. Kemper KJ, Benson MS, Bishop MJ. Predictors of postextubation stridor in pediatric trauma patients. *Crit Care Med*. 1991; 19:352-5.

10. Tellez DW, Galvis AG, Storgion SA, Amer HN, Hoseyni M, Deakers TW. Dexamethasone in the prevention of postextubation stridor in children. *J Pediatr*. 1991; 118:289-94.

11. Downes JJ, Raphaely RC. Pediatric intensive care. *Anesthesiology*. 1975; 43:238-50.

12. Nutman J, Brooks LJ, Deakins KM, Baldesare KK, Witte MK, Reed MD. Racemic versus l-epinephrine aerosol in the treatment of postextubation laryngeal edema: results from a prospective, randomized, double-blind study. *Crit Care Med*. 1994; 22:1591-4.

13. Harel Y, Vardi A, Quigley R, Brink LW, Manning SC, Carmody TJ, et al. Extubation failure due to post-extubation stridor is better correlated with neurologic impairment than with upper airway lesions in critically ill pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1997; 39:147-58.

14. Kemper KJ, Benson MS, Bishop MJ. Predictors of postextubation stridor in pediatric trauma patients. *Crit Care Med*. 1991; 19:352-5.

15. Kemper KJ, Benson MS, Bishop MJ. Interobserver variability in assessing pediatric postextubation stridor. *Clin Pediatr (Phila)*. 1992; 31:405-8.

16. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric Risk of Mortality (PRISM) Score. *Crit Care Med*. 1988; 16:1110-6.

17. Benjamin B. Laryngeal trauma from intubation: endoscopic evaluation and classification. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE (ed.). *Otolaryngology head and neck surgery*. 2nd ed. Mosby-Year Book; 1993. p.1875-96.

18. Fan LL, Flynn JW, Pathak DR, Madden WA. Predictive value of stridor in detecting laryngeal injury in extubated neonates. *Crit Care Med*. 1982; 10:453-5.

19. Sherman JM, Lowitt S, Stephenson C, Ironson G. Factors influencing acquired subglottic stenosis in infants. *J Pediatr*. 1986; 109:322-7.

20. Waisman Y, Klein BL, Boenning DA, Young GM, Chamberlain JM, O'Donnell R, et al Prospective randomized double-blind study comparing L-epinephrine and racemic epinephrine aerosols in the treatment of laryngotracheitis (croup). *Pediatrics*. 1992; 89:302-6.

Publicado em: J Pediatr. 2003; 79(6):543-9.

3.3 Resultado

Fatores de risco para infecção hospitalar numa população pediátrica criticamente enferma: um estudo prospectivo coorte de 25 meses

Risk Factors for Nosocomial Infections in a Critically Ill Pediatric Population: A 25-Month Prospective Cohort Study

Alfredo E. Gilio; Adalberto Stape; Crésio R. Pereira; Maria Fátima S. Cardoso; Claudia V. Silva; Eduardo J. Troster

Abstract

We studied risk factors for nosocomial infections among 500 critically ill children who were admitted to a pediatric intensive care unit from August 1994 through August 1996 and who were prospectively followed until death, transfer, or discharge. Age, gender, postoperative state, length of stay, device-utilization ratio, pediatric risk of mortality score, and total parenteral nutrition were the risk factors studied. Through multivariate analysis, we identified three independent risk factors for nosocomial infection: device-utilization ratio (odds ratio [OR], 1.6; 95% confidence interval [CI_{95}], 1.10-2.34), total parenteral nutrition (OR, 2.5; CI_{95}, 1.05-5.81) and length of stay (OR, 1.7; CI95, 1.31-2.21)

Nosocomial infections (NIs) are among the most important causes of morbidity among hospitalized children[1]. It is estimated that approximately one third of all NIs are preventable in hospitals with effective programs for controlling such infections.[2] Critically ill pediatric patients admitted to pediatric intensive care units (PICUs) represent a high-risk group for NIs. The NI rate in PICUs varies from 3% to 27%[3,4]. The mortality attributable to these infections is approximately 11%[4], and the cost per episode may reach $12,000 US per patient[5]. Furthermore, in 40% of cases, it is necessary to remove catheters, postpone procedures, utilize isolation measures, readmit the patient to a PICU, or perform additional procedures[5].

Knowing the risk factors for the development of NIs in the ICU is essential for implementation of adequate preventive measures[6]. The objective of this study was to evaluate risk factors for NI in critically ill pediatric patients and to establish protocols to prevent and control NI within our hospital.

Methods

This longitudinal study included all infants older than 28 days of life admitted to the PICU who stayed for at least 8 hours in the unit, from August 1, 1994, to August 31, 1996.

Exposure variables were age, gender, primary diagnosis, operative status, admission Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score, length of stay, antimicrobial therapy, mechanical ventilation, use of urinary or vascular catheters (device-utilization ratio), and parenteral nutrition. The device-utilization ratio was defined according to Centers for Disease Control (CDC) criteria as central venous catheter days+urinary catheter days+mechanical ventilation days ÷ total length of stay in days[7].

Outcome variables were the development of NI and death. Denominator data collection and nosocomial infection identification were performed by an infection control nurse three times per week during her visits to the unit, using a manual spreadsheet for data registration followed by data entry into an electronic data file. The 1988 CDC criteria for NI were used to assess and classify each suspected infection, selecting those that were neither present nor incubatingon admission or appearing more than 72 hours after discharge from the ICU[8]. Each case fulfilling the criteria for infection was discussed for final classification with an infectious disease pediatrician (AEG) who worked at the unit.

Rates per 100 discharges and per 1,000 child-days were calculated. Crude relative risks and student's *t* tests were used for bivariate analysis. Fisher's Exact

Test was used for comparison of proportions among small samples. Stepwise logistic regression was used to identify independent predictors of NIs. All statistical analyses were performed using Epi Info (version 6.02; CDC, Atlanta, GA) and MULTLR software (1989; Ludwig Institute for Cancer Research, São Paulo, Brazil). All tests were two-sided, and *P*<.05 was considered statistically significant.

Results

Five hundred patients older than 28 days of life were admitted to PICU during the study period and were included in the analysis. The principal diagnoses on admission were observation after cardiovascular surgery, central nervous system diseases, respiratory diseases, multiple trauma, and sepsis (Table 1).

Table 1 - Baseline characteristics

Primary Diagnosis	Infected	Uninfected	*P**
Number	46	454	
Cardiovascular surgery	14	84	.052
Multiple trauma	6	32	.221
Central nervous system disease	2	76	.070
Respiratory disease	8	59	.404
Sepsis	5	15	.031
Other	11	188	.034

*Yates' corrected chi-square test.

Mean age was 44.8 (range, 0-192) months, 55.8% were male, and 55.8% were in the immediate postoperative state. Forty-six children developed 65 NIs, giving an overall patient infection rate of 9.2/100 discharges (95% confidence interval [CI_{95}], 6.7-11.7), an overall incidence rate of 13.0/100 discharges (CI95, 10.0-15.9), and an incidence density of 31.7 infections/1,000 child-days at risk (CI95,24.0-39.4).

Of the 65 hospital infections, 26 (40%) involved the lower respiratory tract, 9 (14%) the urinary tract, 9 (14%) the surgical-wound site, 9 (14%) skin and soft tissue, 6 (9%) indwelling catheter sites, 3 (5%) bloodstream, and 3 (5%) other.

The average length of stay was 3.5 days for uninfected children and 9.5 days before infection for those infected (*P*<.0001). The average additional stay after detection of the first infection was 6.0 days, corresponding to 40% of the total stay for infected patients. The overall mortality rate in the ICU was 8.4% (CI_{95}, 6.0-10.8). Stratified mortality rates for infected and uninfected children revealed no statistically significant difference between the two subgroups (10.9% and 8.1%, respectively; *P*=.68).

Multivariate analysis (Table 2) found that the device utilization ratio (relative risk [RR], 1.6; CI_{95}, 1.1-2.3), parenteral nutrition (RR, 2.5; CI_{95}, 1.0-5.8), and length of stay (RR, 1.7; CI_{95}, 1.3-2.2) were significantly associated with NI. Postoperative state (RR, 1.0; CI_{95}, 0.5-2.1), PRISM score on admission (RR, 1.0; CI_{95}, 0.9-1.2), and antimicrobial therapy (RR, 1.0; CI_{95}, 0.6-1.8) did not reveal a significant association with NI.

Table 2 - Multivariate analysis

Variable*	Regression Coefficient	SE	*P*	Adjusted OR*	CI_{95}
Intercept	-3.6399		0.4541		
PRISM score	0.0461	0.0821	0.5744	1.047	0.891-1.230
Postoperative state	0.0299	0.2945	0.9920	1.030	0.508-2.089
Antimicrobial therapy	0.0029	0.2945	0.9930	1.003	0.563-1.786
Device-utilization ratio	0.4757	0.1921	0.0132	1.609	1.104-2.345
Parenteral nutrition	0.9032	0.4370	0.0388	2.467	1.048-5.811
Length of stay	0.5336	0.1334	0.0001	1.705	1.313-2.214

Abbreviations: CI_{95}, 95% confidence interval; OR, odds ratio; PRISM, Pediatric Risk of Mortality score; SE, standard error. * PRISM scores were grouped in four-unit intervals, antimicrobial therapy days in 9-day intervals, and length of stay in 5-day intervals. Device-utilization ratio was determined by the total number of days of ventilator, central vascular catheter, and urinary catheter use divided by total length of stay (all before first infection). The other exposures were regarded as dichotomous variables. When not taking into account person-time, cohort was analyzed by applying OR calculations.

Discussion

These NI rates of 9.2 NI patients per 100 discharges, 13.0 NI per 100 discharges (infection ratio of 1.3), and 31.7 NI per 1,000 patient-days are similar to those found in PICUs by other authors[3,9]. According to National Nosocomial Infections Surveillance System data for 79 American hospitals from 1986 to 1990, the NI rates were 9.2 infections/100 patients and 23.7 infections/1,000 child-days[10]. Our predominant sites of infection were the lower respiratory tract, urinary tract, surgical wound, and skin and soft tissue, which also agrees with other studies in PICUs[6], although other authors have given more importance to bloodstream infections[4].

The multivariate analysis identified as independent risk factors for NI the device-utilization ratio, parenteral nutrition, and length of stay. The device-utilization ratio is a known risk factor for NI in critically ill pediatric patients[6,10]. Singh-Naz et al suggest that, for every invasive procedure per day of hospitalization, the risk of NI doubles[6]. The use of parenteral nutrition in this study represented an RR of 2.5 for the development of NI. Parenteral nutrition is considered by many authors to be an important risk factor for NI[6].

The difference of approximately 6 days in the mean length of stay carried a risk of 1.7 for developing NI. The association between length of stay and NI has already been established. Milliken et al, in an 18-month prospective study, found

that, in 90% of cases, the NI developed in the second week of hospitalization. The overall rate of NI was 6.1%; for those patients who remained in PICU for more than 4 weeks, these rates reached 50%[4].

In summary, the main risk factors for NI in this study were rate of use of invasive devices, use of parenteral nutrition, and length of stay. Therefore, the primary preventive measures to be adopted in the unit should focus on the reduction of the use of such devices, a more restrictive parenteral nutrition policy and, whenever possible, the reduction of length of stay.

References

1. Hospital Infections Program, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control. Public health focus: surveillance, prevention and control of nosocomial infection. *MMWR*. 1992; 41:783-7.

2. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol*. 1985; 121:183-205.

3. Brown RB, Hosmer D, Chen HC, Teres D, Sands M, Bradley S, et al. A comparison of infections in different ICUs within the same hospital. *Crit Care Med*. 1985; 13:472-6.

4. Milliken J, Tait GA, Ford-Jones EL, Mindorff CM, Gold R, Mullins G. Nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 1988; 16:233-7.

5. Skippen P, Cox P, Langley JM, et al. Nosocomial infections in the PICU: epidemiology and control. In Fuhrman BP, Zimmerman JJ (eds.). *Pediatric critical care*. St Louis, MO: Mosby; 1992. p. 965-88.

6. Singh-Naz N, Sprangue BM, Patel KM, Pollack MM. Risk factors for nosocomial infection in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care Med*. 1996; 24:875-8.

7. Nosocomial infection rates for interhospital comparison: limitations and possible solutions. A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1991; 12:609-21.

8. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988; 16:128-40.

9. Donowitz LG. High risk of nosocomial infection in the pediatric critical care patient. *Crit Care Med*. 1986; 14:26-9.

10. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, Hughes JM, Horan T, Emori TG, et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med*. 1991; 91(suppl 3B):185S-91S.

Publicado em: Infect Control Hosp Epidemiol. 2000; 21:340-2.

3.4 Autopsias

Concordância entre o diagnóstico clínico e os achados de autopsia em unidade de terapia intensiva pediátrica em São Paulo, Brasil

Comparison between clinical diagnoses and autopsy findings in a Pediatric Intensive Care Unit in São Paulo, Brazil

Marta P Cardoso; Dafne C Bourguignon; Márcio M Gomes; Paulo HN Saldiva; Crésio R Pereira; Eduardo J Troster

Abstract

Objective: to verify the frequency of discrepancies between clinical diagnoses and autopsy findings in patients from a PICU and to look for predictive factors of the discrepancies.

Patients and methods: prospective evaluation of autopsies from patients of an 8-bed PICU of universitary hospital, performed between September 1996 and December 1998. Disagreements between autopsy and antemortem diagnoses were classified as proposed by Goldman (1983). Patient age, presence of underlying disease and length-of-stay were studied as possible predictive factors for diagnosis discrepancies.

Results: Between the 28 months of study there was 779 admissions at PICU, the death rate was 26% and the autopsy rate was 55%. 102 out of 114 (89.5%) autopsies were evaluated. The median age of the patients was 21 months and 85% of them had a previous underlying disease. One third of patients died before 24 hours of admission to the PICU. The autopsy revealed unexpected findings in 73 of study patients (72%), 33 of which were related to “major diagnoses” (Goldman´s classes I or II), either causes of death or main underlying disease. In 12 patients (12%) the correct diagnosis, if known before death, might have led to a change in the patient’s therapy or outcome (class I). Unexpected findings in this group included viral or fungal infection, and pulmonary embolism. None of the studied possible predictive factors showed significant statistical association between clinical and autopsies discrepant diagnoses in the univariate analysis.

Conclusions: Although diagnosis of both cause of death and underlying disease were accurate in most cases before death, some autopsies revealed findings that would have changed ICU therapy. Non-bacterial infections and pulmonary thromboembolism should always be considered when managing critical patients with underlying disease. Autopsy examinations continue to provide important information, especially in the PICU setting, in spite of the advances in diagnostic technology.

Introduction

Autopsy remains the most reliable method to validate clinical diagnoses[1,3]. It is an instrument for quality control in evaluating the accuracy of diagnostic methods and of therapeutic interventions. At the intensive care setting, in particular, autopsies give information about precision and complications of monitoring and invasive procedures that have taken place[2]. Goldman's study of 300 adult patients in 1983 showed that, despite advances in diagnostic technology over the previous three decades, the rate of major unexpected findings revealed at autopsies remained of about 10%[3].

In spite of this, autopsy rates have decreased along time, and some explanations have been given for it: its high cost, medical fear of legal implications, improvement of medical technology and relatives refusal based on religious and ethical beliefs[3].

The São Paulo University Children's Hospital is a pediatric tertiary care referral center in Brazil, with 115 beds and 18 pediatric subspecialties. The pediatric intensive care unit (PICU) is an 8-bed multidisciplinary unit for patients aged 1 month to 18 years. The medical team of the PICU is composed of 14 attending physicians: 5 daily doctors and 9 cover shifts, alternating between day and night shifts. Most of the patients of this PICU have underlying disease and only 5% are surgical patients (from liver transplant or other major general surgeries, not including heart surgery or trauma surgery). There are about 300 admissions per year, including patients from emergency department, from smaller hospitals in the region and from other Brazilian cities. Mortality rate has exceeded 20% in the past 10 years and almost half the patients die within the first 48 hours of admission. Such mortality rate is significantly higher as compared to other reports[4,5] and even to other PICUs of our country.

Due to the complexity of the patients admitted to our PICU and the high mortality rate, in spite of the advances in technology and skills required for provision of care to these critically ill patients, we considered it was important to evaluate the quality of care, prospectively studying the autopsies and their impact on the patient's outcome.

Study population and methods

The PICU admission criteria followed the "Guidelines for developing admission and discharge policies for the pediatric intensive care unit" of the American Academy of Pediatrics and The Society of Critical Care Medicine[9]. For each patient, organ dysfunctions were determined using the definition of "Multiple Organ Dysfunction Syndrom" as reported by Proulx et al.[10]. The National

Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System algorythms from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), EUA, were used to define infection[11].

Permission for autopsy is usually requested by attending physicians, fellows or residents for all patients who die at PICU. All patients undergoing autopsy between the first of September, 1996 and the 31st of December, 1998 were selected. Organ donor patients (transferred from other hospitals with established brain death) and forensic cases (whose autopsies were done by a different group of pathologists) were excluded from the study.

Every month. the medical charts for each dead patient were reviewed and all the diagnosis that were established or clinically suspected were collected, with special attention for data which might be related to the cause of death. This revision was done always by the same PICU attending physician. “Cause of death” and “underlying disease” were considered separately, as the former referred to the acute terminal event and its previous determinant (for example: septic shock secondary to bacterial pneumonia) and the latter referred to a condition that in fact preceded the intensive care. Other data collected included age, sex, length-of-stay in hospital previously to the PICU and in the PICU.

Autopsies were done by the same group of pathologists from the affiliated Medical School. All autopsies were complete, with dissection of every organ followed by histological samples of representative sections of normal and grossly abnormal tissue, according to the method described by Valdes-Dapena and Huff[apud 11]. The autopsies were done by residents with supervision of an experienced senior pathologist. Even though, the microscopy of the brain, liver and heart samples were revised by pathologists specialized in these areas.

All cases were monthly presented by the reviewer physician, for discussion in clinical-pathologic meetings. Having the clinical data (clinical signs and complementary exams) that was provided, each of the 14 doctors made his own diagnostic hypothesis (for cause of death, for the underlying disease and for eventual secondary diagnosis in other organs and systems). A consensus of clinical diagnosis was then reached. Next, the pathologists presented their findings and the diagnostic hypothesis raised by them.

Diagnoses discrepancies were classified according to the criteria proposed by Goldman et al.[3]. Autopsy findings related to the main underlying disease or cause of death are considered “major diagnoses”; those related to antecedent conditions, related diagnoses, contributing causes or other conditions are

considered “minor diagnoses”. A diagnosis is considered “missed” if, according to the medical charts, it was not being treated; it could be either because it was not suspected, or because test results were inconclusive, misleading, misinterpreted, or not yet available. “Class I” refers to missed major diagnoses with potential for direct impact on therapy and outcome. “Class II” include major unexpected findings that would not have likely changed therapy; this situation could happen if the patient was receiving appropriate treatment despite the missed diagnosis or if effective treatment was unavailable for the condition. Minor diagnoses are also subdivided into two categories: “class III” diagnoses were those whose detection in life would not have made an impact on treatment or outcome; “class IV” were those that could have made an impact on treatment or outcome if identified and treated. “Class V” referred to the patients with no unexpected findings at autopsy.

This study was previously approved by the Ethics Committee of the hospital.

