



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
TROPICAL

CLÁUDIA BETÂNIA RODRIGUES DE ABREU

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO- LABORATORIAIS E RESPOSTA
TERAPÊUTICA DO CHOQUE SÉPTICO EM CRIANÇAS COM
CÂNCER ADMITIDOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
PEDIÁTRICA ONCOLÓGICA DO INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA

RECIFE-PE

2011

CLÁUDIA BETÂNIA RODRIGUES DE ABREU

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO- LABORATORIAIS E RESPOSTA
TERAPÊUTICA DO CHOQUE SÉPTICO EM CRIANÇAS COM
CÂNCER ADMITIDOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
PEDIÁTRICA ONCOLÓGICA DO INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Departamento de Medicina Tropical, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, como um dos pré-requisitos para obtenção do título de mestre em Medicina Tropical.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Amélia Vieira Maciel

RECIFE – PE

2011

1 Abreu, Cláudia Betânia Rodrigues de

Características clínico- laboratoriais e reposta terapêutica do choque séptico em crianças com câncer admitidos na unidade de terapia intensiva pediátrica oncológica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira / Cláudia Betânia Rodrigues de Abreu. – Recife: O Autor, 2011.

118 folhas: il., fig.; 30 cm.

Orientador: Maria Amélia Vieira Maciel.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Tropical, 2011.

Inclui bibliografia, anexos e apêndices.

1. Choque séptico. 2. Oncologia. 3. Troponina I. 4. Crianças. 5. Choque séptico-tratamento. I. Maciel, Maria Amélia Vieira. II. Título.

UFPE

616.047

CDD (20.ed.)

CCS2011-085



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO (PROPESQ)
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DA MESTRANDA

CLÁUDIA BETÂNIA RODRIGUES DE ABREU

No dia 29 de março de 2011, às 09h00, na Sala de Aula da Sede do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CCS/UFPE), os Professores: a **Profª. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo (UFPE – Presidente da Banca)**, o **Prof. Dr. Cláudio Flauzino de Oliveira (USP)** e **Profª. Dra. Terezinha de Jesus Marques Salles (HUOC-UPE)**, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, arguíram a mestranda **CLÁUDIA BETÂNIA RODRIGUES DE ABREU** sobre a sua Dissertação intitulada “**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS E RESPOSTA TERAPÊUTICA DO CHOQUE SÉPTICO EM CRIANÇAS COM CÂNCER ADMITIDAS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA ONCOLÓGICA DO INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA**”, a qual foi orientada pela **Profª. Dra. Maria Amélia Vieira Maciel (UFPE)**. Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da mestranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Profª. Drª. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Aprovado

Prof. Dr. Cláudio Flauzino de Oliveira

Aprovado

Profª. Drª. Terezinha de Jesus Marques Salles

Aprovado

Heloísa Ramos Lacerda de Melo
Profª. Drª. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Cláudio Flauzino de Oliveira
Prof. Dr. Cláudio Flauzino de Oliveira

Terezinha de Jesus Marques Salles
Profª. Drª. Terezinha de Jesus Marques Salles



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO – UFPE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – CCS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

REITOR

Prof. Dr. Amaro Henrique Pessoa Lins

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. José Thadeu Pinheiro

COORDENADORA DO PROG. DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
TROPICAL

Prof^a. Dr^a. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

VICE-COORDENADORA DO PROG. DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MED.
TROPICAL

Prof^a. Dr^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

CORPO DOCENTE

Prof^a. Dr^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof^a. Dr^a. Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Dr. Fábio André Brayner dos Santos

Prof^a. Dr^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof^a. Dr^a. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Prof^a. Dr^a. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

Prof^a. Dr^a. Maria Amélia Vieira Maciel

Prof^a. Dr^a. Maria do Amparo Andrade

Prof^a. Dr^a. Marli Tenório Cordeiro

Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Prof^a. Dr^a. Vera Magalhães da Silveira

Prof^a. Dr^a. Valdênia Maria Oliveira de Souza

*Dedico esta dissertação aos meus pais, Agostinho e Isabel,
que na sua simplicidade sempre priorizaram a educação de
seus cinco filhos.*

*Ao meu marido Wamberto e aos meus lindos filhos Gabriel e
Samuel que foram companheiros e me fortaleceram com
expressões de carinho, compreensão e incentivo.*

AGRADECIMENTOS

Cada conquista em minha vida só ocorreu porque meu amado Jesus sempre colocou as pessoas certas no meu caminho e por isto a Ele toda a minha gratidão. Entre estas pessoas certas, os meus amáveis pais Agostinho e Isabel estão em primeiro lugar e mesmo sem terem tanta condição financeira fizeram questão de colocar seus cinco filhos para estudar. Obrigada, pai e mãe.

Agradeço a Wamberto, um esposo maravilhoso, que compreendeu as várias fases que passei nestes últimos dois anos e se desdobrou, principalmente em relação aos nossos filhos, para compensar a minha ausência. Obrigada, meu amor.

Agradeço aos meus filhos lindos, que com seus sorrisos e expressões de carinho sempre me estimularam a continuar. Amo vocês, Gabriel e Samuel.

Agradeço aos meus irmãos que sempre me deram forças para continuar e vibraram comigo a cada conquista. Não tenho como agradecer. Muito obrigada.

A Dra. Amélia serei eternamente grata por ter sido minha orientadora e por agir sempre com muito companheirismo durante cada fase do projeto. Foi uma experiência muito gratificante. Obrigada por tudo.

Agradeço a Dra. Zelma e a Dra. Adriana por terem me ajudado como co-orientadoras, mesmo tendo uma vida tão compromissada e corrida. Muitíssimo obrigada.

Agradeço por cada um da nossa turma do mestrado/doutorado pelo carinho, companheirismo, aprendizado e pelos bons momentos que passamos juntos, especialmente, Luciana Romaguera, Paula Jácome e Humberto Melo que bem de perto me ensinaram muito. A vocês, amigos, minha gratidão.

Sou muito grata a Ulisses, que com muita gentileza deixou seus compromissos e me ajudou com algumas dúvidas estatísticas. Obrigada, Ulisses.

Não poderia deixar de agradecer aos professores da pós-graduação que foram importantíssimos na nossa formação, porém gostaria de ressaltar a dedicação do professor Ximenes, que com muita seriedade e ao mesmo tempo carinho, nos ajudou a montar o nosso projeto e nos introduziu ao mundo da estatística. Isto é um dom! Obrigada, professor.

Sou muito grata pelo envolvimento de Dra. Rosângela no projeto, quando conseguiu financiamento parcial para a pesquisa e esteve sempre pronta a ouvir. Muito obrigada pelo seu empenho.

Agradeço pelos funcionários da Pós-graduação, pois são pessoas muito especiais e nos ajudaram bastante durante estes dois anos. Deixo um grande abraço a Walter, Sônia e Alice. Muito obrigada.

Agradeço a Dr. Pedrosa, chefe do serviço de oncologia do IMIP, que autorizou a realização da pesquisa em seu serviço, assim como a Dr. Sílvia, chefe da UTIPO, que sempre colaborou ao lado de Dra. Cinthya, diarista da UTIPO, para que fosse possível a realização do trabalho. Agradeço a confiança depositada e o companheirismo.

Agradeço a Dra. Kalline que muito me ajudou na minha banca de qualificação e por todos os funcionários e residentes do serviço de oncologia do IMIP, pois cada um deu a sua contribuição. Em especial gostaria de agradecer às equipes de médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem e de apoio da UTIPO, que com empenho procuraram ajudar comunicando cada caso de choque séptico para que eu pudesse chegar e colher os dados, assim como procuraram dar o seu melhor na assistência ao paciente. Serei a vocês eternamente grata.

Não tenho como agradecer aos pais dos pacientes da pesquisa por terem concordado em participar, pois mesmo em um momento de dor ao verem seus filhos graves e dentro de uma UTIPO eles paravam para me ouvir e todos concordaram. Muito obrigada.

Sou muito grata a cada criança que participou da pesquisa, pois sem elas nada teria acontecido. Tenho em mente o rostinho de cada uma, lembro-me da história de cada uma. Serei sempre grata.

Agradeço às equipes do laboratório do IMIP pela forma tão cativante que sempre fui recebida em todos os setores quando ia levar cada amostra para ser processada, em especial à equipe da imunologia que com muita dedicação deu o seu melhor. Obrigada a todos.

Agradeço à Dra. Sandra Matos e equipe, especialmente Dra. Lúcia, que com muita paciência me ensinaram os primeiros passos para a realização do ecocardiograma e me confiaram um aparelho de ECO portátil, junto à Gianni, para que eu pudesse treinar. Agradeço também a Fabiana Aragão que também me ensinou, pegou na minha mão literalmente, nos meus primeiros passos com o ecocardiograma.

Lamento apenas por não ter tido um aparelho portátil de ecocardiograma para realizar os exames nos pacientes a cada admissão, mas estou terminando o mestrado com mais esta experiência: o manuseio do aparelho e habilidade considerável para as medidas de avaliação hemodinâmica. Lamento, mas agradeço.

Agradeço à equipe da UTIP do Hospital Universitário Oswaldo Cruz que compreenderam quando eu precisava me ausentar para coleta de dados ou aulas. Especialmente a Dr. Carneiro que muito contribuiu com boas idéias na parte metodológica do trabalho. Muito obrigada.

Agradeço também a Dr. Cláudio Flauzino, que mesmo sendo de outro estado e tendo várias ocupações, aceitou tão gentilmente participar da banca de defesa deste trabalho. Muito obrigada, Dr. Cláudio.

Agradeço a todos que participaram da banca de minha qualificação e da defesa, pois o resultado deste trabalho tem e terá um pouco de cada um.

Agradeço às pessoas que trabalham cuidando da minha casa e dos meus filhos com carinho e dedicação, pois tornaram possível que eu pudesse sair a qualquer hora para coleta dos exames quando era chamada.

Agradeço à Dra. Carminha e Dra. Júlia, com quem tive o prazer e o privilégio de conviver durante a residência de UTI no IMIP e despertaram em mim, com seu exemplo, o interesse por pesquisa e infecções. Serei eternamente grata.

Agradeço a Jailson que me ajudou na fase inicial do projeto, principalmente no que diz respeito à parte ética.