Statistical analysis

Patient age, presence of underlying disease and length-of-stay prior to PICU admission and length-of-stay in the PICU were analyzed for the patients classified as Class I or II. It aimed to verify whether the incidence of major discrepancies could be correlated with any of such variables.

To compare proportions, we used the Chi-square test (X^2). When the explanatory variable had a possible gradient pattern (such as age, length-of-stay in the PICU and prior to the PICU), the X^2 for trend was used. The level of statistical significance was established at <.05.

Results

There were 779 admissions and 206 deaths during the 28 months of study, giving a crude mortality rate of 26.4%. 114 of these patients underwent autopsy examination (55%). Eleven autopsies relative to organ donor or forensic cases were excluded. One medical chart was not found.

Of the 102 children studied, 54 (52.9%) were male, and median age was 21 months. The median for length-of-stay prior to PICU admission was one day. Only 15% of the patients had no underlying disease. Among those with underlying disease, children with liver 24 (23.5%) and oncohematological 17 (16.7%) disorders prevailed. The main reason for admission was acute respiratory failure (30%), followed by shock (19%) and sepsis (12%). The median length-of-stay at PICU was

3 days and one-third of patients died before 24 hours of admission. Ninety-eight per cent (100/102) of study population had two or more organ dysfunctions during their stay in the PICU, most respiratory and cardiovascular. 75% had three or more organ dysfunctions, leading to a higher risk of death. Main causes of death were shock (48%) and respiratory failure (29%).

Concerning the group of non-autopsied patients (n=92), 52 were male (56.5%) and 75% (n=69) had underlying disease already known. Most of these patients had liver (n=28) or oncological (n=24) diseases with related fatal complications (such as hemorrhages or infections of known etiologies) and autopsy was not indicated by the children's reference pediatricians or refused by the family.

Autopsies revealed unexpected findings in 71.5% (73/102) of the study patients. As shown in Table 1, 33 were related to "major diagnoses" (class I or II), i.e., cause of death or main underlying disease; the other 40, to "minor diagnoses" (class III or IV). Nineteen autopsies neither confirmed nor ruled out clinical suspicions for cause of death or underlying disease, and were considered inconclusive.

Table 1 - Distribution of patients based on Goldman's classification modified with the addition of subclasses a, b, c and class VI

Type of discrepancy	N	%
Class I	12	12
Ia. Cause of death = 7		
Ib. Underlying disease = 4		
Ic. Both = 1		
Class II	21	20
IIa. Cause of death = 20		
IIb. Underlying disease = 1		
Class III	33	32
Class IV	7	7
Class V	10	10
Class VI*	19	19
Total	102	100

* Inconclusive cases for major diagnosis: autopsy failed to either confirm or rule out the clinically suspected cause of death or underlying disease

Twelve patients (11.7%) had 13 diagnoses that, if known before death, might have led to a change in therapy or outcome (class I); such findings are listed on Table 2. In seven of those 12 patients the "missed" diagnoses were related to the cause of death, in four to the underlying disease and in one patient, to both (Table 2, patient 11). According to the autopsies, infection (4/7), particularly fungal and viral, was the main missed cause of death. Morphologic findings in autopsies were

corroborated by microbiologic, serologic or molecular biology test results, which were received after death. Pulmonary embolism was found in two patients (2/7); both had died within 48 hours of admission and this diagnosis was unsuspected. The Figures 1, 2 and 3, 4 refers to patients 5 and 11 (from Table 1), respectively.

Table 2 - Patients with class I discrepancy, characterized by clinical diagnoses, autopsy diagnoses, age and length-of-stay at PICU

Patient	Clinical diagnoses		Autopsy findings		Age	Days at PICU
	Underlying disease	Cause of death	Underlying disease	Cause of death		
1	Double aortic arch	BCP, respiratory failure	No heart-lung malformation	Suppurative Bronchiectasy (right upper lobe), respiratory failure	6m	32
2	Liymphoproliferative disease	BCP, bacterial septic shock	No discrepancy	Lung aspergillosis, fungal septic shock	9m	4
3	AIDS C2	BCP, bacterial septic shock	No discrepancy	Necrotizing bronchiolitis and pancreatitis by CMV	6m	0
4	AIDS B1	Myocarditis, cardiac failure	No discrepancy	CMV systemic infection	3m	0
5	Sickle cell disease	BCP, septic shock **(figure 1)**	No discrepancy	PE, cardiogenic shock **(figure 2)**	7y	1
6	Genetic syndrome	Respiratory failure	No discrepancy	Septic and non-septic PE	10m	0
7	EHBA, post Kasai surgery	Septic shock	No discrepancy	Abdominal hemorrhage, hypovolemic shock	3m	0
8	Primary cholangitis, cirrhosis	Peritonitis, septic shock	No discrepancy	Gastric and pulmonary hemorrhage, hypovolemic shock	5y	5
9	Liver disease	BCP, hemothorax, respiratory failure	Cystic fibrosis	No discrepancy	3m	3
10	CNS tumor: (infection? neoplasia?)	Unexplained shock	Pontine hemorrhage	Pontine hemorrhage	16y	3
11	AML, retroperitoneal rhabdomyosarcoma	Fungal/ bacterial septic shock **(figure 3)**	No rhabdomyosarcoma	Retroperitoneal fungal abscess **(figure 4)**	9y	8
12	Neurofibramotosis type I	BCP, respiratory failure	Neurofibrosarcoma	No discrepancy	11y	1

PICU= Pediatric Intensive Care Unit; BCP = Bronchopneumonia; AIDS= Acquired immunodeficiency syndrome; EHBA = Extra-hepatic biliary atresia; CNS= Central nervous system; CMV= Cytomegalovirus; PE= Pulmonary embolism; AML= Acute myeloblastic leukemia.

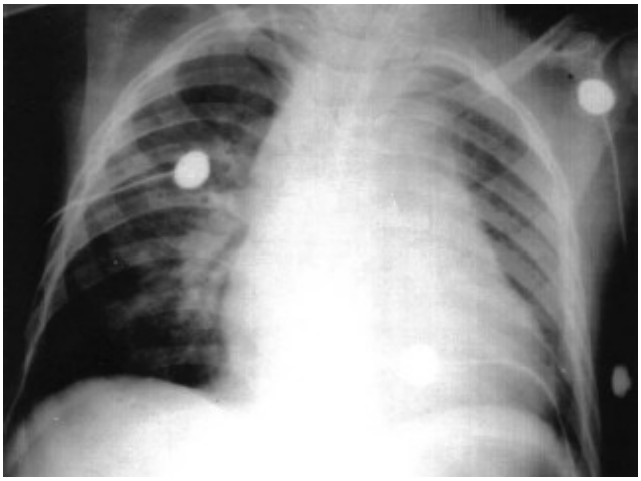


Figure 1 - Chest radiograph shows cardiomegaly and increased density in the left lung

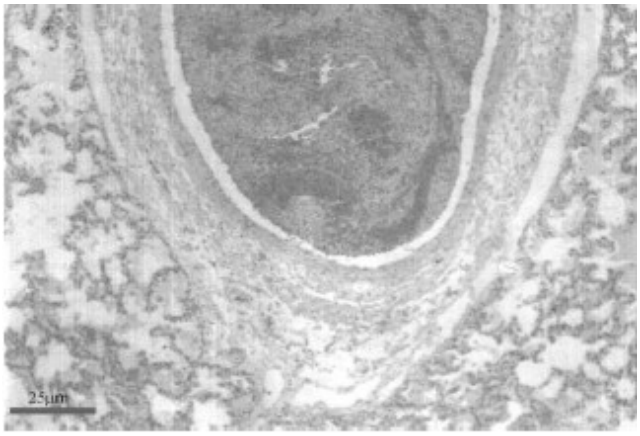


Figure 2 - Microscopic section of lung shows recent embolus in medium-sized pulmonary artery (Hematoxilin-eosin, 40x)

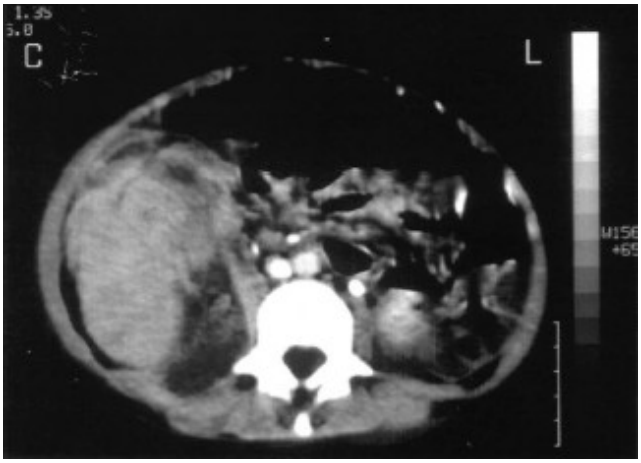


Figure 3 - Abdominal computed tomography scan shows a retroperitoneal hyperdense mass on the right flank. The lesion extends to the right pelvic wall

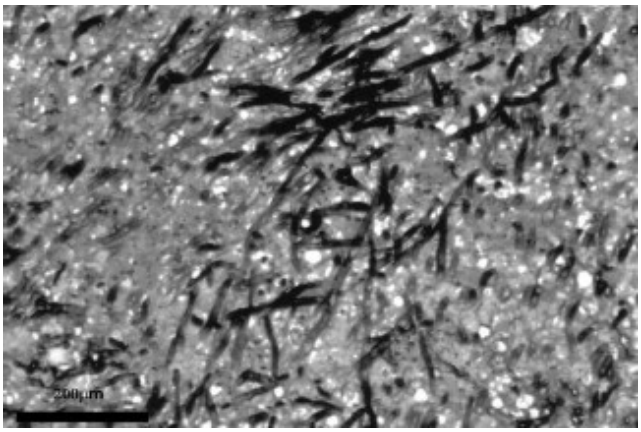


Figure 4 - Microscopic section of tissue from retroperitoneal pelvic wall reveals multiple fungal structures as hiphae forms, surrounded by necrotic tissue (Grocott, 200x)

Two patients had postmortem diagnoses which required family information and orientation: one with autopsy diagnosis of cystic fibrosis and the other with AIDS.

Class II unexpected findings consisted mostly of bacterial infections in uncommon sites which although not detected clinically, were being treated, and viral infections with no specific treatment. Twenty-one patients had 23 diagnoses class II, consisting of: 15 infections (myocarditis due to tuberculosis, pericardial abscess, osteomyelitis, enterocolitis, pneumonia, brain abscess; viral necrotizing bronchiolitis and myocarditis; fungal retroperitoneal abscess), four focal hemorrhages (pulmonary, meningeal and pontine), two acute lung distresses, one renal embolism and one heart valve dysplasia.

The 33 patients with class III findings had minor autopsy diagnoses, and their detection in life would have made no impact on treatment or outcome. These findings include iatrogenic lesions relative to procedures at the PICU (for example, ulcerated laryngitis, volutrauma), and “silent” congenital malformations (for example, single lung lobe, absence of one kidney).

Analysis of the seven class IV autopsy findings revealed predominance of infections not associated with death, but not being treated, for example, cytomegalovirus pneumonitis or nephritis, esophageal candidiasis and ascaridiasis.

Inconclusive cases consisted mostly of acute or chronic liver diseases (9/19) and acute neurologic diseases (5/19), such as encephalitis and status epilepticus.

No relationship was found between class I and class II discrepancies and either patient age, presence of underlying disease, length-of-stay in the PICU or length-of-stay previous to admission to PICU.

Discussion

In our prospective study of 102 autopsies of children who died in the PICU, we could identify 73 clinically undetected diagnoses; 33 of which were classified as “major diagnoses” (errors classes I or II), either related to causes of death or the main underlying disease. Our frequency of class I errors was 11.7%, above the average described for retrospective series, as expected.

Few authors have investigated autopsy findings in critically ill pediatric patients (Table 3). The reported series varied in size from 39 to 88 cases. The first case series of PICU patients was conducted in the United States, from 1985 to1992[5]. There were only 26% (N=50) of autopsies from the total of deaths and a frequency of class I errors of 10% was found (95% CI: 3.7-22.6%)[5]. In the only

prospective study, by Goldstein et al, autopsies were done in 68% of deaths; the authors found 18% of general discrepancies and only 2% of class I errors[4]. It was followed by two retrospectives studies from Spain: Castellanos-Ortega[6] and Pons[7], both, found rates of class I discrepancies of 5%. However, it would be expected to find out more class I errors in prospective studies than in retrospective ones, with an odds ratio of 1.63 (95% CI= 1.19-2.23)[16].

Table 3 - Discrepancy rates among autopsies series from pediatric intensive care units

Country (bibliographic reference)	Author (publication year)	Study design (reference years)	Number of autopsies	Autopsy rate (%)	Class I errors (%) (95% Confidence Interval)
USA[5]	Stambouly (1993)	Retrospective (1985-1992)	50	26	10 (1.8 - 18.23)
USA[4]	Goldstein (1996)	Prospective (1989-1994)	88	68	2 (0.94 - 4.94)
Spain[6]	Castellanos-Ortega (1997)	Retrospective (1983-1995)	56	60	5 (0.68 - 10.68)
Spain[7]	Pons (1997)	Retrospective (1991-1994)	39	40	5 (1.66 - 11.66)
Brazil	**Cardoso (2005)**	**Prospective (1996-1998)**	**102**	**55**	**11.7% (5.8 - 17.9)**

The prospective design of this study allowed us to include all but one autopsy (102/103) performed in the period. In addition, we could specify clinical doubts to be investigated by the pathologists, and discuss them in the clinico-pathologic meetings shortly after. The diagnosis survey and classification of discrepancies based exclusively on the medical records lacks the attending doctor's clinical impression.

Since not all deaths were included in this study, nor were the included autopsies a random sample, a selection bias leading to an erroneous estimate of the rate of discrepancies can not be excluded. But the greater the autopsy rate, the fewer the selectivity factors and the best value of findings[13]. Our autopsy rate is high (55%) and so is our study population size (n=102), when compared to the autopsy studies of pediatric intensive care (Table 3). These may help to overcome potential selection bias.

The employed criteria for classification of discrepancies is well described[3] and has been employed in other studies with intensive care patients. However, its real scientific value has not been reported. Furthermore, it has some limitations that will be described below. The classification of Goldman et al.[3] was chosen for 2 reasons: a) it is the only published method that classifies discrepancies between clinical diagnosis and autopsy diagnosis; b) it was the method used in the 4 published studies[4,5,6,7] of diagnostic discrepancies in pediatric ICUs. Albeit this is a

very restricted number of studies and the populations are different, the quantitative data can be confronted. We found Goldman´s classification faulty in three features: 1) The evaluation of the cause of death and underlying disease in the same category is not fair, since each is related to a particular level of care (emergency x outpatient); we suggest these two entities to be separated, for example, subdividing classes I and II in "a" ("Ia" and "IIa") for cause of death and "b" ("Ib" and "IIb") for underlying disease and "c" ("Ic" and "IIc") as shown in Table I. 2) The statement that a diagnosis could "lead to a change in prognosis" if detected in life, as in Class I and IV findings, is not so objective as it is for treatment; thus some authors have adopted alternative terms such as "adverse impact" or "ambiguous impact" in prognosis[21]. 3) We had to create a sixth class, "inconclusive diagnosis", to include the 19 clinical diagnoses not confirmed nor ruled out by autopsy. This could also be suitable for other authors[22]. In a nutshell, we propose 4 subclasses and 1 new class (Class VI) to Goldman's original classification.

Concerning qualitative results of authopsy, Goldstein et al.[5] found that macroscopic findings in a targeted autopsy are the best method to determine unexpected autopsy findings. Other authors agree that microscopy and specific pathologic procedures are usually noncontributory. We believe that this statement is valid basically in three situations: adult autopsies, where there is a great incidence of deaths resulting from cardiovascular diseases and tumors; external causes (such as trauma, burns) in both adults and children; and surgical patients. In this study involving pediatric patients in a basically clinical ICU, we found microscopy to be indispensable.

According to Goldman et al.[3] the rate of discrepancies remain the same along the years, but the type of mistakes changes due to new diagnostic procedures. In regard to the type of discrepancy, out of 8 unexpected diagnoses related to the cause of death (Class I"a"), 4 were infections, 2 thromboembolisms and 2 hemorrhages, all potentially preventable. Since such infections' etiology, topography or extension before death were unknown, consequently the appropriate therapy was not introduced. There were 2 cases of cytomegalovirus (respiratory tract and pancreas involved), 1 case of pulmonary aspergilosis and 1 case of bronchiectasis with suppuration. In such cases, the use of ganciclovir, amphotericin and surgical drainage, respectively, could have changed the prognosis.

Other authors were also surprised to find unidentified fungal infections[5] or bacterial infections in uncommon sites[5,6]. In these reports, however, post-surgical complications were equally found[5,6], differing from our patients. Pulmonary emboli

have been identified as cause of death in adult autopsy studies[23,24], however reported in only one of the pediatric autopsy studies[5]. Pulmonary embolism is rarely considered in pediatric patients. In 1981, Buck[25] focusing exclusively on this illness, examined pediatric autopsies done in a period of 25 years (1955-1979) and found 3.7% (116 cases) of pulmonary embolism. In 30% of cases it was clinically important, but only diagnosed in 1/3 of cases. A high index of clinical suspicion for pulmonary embolism and for nonbacterial infections, particularly in children with underlying diseases and invasive devices, is essential to minimize misleading diagnoses. In severe sepsis, cultures should be obtained from several sites, and empirical antifungal therapy may be introduced earlier.

The mortality rate at the University of São Paulo's PICU is higher than in other countries (generally under10%) and even in other tertiary centers in Brazil, due to the extreme complexity and severity of our patients. In spite of the high mortally rate, the incidence of discrepancies between clinical diagnosis and autopsies in our unit was similar to the one observed in other studies with critically ill patients.

Despite the advances in diagnostic technologies and decreases in the rates of autopsy-detected new diagnoses along the decades, autopsy examinations still continue to provide important information, especially in the PICU setting, helping to improve the care of future patients.

References

1. Mollo F, Bertoldo E, Grandi G et al. Reliability of death certifications for different types of cancer: an autopsy survey. *Pathol Res Pract*. 1986; 181:442-7.

2. Riggs D, Weibley RE. Necropsia y unidad de cuidados intensivos pediatricos. *Clin Pediatr*. 1994; 6: 1363 -72.

3. Goldman L, Sayson R, Robbins S et al. The value of the autopsy in three medical eras. *N Engl J Med*. 1983; 308: 1000-5.

4. Goldstein B, Metlay L, Cox C et al. Association of pre mortem diagnosis and autopsy findings in pediatric intensive care unit versus emergency department versus ward patients. *Crit Care Med*. 1996; 24: 683-6.

5. Stambouly JJ, Kahn E, Boxer RA. Correlation between clinical diagnoses and autopsy findings in critically ill children. *Pediatrics*. 1993; 92: 248-51.

6. Castellanos-Ortega A, Melón FO, Fuentes MG, Valderrey FP, Miguel JPS, Macho FM. Evaluacion de la autopsia em la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. *Ann Esp Pediatr*. 1997; 46: 224-8.

7. Pons M, Luaces C, Lobera E, Cusi V, Cambra FJ, Martim JM, Palomeque A. A study regarding correlation between clinical and autopsy findings in a pediatric intensive care unit. *Med Intens*. 1997; 21: 9-12.