Agradeço a Regina, minha professora de inglês, que com paciência leu comigo vários textos de choque séptico até que eu pudesse fazê-lo sozinha. Muito obrigada, Regina.

Agradeço aos meus amigos da UTIP geral do IMIP pelo incentivo.

Agradeço aos meus amados amigos da Igreja Presbiteriana das Graças que sempre me incentivaram e me deram forças quando eu estava desanimada.

Serei eternamente grata também àqueles que não foram citados, mas que de alguma forma contribuíram para a concretização deste trabalho.

Muito obrigada a todos e de coração. Esta conquista do mestrado é um pouquinho de cada um que contribuiu. A todos a minha gratidão.

SIGLAS E ABREVIATURAS

ACCM- *American College of Critical Care Medicine*
ALT- alanina aminotransferase
AMIB- Associação de Medicina Intensiva Brasileira
DHL- lactato desidrogenase
DC- débito cardíaco
DVA: drogas vasoativas
EUA- Estados Unidos da América
ETT- ecocardiograma transtorácico
ESBL(+): produtora de β -lactamase de espectro estendido
ESBL(-): não produtora de β -lactamase de espectro estendido
FC- frequência cardíaca
FR- frequência respiratória
HPA: hipotálamo-pituitária-adrenal
IC- índice cardíaco
IBI- infecções bacterianas invasivas
ICS: infecção de corrente sanguínea
IMIP- Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira
IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INR- *International normalized ratio*
LLA- leucemias linfocíticas agudas
MEIA- imunoensaio por micropartículas
MO- microorganismos
OMS- Organização Mundial da saúde
Oxa-R: oxacilina resistente
PA- pressão arterial
PAM- pressão arterial média
PCR -parada cardio-respiratória
PCR - Proteína C Reativa
PINDA- Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas
PRISM III- *Pediatric Risk of Mortality III*
PVC- pressão venosa central
SSC: *Surviving Sepsis Campaign*
SRIS- síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SDMO- síndrome disfunção de múltiplos órgãos
SvcO₂- Saturação venosa central de oxigênio

TPC: Tempo de preenchimento capilar

TCLE- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UTIPO- unidade de terapia intensiva pediátrica oncológica

UTIP- unidade de terapia intensiva pediátrica

LISTA DE FIGURAS

FIGURA DA DISSERTAÇÃO:

Figura 1. Fluxograma de captação dos pacientes envolvidos na pesquisa 40

FIGURA DO ARTIGO 1:

Figura 1. Frequência dos sinais usados para diagnóstico de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica e disfunção cardiovascular 62

LISTA DE TABELAS

TABELAS DO ARTIGO 1:

Tabela 1.	Características biológicas, clínicas e microbiológicas	58
Tabela 2.	Características do hemograma no momento do diagnóstico de choque séptico	59
Tabela 3.	Características clínicas e laboratoriais do choque séptico ao diagnóstico e após seis horas de tratamento	63
Tabela 4.	Variáveis clínicas e terapêuticas entre sobreviventes e não sobreviventes	65
Tabela 5.	Variáveis laboratoriais entre sobreviventes e não sobreviventes	66

TABELAS DO ARTIGO 2:

Tabela 1.	Frequência das variáveis biológicas, clínicas e microbiológicas	85
Tabela 2.	Frequência de algumas variáveis em relação ao tempo de coleta e dose da Troponina I	86

RESUMO

O choque séptico está relacionado a uma alta mortalidade na população pediátrica, principalmente entre os pacientes imunodeprimidos. As novas descobertas para diagnóstico e tratamento do choque séptico em crianças têm reduzido a mortalidade, porém a maioria dos estudos que chegaram a estas conclusões excluíram os pacientes portadores de doenças oncológicas ou os incluíram em pequeno número. Estas descobertas foram extrapoladas para a população de imunodeprimidos, porém nesta população a mortalidade por choque séptico ainda é considerada mais alta. Este trabalho tem o objetivo de caracterizar melhor o choque séptico nos pacientes portadores de doenças oncológicas em relação às alterações clínicas e laboratoriais e, também, em relação ao tratamento proposto pelo *American College of Critical Care Medicine (ACCM)* e comparar os seus resultados com o que já se conhece sobre este tema entre os pacientes pediátricos não portadores de doenças oncológicas. Métodos e resultados: Foi realizado um estudo descritivo, prospectivo, tipo série de casos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica Oncológica de um Hospital escola, Brasil, de 18 de abril de 2010 a 08 de janeiro de 2011. As variáveis clínicas, laboratoriais e relacionadas ao tratamento foram observadas ao diagnóstico e após seis e 24 horas do início do tratamento. A análise foi realizada pelo Epi info 6.04: frequência das variáveis categórica, medidas de tendência central para as contínuas. Foram estudados 22 pacientes, a maioria com tumores de origem hematológica e acima de seis anos de idade. A mediana do *Pediatric Risk of Mortality III (PRISMIII)* foi 17,5(6-29). Choque frio ocorreu em 77,3% dos pacientes ao diagnóstico e o quente foi reconhecido em um tempo três vezes maior que o frio. A maioria dos pacientes (16/72,3%) preencheu mais de dois critérios para síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), porém em 13(59%) o diagnóstico de choque séptico só foi dado após o surgimento de hipotensão. Houve melhora dos parâmetros macrovasculares nas primeiras seis horas do tratamento, porém a microcirculação, avaliada pelo clearance do lactato e saturação venosa central de oxigênio, permaneceu em disóxia. Mortalidade em 28 dias foi 68,2% e maior entre os que desenvolveram disfunção de órgãos 3 nas primeiras 24 horas. Dois (10,5%) pacientes apresentaram valor alterado da troponina I ao diagnóstico e após 24 horas 6/16(37,5%). Entre os pacientes com troponina I alterada após 24 horas, 83,3% tinham menos de 13 anos, *Pediatric Risk of Mortality III (PRISMIII)* >10, maior escore de drogas vasoativas, 80% tinham hipocalcemia, mais de 80% tinham tumores hematológicos e usaram drogas cardiotóxicas. Todos os pacientes com troponina I alterada não sobreviveram. Conclusões: a mortalidade foi elevada, os critérios para definição de choque séptico utilizados hoje para crianças não oncológicas foram adequados também para os pacientes oncológicos, quando identificados. A recuperação da oxigenação ao nível da microcirculação foi o parâmetro mais adequado para definir resposta terapêutica. A troponina I é um exame que se altera numa baixa frequência entre os pacientes pediátricos oncológicos com choque séptico, parece ter valor prognóstico.

Palavras chave: choque séptico, oncologia, troponina I, crianças, tratamento choque séptico

ABSTRACT

Septic shock is related to high mortality in the pediatric population, especially among immunocompromised patients. New findings for the diagnosis and treatment of septic shock in children have reduced this mortality, but most of the studies that led to these conclusions have excluded patients with oncologic diseases or included in small numbers. These findings were extrapolated to the population of immunocompromised patients, however, mortality from septic shock is still considered to be higher in this population. This work aims to better characterize septic shock in patients with oncologic diseases in relation to clinical and laboratory alterations, as well as to the treatment proposed by the American College of Critical Care Medicine (ACCM) and compare their results with what has already been known about this issue among pediatric patients who do not suffer from oncologic diseases. Methods and results: descriptive study and prospective case series were conducted in Intensive Care Unit Pediatric Oncology in a school hospital, Brazil, from April 18, 2010 to January 8, 2011. The clinical, laboratory and treatment-related were observed at diagnosis and after six and 24 hours of starting treatment. The analysis was performed using Epi Info 6.04: frequency of categorical variables, measures of central tendency for continuous. We studied 22 patients, mostly with tumors of hematological origin and above the age of six. The median Pediatric Risk of Mortality III (PRISMIII) was 17.5 (6-29). Cold shock occurred in 77.3% of patients at diagnosis and the hot was recognized three times longer than the cold. Most patients (16/22, 73%) met more than two criteria for systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the most frequent were dysthermic and tachypnea, but in 13 (59%) diagnosis of septic shock was only given after the onset of hypotension. There was improvement in macrovascular parameters in the first six hours of treatment, but the microcirculation, assessed by clearance of lactate and central venous oxygen saturation remained in disoxia. 28-day mortality was 68.2% and higher in the group who made less than 20 ml / kg in the first hour and those who developed organ dysfunction 3 in the first 24 hours. Two (9.1%) patients showed value changed of troponin I at diagnosis and after 24 hours 6 / 16 (37.5%). Among patients with troponin I changed after 24 hours, 83.3% were under 13 years, Pediatric Risk of Mortality III (PRISMIII) > 10, the highest score of vasoactive drugs, 80% had hypocalcemia, over 80% had hematological malignancies and cardiotoxic drug use. All patients with troponin I changed did not survive. Conclusions: Mortality was high among cancer patients with septic shock, but if the criteria for definition of shock used today for non oncologic children were also suitable for non oncology patients, when identified. The recovery of the oxygenation level of the microcirculation was the most appropriate parameter to define therapeutic response. Troponin I is a test that changes in low frequency among pediatric oncology patients with septic shock appears to have prognostic value.

Keywords: septic shock, cancer, cardiac troponin I, kids, treating septic shock

SUMÁRIO

1. Introdução	14
2. Revisão de Literatura	18
2.1 Choque séptico na população pediátrica	18
2.2 Choque séptico em pacientes portadores de doenças oncológicas	25
2.3 Troponina I como marcador de alteração da função cardíaca	31
3. Objetivos	35
3.1 Objetivo Geral	35
3.2 Objetivos Específicos	35
4. Metodologia	37
4.1 Desenho do Estudo	37
4.2 Local do Estudo	37
4.3 População do estudo	38
4.4 Critérios para seleção dos sujeitos	38
4.4.1. Critérios de inclusão	38
4.4.2 Critérios de exclusão	38
4.5 Fluxograma de captação e acompanhamento dos sujeitos da pesquisa	40
4.6 Definição e operacionalização de variáveis	41
4.6.1 Definição de termos	41
4.6.2 Definição de variáveis	43
4.7 Métodos de coleta e processamento dos dados	50
4.7.1 Instrumento para coleta de dados	50
4.7.2 Processamento e análise dos dados	51
4.8 Padronização das técnicas	52
4.9 Considerações éticas	52