8. Kumar P, Taxy J, Angst DB, Mangurten HH. Autopsies in children: are they still useful? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998; 152: 558-63.

9. American Academy of Pediatrics; Society of Critical Care Medicine. Guidelines for developing admission and discharge policies for the Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatrics*. 1987; 111: 324-8.

10. Proulx F, Fayon M, Farrel CA, Lacroix J. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest*. 1996; 109: 1033-7.

11. Centers for Disease Control (CDC). *National nosocomial infections surveillance* (NNIS) Manual. Atlanta; 1994

12. Macpherson TA, Stocker JT. The pediatric autopsy. In. Stocker JT, Dehner LP (eds). *Pediatric pathology*. Philadelphia, 1992. pp 3 -14.

13. Roberts WC. The autopsy: its decline and a suggestion for its revival. *N Engl J Med*. 1978; 299: 332-8.

14. Cote A, Russo P, Michaud J. Sudden unexpected deaths in infancy: what are the causes? *J Pediatr*. 1999; 135(4): 437-3.

15. Sonderegger-Iseli K, Burger S, Muntwyler J. Diagnostic errors in three medical eras: a necropsy study. *Lancet*. 2000; 355: 2027-31.

16. Shojania KG, Burton EC, McDonald KM et al. Changes in rates of autopsy-detected diagnostic errors over time – A systematic review. *J Am Med Assoc*. 2003; 289: 2849-56.

17. Dhar V, Perlman M, Vilela MI et al. Autopsy in a neonatal intensive care unit: utilization patterns and associations of clinico-pathologic discrepancies. *J Pediatr*. 1998; 132:75-9.

18. Kabra NS, Udani RH. Correlation between clinical diagnoses at the time of death and autopsy findings in critically sick neonates at a regional neonatal intensive care unit in India. *J Trop Pediatr*. 2001; 47: 295-300.

19. Kumar P, Angst D, Taxy J et al. Neonatal autopsies: a 10-year experience. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000; 154: 38-42.

20. Barr P, Hunt R. An evaluation of the autopsy following death in a level IV neonatal intensive care unit. *J Pediatr Child Health*. 1999; 35: 185-9.

21. Battle R, Pathak D, Humble CG, et al. Factors influencing discrepancies between premortem and postmortem diagnosis. *J Am Med Assoc*. 1987; 258: 339-44.

22. Stevanovic G, Tucakovic G, Dotlic R, et al. Correlation of clinical diagnosis with autopsy findings: A retrospective study of 2145 autopsies. *Hum Pathol*. 1986; 17: 1225-30.

23. Blosser AS, Zimmerman HE, Stauffer JL. Do autopsies of critically ill patients reveal important findings that were clinically undetected? *Crit Care Med*. 1998; 26: 1332-6.

24. Mort TC, Yeston NS. The relationship of premortem diagnosis and postmortem findings in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med*. 1999; 27: 229-303.

25. Buck JR, Connors RH, Coon WW et al. Pulmonary embolism in children. *J Pediatr Surg*. 1981; 16: 385-91.

In press Pediatr Crit Care Med, 2006.

4

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

4.1 A Importância da Estrutura

Melhor assistência em Terapia Intensiva pode ser atingida pela identificação de variáveis importantes do sistema de saúde que estão associadas a uma maior chance de sobrevida. Tornar estas variáveis disponíveis para a população é um dever do Estado, da sociedade e dos profissionais de saúde.

Os resultados da dissertação de mestrado de Souza (2003) indicaram que existe diversidade substancial na estrutura das UTIP e UTIN em funcionamento no município de São Paulo: há uma distribuição desproporcional de leitos de terapia intensiva no município em relação à população pediátrica de cada distrito. Em relação aos recursos humanos disponíveis, Souza (2003) observou adequação geral que variou de 60 a 99% nas unidades de acordo com as normas do Ministério da Saúde e da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). A conformidade mais prevalente foi a disponibilidade de médico plantonista durante as 24 horas do dia (99%) e a menos prevalente foi a existência de enfermeiro-chefe exclusivo da unidade (60%). Por outro lado, área física, instalações e recursos materiais apresentaram grande variabilidade em termos de conformidade geral.

A terapia intensiva é uma das especialidades médicas que utiliza tecnologia sofisticada e de custo elevado. Contudo, sabe-se muito pouco a respeito da disponibilidade de recursos humanos e materiais e do acesso dos pacientes a estes serviços, principalmente na área pediátrica. Ou seja, apesar do custo elevado da terapia intensiva, pouco se conhece de sua estrutura e de sua eficácia.

No estudo de Souza, evidenciou-se uma distribuição desproporcional das UTIP e UTIN no município de São Paulo, com grande concentração nas regiões centrais (NRS I e V: 61,7%) e menor nas regiões periféricas do município (NRS III: 9,3%), que por sua vez, possuíam a maior população pediátrica.

Além da desproporção na distribuição das UTIP no município de São Paulo, observou-se um número elevado de UTIs (107), em geral, pequenas, para uma população pediátrica de 2.643.928 (IBGE/2002). Este fato levanta as questões do volume de pacientes atendidos por cada serviço, da aquisição de experiência e da habilidade dos profissionais em atender pacientes gravemente doentes na faixa etária pediátrica. Outra questão que se coloca é a disponibilidade mínima de recursos exigidos pela legislação em cada um desses serviços tendo em vista os elevados custos envolvidos.

Walsh-Sukys e Fanaroff (1997) afirmam que as instituições com pequeno volume de pacientes não têm interesse em investir em recursos humanos e tecnologia sofisticada que serão usados com baixa frequência, prejudicando a qualidade de atendimento.

Um grande número de UTIs com pequeno número de leitos em cada é questionável por vários autores pelos seguintes motivos: custo, experiência, disponibilidade de equipamentos, dificuldades financeiras do país.

Existem vários questionamentos a serem feitos com relação à assistência pediátrica intensiva em São Paulo e até mesmo no Brasil:

a) Será que toda criança que necessita de terapia intensiva está tendo acesso ao tratamento?

b) Será que, uma vez internado na UTI, o paciente irá receber o melhor tratamento disponível, tanto em termos de recursos humanos, quanto de tecnologia?

c) Será que, devido à carência de UTIs em algumas regiões e à necessidade de locomoção entre serviços diferentes, o transporte está sendo realizado de maneira segura e adequada?

Vários trabalhos apontam que a falta de regionalização de determinados serviços médicos especializados, como é o caso da terapia intensiva, tem efeito negativo sobre vários aspectos da assistência médica.

4.2 Processo

4.2.1 Bioética: dilemas éticos no paciente terminal

Tem-se afirmado que o desenvolvimento da Medicina nos últimos 50 anos foi superior àquele ocorrido durante os últimos 50 séculos. O progresso alcançado a partir da chamada revolução biológica - que sucedeu à revolução terapêutica iniciada com descoberta dos antibióticos - despertou a idéia de que, tendo a ciência alcançado o conhecimento em nível molecular, o poder de cura das enfermidades tornara-se ilimitado. Embora as possibilidades de intervenção terapêutica tenham-se expandido em proporções não imagináveis, não foi possível superar ainda, as enfermidades e traumas que finalizam a vida humana (Minahim, 2005).

O justo equilíbrio entre o uso de recursos tecnológicos que devolvem a vida, curam enfermidades, proporcionam melhor qualidade de vida e o respeito à pessoa humana, ser cuja existência se concretiza em liberdade e dignidade, constitui uma das mais delicadas tarefas da contemporaneidade (Minahim, 2005).

A linha divisória entre a vida e a morte nunca se mostrou tão tênue e de tão difícil delimitação. Em face disso, o conceito jurídico não poderá prosperar se não encontrar lastros nos conhecimentos biológicos (Villas-Bôas, 2005).

É frequente observar que a morte não se dá em um momento exato. Mesmo deixando de lado as densas questões filosóficas e observando aspectos estritamente biológicos, não é fácil definir a morte nem o tempo de sua ocorrência. É possível dizer que o morrer é uma evolução gradual, por vezes lenta, por vezes súbita, que se estende em cadeia através de órgãos e tecidos. O organismo não morre todo a um só tempo: células morrem diariamente, enquanto outras podem manter suas funções durante algum tempo após o diagnóstico do óbito. A questão é decidir quais grupamentos celulares, uma vez tendo encerrado sua atividade biológica, tornam inexorável o processo de morte do organismo como um todo (Villas-Bôas, 2005).

O paciente terminal encontra-se numa fase tal de sua patologia, que evoluirá inexoravelmente para o óbito, sem que haja nenhum recurso médico capaz de evitar esse desfecho e independentemente dos esforços empregados (Torreão, 2001). Paciente terminal é aquele pelo qual nada mais se pode fazer para buscar a cura ou para impedir a morte iminente.

Esta é de ocorrência mais frequente em doentes oncológicos, falência de múltiplos órgãos e sepse grave. Na definição do “American College of Physicians”, tem-se como paciente terminal aquele em situação irreversível, quando, seja ou não tratado, apresenta uma alta probabilidade de morrer em um futuro relativamente próximo, entre três e seis meses.

A condição de terminalidade é inevitavelmente desgastante.

A dissertação de mestrado de Torreão (2001) e seu trabalho em 2000 tratam deste tema concluindo que, por ignorância jurídica, problemas na formação ou ainda questões morais, os médicos investem todos os recursos disponíveis, tratando o paciente como objeto e não sujeito. A Distanásia, que é o prolongamento da morte, é altamente prevalente no nosso meio. A Eutanásia é a abreviação da vida, que é um crime no Brasil. A morte digna é a ortotanásia.

Longo tem sido o caminho percorrido pelo homem rumo ao respeito entre seus semelhantes. A apreciação dessa trajetória, no século XXI, vem encontrá-la particularmente mais árdua em determinadas épocas ou locais, durante a história da humanidade. A evolução da sociedade é medida pela busca aos chamados direitos humanos (Villas-Bôas, 2005).

Quando o Código Penal de 1940 surgiu, não havia como antever a revolução tecnológica que se seguiria no campo da Medicina e das ciências em geral. Somente em meados da década de 40 surgiria a penicilina, revolucionando o tratamento das doenças infecciosas. As técnicas de reanimação cardiorrespiratória (abrindo espaço para o surgimento da definição de morte encefálica) e as Unidades de Terapia Intensiva, ainda precárias, tomam corpo

após as décadas de 50 e 60, de modo que os dilemas advindos dessa evolução, como o tratamento conferido aos pacientes terminais, não teriam como encontrar previsão original no Diploma Penal pátrio (Villas-Bôas, 2005).

No Estado de São Paulo, a lei 10.245 (publicada no Diário Oficial do Estado em 17 de março de 1999) prevê no artigo seguinte, que são direitos dos usuários dos serviços de saúde do Estado São Paulo:

> a) Consentir ou recusar, de forma livre, voluntária e esclarecida, com adequada informação, procedimentos diagnósticos ou terapêuticos a serem nele realizados.
> b) Recusar tratamentos dolorosos ou extraordinários para tentar prolongar a vida
> c) Optar pelo local de morte.

A maioria das pessoas morre com muito sofrimento, isto é, sofrem de distanásia. Os trabalhos de Torreão tiveram o objetivo de compreender melhor esse momento e orientar possibilidades mais adequadas para conduzí-lo.

No CTI-Pediátrico (UTI e SEMI) segundo o SAME do Instituto da Criança nos 10 anos que trabalhamos lá, foram internadas 5034 crianças e destas, 929 morreram (18,5%). Sua morte possivelmente não foi aliviada de sofrimento em todas as dimensões do ser humano: social, psicológico, espiritual, biológico nessa etapa tão difícil. O trabalho de Torreão contribui muito para minimizar este sofrimento.

A maior preocupação quanto ao tema final de vida deve ser mesmo referente à importância de se evitar desnecessária distanásia motivada por equivocado medo da lei ou por interesse econômico, piorando ainda mais o sofrimento do morrer. Daí a defesa que se faz às formas de exercício da ortotanásia como meios legítimos de preservação da dignidade humana no momento da morte (Villas-Bôas, 2005).

4.2.2 Uso racional de medicamentos no tratamento do Choque Séptico Eventos Adversos Medicamentosos em UTI-Pediátrica

Estima-se que a terapêutica médica cause algum grau de lesão a 1,3 milhão de pessoas por ano, nos Estados Unidos. Embora muitas destas lesões não sejam evitáveis, cerca de 2/3 são secundárias a erros na abordagem clínica e potencialmente evitáveis (Leape et al., 1993).

De todas as admissões hospitalares nos EUA, 5% tiveram algum tipo de evento adverso medicamentoso (Kohn et al., 1999).

Podemos conceituar evento adverso medicamentoso como qualquer lesão resultante de uma intervenção relacionada a um medicamento (Bates et al., 1995). Já o evento adverso medicamentoso potencial seria aquele incidente com potencial para dano relacionado a uma droga, incluindo-se também prescrição potencialmente lesiva, mas que foi interceptada a tempo.

As reações adversas podem ser classificadas em dois tipos: A) farmacológica e B) idiossincrásica. As reações do tipo A são responsáveis por cerca de 80% das reações, geralmente ocorrendo por aumento de seus efeitos farmacológicos, sendo dose-dependente e reversíveis com a redução ou retirada da droga. Já as do tipo B respondem por aproximadamente 20% do total e não podem ser previstas a partir da farmacologia do medicamento.

Os pacientes pediátricos constituem um grupo vulnerável quando o enfoque é o uso racional de medicamentos por diversos fatores. Eles sempre foram considerados órfãos terapêuticos. Em primeiro lugar, nos encontramos frente a uma população não homogênea, que se desenvolve de forma contínua e constante e para o qual não se dispõe de informação suficiente sobre a utilização de fármacos e sobre a avaliação do uso seguro

e correto dos mesmos. A literatura nos desaconselha a utilização, tendo em vista que somente 25% dos medicamentos aprovados nos Estados Unidos pelo “Food and Drug Administration” (FDA) se consideram seguros e efetivos para crianças (Costello et al., 2004).

Quanto a reações adversas a medicamento e eventos adversos temos uma grande variação nos estudos de frequência. Os resultados de incidência variam de 1 a 30%. Isto ocorre, pois diferentes métodos foram utilizados, com grande diferença na definição de evento adverso, reação adversa e na forma de coleta de informações.

A maioria dos estudos prospectivos mostra que a incidência de reações adversas a medicamentos é 10 a 20% nos pacientes hospitalizados.

Uma publicação recente alertou, frente à incidência de reações adversas a medicamentos em pacientes hospitalizados nos Estados Unidos da América, que este é um problema de saúde pública, correspondendo hoje à quinta causa de morte neste país (Hill, 2005).

Conforme descrito no estudo de Impicciatore et al. (2001), a segurança da prescrição de medicamentos tem se tornado um tópico muito relevante na atenção à saúde do adulto. Menos atenção tem sido voltada para os neonatos, lactentes, crianças e adolescentes.

Os pacientes em unidades de terapia intensiva pediátrica podem estar sob alto risco de evento adverso pelo trabalho intenso a que a equipe cuidadora é submetida e pela diminuição, tanto da resistência natural do paciente (pela gravidade da doença), quanto de sua habilidade de se defender das consequências de um erro humano. Além disso, pacientes em

UTI recebem cerca de duas vezes mais medicamentos que pacientes em enfermarias, aumentando sua exposição a erros de medicamentos e de enfermagem.

Os trabalhos realizados sobre a abordagem terapêutica no choque séptico tiveram como objetivo comum racionalizar os medicamentos utilizados no choque séptico. Na introdução desta linha de pesquisa sistematizada apresentamos alguns dados epidemiológicos sobre morbidade e mortalidade do choque séptico. Uma das causas de iatrogenia em UTI é o excesso de intervenções nos pacientes que estão gravemente doentes.

4.2.2.1 Algoritmo de choque séptico

O artigo de Carcillo et al. em 2002a teve colaboradores de vários países e dois representantes brasileiros. Embora possa ser criticado pelo grau de incerteza das evidências disponíveis, como ocorre com muita frequência na UTI-Pediátrica, foi uma primeira tentativa de racionalizar a abordagem no suporte hemodinâmico. A grande variabilidade de condutas prejudica a avaliação da eficácia clínica. Este artigo foi publicado no Critical Care Medicine e posteriormente no Jornal de Pediatria para divulgação no nosso meio, iniciativa do Dr Jefferson Piva e compartilhada por nós pela importância do tema. As principais vantagens do algoritmo são o momento do tratamento, acelerando as mudanças da fluidoterapia e a quantidade de expansor de volume e a racionalização do uso das drogas inotrópicas e vasoativas.

4.2.2.2 Dopamina e o rim na sepse: uma revisão sistemática

Insuficiência Renal Aguda (IRA) e Sepse

A insuficiência renal aguda ocorre em até 20% dos pacientes gravemente doentes, a maioria dos casos em pacientes com sepse. IRA ocorre em 51% dos pacientes com choque séptico e hemocultura positiva (Rangel-Frausto et al., 1995). Aproximadamente 700.000 pacientes hospitalizados desenvolvem sepse por ano nos EUA, e são responsáveis por 210.000 mortes. Os últimos 20 anos observaram uma melhora significativa no cuidado dos pacientes gravemente doentes, resultando num desfecho mais favorável. Infelizmente, os pacientes com choque séptico e IRA não se beneficiaram dos avanços tecnológicos e terapêuticos da mesma forma. A mortalidade permanece elevada, acima de 50%, nos pacientes sépticos que desenvolvem IRA. O desenvolvimento de IRA nestes pacientes piora o prognóstico (Klenzak e Himmelfarb, 2005). Pacientes que desenvolvem IRA são mais suscetíveis de morrer do que pacientes dependentes de diálise admitidos na UTI. Isto sugere que o desfecho morte está associado mais ao desenvolvimento de uma nova disfunção renal, baseado na fisiopatologia de sepse e desregulação sistêmica, do que simplesmente a uma disfunção renal (Clermont et al., 2002). Num trabalho em andamento, dentro do programa de Iniciação Científica do Departamento de Pediatria da FMUSP, a aluna do terceiro ano Louise Macedo Henriques, está avaliando a incidência de IRA e fatores prognósticos para mortalidade na UTI do I.Cr. Seu estudo compreende o período de janeiro de 2003 a dezembro de 2004. Trata-se de uma coorte retrospectiva dos pacientes com diagnóstico de IRA à admissão ou durante a internação.A definição de IRA utilizada foi de Wilkinson et al.,

1987, que consiste em concentração plasmática de uréia acima de 50 mg/dL, concentração plasmática de creatinina acima de 2 mg/dL ou que necessite de qualquer tipo de diálise. Durante o período referido, 802 pacientes foram internados na UTI pediátrica, sendo que 64 destes apresentavam insuficiência renal, representando 7,9% do total. Dentre os outros, 67 (8,3%) desenvolveram insuficiência renal na UTI sendo que 60 pacientes dos 131 com diagnóstico de insuficiência renal morreram. Esses números fornecem uma taxa de mortalidade de 45,8% para os pacientes com insuficiência renal na UTI Pediátrica.

Prevenção de IRA

Estratégias não farmacológicas para prevenção de IRA incluem assegurar uma hidratação adequada, manter a pressão arterial normal e minimizar exposição a drogas nefrotóxicas. Em alumas situações, como na rabdomiólise, a reanimação fluídica precoce e agressiva tem benefícios dramáticos quando comparados com controles históricos (Better e Rubinstein, 1997).

Minimizar a exposição a drogas nefrotóxicas é uma estratégia importante para prevenir IRA na UTI. As drogas nefrotóxicas mais utilizadas em UTI são: os aminoglicosídeos, a anfotericina e radiológicos.

Entre as drogas já estudadas para prevenir ou postergar IRA temos: diuréticos de alça, dopamina, agonista do receptor de dopamina (fenoldopam), peptídeos natriuréticos, teofilina e N-acetilcisteína (Venkataraman, 2005).

Kellum, em 1997, realizou uma revisão sistemática que verificava o papel do diurético em pacientes com risco de IRA de várias causas e não

mostrou nenhum benefício com o uso dos diuréticos com relação a prevalência de IRA, necessidade de diálise ou mortalidade. Considerando seu custo e toxicidade baixos e o benefício consistente, N-acetilcisteína deve ser administrada com hidratação endovenosa para reduzir a prevalência da nefropatia por contraste em pacientes com risco elevado. A teofilina e os peptídeos natriuréticos poderão ter benefícios possíveis, porém ensaios clínicos randomizados com maior população são necessários para confirmar sua eficácia (Venkataraman, 2005).

A revisão Sistemática da dopamina e o rim na sepse

A dopamina em dose dopaminérgica para prevenção de IRA era amplamente usada na UTI do I.Cr. Na apresentação do protocolo de Katz ao grupo dos médicos assistentes houve discussões calorosas, mas com pouca evidência científica. Resolvemos fazer uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de encontrar as evidências científicas endossando ou não esta prática científica. Em 2000, Katz apresentou sua dissertação de mestrado mostrando que não havia evidências suficientes na literatura que suportassem o uso rotineiro da dopamina em dose baixa como opção terapêutica para proteção renal na sepse grave e no choque séptico. A dopamina tinha plausibilidade biológica para proteção renal pelo seu efeito vasodilatador renal e diurético, no entanto, não se constataram benefícios em desfechos clinicamente relevantes. A publicação ocorreu em 2003 na revista da Associação Médica Brasileira (AMB). Neste ínterim, foram publicadas algumas revisões sistemáticas mostrando o mesmo resultado. Em 2002, Marik realizou uma revisão sistemática avaliando todos os ensaios

clínicos randomizados (ECR) que comparavam dopamina e placebo para prevenção de IRA. Dos 22 estudos que preenchiam os critérios de inclusão foram analisados 15 com n de 970 pacientes. Este estudo não encontrou mudanças nos valores de creatinina ou prevalência de disfunção renal com o uso de dopamina comparada com placebo. Em 2001, Kellum e Decker analisaram 18 estudos clínicos com dados clínicos consistentes (n = 864) e a dopamina não prevenia o início de IRA, a necessidade de diálise ou a mortalidade. Em 2000, Bellomo et al. realizaram um ECR com 328 pacientes que foram randomizados quando tinham alguma indicação de disfunção renal para o grupo de dose baixa de dopamina (2 mcg/kg/min) ou placebo. Não encontraram diferença entre os grupos com relação ao pico do nível sérico de creatinina, tempo de permanência na UTI ou no hospital ou necessidade de terapia de substituição renal. Portanto, não há indicação para o uso de dopamina em dose baixa para prevenir IRA de qualquer etiologia.

Os eventos adversos da dopamina são inúmeros: taquiarritmias, aumento do shunt intrapulmonar, aumento da pressão da artéria pulmonar, inibição da prolactina que parece ter uma implicação intensa na imunossupressão (extremamente preocupante em pacientes com choque séptico).

Após a dissertação de mestrado de Katz foi abolido o uso da dopamina em dose dopaminérgica para prevenção de IRA na UTI do I.Cr. Mudou nossa prática clínica com uma abordagem mais racional para o uso de dopamina em dose dopaminérgica, evitando-se a toxicidade de uma droga que não apresentava benefício terapêutico.

4.2.2.3 Insuficiência adrenal absoluta e relativa em crianças com choque séptico

O uso de corticóides no choque séptico é um debate de décadas. Recentemente, alguns autores relataram benefícios hemodinâmicos e de sobrevida associados ao uso de terapia de corticosteróides em doses mais fisiológicas em adultos com insuficiência adrenal e choque séptico dependente de drogas vasopressoras (Annane et al., 2000 e 2004). A função adrenocortical adequada é essencial para a sobrevida de pacientes gravemente doentes. A maioria deles tem um nível plasmático elevado de cortisol, refletindo a ativação do eixo pituitário-adrenal, que é considerada uma adaptação homeostática. Na última década, pesquisadores verificaram que muitos adultos com choque séptico dependente de drogas vasopressoras apresentavam níveis elevados de cortisol, porém uma resposta deprimida a estimulação com 250 mcg de corticotropina (incremento do cortisol < ou = a 9mcg/dL). Este estado de insuficiência adrenal relativa é caracterizado por produção indequada de cortisol em relação à demanda aumentada durante os períodos de estresse intenso. No entanto, a incidência, importância e abordagem terapêutica da insuficiência adrenal em crianças gravemente doentes é menos compreendida do que em adultos (Singhi, 2002).

Hatherill et al., em 1999 e Menon e Clarson, em 2002, estudaram a incidência de insuficiência adrenal em crianças gravemente doentes. Hatherill et al relataram que em 33 crianças com choque séptico houve incidência de 52% de insuficiência adrenal, levando ao aumento da necessidade de drogas inotrópicas e vasopressoras, porém sem aumento da

mortalidade quando comparadas com as crianças sem insuficência adrenal. Menon e Clarson publicaram um trabalho de insuficiência adrenal de 31% em 31 crianças gravemente doentes. Cristiane Pizarro estudou a incidência de insuficiência adrenal relativa e absoluta em crianças com choque séptico. Este tema foi sua dissertação de mestrado em 2003, sendo publicado em 2005 no Critical Care Medicine. Este artigo mereceu editorial nesta, que é considerada a mais importante revista de Terapia Intensiva. Em 57 pacientes com choque séptico, a autora encontrou uma incidência de insuficiência adrenal de 44%, definida como uma resposta a 250 mcg de corticotropina menor do que 9 mcg/dL de aumento do nível de cortisol. A conclusão de seu trabalho é que é comum a incidência de insuficiência adrenal absoluta e relativa em crianças com choque séptico e que pode contribuir para o desenvolvimento de choque refratário a catecolaminas, isto é, está associado a necessidades maiores de drogas vasopressoras.

4.2.2.4 As barreiras para a implementação das diretrizes para o suporte hemodinâmico em crianças com choque séptico

O diagnóstico e tratamento precoces são importantes para reversão do choque em crianças e adultos. Estudos experimentais e clínicos em choque séptico mostraram que choque séptico persistente tinha um impacto na sobrevida, que dependia do tempo decorrido para o início do tratamento. Em 1991, Carcillo et al. descreveram o papel da ressuscitação agressiva e precoce na situação de emergência. Em 2001, Booy et al descreveram a redução da mortalidade de 23% a 2% em meningococcemia após seis anos da implementação das diretrizes que incluiam ressuscitação precoce e

tratamento com inotrópicos em hospitais secundários e times de transporte especializados.

Em julho de 2002, “The American College of Critical Care Medicine” (ACCM) publicou o “Critical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Patients in Septic Shock”, afirmando que a ressuscitação fluídica precoce é importante para a sobrevida de choque séptico. Estas diretrizes recomendam, em forma de algoritmo, usar ressuscitação fluídica e suporte inotrópico para conseguir perfusão e pressão arterial normal em menos de uma hora da apresentação do quadro clínico. A implementação destas diretrizes com a preocupação de serem rápidas em hospitais comunitários foi associada com a redução da mortalidade (Han et al., 2003).

Essa é uma preocupação constante para as equipes de UTIP, sendo que, Sa et al., em 2003, apresentaram um trabalho no Congresso Mundial de Terapia Intensiva Pediátrica em Boston que 32% das crianças admitidas na UTI do Instituto da Criança tinham sepse grave ou choque séptico, com uma taxa de mortalidade de 57,3%.

O objetivo do trabalho de Oliveira et al. (2006) que está sendo analisado pelo corpo editorial do Pediatric Critical Care Medicine) foi estudar as barreiras para a implementação das diretrizes da ACCM-PALS no Instituto da Criança. Foram analisadas todas as crianças admitidas no CTI do I.Cr com diagnóstico de sepse grave e choque séptico durante o ano seguinte à publicação das diretrizes do ACCM. O estudo foi uma coorte retrospectiva de julho de 2002 a junho de 2003. As crianças com menos de

dois anos de idade com choque séptico tinham uma taxa de mortalidade de 44%, enquanto as crianças maiores do que dois anos de idade tinham uma taxa de mortalidade de 72%. Pacientes que receberam menos do que 40 mL/Kg na primeira hora e pacientes nos quais o tratamento foi iniciado após 30 minutos do diagnóstico tiveram uma taxa de mortalidade significativamente maior ($p < 0,05$).

A Educação Médica Continuada fora da UTI é importante para melhorar o prognóstico dentro da UTI. A expressão inglesa “ICU across the walls” traduz a necessidade dos intensivistas interagirem com maior sinergia com os colegas que encaminham as crianças gravemente doentes para evitar solução de continuidade no tratamento.

4.2.2.5 Procalcitonina e a síndrome da resposta inflamatória sistêmica

Os níveis séricos de procalcitonina mostram um aumento rápido em crianças com sepse, mesmo em lactentes com menos de um ano de idade. Além disso, apresentam melhor valor prognóstico do que proteína C reativa e a contagem de neutrófilos (Casado-Flores et al., 2003).

A principal vantagem da procalcitonina sérica sobre os níveis séricos da proteína C-reativa é que níveis elevados de procalcitonina estão associados com gravidade de doença e prognóstico ruim. Além disso, existe uma correlação com a presença de síndrome de disfunção orgânica múltipla ou choque. A medida de procalcitonina oferece informações sobre a gravidade da infecção bacteriana em todas as faixas etárias pediátricas e pode ajudar o médico escolher o procedimento terapêutico mais apropriado.

No futuro, os níveis séricos de procalcitonina poderão ser mais úteis quando dispusermos de métodos semi-quantitativos mais acessíveis à beira do leito (Meisner et al., 2000; Kylanpaa-Back et al., 2001).

Atualmente estamos realizando um trabalho no CTI-Pediátrico do I.Cr usando a procalcitonina no pós-operatório de transplante hepático para tentar diferenciar rejeição de infecção. O tratamento é diferente, na rejeição temos que aumentar a imunossupressão e na infecção indicar os antibióticos. As drogas nefrotóxicas usadas para imunossupressão, bem como os quimioterápicos (anfotericina B e Vancomicina) resultam em insuficiência renal aguda.

4.2.3 Uso racional de suporte ventilatório

4.2.3.1 Ventilação não invasiva

Várias complicações na laringe, faringe e traquéia são causadas pelos tubos endotraqueais. Estas complicações podem ocorrer no momento da intubação (tentativa prolongada de intubação, intubação do brônquio fonte direito, lesão das vias aéreas), durante o período de intubação (funcionamento inadequado do tubo endotraqueal, balão auto-insuflável com escape, ulceração da laringe) após a remoção (estridor laríngeo por obstrução das vias aéreas, rouquidão, dificuldades de deglutição, estenose da traquéia) (Zimmerman et al., 1994; De Larminat et al. 1995). A ventilação não-invasiva teria como benefício a redução da incidência de complicações nas vias aéreas.

A pneumonia é a principal complicação da ventilação mecânica invasiva e um fator importante no prognóstico para mortalidade. A intubação

endotraqueal encurta as barreiras de defesa das vias aéreas, compromete a depuração mucociliar, resultando numa descamação epitelial. Disto resulta maior adesão bacteriana e colonização traqueal. Além disso, serve como via para a penetração dos microorganismos nas vias aéreas inferiores. A ventilação não-invasiva tem como benefício menor incidência de pneumonia associada àventilação.

A sinusite é uma causa comum de febre sem sinais aparentes e de bacteremia em pacientes em ventilação mecânica. O risco é relacionado à presença de tubo na nasofaringe e a duração de ventilação e pode, portanto, ser minimizado com a ventilação não-invasiva.

O trabalho de revisão de Silva et al. em 2003 serviu para elaborar um protocolo de pesquisa que era um ensaio clínico randomizado. A população de estudo seria de crianças internadas com insuficiência respiratória no CTI-pediátrico. O grupo de estudo seria alocado para receber ventilação não-invasiva e o grupo controle ventilação convencional invansiva. No entanto, não foi possível realizar o estudo porque a ventilação mecânica não-invasiva é trabalhosa para adaptação da máscara e a não aceitação por parte dos médicos da ventilação não-invasiva como uma forma eficiente de ventilação mecânica.

Atualmente estamos realizando uma revisão sistemática da literatura sobre eficácia e complicações da ventilação não-invasiva que será a dissertação de mestrado da fisioterapeuta Carolina Gonzaga.

4.2.3.2 O papel da ventilação líquida no tratamento da insuficiência respiratória aguda em crianças - Uma revisão sistemática

A plausibilidade biológica da ventilação líquida parcial foi bem provada através da avaliação dos estudos experimentais. Uma explicação lógica das vantagens desta técnica na mecânica pulmonar e na troca gasosa viabilizou e motivou a realização de trabalhos clínicos.

A descoberta de novos tratamentos requer que haja não apenas fontes ricas de possibilidades promissoras, mas também métodos que possam estabelecer se os tratamentos de fato funcionam. Expresso de outra forma deve-se verificar se a novidade terapêutica é uma inovação que acarreta bons resultados.

Costuma-se definir quatro fases dos ensaios clínicos, na ordem em que os estudos de novas formas de tratamento são conduzidos. Os ensaios clínicos fase I correspondem ao primeiro estudo em seres humanos. Geralmente incluem um pequeno número de pacientes e são planejados para verificar segurança, o perfil farmacocinético e farmacodinâmico, priorizando identificar o intervalo da doses e os eventos adversos observados. Os ensaios clínicos fase II fornecem informações preliminares da eficácia do tratamento e da relação entre dose e efeito; tais ensaios podem ser controlados, mas envolvem pequeno número de pacientes no grupo tratado. Os ensaios clínicos fase III oferecem evidência definitiva da eficácia e da presença de eventos adversos comuns. Incluem um número grande de pacientes para detectar efeitos clinicamente importantes como risco/benefício a curto e longo prazo. Geralmente são estudos comparativos com terapia padrão. Os estudos fase IV são pesquisas realizadas depois de

comercializado o produto. Correspondem a estudos de vigilância pós-comercialização para estabelecer o valor terapêutico e o surgimento de novas reações adversas (Friedman et al., 1996).

Na dissertação de mestrado de Góes em 2000, foram encontrados seis estudos na fase I e II que avaliaram a utilização de compostos de perfluorocarbono via cânula traqueal para tratamento da insuficiência respiratória aguda em recém-nascidos, crianças maiores e adolescentes até 18 anos. Como os seis estudos eram fase I e II não-controlados, não foi possível agrupá-los para a realização de uma metanálise. Não foram realizadas análises estatísticas dos dados encontrados. O trabalho concluiu que pela falta de ensaios clínicos randomizados e controlados, a ventilação líquida não pode ser recomendada como terapia para insuficiência respiratória aguda em Pediatria.

4.2.3.3 Incidência e características endoscópicas de lesões das vias aéreas associadas à intubação traqueal em crianças

4.2.3.4 Possíveis fatores de risco associados com lesões de vias aéreas

4.2.3.5 Comparação entre escore de obstrução de via aérea superior e endoscopia de vias aéreas

Recentemente foi acrescentado ao programa de treinamento em suporte avançado de vida em pediatria coordenado pelas American Heart Association e American Academy of Pediatrics, o treinamento em seqüência rápida de intubação (Zaritsky et al., 2002). O protocolo consiste em abordagem sequencial que inclui a rápida sedação e paralisia com manutenção da oxigenação e prevenção da aspiração de conteúdo gástrico.

A administração de drogas (sedativos e miorelaxantes) para intubação se baseia nos conhecimentos adquiridos acerca da ativação dos reflexos protetores da via aérea, induzida pela laringoscopia e intubação. O uso de drogas para intubação visa facilitar o procedimento, bem como minimizar a ocorrência de complicações (Zaritsky et al., 2002).

Apenas 12% dos pacientes foram intubados utilizando-se protocolo de seqüência rápida padronizada na UTI do Hospital Universitário (HU), todos maiores de 28 dias. Observamos que nos 118 procedimentos conduzidos de forma eletiva, foi utilizada alguma droga para intubação na grande maioria deles (95,8%). Bloqueadores neuromusculares foram pouco administrados a crianças maiores (20,5% da população estudada) e não foram utilizados em qualquer recém-nascido, o que poderia justificar a necessidade de até três doses de uma mesma medicação sedativa em 15% das crianças maiores e 22% dos recém-nascidos.

Com o objetivo de estudar as complicações na UTIP do HU, Cordeiro et al. (2004a) avaliaram a incidência de alguma lesão nas vias aéreas e verificaram que essa foi elevada (89,8% da população estudada), com predomínio das leves (65,1%), seguidas por lesões moderadas (24,2%) e graves (10,7%). Os locais principalmente acometidos foram glote (48,1% das lesões) e subglote (35,1%). Lesões em via aérea inferior foram incomuns (11,0% das lesões) assim como em supraglote (5,9% das lesões).

Com relação ao objetivo da dissertação de mestrado de avaliar o papel de risco para lesões moderadas e graves, numa população de pacientes pediátricos submetidos à intubação traqueal, observamos que as

variáveis que mais fortemente se associaram a lesões moderadas e graves ($p < 0,001$) foram: necessidade de reintubação, trocas de tubo, duração da intubação e o escore de desconforto alto. Em análise estratificada para reintubação (variável de maior risco para os desfechos) pudemos perceber, entretanto, que a maioria das associações observadas em análise univariada perderam significância estatística. Exceção ocorreu para as trocas de tubo traqueal quando ajustada para reintubação naqueles com lesão moderada cujo risco relativo foi 3,45 (Intervalo de Confiança [IC] 95%: 2,44-4,87) e a duração da intubação superior a 15 dias que quando ajustada para reintubação naqueles com lesão grave apresentou risco relativo de 3,71 (IC 95%: 1,72-8,02).

As considerações finais da dissertação de mestrado de Cordeiro em 2003 foram:

Os resultados do estudo mostraram que numa população de pacientes pediátricos submetidos à intubação traqueal, foi elevada a incidência de lesões na via aérea. A maioria deles apresentou lesões de natureza benigna com possibilidade de resolução sem seqüelas. É realmente possível que alguma conseqüência para a via aérea seja inevitável após intubação. No entanto, essas informações podem nos induzir a menosprezar essa complicação da intubação, o que nos parece uma postura arriscada. No exercício da medicina, o indivíduo é constantemente confrontado com o dilema de realizar ou não um determinado ato. O dilema advém da possibilidade de complicações frente a qualquer uma das decisões. A sabedoria do médico é manifesta pela sua capacidade de fazer

as escolhas certas, conhecendo os riscos inerentes a cada uma dessas escolhas e possíveis complicações associadas.