5.0Artigo 1	53
6.0 Artigo 2	80
7.0Conclusões	93
8.0Considerações finais	95
Referências	96
Apêndices	106
Apêndice 1: Parâmetros hemodinâmicos de referência	107
Apêndice 2:Formulário de pesquisa	108
Apêndice 3: Termo de consentimento livre e esclarecido	113
Anexos	114
Anexo 1: Variáveis do <i>Pediatric Risk of Mortality III</i>	115
Anexo 2: Declaração de aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres humanos	117
Anexo 3: Algoritmo para manejo de suporte hemodinâmico guiado por metas em crianças com choque séptico	118

1.Introdução

A despeito dos avanços conquistados na medicina ao longo dos anos, a sepse tem ainda uma alta prevalência na população (três casos para cada 1000 pacientes nos Estados Unidos da América-EUA), uma mortalidade que varia de 20 a 60% e uma morbidade em torno de 28,6%, demandando alto custo aos serviços de saúde, segundo a Organização Mundial da saúde (THE WORLD HEALTH REPORT, 2009).

Na população pediátrica tem se observado que na última década a mortalidade por choque séptico vem reduzindo devido ao melhor conhecimento da sua fisiopatologia (RANGEL-FRAUSTO M.S, et al. 1995; CARCILLO J.A. 2003), apresentação clínica (GRAVES G.R.; RHODES P.G. 1984) e resposta hemodinâmica (CENEVIVA G. et AL. 1998), bem como pela implementação de medidas terapêuticas precoces (CARCILLO J.A.; DAVIS A.I.; ZARITSKY A. 1991; NHAN N.T. et AL. 2001; WILLS B.A. et al. 2005; OLIVEIRA C.F. et al. 2008) e possibilidade de monitorização hemodinâmica mais adequada (OLIVEIRA C.F. et al. 2008) e menos invasiva nestes pacientes (VICENTE G.; CAMPOS-NOGUÉ A.; SERRANO G. 2008; MELAMED R.; SPRENKLE M.D.; ULSTAD V.K. 2009). Contudo, entre as crianças portadoras de doenças oncológicas a mortalidade por choque séptico continua elevada apesar do uso precoce de antibióticos de amplo espectro (HUGLES W.T. et al. 2002; SANTOLAYA M.E. et AL. 2005), maior acesso destes pacientes às unidades de terapia intensiva, conhecimento da fisiopatologia do choque séptico na população pediátrica ^{4,5} assim como pelos avanços na terapêutica (SANTOLAYA M.E. et al. 2001; PANCERA C.F. et al. 2004; SILVA E.D. et al. 2008).

Contrário à maioria dos trabalhos que relatam a mortalidade relacionada ao choque séptico em pacientes portadores de doenças oncológicas, POUND C.M. et al. 2008, compararam pacientes oncológicos e não oncológicos com choque séptico e

concluíram que não havia diferença na mortalidade entre os dois grupos em relação à ocorrência de choque séptico. Este achado pode ser atribuído à baixa frequência do uso de drogas vasoativas neste grupo, às limitações dos trabalhos retrospectivos e à possibilidade de ter ocorrido o diagnóstico e tratamento precoces, pois se sabe que em crianças há um acréscimo na mortalidade em torno de duas vezes quando o diagnóstico e a terapêutica do choque são retardados em uma hora (HAN Y.Y. et AL. 2003; . NINIS N. et al. 2005).

Conhece-se hoje a importância do diagnóstico e tratamento precoces no choque séptico, que os pacientes pediátricos apresentam resposta hemodinâmica diferente em relação aos adultos e que após o conhecimento desta diferença e reformulação no tratamento houve importante queda da mortalidade (CENEVIVA G. et al. 1998; HAN Y.Y. et al. 2003; . NINIS N. et al. 2005); porém mesmo diante da peculiaridade imunológica dos pacientes portadores de doenças oncológicas (PANCERA C.F. et al. 2004; SILVA E.D. et al. 2008; POUND C.M. et al. 2008) eles são tratados de acordo com as alterações clínicas, hemodinâmicas e laboratoriais verificadas em pacientes não oncológicos, podendo-se inferir que a atual taxa de insucesso no tratamento do choque séptico nestes pacientes possa se dar por uma possível resposta hemodinâmica diferente da encontrada entre os pacientes pediátricos não portadores de doenças oncológicas (CENEVIVA G. et al. 1998; MENDES A.V.A.; SAPOLNIK R.; MENDONÇA N. 2007).

Além das inferências realizadas a partir de crianças imunologicamente competentes, a maioria dos estudos que deram suporte às descobertas do choque séptico em pacientes pediátricos, excluíram de sua amostra ou incluíram em número pequeno (CENEVIVA G. et al. 1998) as crianças imunologicamente comprometidos, o que impossibilitaria qualquer extrapolação dos achados para este grupo de pacientes

(GREGORY P.P. 2005). Associado a isso, alguns pacientes oncológicos utilizam quimioterápicos cardiotóxicos que podem influenciar no desempenho cardíaco e predispor a alterações hemodinâmicas peculiares (LIPSHULTZ S.E. et al. 2005; SHANKAR S.M. et al. 2008; GIANTRIS A. et al. 1997; GHARIB M.I.; BURNETT A.K. 2002; RAMMELOO L.A. et al. 2000), principalmente durante o choque séptico onde a maioria das crianças acometidas apresentam disfunção cardíaca (CENEVIVA G. et al. 1998). Também há descrição de distúrbio funcional cardíaco em portadores de doenças neoplásicas, independente do uso de quimioterápicos cardiotóxicos, o qual pode comprometer ainda mais o desempenho cardíaco durante o choque séptico nestes pacientes (BIGRAS J.L. et al. 1995). Além destas peculiaridades dos pacientes com câncer, a função cardíaca durante o quadro séptico pode também ser prejudicada por distúrbios do cálcio (CARLSTED F. et al. 2000; CHESNEY R.W. et al. 1983) ou ácido-básico (ORCHARD C.H.; KENTISH J.C. 1990).