A qualidade da assistência médica pode ser mensurada também pela preservação da integridade do indivíduo. Desse modo, esforços devem ser continuamente direcionados para obtençào de taxas nulas de complicações preveníveis.

4.3 Resultado

4.3.1 Infecção hospitalar

As infecções hospitalares estão entre as causas mais importantes de morbidade entre as crianças hospitalizadas. Estima-se que aproximadamente um terço de todas as infecções hospitalares sejam preveníveis com programas efetivos de controle (Haley et al., 1985).

O estudo realizado na UTI-P do Hospital Israelita Albert Einstein foi uma coorte prospectiva num período de 25 meses. As taxas de infecção hospitalar foram de 9,2 pacientes para cada 100 altas, 13 infecções hospitalares para cada 100 altas (taxa de 1,3 infecção por paciente infectado) e 31,7 infecções hospitalares para cada 1000 pacientes-dia semelhante a encontrada em outras UTI-P por outros autores (Brown et al., 1985 e Donowitz, 1986).

Os sítios predominantes encontrados foram: trato respiratório inferior, trato urinário, ferida cirúrgica e pele e tecidos moles que são semelhantes aos encontrados em outros estudos em UTI-P (Singh-Naz et al., 1996).

A análise multivariada identificou como fatores de risco independentes para infecção hospitalar a taxa de utilização de dispositivos, nutrição

parenteral e tempo de permanência. A taxa de utilização de dispositivos é um fator de risco conhecido para o desenvolvimento de infecção hospitalar em pacientes gravemente doentes (Singh-Naz et al., 1996). Para cada dia de procedimento invasivo, o risco de infecção hospitalar dobra. O uso de nutrição parenteral no nosso estudo apresentou um risco relativo de 2,5 para o desenvolvimento de infecção hospitalar.

Resumindo, os principais fatores de risco para infecção hospitalar no nosso estudo foram a taxa de uso de dispositivos invasivos, uso de nutrição parenteral e tempo de permanência. Portanto, as principais medidas preventivas para serem adotadas na unidade deveriam focalizar-se em reduzir o uso dos dispositivos, uma política mais restritiva de nutrição parenteral e sempre que possível, reduzir o tempo de permanência.

4.3.2 Autópsias

O estudo de autópsias demonstra aos médicos as limitações do diagnóstico clínico. No estudo prospectivo de Cardoso com 102 autópsias de pacientes que morreram na UTI do I.Cr foram identificados 73 diagnósticos que não haviam sido detectados clinicamente, sendo 33 considerados “diagnósticos principais”, referentes à causa de morte ou à doença de base. Dentre estes, 13 diagnósticos (em 12 pacientes) poderiam ter modificado a terapêutica e eventualmente o prognóstico dos pacientes se descobertos em vida.

Dos oito estudos referentes a autópsias de pacientes de UTI, apenas dois foram prospectivos.Um deles realizado em adultos (Fernandez-Segoviano et al., 1998) e outro em crianças (Goldstein et al., 1996). Todos

os outros expõem as limitações de um estudo retrospectivo, particularmente na determinação de todos os diagnósticos clínicos e na avaliação das discordâncias com base apenas em dados do prontuário, sem os questionamentos e a impressão clínica dos médicos diretamente envolvidos no caso (Blosser et al., 1998).

Em nosso estudo, a coleta de dados por um único observador permitiu relativa homogeneidade na interpretação dos dados. Por outro lado, isto poderia acarretar um viés de aferição. Este risco foi minimizado pela discussão de todos os casos nas reuniões anátomo-clínicas, pela revisão final de todos os casos (diagnósticos e discordâncias) em conjunto com o médico coordenador do CTI-Pediátrico e pela revisão dos casos discordantes junto com o professor do Departamento de Patologia. Em relação ao estudo anátomo-patológico houve revisão dos casos mais específicos (fígado, cérebro, músculo) e a utilização de técnicas específicas nos casos em que eventuais dúvidas tenham sido levantadas durante a reunião de ambas as equipes. As autópsias em 100% dos casos deste estudo de Cardoso (2000) foram completas, isto é, baseadas na macroscopia e microscopia e realizadas ou supervisionadas pelo corpo docente do Departamento de Patologia da FMUSP.

Algumas possibilidades podem ser aventadas para explicar a alta taxa de mortalidade na UTI: a) fatores ligados ao paciente (estes talvez os mais importantes nesta população): doença de base, disfunção de órgãos; b) fatores ligados ao serviço médico e seus recursos: número de leitos, disponibilidade, indicação tardia de internação na UTI; c) fatores ligados à equipe médica:

discordâncias diagnósticas, terapêutica inapropriada. Dos pacientes internados na UTI do I.Cr, 85% apresentam uma doença de base que compromete primariamente uma ou mais de suas funções orgânicas e geralmente afeta também a competência imunológica. Estas características fazem com que esses pacientes sejam mais sucetíveis a agravos e internações freqüentes, quando comparados a pacientes previamente hígidos. Muitos deles são ainda desnutridos. Dessa forma, ao chegar na UTI, muitos desses pacientes apresentam sua doença de base já em estágio avançado a despeito do seguimento ambulatorial. A ausência de possibilidade de tratamento curativo para estas doenças pode se dever à limitação da medicina, à má resposta do paciente individualmente à terapêutica ou à chegada tardia do paciente num serviço médico especializado. Sobrepõe-se a este cenário clínico uma doença aguda, freqüentemente infecções sistêmicas, e a evolução rápida e inexorável para falência de outros órgãos previamente sãos.

Em relação ao quadro agudo, cabe lembrar que as duas principais causas de óbito nos pacientes deste estudo, à semelhança do que ocorre em outras UTIs, são choque séptico (31%) e insuficiência respiratória (29%), entidades com elevadas taxas de mortalidade mesmo em pacientes previamente hígidos.

Finalmente, em relação aos fatores relacionados ao serviço médico, o número restrito de leitos na UTI (frente ao enorme contingente de pacientes do I.Cr) e o fato de não serem internados pacientes cirúrgicos, geralmente de melhor prognóstico, faz com que normalmente todos os pacientes internados na UTI sejam extremamente graves, o que não acontece em

serviços com maior número de leitos. Isto contribui diretamente para elevar a taxa de mortalidade.

No trabalho de Cardoso et al. (2000), algumas medidas podem ser propostas para tentar minimizar a ocorrência de discordâncias diagnósticas e aumentar a efetividade do diagnóstico em UTI.

A prevalência de infecções como achados inesperados relacionados ou não à causa de óbito sugere a necessidade de se reavaliar e melhorar os métodos atuais para prevenção, diagnóstico, tratamento e controle das infecções. Infecções não bacterianas (virais e fúngicas) devem sempre ser consideradas quando se trata de pacientes críticos com doença de base, métodos para o diagnóstico etiológico devem ser discutidos logo no início do quadro, bem como suspensão de antibacterianos oportunamente.

Tromboembolismo pulmonar deve ser sempre considerado em pacientes críticos com doença de base e como diagnóstico diferencial na presença de sintomas cardio-respiratórios súbitos ou inexplicados.

Choque hipovolêmico por complicações hemorrágicas deve ser sempre considerado no diagnóstico diferencial de choque séptico em paciente com doença hepática de base.

Em óbitos mal definidos por causa hepática ou neurológica, deve-se considerar coleta de sangue postmortem e eventualmente tecidos frescos para realização de métodos diagnósticos específicos, a depender dos achados de autópsia.

Apesar dos avanços na tecnologia diagnóstica e na habilidade de manejar pacientes críticos, as autópsias ainda são necessárias.

Os resultados obtidos no trabalho de Cardoso et al. (2000), especialmente em algumas categorias de doenças, podem ser considerados como suficientemente importantes para reiterar a ênfase na avaliação de autópsias como uma das bases para o controle e a melhora da qualidade da assistência ao paciente, particularmente na UTI, que é o nosso principal objetivo.

A ocorrência de discordâncias entre diagnóstico clínico e diagnóstico de autópsia, demonstra aos médicos suas limitações e prova que a Medicina deve continuar uma incansável busca de respostas.

O objetivo principal da Medicina é a promoção da saúde e não apenas o combate à doença. Dentre os principais determinantes da saúde (estilo de vida, meio ambiente, genética) o sistema de saúde é o que tem o menor impacto, entretanto é onde está nossa atuação.

A situação calamitosa em que vive nosso sistema de saúde dificulta o acesso dos pacientes ao atendimento primário para um diagnóstico precoce; ao atendimento secundário para uma intervenção terapêutica mais eficiente nas afecções mais graves (hepatopatias, neoplasias); e ao atendimento terciário para que o impacto da doença de base na saúde não seja devastador.

Dos pacientes estudados a grande maioria tinha disfunção de 2 ou mais órgãos. É possível que internação hospitalar mais precoce seja benéfica para uma evolução favorável.

O número de leitos insuficiente deveria fazer com que a alocação de recursos priorizasse os pacientes com melhor prognóstico. Apesar disso

quase metade dos pacientes morreu nas primeiras 48 horas de internação, revelando uma internação tardia.

Vivemos numa sociedade injusta. Existe uma preocupação maior com a eficiência econômica do que com a justiça social. Doença e pobreza reforçam-se mutuamente e podem gerar um círculo vicioso de deterioração e sofrimento. Serviços de saúde efetivos e acessíveis podem proteger a população pobre dessa espiral de agravamento de problemas econômicos desencadeada pela doença. O vínculo entre prosperidade econômica e saúde, um componente chave do desenvolvimento humano, não é automático.

Há necessidade da sociedade brasileira priorizar saúde e educação, um binômio básico para o desenvolvimento. Investimentos em programas de qualidade para monitorizar a eficácia do sistema de saúde são imperativos.

4.4 Trabalhos em Desenvolvimento

4.4.1 Choque séptico

Com relação a choque séptico temos a dissertação de mestrado de Oliveira “Impacto do tratamento precoce guiado por metas sobre morbidade e mortalidade da sepse grave e choque séptico em crianças”. O trabalho de Rivers et al., publicado em 2001, foi realizado com adultos, a dissertação de mestrado de Oliveira foi realizada com crianças. Os pacientes foram recrutados nas unidades de emergência e internação do Instituto da Criança e do Hospital Universitário da USP, que juntos, em média, recebem 15 pacientes pediátricos com sepse grave e choque séptico por mês. A coleta de dados já foi

completada e temos 51 pacientes no grupo de estudo com a monitorização de saturação venosa central de oxigênio e 11,8% de mortalidade. O grupo controle foi composto por 51 pacientes e uma mortalidade de 39,2%. A redação final do artigo (no momento sendo revista por Carcillo e Rivers) deverá ser enviada para publicação no segundo semestre de 2006.

O projeto de pesquisa de Pizarro, seu futuro doutoramento, será "Avaliação da terapêutica com doses de estresse de hidrocortisona em crianças com choque séptico e insuficiência adrenal: um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego". Os objetivos são: a) avaliar se doses de estresse de hidrocortisona melhoram a sobrevida de 28 dias de pacientes da faixa etária pediátrica com choque séptico que não respondem ao teste de estímulo com ACTH (incremento < 9 mcg/dL); b) avaliar se as crianças com choque séptico apresentam uma melhor resposta quanto ao desmame de drogas vasoativas e duração da hospitalização no CTI e hospitalar quando utilizada terapêutica com hidrocortisona. Será um ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, duplo-cego. O tamanho amostral é de 100 pacientes. A duração planejada é de três anos. A avaliação crítica da Comissão de Ética em Pesquisa será feita no segundo semestre de 2006.

O trabalho de Reingenheim, com mais de 30 casos coletados, é "A procalcitonina no diagnóstico diferencial entre rejeição aguda e infecção no pós-operatório de transplante hepático em crianças". O delineamento do estudo é um ensaio clínico observacional. O tamanho amostral para ter 80% de poder de demonstrar uma diferença de 0,3 ng/mL entre os grupos descritos, foi estatisticamente definido como 64.

4.4.2 Ventilação mecânica

O projeto de pesquisa de Foronda para sua dissertação de mestrado já foi submetido à Comissão de Ética e Pesquisa. A dissertação de mestrado será sobre o efeito do teste de respiração espontânea no desmame de ventilação mecânica em Pediatria. Qualquer que seja a indicação, iniciar a ventilação mecânica é tarefa relativamente fácil. No entanto, permanece um grande desafio na prática clínica, predizer quando um paciente está apto a sustentar sua respiração de forma independente e confiável e, portanto, garantir que o suporte ventilatório seja removido com sucesso. Esta dificuldade fica evidente quando observamos índices de falha de extubação que variam em torno de 16 a 19% na faixa etária pediátrica (Venkataraman et al., 2000; Farias et al., 2002).

A falha da extubação definida como a necessidade de reintubação e reinstituição da ventilação mecânica no período de 48 a 72 horas após a remoção da cânula traqueal (Venkataraman et al., 2000), Farias et al., 2002; está associada a um pior prognóstico, já que foi demonstrado um aumento da mortalidade tanto dentro da unidade de terapia intensiva como hospitalar nesse grupo de pacientes (Farias et al., 2001).

Extubar precocemente, porém com sucesso, é uma combinação difícil já que os critérios para indicar extubação são muitas vezes subjetivos e pouco definidos. Os critérios mais utilizados isoladamente ou combinadamente em Pediatria são: resolução ou melhora da causa que indicou a intubação, controle farmacológico de broncoespasmo, ausência de acidose respiratória, fração inspirada de oxigênio (FiO_2 < 40%), pressão

expiratória final positiva (PEEP < 5 cmH_2O), temperatura corpórea menor que 38,5°C, sem sedação contínua, correção dos distúrbios eletrolíticos e ausência de bloqueador neuro muscular 24 horas antes do início do desmame (Farias et al., 1998).

A procura por critérios mais objetivos para indicar a remoção da ventilação mecânica torna-se uma prioridade. Recentemente vários trabalhos na faixa etária pediátrica têm sido publicados procurando determinar qual seria o melhor preditor da extubação bem sucedida. Vários autores (Nadeem et al., 1996; Venkataraman et al., 2000; Farias et al., 2002) falharam em determinar um único parâmetro que isoladamente pudesse prever de forma acurada o sucesso ou falha de extubação. Eles determinaram que a falha de extubação se deve a uma série de fatores em conjunto tais como: esforço muscular deficiente caracterizado por volume corrente baixo, aumento da demanda dos músculos respiratórios ou diminuição do esforço respiratório.

Nesse contexto surge o teste de respiração espontânea com tubo T, ou pressão de suporte, como tentativa de identificar os pacientes aptos para a retirada do ventilador. A intenção do teste é reconstituir da melhor forma possível, enquanto o paciente ainda está intubado, o trabalho respiratório que terá após extubação e monitorizar qualquer evidência de fadiga muscular. Estudo publicado por Farias et al. em 1998 demonstrou que o teste T foi capaz de predizer extubação com sucesso em cerca de 70% das crianças a ele submetidas. Num trabalho subseqüente em 2001 o mesmo grupo demonstrou que o teste de respiração espontânea realizado com tubo

T ou com pressão de suporte apresentou resultados semelhantes na identificação desses pacientes.

Permanece a dúvida, na faixa etária pediátrica, se o teste pode encurtar o tempo gasto com o desmame ou a porcentagem de reintubação quando comparado ao desmame habitualmente realizado em pediatria baseado em critérios clínicos e gasométricos.

Os objetivos do trabalho de Foronda são avaliar a) o efeito do teste de respiração espontânea sobre a duração da ventilação mecânica em pacientes pediátricos através das seguintes medidas: um grupo intervenção onde se aplicarão testes de respiração espontânea diariamente até a extubação e um grupo controle onde o desmame será feito como de rotina por critérios clínicos e gasométricos; b) taxa de reintubação; c) necessidade de ventilação mecânica não-invasiva; d) taxa de mortalidade na CTI e no Hospital; e) tempo de internação no CTI e no hospital.

4.4.3 Prática da medicina baseada em evidências em centro de tratamento intensivo pediátrico

Quanto do que constitui a prática clínica atual é realmente o que de melhor se pode realizar?

O desenvolvimento já foi limitado pela taxa de descobrimentos, mas agora está limitado pela taxa de implementação. Esta afirmação do biólogo britânico Mark Ferguson publicada em editorial do British Medical Journal em 1995 continua atual. Grande parte do conhecimento médico publicado nos periódicos pode não estar beneficiando aquele que é o objetivo máximo de sua aquisição: o paciente.

Em 1978 uma publicação oficial do Congresso dos Estados Unidos questionava os benefícios diretos e os riscos que as novas tecnologias empregadas no tratamento médico poderiam trazer aos pacientes. Na introdução, este artigo afirmava que os novos avanços tecnológicos não estavam sendo adequadamente avaliados antes de serem usados na prática clínica. Naquela oportunidade, um epidemiologista afirmou que apenas 15-20% das intervenções médicas eram apoiadas por evidências objetivas (Office of Technology Assessment of the Congress of the United States, 1978).

Em 1983 uma outra publicação do mesmo órgão do governo americano destacou a importância dos ensaios randomizados no encorajamento ou abandono de práticas médicas como forma de substituir o modo aleatório até então empregado para a adoção de novos procedimentos, ou manutenção dos já em uso (Office of Technology Assessment of the Congress of the United States, 1983).

Os avanços terapêuticos médicos dirigidos a pacientes individuais exercem um efeito apenas marginal sobre a mortalidade da população, sobretudo depois de os índices de mortalidade já terem diminuído acentuadamente por medidas de saneamento básico e imunizações (Oliveira, 2003). É na qualidade do cuidado ao paciente individual e na redução da morbidade e da mortalidade de doenças específicas que mais se fazem sentir os avanços da medicina.

O uso a partir de 1989, do surfactante pulmonar exógeno, cuja eficácia ficou solidamente comprovada por ensaios randomizados e metanálises, reduziu a mortalidade em até 24% para crianças com Síndrome

de Desconforto Respiratório. Recomendações e diretrizes emanadas pela Academia Americana de Pediatria sobre a Síndrome da Morte Súbita do lactente levaram a uma redução de mais de 40% nas mortes por esta causa (Guyer et al., 2000; Lee et al., 2000). A regionalização da medicina intensiva, os avanços no suporte ventilatório, o uso de esteróides antenatais tiveram peso importante na redução da morbidade e mortalidade perinatal. Ao mesmo tempo, pretende-se, com a utilização de informações científicas cada vez mais sólidas, não repetir enganos passados como os do uso abusivo de oxigênio e o emprego de sulfonamidas no período neonatal (Soll e Andruscavage, 1999).

No entanto, apesar dos benefícios da redução dos níveis de colesterol sérico serem conhecidos desde os anos 80, seu controle em pacientes que tiveram infarto de miocárdio se dá em apenas 50% a 75% dos casos (Sueta et al., 2003).

Uma situação semelhante ocorre com o uso da aspirina em pacientes com doença coronariana: apenas 1/3 deles usa o medicamento (Stafford e Radley, 2003).

Qualidade na atenção em saúde exprime o grau no qual os serviços de saúde prestados para indivíduos e populações aumentam a probabilidade de alcançar os desfechos almejados e exercem suas ações de modo compatível com o melhor do conhecimento científico vigente (Hewitt e Simone, 1999).

Objetivamente, a baixa qualidade de atenção à saúde pode significar excesso. Em termos práticos o conceito de melhor prática (“best practice”) pode

ser entendido como o serviço, função ou processo que foi aperfeiçoado, melhorado e implementado para produzir resultados superiores. A busca da melhor prática envolve a necessidade de aquisição de metodologias que implementem e avaliem a qualidade dos procedimentos médicos.