Sabe-se, também, que os critérios diagnóstico de choque séptico na população pediátrica e também no paciente oncológico são direcionados para as alterações clínicas relacionadas ao choque frio (GOLDSTEIN B. et al. 2005), identificado clinicamente pelo tempo de preenchimento capilar prolongado, excluindo ou diagnosticando tardiamente os casos de choque quente ou misto que correspondem a 40% dos choques sépticos na população pediátrica (CENEVIVA G. et al. 1998), com provável diagnóstico tardio do choque séptico e repercussão negativa na mortalidade (PANCERA C.F. et al. 2004; SILVA E.D. et al. 2008; POUND C.M. et al. 2008).

Baseada na possibilidade de os critérios diagnósticos adotados para o choque séptico nos pacientes oncológicos serem diferentes dos já estabelecidos para as demais crianças, na alta frequência e gravidade do choque séptico naqueles pacientes, no



melhor prognóstico ao diagnóstico e tratamento precoces, assim como pelo fato destes pacientes serem excluídos da maioria dos estudos relacionados a choque séptico e pela escassez de trabalhos que abordem a possível diferença na apresentação e resposta hemodinâmica do choque séptico nesta população, é objetivo deste estudo descrever as características clínicas, laboratoriais e hemodinâmicas do choque séptico nas crianças portadoras de doenças oncológicas.

2. Revisão da literatura

2.1 Choque séptico na população pediátrica

O choque séptico, considerado a expressão mais grave de todas as doenças infecciosas, é um problema de saúde pública mundial e a causa mais comum de óbito em lactentes e crianças de todo o mundo (WATSON R.S.; CARCILLO J.A. 2005). Apesar dos avanços conquistados na medicina ao longo dos anos, a sepse ainda tem uma alta prevalência na população (três casos para cada 1000 pacientes nos Estados Unidos da América-EUA), uma mortalidade que varia de 20 a 60% e uma morbidade em torno de 28,6%, demandando alto custo aos serviços de saúde, segundo a Organização Mundial da saúde (THE WORLD HEALTH REPORT, 2009).

Nos Estados Unidos da América (EUA), em 1995, foi relatada a ocorrência de mais de 42.000 casos de sepse severa em crianças 19 anos e mais de 4.400 mortes associadas. Neste mesmo trabalho a idade foi considerada o fator de maior influência epidemiológica para desenvolvimento de sepse severa naquele país, pois a frequência de óbito em lactentes foi 10 vezes maior quando comparada a crianças maiores (WATSON R.S. et al. 2003). No Brasil, em 2005, 70% das quase 85.000 mortes de crianças e adolescentes abaixo de 19 anos de idade foram atribuídas a causas infecciosas, doenças respiratórias, neoplasias e afecções do período neonatal que poderiam culminar com sepse grave ou choque séptico (Ministério da Saúde Sistema de informação sobre mortalidade- Brasil). Embora a mortalidade por sepse grave atinja níveis que variam de 9 a 20% em países desenvolvidos (CARCILLO J.A.; CUNNION R.E. 1997; STOLL B.J.; HOLMAN R.C.; SHUCHAT A. 1998.; ANGUS D.C. et al. 2001), nos países em desenvolvimento esta taxa é ainda mais elevada e no Brasil, conforme descrito nos estudos realizados em crianças portadoras de choque séptico em unidades de terapia

intensiva de hospitais escola a mortalidade foi superior a 50% (SÁ F.R.N. et al.2003; SANTOS T.S. et al. 2008; OLIVEIRA C.F. et al. 2008).

Ao considerar a alta mortalidade relacionada ao choque séptico, novas descobertas foram acontecendo e contribuindo para o diagnóstico precoce desta entidade, quando foi identificado que a presença de taquicardia era um sinal precoce de choque séptico (GRAVES G.R.; RHODES P.G. 1984). Associado ao reconhecimento precoce, um dos pontos de maior relevância na condução destes pacientes foi o investimento na reanimação fluídica precoce e com grandes volumes, que apesar de ter sido descrita há mais de três décadas, só se firmou como terapêutica salvadora após sua aplicação clínica e a observação dos seus bons resultados, como foram demonstrados para pacientes com choque na dengue (NHAN N.T. et al.2001; WILLS B.A. et al.2001), choque por malária (MAITLAND K. et al. 2005) e também pacientes com choque séptico (CARCILLO J.A.; DAVIS A.I.; ZARITSKY A. 1991; OLIVEIRA C.F. et al. 2008). Vários trabalhos foram se somando e confirmando que o início rápido e adequado da terapia fluídica eram decisivos para a melhora no desfecho dos pacientes com choque séptico e que caso esta terapêutica fosse retardada em uma hora levaria a um aumento na mortalidade em torno de duas vezes (OLIVEIRA C.F. et al. 2008; HAN Y.Y. et al. 2003; NINIS N. et al. 2005).