A melhor prática médica resulta em: a) melhores desfechos clínicos; b) maior eficiência administrativa e c) redução dos custos dispendidos com a atenção à saúde.

A Medicina Baseada em Evidências (MBE) tem como grande objetivo melhorar os desfechos na atenção à saúde pela aplicação de intervenções mais efetivas e abandono das não adequadas (Gupta, 2003). A melhor prática baseada em evidências fundamenta-se no ideal segundo o qual as decisões sobre o cuidado ao paciente devam envolver o "uso consciencioso, explícito e judicioso das melhores evidências para a prática médica", sempre aliado à experiência clínica do médico e às necessidades e características do paciente (Sackett et al., 1996a e 1996b).

A literatura médica disponível é imensa, mas apenas uma pequena proporção destas publicações é imediamente útil para responder às questões clínicas. A literatura disponível contém em sua íntegra o espectro do processo da aquisição do conhecimento científico – o longo percurso que vai dos experimentos in vitro aos ensaios experimentais em seres humanos, a assim denominada "amplitude da evidência ou a pirâmide da evidência" (Oliveira, 2003).

A alta qualidade dos serviços de saúde deve apoiar-se na prática de acordo com as melhores evidências o que implica na necessidade de mudanças comportamentais, seja no que se refere à busca e análise das

informações em ensaios adequadamente construídos, seja na aplicação e verificação posterior dos resultados obtidos.

Os médicos americanos de atenção primária relataram que têm em média uma dúvida para cada dez pacientes que os procuram e que em cerca de 2/3 dos casos as respostas não são procuradas imediatamente. Quando buscam as respostas, gastam em média menos de dois minutos para encontrá-las, quando o tempo médio que uma bibliotecária treinada leva para a mesma busca é cerca de 30 minutos (Ely et al., 1999).

Uma das maneiras de incorporar mais rapidamente os conhecimentos à prática é a formação de médicos que aprendam a buscar as melhores informações na literatura médica. Embora esta estratégia já tenha sido bastante advogada, uma década de ensino de Medicina baseada em Evidências tem mostrado que grande parte dos médicos, embora tenham consciência de sua necessidade, não estão interessados em adquirir conhecimento mais profundo sobre como avaliar metodologicamente um ensaio clínico, ou sobre como fazer uma revisão sistemática e, mesmo aqueles que mostraram interesse em aprender toda metodologia da MBE não dispõem de tempo para empregá-la. No entanto, os profissionais que receberam formação em MBE mostraram-se interessados em usar a bibliografia “pré-digerida” (periódicos como Evidence Based Medicine e ACP Journal, contendo apenas artigos metodologicamente já selecionados) que os levam imediatamente do conhecimento à prática clínica.

Uma das estratégias que parece ter um bom resultado sobre a mudança de abordagem da educação médica continuada e do

desempenho clínico do médico é o uso de diretrizes ("guidelines") institucionais (Guyatt et al., 2000).

A utilização de guidelines (aqui entendidos como recomendações para a atenção em saúde baseadas em evidências) deve ter como objetivo reduzir práticas inapropriadas, bloquear a introdução prematura de novos procedimentos ou tecnologias cujas vantagens terapêuticas ou acurácia não superem a invasibilidade e o desconforto causados ao paciente.

A disseminação da prática baseada em evidências está ainda longe do desejado. É um princípio bioético, o conceito da competência. Por este enfoque, o termo competência está associado ao significado de capacidade civil, ou responsabilidade legal pela tomada de determinada decisão; o antônimo, incompetência, significaria imperícia. Os preceitos da ética e da metodologia proposta para a validação do ato médico vão, portanto, ao encontro um do outro. A busca do melhor atendimento à saúde deve corrigir a prática incorreta ou inadequada, coibir os excessos que não resultem em benefício do paciente e incentivar a adoção de procedimentos reconhecidamente úteis e ainda não incorporados à prática (Sackett, 1996a e 1996b; Kerridge et al, 1998; Segre e Cohen, 1999).

A presença de evidências confiáveis não assegura, no entanto, que a melhor ação será tomada. A decisão médica se baseia em uma ampla gama de conhecimentos que incluem as evidências científicas, a experiência clínica do profissional, os valores e vieses pessoais, as considerações políticas e econômicas e os princípios filosóficos como, por exemplo, o da justiça. Nem sempre é claro de que forma um médico integra estes valores e

conhecimentos na tomada de uma decisão clínica mas, sem dúvida, a presença de informações solidamente construídas é um dos alicerces para a ação segura.

Na busca da melhor prática, demonstrar que novos procedimentos melhoram a sobrevida de pacientes nem sempre é tarefa fácil, especialmente quando a qualidade da atenção é boa e o acréscimo possível não é tão grande.

Os centros de tratamento intensivo são locais onde esta missão é especialmente árdua. Embora os ensaios controlados e randomizados sejam aqueles que ofereçam as melhores evidências para os estudos sobre terapêutica, na Medicina Intensiva é tão difícil que os critérios de inclusão dos pacientes possam ser tão rigorosos quanto se deseja por se tratarem, os doentes, de portadores de combinações diversas de afecções, o que não lhes confere a homogeneidade desejada para um ensaio metodologicamente adequado. Uma intervenção considerada benéfica para um determinado grupo de pacientes pode se mostrar ineficaz em ensaios randomizados que utilizem pacientes não totalmente comparáveis entre si. A escolha do desfecho avaliado também é importante. A mortalidade, provavelmente o resultado de intervenção mais escolhido para availação de procedimentos numa Unidade de Terapia Intensiva, é determinada em grande parte pela combinação entre a doença que levou à internação, aquelas anteriormente existentes e as intercorrências ocorridas durante a internação. Tal combinação dá a cada paciente características e reações bastante particulares às intervenções. Por esta razão, devem ser considerados

desfechos clinicamente importantes aqueles relativos à morbidade, ao tempo de permanência na unidade e à menor ocorrência de complicações.

As unidades de tratamento intensivo são os locais de tratamento mais caros em um hospital em virtude das múltiplas tecnologias e procedimentos empregados para estabilizar e dar suporte à vida.

Considerando o paralelismo entre a busca da qualidade na atenção médica e a prática da Medicina Baseada em Evidências, alguns autores têm proposto empregar a metodologia de avaliar se os procedimentos usados na prática diária têm sua eficácia comprovada por ensaios clínicos metodologicamente confiáveis e com que porcentagem isto ocorre. Ellis et al, em 1995, em um estudo realizado em hospital universitário de Oxford, encontrou em 109 pacientes estudados, 82% de condutas médicas baseadas em evidência.

A tese de doutorado de Oliveira em 2003 teve como objetivos:(a) estimar, para algumas intervenções clínicas, qual a freqüência com que seguem o preconizado, pelas melhores evidências disponíveis na literatura médica; b) estimar a que distância se encontra a unidade do esperado para considerá-la como um local onde a prática médica baseia-se em evidências científicas; c) comparar os resultados com os existentes na literatura.

Os procedimentos avaliados foram os mais prevalentes (segundo estatísticas internas) e para os quais a busca de publicações, conforme a metodologia descrita a seguir, encontrou evidências nas bases de dados consultadas para condutas terapêuticas e/ou profiláticas aplicáveis à terapia intensiva pediátrica até o final de dezembro de 2000. Dentre os procedimentos encontrados foram escolhidos cinco:

a) uso de albumina humana em pacientes gravemente enfermos;

b) uso de dopamina como proteção da função renal (<3 mcg/kg/min);

c) sedação e analgesia;

d) transfusões de concentrado de hemácias;

e) profilaxia de úlceras gastroduodenais de estresse.

A escolha procurou incluir exemplos de atitudes que indicassem super-utilização (maior uso do que o recomendado) ou sub-utilização (menor uso do que o recomendado).

As conclusões da tese de doutorado de Oliveira em 2003 foram:

Nas 253 internações consecutivas do ano de 2001, em um centro de cuidados intensivos pediátrico, totalizando 5523 oportunidades de análise de cinco práticas clínicas foram comparadas a recomendações construídas com base em evidências buscadas na literatura médica até o ano de 2000.

Para as práticas, dopamina como proteção da função renal, sedação e analgesia, transfusões de concentrado de hemácias e profilaxia de úlceras gastroduodenais de estresse a freqüência com que concordaram com as evidências disponíveis na literatura médica foram 87,9%, 88,6%, 95,2% e 89,7%, respectivamente. A prática de uso de albumina humana em pacientes gravemente enfermos foi considerada adequada de acordo com as recomendações construídas em 47,6% das oportunidades de análise.

De acordo com a meta de 90% de concordância com as práticas recomendadas para que se considerasse o local onde a prática médica baseia-se em evidências científicas a unidade aproximou-se bastante em três procedimentos, ultrapassou a meta em um e não atingiu o esperado em outro.

Os melhores resultados encontrados para estudos semelhantes nos vários campos da medicina quanto à concordância de práticas e evidências situam-se em torno de 80%.

A tese de doutorado de Oliveira foi uma auditoria da prática clínica do CTI-Pediátrico do I.Cr.

4.4.4 Farmacovigilância

A farmacovigilância é a avaliação sistemática das reações adversas aos medicamentos e permite, durante a etapa de comercialização e uso em larga escala, uma observação da real performance do medicamento e assim, detectar efeitos não previstos nas etapas prévias ao seu lançamento no mercado. Conhecendo melhor o perfil de efeitos adversos das drogas usadas na terapêutica, os profissionais de saúde, especialmente os médicos, podem utilizar melhor o arsenal terapêutico disponível no mercado.

Apesar dos cuidados intensivos os erros ocorrem. Em 1995 Donchin et al. demonstraram que ocorriam em torno de 1,7 erros/paciente/dia na UTI.

Em 2001 Bracco et al. mostraram que 16% dos pacientes admitidos numa UTI apresentaram erros humanos, alguns contribuiram para aumentar o tempo de permanência e a morbidade.

A abordagem segura de medicamentos é particularmente desafiadora pela natureza complexa das várias fases do processo: prescrição, transcrição, preparação, dispensação e a administração (Hussain e Kao, 2005).

O número de mortes por erros de medicação está aumentando. Mortes atribuídas a erros de medicação aumentaram ou passaram a ser

mais percebidas entre 1983 e 1993 e há sinais de que esta tendência continua (Phillips et al., 1998). O uso de medicação mudou drasticamente com aumento da leberação de novos medicamentos aprovados pelo FDA na última década. É impossível que os médicos, as enfermeiras e os farmacêuticos tenham um conhecimento profundo das várias drogas disponíveis e seus eventos adversos.

As complicações por drogas são o tipo mais comum de eventos adversos e são responsáveis por 19% do total de eventos adversos (Leape et al, 1991) e 4% de todos os pacientes internados apresentam algum tipo de erro medicamentoso (Ferner e Aronson, 2000).

Os pacientes na UTI têm alto risco de erros medicamentosos pois:

a) geralmente recebem muitos medicamentos: analgésicos, sedativos, drogas vasoativas, antibióticos, anti-histamínico H2,...;

b) A maioria dos medicamentos são administrados por via parenteral e necessita de cálculo para ser dado em bolo ou em infusão contínua;

c) Os pacientes estão sedados e eles não podem detectar e identifcar possíveis problemas.

Além disso, são comuns as interações droga-droga e ocorrem freqüentemente como resultado de disfunção renal, hepática ou circulatória nesta população de pacientes.

O trabalho que está sendo realizado no CTI-Pediátrico trata sobre a prevalência e a incidência de eventos adversos medicamentosos no período de 6 meses (outubro de 2005 a março de 2006). Em todas as alterações laboratoriais e as intercorrências clínicas devem entrar no diagnóstico

diferencial os eventos adversos medicamentosos. O estabelecimento do grau de causalidade é feito pelo algoritmo de Naranjo utilizado pela OPAS. Com 80% dos pacientes com doenças de base complexas e pela elevada prevalência e incidência de síndrome de disfunção de múltiplos órgãos no CTI-Pediátrico, os pacientes recebem inúmeros medicamentos que podem resultar em intercorrências clínicas graves.

Os problemas de reações adversas a medicamentos são tão antigos como a própria medicina. Há um grande interesse em conseguir fármacos seguros desde as mais remotas civilizações.

A segurança dos medicamentos afeta todos nós. Tanto os pacientes como farmacêuticos, os médicos e demais profissionais de saúde, as autoridades sanitárias e as indústrias farmacêuticas possuem interesse em assegurar que os medicamentos apresentem o máximo de eficácia com o mínimo de toxicidade (Collucci e Leite, 1999).

A farmacovigilância atualmente possui grande importância na solução de problemas clínicos, toxicológicos e epidemiológicos que não podem ser detectados antes da comercialização do medicamento. Por outro lado, a farmacovigilância deve levar em conta o uso do produto por grupos de pacientes não incluídas em ensaios clínicos, as novas indicações que aparecem na prática clínica e o período de utilização do fármaco, que é maior que o estudado durante a fase de pré-comercialização (Collucci e Leite, 1999).

Todo medicamento pode causar reações adversas, porém, nem sempre estes efeitos são detectados durante os ensaios clínicos, os quais são rigorosamente controlados e direcionados acima de tudo para a

avaliação da eficácia de um composto novo. Nestes estudos, os critérios de exclusão são numerosos e não são administrados fármacos a pacientes recém nascidos, com idade avançada ou àqueles que apresentam insuficiência renal, hepática ou cardíaca. Porém, estes pacientes de alto risco são os que frequentemente recebem os fármacos na prática clínica habitual (Collucci e Leite, 1999).

Os ensaios clínicos permitem avaliar os efeitos secundários mais comuns, porém não aqueles que se apresentam com uma freqüência menor (incidência inferior a um cada 250 pacientes tratados).

Em geral, os estudos clínicos realizados antes da comercialização de um novo fármaco (fases I, II e III) oferecem uma idéia bastante clara da eficácia do novo produto em indicações precisas; os estudos posteriores à comercialização (fase IV), tendem a concentrar seus objetivos aos efeitos indesejáveis dos medicamentos.

Deste modo, algumas reações mais graves e mais raras, só aparecem quando o medicamento é administrado a um grande número de pacientes, por um longo período. A detecção precoce e a avaliação destes efeitos adversos aos medicamentos são de fundamental importância.

Os principais objetivos da farmacovigilância são: a) identificar os efeitos indesejáveis não descritos previamente; b) quantificar o risco destes efeitos associados ao uso de determinados fármacos; c) informar os profissionais e tomar eventuais medidas administrativas.

As estatísticas norte-americanas têm demonstrado que a incidência de reações adversas a medicamentos (RAM) pode chegar até 20% dos

pacientes internados, sendo até maior para aqueles em tratamento com múltiplas drogas, que é o caso dos pacientes do CTI-Pediátrico do I.Cr.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define como:

Reação adversa a medicamentos como a resposta a um produto farmacêutico que é nociva e não intencional e que ocorre em doses normalmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para a modificação de uma função fisiológica.

Evento adverso ou suspeita de reação adversa como qualquer episódio clínico, não intencional que pode se apresentar durante o tratamento com um produto farmacêutico, mas que não tenha necessariamente uma relação causal com o referido tratamento.

Os eventos adversos incluem:

a) Sinais e sintomas clinicamente significantes;

b) Anormalidades laboratoriais;

c) Alterações em resultados de exames físicos;

d) Hipersensibilidade;

e) Dependência;

f) Interações medicamentosas;

g) Sinais e sintomas de superdosagem.

- Efeito colateral é utilizado erroneamente como sinônimo de reação adversa. Originalmente usado para descrever um efeito indesejado, porém inevitável decorrente da exposição a um medicamento.

- Evento adverso grave: é qualquer evento adverso que ocorra em qualquer dose que: a) resulte em morte; b) coloque em risco a vida do

paciente; c) resulte em hospitalização ou prolongamento da hospitalização; (d) resulte em incapacidade permanente ou significativa; e) resulte em anomalias congênitas ou malformação ao nascimento.

- Evento adverso não grave: é um evento que não atende aos critérios para evento adverso grave.

Depois da tragédia causada pela talidomida em 1961, foram feitos os primeiros esforços internacionais sistemáticos para abordar questões de segurança de medicamentos. Naquela época, nasceram milhares de crianças com má-formação congênita como resultado da exposição, ainda no útero, a um medicamento inseguro indicado para uso em mulheres grávidas. A décima sexta Assembléia Mundial da Saúde (1963) adotou uma resolução (WHA 16.36) que afirmou a necessidade de ações imediatas em relação à disseminação rápida de informações sobre reações adversas a medicamentos e que conduziu, posteriormente, à criação do Projeto de Pesquisa Piloto para a Monitorização Internacional de Medicamentos da OMS em 1968. Seu propósito era desenvolver um sistema aplicável na esfera internacional, para identificar previamente efeitos adversos a medicamentos desconhecidos ou pouco estudados.

A Organização Mundial da Saúde mantém um Centro Internacional de Monitorização de Medicamentos que está localizado em Uppsala na Suécia. A função principal do “The Uppsala Monitoring Centre (UMC)” é administrar a base de dados internacional de notificações de RAM recebidas dos centros nacionais (Olsson, 1998). Em 2002, essa base de dados registrou quase três milhões de notificações de casos. A maioria dos centros nacionais que

contribuem tem fácil acesso eletrônico à base de dados. O UMC estabeleceu notificações padronizadas para todos os centros nacionais e facilitou a comunicação entre os países para promover a identificação rápida de sinais.

O trabalho de farmacovigilância no CTI-Pediátrico tem como objetivo monitorizar o uso de medicamentos para seu uso mais racional.

4.4.5 Hemovigilância

Anemia, definida como concentração de hemoglobina abaixo da faixa normal para a idade, ocorre em 36,7% das crianças gravemente doentes em UTI Pediátrica multidisciplinar (Chaibou et al., 1998). A conseqüência mais importante relacionada com a anemia é a redução da oferta de oxigênio. Existe muita controvérsia com relação a qual é o nível de hemoglobina baixo o suficiente para comprometer a oferta e o consumo de oxigênio. Em 1998, Weiskopf et al. mostraram que a oferta de oxigênio crítica que ocorre com valores menores que 10 mL de oxigênio por kg por minuto, o nível de concentração de hemoglobina era de 5,0g/dL. O nível crítico da concentração de hemoglobina pode ser maior em crianças gravemente doentes por vários motivos: a) as necessidade metabólicas em crianças saudáveis são maiores do que em adultos; b) o estresse experimentado por pacientes gravemente doentes e suas doenças frequentemente aumentam o consumo de oxigênio (VO_2); c) o limiar crítico muda para a direita num paciente gravemente doente. Isto pode explicar o porquê da dependência da oferta de oxigênio patológica é relatada por muitos autores em alguns pacientes gravemente doentes, tais como os casos de sepse grave e choque séptico (Ronco et al, 1993).

Existem processos adaptativos para anemia aguda: a) aumento da extração do oxigênio disponível; b) aumento da freqüência cardíaca, do volume sistólico e do débito cardíaco; c) redistribuição do fluxo sangüíneo de órgãos não-vitais para coração e cérebro às custas do leito vascular esplâncnico; d) um desvio para a direita da curva de dissociação da hemoglobina, isto é, há uma redução da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio; e) aumento da produção da eritropoetina e estímulo para que a medula óssea produza e libere mais eritrócitos (Desmet e Lacroix, 2004).

As transfusões sangüíneas são realizadas com o objetivo de aumentar a oferta e melhorar o consumo de oxigênio (Casutt et al., 1999). A anemia é extremamente comum em pacientes gravemente doentes (Ward e Levy, 2004). Possivelmente, várias anemias diagnosticadas por exames laboratoriais são um reflexo da hidratação dos pacientes, visto que a fluidoterapia é tão comum nas UTIs (Jones et al., 1990; Cordts et al., 1992). Muito frequentemente a única razão para dar sangue a um paciente é que eles têm um valor de hemoglobina baixo. O motivo para transfundi-los é melhorar a oferta de oxigênio. Contudo, existe muita evidência contrária a essa conduta (Ward e Levy, 2004). Existem inúmeros estudos que mostram que transfusões de concentrados de hemácias em pacientes gravemente doentes ou sépticos não melhoram a oferta de oxigênio (Shah et al., 1982; Babineau et al., 1992; Lorente et al., 1993; Marik et al., 1993).

Uma lição importante com relação à prática da tranfusão é que sangue alogênico pode ser lesivo aos pacientes. A associação causal encontrada entre o número de transfusões e o desfecho pior revelou os

seus possíveis efeitos maléficos. As reações transfusionais ocorrem em 2% das unidades administradas durante ou até 24 horas depois das mesmas (Baker et al., 1969).

As reações adversas mais comuns são: febre não-hemolítica, alergia, anafilaxia, reação hemolítica aguda, reação hemolítica tardia, sobrecarga de volume, insuficiência cardíaca congestiva, alo-imunização, enxerto versus hospedeiro, TRALI (lesão pulmonar relacionada a transfusão), sobrecarga de ferro, infecções (Kuriyan e Carson, 2004). Dos agentes infecciosos temos: a) contaminação bacteriana; (b) Parasitas: babesia, Plasmodium sp e Trypanosoma cruzi; c) virus: hepatite C, hepatite B, HIV 1 e 2, HTLV I e II, citomegalovírus, parvovírus. Existem erros tranfusionais que embora raros são muito graves. A imunossupressão ocasionadas pelas transfusões pode explicar o porquê das transfusões de hemácias sem redução de leucócitos estar associada com infecções nosocomiais (Desmet e Lacroix, 2004). A transfusão de hemácias tem atividade pró-inflamatória, que pode ser deletéria para pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica ou em sepse, dois problemas freqüentes nas UTIs Pediátricas (taxa de incidência de 82% e 23%, respectivamente, Proulx et al., 1996).

A presença de variações significativas nos índices de transfusão de glóbulos vermelhos em unidades de terapia intensiva indica que o melhor momento para a indicação destas transfusões ainda não foi identificado. A indicação de transfusão de glóbulos vermelhos baseada apenas na concentração de hemoglobina e na taxa de hematócrito deve ser revista. Poderíamos adicionar outros dados (como a saturação venosa de oxigênio e

a dosagem de lactato sérico) para que a indicação da transfusão se torne mais precisa. A adoção de critérios mais rigorosos na indicação de transfusões pode diminuir significativamente o seu número, seus efeitos adversos e a exposição a diversos doadores.

Uma dissertação de mestrado está sendo proposta por Mendes "Prática em transfusão de glóbulos vermelhos e índice de oxigenação em dois Centros de Terapia Intensiva Pediátricos". Terá como objetivos: a) descrever a população de crianças internadas no CTI-Pediátrico e que receberam transfusão de glóbulos vermelhos, em relação aos aspectos clínicos, hematológicos e terapêuticos; b) descrever a distribuição por faixa etária das crianças transfundidas; c) descrever a concentração de hemoglobina e a taxa de hematócrito pré-transfusão; d) analisar o uso de outros índices indicadores do transporte de oxigênio pré-transfusão (saturação venosa de oxigênio e dosagem de lactato sérico arterial).

4.5 Considerações Finais

A preocupação com a qualidade na assistência prestada em UTI Pediátrica deve estar sempre presente nos profissionais da saúde e particularmente no coordenador. Como utilizar os recursos da melhor forma possível. Os pacientes do CTI-Pediátrico do Instituto da Criança são complexos, com doençaqs de base e com disfunção de vários órgãos.

No banco de dados do Epi-Info, foi levantado por Kalil no período de março de 2002 a maio de 2005, as seguintes características de 1713 pacientes internados no CTI-Pediátrico do Instituto da Criança:

- - mediana de idade de 3,6 anos,

- uma doença de base (paciente crônico) em 78% dos casos, sendo as mais frequentes: doenças oncológicas e hepáticas.

- uma disfunção orgânica à admissão em 68,8% dos casos, SDOM em 23,7% das vezes

- choque séptico em 23,3% das admissões,

- submetidos a ventilação mecânica em 57,2% das vezes,

- inserido um cateter venoso central em 51,8% dos pacientes

- o motivo de internação mais comum foi insuficiência respiratória aguda

- os pacientes foram submetidos a terapia de substituição renal: hemodiálise 3,3% e diálise peritoneal em 4,4%.

Este perfil de paciente resulta numa mortalidade elevada.

Nos 10 anos que trabalhamos no CTI-pediátrico, temos:

Ano	Sobrevivente	Morte	Total
1996	449	123	572
1997	468	118	586
1998	482	110	592
1999	419	90	509
2000	365	75	440
2001	397	91	488
2002	386	93	479
2003	358	85	443
2004	399	65	464
2005	382	79	461
Total	4105	929	5034

O Chi-quadrado para tendências revelou um valor de p de 0,0174, isto é, houve significância estatística com relação a redução da mortalidade nos

10 anos. Entretanto, a redução, estatisticamente significante, ocorreu nos cinco primeiros anos.

Existem inúmeros trabalhos salientando a importância de melhorar a qualidade e a segurança na UTI. Milhares de pacientes gravemente doentes em UTIs sofrem doenças preveníveis, complicações graves que podem resultar em morte pela falta de um sistema apropriado e competência dos profissionais da área de saúde.

Seguindo o modelo de Donabedian avaliamos:

a) A estrutura das UTIs do município de São Paulo;

b) Processos: aspectos éticos, a doença mais prevalente e a principal responsável por mortalidade que é o choque séptico e a intervenção terapêutica mais utilizada que é a ventilação mecânica;

c) Resultados: estudamos infecção hospitalar e autópsias.

Os dilemas éticos surgem, pois em torno de 0,5% da população morre por ano. Apenas 10% têm uma morte súbita e a maioria morre aos poucos, com muito sofrimento. Não podemos nem devemos transformar a UTI num local de distanásia com um gasto desnecessário de recursos escassos numa Medicina fútil por uma obstinação terapêutica.

A importância dos médicos aprenderem as limitações da Medicina, como dar cuidados paliativos exclusivos, encarar a morte como um complemento da vida, saber reconhecer o paciente terminarl e oferecer um final de vida digno em ortotanásia é crucial.

Os dois trabalhos de Torreão, a elaboração do protocolo do paciente terminal por Reingenheim, os seminários sobre o paciente terminal com a

apresentação de filmes para a reflexão da finitude da própria vida, denotam a importância dada a um “norte ético” no trabalho.

Conhecer a estrutura das UTIs do Município de São Paulo foi uma contribuição de Souza para o sistema de saúde. A distribuição geográfica das unidades não é adequada para suprir as necessidades da população. As unidades de tamanho pequeno prejudicam sua eficiência clínica e viabilidade econômica. O fato da maioria das UTIs serem mistas (pediátricas e neonatais) revela a importância de uma boa formação do intensivista pediátrico em neonatologia.

A elevada morbidade e mortalidade do choque séptico motivaram os estudos sobre o uso racional de medicamentos (Katz), o sempre controvertido uso do corticóide (Pizarro), o tratamento precoce e generoso de fluidoterapia na enfermaria ou no Pronto Socorro (Oliveira) e a importância do diagnóstico precoce etiológico (bacteriano ou viral) de uma sepse (Arcader).

Um dos trabalhos em andamento, a terapia dirigida por metas e a monitorização da saturação venosa (Oliveira), já está em fase de publicação e revelou uma redução na mortalidade.

O suporte ventilatório é a medida terapêutica mais utilizada na UTI. A qualidade na assistência implica em reduzir sua toxicidade usando a ventilação não invasiva (Silva), cuidados com a entubação traqueal pelas lesões nas vias aéreas (Cordeiro) e a busca de alternativas de uma forma crítica diferenciando novidades de inovação com o estudo da ventilação líquida (Góes).

O futuro mestrado de Krepel sobre a redução do tempo de ventilação mecânica com uma técnica de desmame de respiração espontânea com pressão de suporte poderá reduzir as complicações.

A Medicina Baseada em Evidências é uma necessidade para uma avaliação crítica da explosão de informações. Com mais de dois milhões de artigos anuais na área biomédica, fica impossível transformar informações em conhecimento sem uma metodologia adequada. Antes de escrever uma dissertação de mestrado ou uma tese de doutorado, uma revisão sistemática da literatura permite verificar o conhecimento atualizado do tema.

O FDA norte-americano só libera uma droga para uso clínico quando existem pelo menos dois ensaios clínicos randomizados com impacto na saúde, isto é, o desfecho deve ser morbidade e mortalidade.

Muitas teses têm significância estatística, mas não têm relevância clínica. Os desfechos estudados são intermediários ou fisiológicos. O doutorado de Oliveria avaliou como é realizada a prática clínica em algumas situações baseado no conhecimento existente, através da Medicina Baseada em Evidências.

Os resultados estudados no CTI-Pediátrico foram infecção hospitalar e autópsias. Antes de implementar medidas para reduzir a infecção hospitalar, é importante conhecer quais são os principais fatores de risco. O instrumento mais eficiente é um estudo coorte, que foi o trabalho de Gilio.

A avaliação da discordância entre o diagnóstico clínico e o da autópsia (Cardoso), é de suma importância para melhorar a prática clínica. Após sua dissertação de mestrado, aumentou o grau de suspeita clínica de

infecções fúngicas, pancreatite, embolia pulmonar, bem como as limitações da função miocárdica de pacientes oncológicos entre os médicos do CTI-Pediátrico do I.Cr.

A monitorização contínua da estrutura, processo e resultados do CTI-Pediátrico é crucial para oferecer qualidade na assistência prestada. As dissertações de mestrado e teses de doutorado são uma forma de conseguir uma monitorização eficiente.

5

REFERÊNCIAS

Alberta Health. *Evidence-based decision making*. Disponível em <http://www.health.gov.ab.ca/role_rha.htm.>. July 1995

Angus DC, Pereira CAP, Silva E. Epidemiology of severe sepsis around the world. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2006; 6:7-16.

Annane D, Bellisant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2004; 329:480-9.

Annane D, Sébille V, Troché G. Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticoropin. *JAMA*. 2000; 283(8):1039-45.

Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R, Celard M, Vandenesch F, Rousson R, Lehot JJ. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med*. 2000; 28 (9):3171-6.

Arkader R. *Avaliação da procalcitonina como marcador de sepse e de choque séptico em pacientes pediátricos* [dissertação]. São Paulo - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2003.

Austin SM, Balas EA. Advanced information support: abstracting evidence from clinical practice research. *Med Group Manage J*. 1994; 41(4):24, 26, 28.

Babineau TJ, Dzik WH, Borlase BC, Baxter JK, Bistrian BR, Benotti PN. Reevaluation of current transfusion practices in patients in surgical intensive care units. *Am J Surg*. 1992; 164(1):22-5.

Baker RJ, Moinichen SL, Nyhus LM. Transfusion reaction: a reappraisal of surgical incidence and significance. *Proc Inst Med Chic*. 1969; 27(8):214-5.

Balas EA, Mitchell JA, Bopp K, Brown GD, Ewigman BT. The Columbia Registry of controlled clinical computer trials. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care.* 1992;220-4.

Banta HD, Luce BR. Health Care Technology and its assessment - An international perspective. Oxford: Oxford Medical Press, 1993.

Barros JAC. *A multiplicação de especialidades no mercado farmacêutico: instrumento a serviço da saúde?* Saúde em Debate, Londrina, PR, 51:59-63, 1996.

Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, Laffel G, Sweitzer BJ, Shea BF, Hallisey R, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implication for prevention. *JAMA*; 1995; 274: 29-34.

Battle RM, Pathak D, Humble CG, Key CR, Vanatta PR, Hill RB, Anderson RE. Factors influencing discrepancies between premortem and postmortem diagnoses. *JAMA*. 1987; 258(3): 339-44.

Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomized trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trial Group. *Lancet*. 2000; 356(9248):2139-43.

Berger LR. Requesting the autopsy: a pediatric perspective. Psychosocial and professional aspects of the autopsy in caring for the dying child and his family. *Clin Pediatr (Phila)*. 1978; 17(5):445-52.

Better OS, Rubinstein I. Management of shock and acute renal failure in casualities suffering from the crush syndrome. *Ren Fail*. 1997; 19(5):647-53.

Blosser SA, Zimmerman HE, Stauffer JL. Do autopsies of critically ill patients reveal important findings that were clinically undetected? *Crit Care Med*. 1998; 26(8):1332-6.

Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*. 1992; 101(6):1481-3.

Booy R, Habibi P, Nadel S, de Munter C, Britto J, Morrison A, Levin M; Meningococcal Research Group. Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child*. 2001; 85(5):386-90.

Bracco D, Favre JB, Bissonnette B, Wasserfallen JB, Revelly JP, Ravussin P, Chiolero R. Human errors in a multidisciplinary intensive care unit: a 1 year prospective study. *Intensive Care Med*. 2001 Jan;27(1):137-45.

Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, Newhouse JP, Weiler PC, Hiatt HH. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. *N Engl J Med*. 1991; 324(6):370-6.

Brown RB, Hosmer D, Chen HC, Teres D, Sands M, Bradley S, Opitz E, Szwedzinski D, Opalenik D. A comparison of infections in different ICUs within the same hospital. *Crit Care Med*. 1985; 13(6):472-6.

Cameron HM, McGoogan E. A prospective study of 1152 hospital autopsies: I. Inaccuracies in death certification. *J Pathol*. 1981;133(4):273-83.

Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA*. 1991; 266(9):1242-5.

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*. 2002a; 30(6):1365-78.

Carcillo JA, Fields AI; Comite de Forca-Tarefa. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *J Pediatr*. 2002b; 78(6):449-66.

Cardoso MP. *Concordância entre diagnóstico clínico e achados de autópsia em unidade de terapia intensiva pediátrica* [dissertação]. São Paulo - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2000.

Casado-Flores J, Blanco-Quiros A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, Nieto M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: A comparison with C-Reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med*. 2003; 4(2):190-5.

Casutt M, Aeifert B, Pasch T, Schmid ER, Turina MI, Spahn DR. Factors influencing the individual effects of blood transfusion on oxygen delivery and oxygen consumption. *Crit Care Med*. 1999; 27(10):2194-200.

Chaibou M, Tucci M, Dugas MA, Farrell CA, Proulx F, Lacroix J. Clinically significant upper gastrointestinal bleed in a pediatric intensive care unit: a prospective study. *Pediatrics*. 1998; 102(4 Pt 1):933-8.

Clermont G, Acker CG, Angus DC, Sirio CA, Pinsky MR, Johnson JP. Renal failure in the ICU: comparison of the impact of acute renal failure and end-stage renal disease on ICU outcomes. *Kidney Int*. 2002; 62(3):986-96.

Cohen MR. Why error reporting systems should be voluntary. *BMJ*. 2000; 320(7237):728-9.

Collucci A, Leite FS. *Projeto de treinamento de farmacovigilância na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da na Universidade de São Paulo*, 1999.

Cordeiro AM, Shin SH, Fernandes Ide C, Bousso A, Troster EJ. Incidência e características endoscópicas de lesões das vias aéreas associadas à intubação traqueal em crianças. *Rev Assoc Med Bras*. 2004a; 50(1):87-92.

Cordeiro AM, Souza DC, Quinzani RH, Troster EJ. Comparison between an upper airway obstruction score and airway endoscopy to detect airway injury associated with endotracheal intubation in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2003; 79(6):543-9.

Cordeiro AMG, Fernandes JC, Troster EJ. Possible risk factors associated with moderate or severe airway injuries in children who underwent endotracheal intubation. *Pediatr Crit Care Med*. 2004b; 5(4):364-8.

Cordeiro AMG. *Lesões de via aérea associadas à intubação traqueal em crianças: incidência, características endoscópicas e fatores de risco* [dissertação]. São Paulo - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2003.

Cordts PR, LaMorte WW, Fisher JB, DelGuercio C, Niehoff J, Pivacek LE, Dennis RC, Siebens H, Georgio A, Valeri CR, et al. Poor predictive value of hematocrit and hemodynamic parameters for erythrocyte deficits after extensive elective vascular operations. *Surg Gynecol Obstet*. 1992; 175(3):243-8.

Costello I, Wong ICK, Nunn AJ. A literature review to identify interventions to improve the use of medicines in children. *Child Care Health Dev*. 2004; 30(6):647-65.

Council of Scientific Affairs. Autopsy. A comprehensive review of current issues. *JAMA*. 1987; 258(3):364-9.

Day SE, Gedeit RG. Liquid ventilation. *Clin Perinatol*. 1998; 25(3):711-22.

de Larminat V, Montravers P, Dureuil B, Desmonts JM. Alterations in swallowing reflex after extubation in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 1995; 23(3):486-90.

Deakers TW, Reynolds G, Stretton M, Newth CJ. Cuffed endotracheal tubes in pediatric intensive care. *J Pediatr*. 1994; 125(1):57-62.

Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent 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.

Deming MV, Oech SR. Steroid and antihistaminic therapy for post intubation subglottic edema in infants and children. *Anesthesiology*. 1961; 22:933-6.

Desmet L, Lacroix J. Transfusion in pediatrics. *Crit Care Clin*. 2004; 20(2):299-311.

Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW. Airway injury during anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology*. 1999; 91(6):1703-11.

Donabedian A. The epidemiology of quality. *Inquiry*. 1985; 22(3):282-92.

Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *JAMA*. 1988; 260(12):1743-8.

Donabedian A. The quality of medical care. *Science*. 1978; 200(4344):856-64.

Donchin Y, Gopher D, Olin M, Badihi Y, Biesky M, Sprung CL, Pizov R, Cotev S. A look into the nature and causes of human errors in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 1995; 23(2):294-300.

Donowitz LG. High risk of nosocomial infection in the pediatric critical care patient. Crit Care Med. 1986; 14(1):26-8.

Downes JJ, Raphaely RC. Pediatric intensive care. *Anesthesiology*. 1975; 43(2):238-50.

Easley RB, Segelon JE, Haun SE, Tobias JD. Prospective study of airway management of children requiring endotracheal intubation before admission to a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000; 28(6):2058-63.

Ellis J, Mulligan I, Rowe J, Sackett DL. Inpatient general medicine is evidence based. A Team, Nuffield Department of Clinical Medicine. Lancet. 1995; 346(8972):407-10.

Ely JW, Osheroff JA, Ebell MH, Bergus GR, Levy BT, Chambliss ML, Evans ER.. Analysis of questions asked by family doctors regarding patient care. *BMJ*. 1999; 319(7206):358-61.

Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Dieguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med*. 2001; 27(1):211-5.