Outro marco importante na condução do choque séptico pediátrico partiu do relato de um grupo de pesquisadores americanos, em 1998, que conseguiram mostrar as alterações hemodinâmicas do choque séptico na criança e, com isto, esclareceram que sua apresentação era diferente da do adulto e que os protocolos para adultos não poderiam ser extrapolados para a faixa etária pediátrica conforme era feito até então (CENEVIVA G. et al. 1998). Neste estudo, foi demonstrado que apenas 22% das crianças

desenvolveram choque séptico semelhante aos adultos, caracterizado por alto débito cardíaco e baixa resistência vascular periférica (choque quente). Mostraram também que a grande maioria (58%) dos pacientes pediátricos desenvolviam o choque frio, que se caracteriza por baixo débito cardíaco e alta resistência vascular periférica. O grupo restante das crianças do estudo (20%) desenvolveram um quadro misto com baixo débito cardíaco e baixa resistência vascular (CENEVIVA G. et al. 1998).

Além desses conhecimentos citados, a melhor compreensão da fisiopatologia do choque contribuiu decisivamente para nortear as novas terapêuticas. Foi descrito por RANGEL-FRAUSTO M.S. et al. 1995 que a síndrome da resposta inflamatória sistêmica poderia ter uma evolução auto-limitada ou progredir para um quadro de sepse severa ou choque séptico levando a alterações circulatórias como diminuição do volume intravascular, vasodilatação periférica, depressão miocárdica e aumento do metabolismo celular. Descreveram também que estas alterações provocavam um desequilíbrio sistêmico entre liberação e demanda de oxigênio, resultando em uma hipóxia tecidual global que conduziria os órgãos à falência e morte (BEAL A.L.; CERRA F.B. 1994).

Baseados na monitorização desta hipóxia tecidual, ou seja, monitorização da microcirculação, foi demonstrado que a avaliação do equilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio sistêmico poderia ser feita pela normalização dos valores da concentração arterial de lactato, do déficit de base, do pH e da saturação venosa mista de oxigênio (ELLIOTT D.C. 1998). Vários autores mostraram tanto em animais (REINHART K.; et al 1989) quanto em humanos (CHAWLA L.S.; et al. 2004; BAUER P.; et al. 2008) que a saturação venosa mista de oxigênio, medida através de cateter específico ao nível de artéria pulmonar, tinha uma boa correlação com a saturação venosa central de oxigênio ($S_{VC}O_2$), medida de forma menos invasiva por um cateter intravascular em posição

central e poderia ser usada para guiar a terapêutica nos pacientes com choque séptico (REINHART K.; et al 1989; CHAWLA L.S.; et al. 2004; BAUER P.; et al. 2008).

RIVERS E.; et al. 2001, baseados na necessidade de monitorização da microcirculação relataram que a transição do quadro infeccioso para estes estágios graves ocorre em um momento crítico, chamado “horas de ouro”, onde o reconhecimento precoce e a terapêutica adequada influenciam diretamente o desfecho e propuseram a terapia precoce direcionada por metas na qual após um estudo prospectivo e randomizado entre adultos com choque séptico, mostraram que o tratamento direcionado a atingir uma $S_{vCO_2} > 70\%$ nas primeiras seis horas do choque, além de manter os parâmetros intravasculares (pressão venosa central- PVC entre 8-12mmHg, pressão arterial média 65mmHg e débito urinário $> 1\text{ml/Kg/h}$) não só reduziu a mortalidade como a permanência hospitalar entre os sobreviventes, quando comparado com os pacientes que foram aleatoriamente escolhidos para a terapia padrão (RIVERS E.; et al. 2001). Mostraram também que as medidas hemodinâmicas do componente intravascular e achados clínicos, eram falhos para detectar a persistência global da hipóxia tecidual e que a estratégia mais adequada para recuperação desta hipóxia envolveria a terapia de manipulação da pré-carga, pós-carga e contratilidade cardíaca com objetivo de atingir um equilíbrio entre liberação e demanda de oxigênio sistêmico, principalmente nas primeiras seis horas do tratamento (RIVERS E.; et al. 2001).

Esta terapia validada para adultos foi extrapolada para crianças sem qualquer estudo até 2008 quando foi demonstrado em crianças, através de um estudo prospectivo, randomizado, que o tratamento direcionado a atingir uma saturação venosa central de oxigênio $> 70\%$ nas primeiras seis horas do choque, além do tratamento convencional, não só reduziu três vezes a mortalidade quanto o surgimento de disfunção de órgãos (OLIVEIRA C.F.; et al. 2008).