Escrivão Jr. A. Análise de situação de saúde: estudo em área restrita da região metropolitana de São Paulo [tese]. São Paulo - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1998.

Farias JA, Alia I, Esteban A, Golubicki AN, Olazarri FA. Weaning from mechanical ventilation in pediatric intensive care patients. *Intensive Care Med*. 1998; 24(10):1070-5.

Farias JA, Alia I, Retta A, Olazarri F, Fernandez A, Esteban A, Palacios K, Di Nunzio L, Fernandez G, Bordon A, Berrondo C, Sheehan G. An evaluation of extubation failure predictors in mechanically ventilated infants and children. *Intensive Care Med*. 2002; 28(6):752-7

Farias JA, Retta A, Alia I, Olazarri F, Esteban A, Golubicki A, Allende D, Maliarchuk O, Peltzer C, Ratto ME, Zalazar R, Garea M, Moreno EG A comparison of two methods to perform a breathing trial before extubation in pediatric intensive care patients. *Intensive Care Med*. 2001; 27(10):1649-54.

Fernandez-Segoviano P, Lazaro A, Esteban A, Rubio JM, Iruretagoyena JR. Autopsy as quality assurance in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 1988; 16(7):683-5.

Friedman LM, Furberg CD, Demets DL. Fundaments of clinical trials. 3rd ed, 1996, p 1-15.

Ferner RE, Aronson JK. Medication errors, worse than a crime. Lancet. 2000; 355(9208):947-8.

Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999; 340(6):448-54.

Góes PF. Evolução da técnica de ventilação líquida e o estado atual do conhecimento: do modelo experimental a aplicabilidade clínica [dissertação]. São Paulo - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2000.

Goldman L, Sayson R, Robbins S, Cohn LH, Bettmann M, Weisberg M. The value of the autopsy in three medical eras. *N Engl J Med*. 1983; 308(17):1000-5.

Goldstein B, Metlay L, Cox C, Rubenstein JS. Association of pre mortem diagnosis and autopsy findings in pediatric intensive care unit versus emergency department versus ward patients. *Crit Care Med*. 1996; 24(4):683-6.

Silva DC, Foronda FA, Troster EJ. Noninvasive ventilation in pediatrics. *J Pediatr (Rio J)*. 2003; 79(Suppl 2):S161-8.

Gupta M. A critical appraisal of evidence-based medicine: some ethical considerations. *J Eval Clin Pract*. 2003; 9(2):111-21.

Gut AL, Ferreira ALA, Montenegro MR. Autopsy: quality assurance in the ICU. *Intensive Care Med*. 1999; 25(4):360-3.

Guyatt GH, Meade MO, Jaeschke RZ, Cook DJ, Haynes RB. Practitioners of evidence based care. Not all clinicians need to appraise evidence from scratch but all need some skills. *BMJ*. 2000; 320(7240):954-5..

Guyer B, Freedman MA, Strobino DM, Sondik EJ. Annual summary of vital statistics: trends in the health of Americans during the 20th century. *Pediatrics*. 2000; 106(6):1307-17.

Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, Hooton TM. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol*. 1985; 121(2):182-205.

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.

Hanbook of resolutions and decisions of the World Health Assembly and Executive Board. Geneva: World Health Organization, 1973. WHA 16.36. Clinical and Pharmacological Evaluation of Drugs. vol 11948-1972

Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J; Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(3):396-402..

Harel Y, Vardi A, Quigley R, Brink LW, Manning SC, Carmody TJ, Levin DL. Extubation failure due to post-extubation stridor is better correlated with neurologic impairment then with upper airway lesions in critically ill pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1997; 39(2):147-58.

Hatherill M, Tibby SM, Hilliard T, Turner C, Murdoch IA. Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child*. 1999; 80(1):51-5.

Hewitt M, e Simone JV. Ensuring quality cancer care. Editors National Cancer Policy Board, Institute of Medicine and National Research Council; 1999, p. 79. Disponível em <http://www.nap.edu/books/0309064805/html>.

Hill P. Off licence and off label prescribing in children: litigation fears for physicians. *Arch Dis Children*. 2005; 90:i17-18.

Hirschl RB, Tooley R, Parent A, Johnson K, Bartlett RH. Evaluation of gas exchange, pulmonary compliance and lung injury during total and partial liquid ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1996; 24(6):1001-8.

Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003; 348(2):138-50.

Hussain E, Kao E. Medication safety and transfusion errors in the ICU and beyond. *Crit Care Clin*. 2005; 21(1):91-110.

Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reaction in paediatric in/out patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52(1):77-83.

Jones JG, Holland BM, Hudson IR, Wardrop CA. Total circulating red cells versus haematocrit as the primary descriptor of oxygen transport by the blood. *Br J Haematol*. 1990; 76(2):288-94.

Katz DV. Valor terapêutico da Dopamina na proteção da função renal na sepse grave, choque séptico e pós-operatório de cirurgia cardíaca [Dissertação]. FMUSP 2000.

Kellum JA, M Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2001; 29(8):1526-31.

Kellum JA. The use of diuretics and dopamine in acute renal failure: a systematic review of the evidence. *Crit Care*. 1997; 1(2):53-59.

Kemper KJ, Benson MS, Bishop MJ. Predictors of postextubation stridor in pediatric trauma patients. Crit Care Med. 1991; 19(3):352-5.

Kerridge I, Lowe M, Henry D. Ethics and evidence based medicine. *BMJ*. 1998; 316(7138):1151-3.

Kim YC, Lee SH, Noh GJ, Cho SY, Yeom JH, Shin WJ, Lee DH, Ryu JS, Park YS, Cha KJ, Lee SC. Thermosoftening treatment of the nasotracheal tube before intubation can reduce epistaxis and nasal damamge. *Anesth Analg*. 2000; 91(3):698-701.

Klenzak J, Himmelfarb J. Sepsis and the Kidney. *Crit Care Clin*. 2005; 21(2):211-22..

Knudsen NW, Fulkerson WJ. Lung injury from mechanical ventilation. In MacIntyre NR, Branson RD. *Mechanical ventilation*. Saunders: Philadelphia, 2000.

Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. Creating safety in health care organizations. In Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS (ed.). To err is human: building a safer health system. Washigton, DC: National Academy Press; 1999.

Kuriyan M, Carson JL. Blood transfusion risks in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2004; 20(2):237-53.

Kylanpaa-Back ML, Takala A, Kemppainen E, et al. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2001; 88:222-7.

Landefeld CS, Chren MM, Myers A, Geller R, Robbins S, Goldman L. Diagnostic yield of the autopsy in a university hospital and a community hospital. *N Engl J Med*. 1988; 318(19):1249-54.

Leach CL, Fuhrman BP, Morin FC 3rd, Rath MG. Perfluorcarbon-associated gas exchange (partial liquid ventilation) in respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med*. 1993; 21(9):1270-8.

Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, Hebert L, Newhouse JP, Weiler PC, Hiatt H. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med*. 1991; 324(6):377-84.

Leape LL, Lawthers AG, Brennan TA, Johnson WG. Preventing medical injury. *QRB Qual Rev Bull*. 1993; 19(5):144-9.

Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, Chien LY, Sale J. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997. *Pediatrics*. 2000; 106(5):1070-9.

Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection and societ. *Crit Care*. 2004; 8(4):222-6.

Lipsky MS. Autopsy: Autopsy: role of the family physician. *Am Fam Physician*. 1993; 47(7):1605-10.

Lorente JA, Landin L, De Pablo R, Renes E, Rodriguez-Diaz R, Liste D. Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med*. 1993; 21(9):1312-8.

Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A.Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med*. 2003; 31(6):1737-41.

Mancuso R.F. Stridor in neonates. *Pediatr Clin North Am*. 1996; 43(6):1339-56.

Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. JAMA; 1993; 269(23):3024-9.

Marik PE. Low-dose dopamine: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2002; 28(7):877-83.

Marshall JC. SIRS and MODS: what is their relevance to the science and practice of intensive care? *Shock*. 2000; 14(6):586-9.

McCormick MC, Kass B, Elixhauser A, Thompson J, Simpson L. Annual report on access to and utilization of health care for children and youth in the United States - 1999. *Pediatrics*. 2000; 105(1 Pt 3):219-30.

McMillan DD, Rademaker AW, Buchan KA, Reid A, Machin G, Sauve RS. Benefits of orotracheal and naso tracheal intubation in neonates requiring ventilatory assistance. *Pediatrics*. 1986; 77(1):39-44.

Meisner M, Brunkhorst FM, Reith HB, Schmidt J, Lestin HG, Reinhart K. Clinical experiences with a new semi-quantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med*. 2000; 38(10):989-95.

Menon K, Clarson C. Adrenal function in pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care Med*. 2002; 3(2):112-6.

Minahim MA. Prefácio de Villas-Bôas ME. *Da eutanásia ao prolongamento artificial*. Editora Forense: Rio de Janeiro, 2005.

Morris JN. Uses of epidemiology. Edinburgh: Livinsgtone, 1957.

Muller B, Becker KL. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly*. 2001; 131(41-42):595-602.

Najera E. Usos y perspectivas de la epidemiologia en la investigacion. In OPS, usos y perspectivas de la epidemiologia. Washington: Pub PNSP 84-87, 1984.

Novaes HM. Prefácio. In Mello JB, Camargo MO. Qualidade na saúde. São Paulo: Best Seller, 1998.

Novaes HMD. Epidemiologia e avaliação em serviços de atenção médica: novas tendências na pesquisa. *Cad Saúde Públi. Rio de Janeiro*. 1996; 12(supl.2):7-12.

Nutman J, Brooks LJ, Deakins KM, Baldesare KK, Witte MK, Reed MD. Racemic versus l-epinephrine aerosol in the treatment of postextubation laryngeal edema: results from a prospective, randomized, double-blind study. *Crit Care Med*. 1996; 24(9):1568-79.

Office of Technology Assessment of the Congress of the United States. Assessing the efficacy and safety of medical technologies. Washington 1978 (online). Disponível em <http://www.wws.princeton.edu/~ota/ns20/year_f.html>. 1978.

Office of Technology Assessment of the Congress of the United States. The impact of randomized clinical trials on health policy and medical practice. Washington. Government Printing Office, 1983. Disponível em <http://www.wws.princeton.edu/~ota/ns20/year_f.html>.

Oliveira CAC. Prática de medicina baseada em evidências em um centro de tratamento intensivo pediátrico [tese]. São Paulo - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2003.

Oliveira - Barriers to Implementation of ACCM-PALS Guidelines for Hemodynamic Support of Children in Septic Shock - Time and Fluid Sensitive Resuscitation in a Developing World PICU. *In press: Pediatr Crit Care Med*. 2006.

Olsson S. The role of the WHO programme on International Drug Monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. *Drug Saf*. 1998; 19(1):1-10.

Phillips DP, Christenfeld N, Glynn LM. Increase in US medication error deaths between 1983 and 1993. *Lancet*. 1998; 351(9103):643-4.

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.

Quintel M, Hirschl RB, Roth H, Loose R, van Ackern. Computer tomographic assessment of perfluorocarbon and gas distribution during partial liquid ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158(1):249-55.

Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA*. 1995; 273(2):117-23.

Raymond J, Aujard Y. and the European Study Group. Nosocomial Infections in pediatric patients: a European multicenter prospective study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000; 21(4):260-3.

Reason JT. Human error. New York: Cambridge University Press;1990.

Reis AG, Nadkarni V, Perondi MB, Grisi S, Berg RA. A prospective investigation into the epidemiology of in-hospital pediatric cardiopulmonary resuscitation using the International Utstein Reporting Style. *Pediatrics*. 2002; 109(2):200-9.

Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics*. 1999; 103(4):e39..

Ridley S. Critical care - Modality, metamorphosis and measurement. In Ridley S. *Outcomes in critical care*. Buttreworth Heinemann: Oxford, 2002.

Ring JC, Stidham GL. Novel therapies for acute respiratory failure. *Pediatr Clin North Am.* 1994; 41(6):1325-63.

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345(19):1368-77.

Robinson R. Economic evaluation and health care. What does it mean?. *BMJ*. 1993; 307(6905):670-3.

Ronco JJ, Fenwick JC, Wiggs BR, Phang PT, Russell JA, Tweeddale MG. Oxygen consumption is independent of increases in oxygen delivery by dobutamine in septic patients who have normal or increased plasma lactate. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 147(1):25-31.

Rowin ME, Patel VV, Christenson JC. Pediatric intensive care unit nosocomial infections. Epidemiology, sources and solutions. *Crit Care Clin*. 2003; 19(3):473-87.

Sa FRN, Kalil WJ, Akashi D, Oliveira CF, Troster EJ, Vaz FAC. *Outcome of children with septic shock and multiple organ dysfunction syndrome in a tertiary medical school hospital. Pediatric International Congress*. Boston, USA; 2003.

Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-based medicine. How to practice and teach EMB*. New York: Churchill Livingstone; 1996a.

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it is not. *BMJ*. 1996b; 312(7023):71-2.

Sales Jr. JAL, David CM, Hatum R, et al. Sepse Brasil: Estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras. *RBTI*. 2006; 18(1):9-17.

Sargent JW, Seffl RJ. Properties of perfluorinated liquids. *Federation Proceedings Fed Proc*. 1970; 29(5):1699-703.

Scanlon MC. Safety and quality assessment in the pediatric intensive care unit. In Fuhrman BP, Zimmerman JJ. *Pediatric critical care*, 3rd. Philadelphia, EUA: Mosby Elsevier; 2006. p: 73-83.

Schwieler GH, Robertson B. Liquid ventilation in immature newborn rabbits. *Biol Neonate*. 1976; 29(5-6):343-53.

Segre M, Cohen C. *Bioética*. 2ª ed. São Paulo: Edusp, 1999.

Shaffer TH, Wolfson MR, Clark LC Jr.Liquid ventilation. *Pediatr Pulmonol*. 1992; 14(2):102-9.

Shaffer TH, Wolfson MR, Greenspan JS, Hoffman RE, Davis SL, Clark LC Jr. Liquid ventilation in premature lambs: uptake, biodistribution and elimination of perfluodecalin liquid. *Reprod Fertil Dev*. 1996; 8(3):409-16.

Shah DM, Gottlieb ME, Rahm RL, Stratton HH, Barie PS, Paloski WH, Newell JC. Failure of red blood cell transfusion to increase oxygen transport or mixed venous PO2 in injured patients. *J Trauma*. 1982; 22(9):741-6.

Shanley TP, Hallstrom C, Wong HR. Sepsis. In Fuhrman BP, Zimmerman. *Pediatric critical care*. 3rd ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2006. p.1474-93.

Silva E. Sepse, um problema do tamanho do Brasil [Editorial]. *RBTI*. 2006; 18(1):5-6.

Singhi SC. Adrenal insufficiency in critical ill children: many unanswered questions. *Pediatr Crit Care Med*. 2002; 3(2):200-1.

Singh-Naz N, Sprague BM, Patel KM, Pollack MM. Risk factors for nosocomial infections in critically ill children: a prospective study. *Crit Care Med*. 1996; 24(5):875-8.

Slonim AD, LaFleur BJ, Ahmed W, Joseph JG. Hospital-reported medical errors in children. *Pediatrics*. 2003; 111(3):617-21.

Soll RF, Andruscavage L. The principles and practice of evidence-based neonatology. *Pediatrics*. 1999; 103(1 Suppl E):215-24.

Souza DC. Avaliação da estrutura das unidades de terapia intensiva pediátrica e neonatal do município de São Paulo [dissertação]. São Paulo - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2003.

Souza N. Complicações da intubação traqueal em pediatria [dissertação]. São Paulo - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 2002.

Stafford RS, Radley DC. The underutilization of cardiac medications of proven benefit, 1990 to 2002. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(1):56-61.

Stauffer JL, Olson DE, Petty TL. Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheotomy. *Am J Med*. 1981; 70(1):65-76.

Stover BH, Shulman ST, Bratcher DF, Brady MT, Levine GL, Jarvis WR; Pediatric Prevention Network. Nosocomial infection rates in US children's hospitals,neonatal and pediatric intensive care units. *Am J Infect Control*. 2001; 29(3):152-7.

Striker TW, Stool S, Downes JJ. Prolonged nasotracheal intubation in infants and children. *Arch Otolaryngol*. 1967; 85(2):210-3.

Sueta CA, Massing MW, Chowdhury M, Biggs DP, Simpson RJ Jr. Undertreatment of hyperlipidemia in patients with coronary artery disease and heart failure. *J Card Fail*. 2003; 9(1):36-41.

Torreão LA, Reis AG, Troster EJ, Oselka G. Cardiopulmonary resuscitation: discrepancy between the actual cardiopulmonary resuscitation and the documentation in the medical record. *J Pediatr (Rio J)*. 2000; 76(6):429-33.

Torreão LA. Aspectos éticos na abordagem do paciente terminal em unidade de terapia intensiva pediátrica [dissertação]. São Paulo - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2001.

Venkataraman R. Prevention of Acute Renal Failure. *Crit Care Clin*. 2005; 21(2):281-9.

Venkataraman ST, Khan N, Brown A. Validation of predictors of extubation success and failure in mechanically ventilated infants and children. *Crit Care Med*. 2000; 28(8):2991-6.

Venkataraman ST. Mechanical ventilation and respiratory care. In Fuhrman BP, Zimmerman JJ. *Pediatric critical care*. 3rd ed. Mosby Elsevier: Philadelphia, 2006. p: 683-718.

Villas-Bôas ME. *Da eutanásia ao prolongamento artificial. Aspectos polêmicos na disciplina jurídico-penal do final de vida*. Rio de Janeiro: Forense; 2005.

Walsh-Sukys M, Fanaroff AA. Perinatal services and resources. In Fanaroff AA, Martin RJ. N*eonatal-perinatal medicine diseases of the fetus and infant*. 6 ed. St Louis: Mosby. 1997. p13-22.

Ward NS, Levy MM. Blood transfusion practice today. *Crit Care Clin*. 2004; 20(2):179-86.

Watson RS, Linde-Zwirble WT, Carcillo JA, Angus DC. Severe sepsis in children: a U.S. epidemiologic survey. *Crit Care Med*. 2001; 28:A46.

Watson RS, Linde-Zwirble WT, Lidicker J. et al. The increasing burden of severe sepsis in U.S. children. *Crit Care Med*. 2002; 29:A8.

Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, Leung JM, Fisher DM, Murray WR, Toy P, Moore MA. Human cardiovascular and metabolic response in acute, severe isovolemic anemia *JAMA* 1998; 280(16):1404.

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.

Williamson JA, Webb RK, Szekely S, Gillies ER, Dreosti AV. The Australian Incident Monitoring Study. Difficult intubation: an analysis of 2000 incident reports. *Anaesth Intensive Care*. 1993; 21(5):602-7.

Wolfson MR, Greenspan JS, Deoras KS, Rubenstein SD, Shaffer TH. Comparison of gas and liquid ventilation: clinical, physiological and histological correlates. *J Appl Physiol*. 1992; 72(3):1024-31.

Zaritsky AL, Nadkarni VM, Hickey RW, Schexnayder SM, Berg RA. *Rapid sequence intubation. Pediatric advanced life support. Dallas,Tx*. *AHA*; 2002; 14:359-78.

Zimmerman H, Swisher J, Waravdekar N, Reeves-Hoche MK, Blosser S. Effect of clinical setting on incidence of complications of endotracheal intubation in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149:A77.