Diante do acúmulo de novos conhecimentos na condução dos pacientes pediátricos com choque séptico e da inexistência de protocolos para tratamento destes pacientes, o que dificultava a comparação de resultados e a descoberta de novas terapêuticas, o *Institute of Medicine- EUA* em 1999, convocou especialistas afiliados à *Society of Critical Care Medicine* para constituírem a *Task force of the American College of Critical Care Medicine* a fim de desenvolverem diretrizes e parâmetros de prática clínica para suporte hemodinâmico a neonatos e crianças em choque séptico. Estes especialistas avaliaram a literatura, selecionaram recomendações específicas e revisaram as recomendações compiladas modificando-as até que menos de 10% dos participantes discordassem das recomendações (CARCILLO J.A.; et al. 2002). O objetivo maior era, além de melhorar a evolução destes pacientes, padronizar as condutas a fim de poder comparar resultados após sua aplicação. Definiram, então, um algoritmo para tratamento do choque séptico nesta população baseado na terapia precoce direcionada por metas: manter perfusão periférica normal, pressão de perfusão tecidual adequada para a idade, índice cardíaco (IC) $> 3,3$ e $< 6,0$ l/min/m², saturação venosa central de oxigênio (S_{VC}O₂) $> 70\%$, lactato (< 4 mmol/l). Estes objetivos seriam alcançados através da reanimação fluídica agressiva, correção de fatores inotrópicos negativos (hipocalcemia e acidose), uso adequado de drogas vasoativas e/ou vasopressoras, uso de concentrado de hemácias quando a hemoglobina estivesse abaixo de 10g/dl (OLIVEIRA C.F.; et al. 2008; RIVERS E.; et al. 2001). O algoritmo para condução destes pacientes e as demais orientações foram revisadas e publicadas em 2009, reforçando-se o que já foi estabelecido e orientando-se a introdução mais precoce das drogas vasoativas entre tantas outras orientações (BRIERLEY J.; et al. 2009).

O uso adequado e precoce das drogas vasoativas tem implicação direta no prognóstico dos pacientes com choque séptico (NINIS N.; et al. 2005), porém sabe-se

que, além da hemorragia ou isquemia da adrenal (MENON K.; CLARSON C. 2002), os mediadores inflamatórios como citocinas e fator de necrose tumoral também podem alterar a resposta dos receptores periféricos aos glicocorticóides, suprimir o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e, consequentemente, levar a uma insensibilidade dos vasos às catecolaminas (MENON K.; CLARSON C. 2002; BONE M.; et al. 2002; SINGHI, SUNIT C. 2002) e ao choque séptico refratário a fluidos e resistente às drogas vasoativas, caracterizando a insuficiência adrenal, que pode ser absoluta ou relativa (RYAN C.A. 1993; VALOOR H.T.; SINGHI S.; JAYASHREE M. 2009).

A incidência da insuficiência adrenal, seja relativa ou absoluta, em crianças com choque séptico pode chegar a 52% (HATHERILL M.; et al. 1999). Esta incidência varia de acordo com a severidade da doença (ANNANE D.; et al. 2000; MENON K.; CLARSON C. 2002; BONE M.; et al. 2002). Além da severidade do quadro infeccioso algumas crianças são consideradas de risco para desenvolverem insuficiência adrenal absoluta, como as que têm hiperplasia adrenal congênita, púrpura fulminante, anormalidade do eixo pituitário-hipotalâmico, uso recente de corticóide (BRIERLEY J.; et al. 2009), como pode ocorrer nos pacientes portadores de doenças oncológicas, pois usam corticóide em altas doses para tratamento da doença de base, porém a maioria destes pacientes foram excluídos dos trabalhos que estudaram a alteração do eixo HPA no choque séptico (ANNANE D.; et al. 2000; ANNANE D.; et al. 2002; SARTHI M.; et al. 2007).

Por não haver estudos bem controlados em pediatria que mostrem o melhor método diagnóstico desta alteração hormonal e o real benefício do tratamento empírico com hidrocortisona, bem como qual seria a dose mais eficaz, seu uso é recomendado nos pacientes com choque séptico refratário a fluidos e resistente às catecolaminas pela maior possibilidade de insuficiência adrenal e maior gravidade destes pacientes

(CARCILLO J.A.; et al. 2002; LANGER M.; MODI B.P.; AGUS M. 2006; BRIERLEY J.; et al. 2009). A dose recomendada no *guideline* de 2002 e 2009 é de 25x a dose de stress, porém poderá ser titulada entre 2mg/Kg e 50mg/Kg/dia em infusão contínua ou intermitente (CARCILLO J.A.; et al. 2002; BRIERLEY J.; et al. 2009). Porém estudos em adultos apontam maior benefício com uso de baixas doses de hidrocortisona (ANNANE D.; et al. 2002) e por tempo prolongado (SPRUNG C.L.; et al. 2008), pois têm reduzido o tempo de uso de drogas vasoativas e não tem levado a efeitos colaterais (ANNANE D.; et al. 2009). Em crianças a dose sugerida por alguns trabalhos mais recentes varia de 50 a 100mg/m²/dia e fracionada em 4 doses (TORDJMAN K.; et al. 2000; SARTHI M.; et al. 2007).

Dentro da terapêutica do choque, além das citadas, o tratamento do microorganismo que desencadeou a resposta do hospedeiro e toda a sequência de liberação de mediadores inflamatórios conduzindo à resposta inflamatória sistêmica constitui parte fundamental no tratamento do choque (HOTCHKISS R.S.; KARL I.E. 2003) e, segundo os pacotes da *Surviving Sepsis Campaign 2010* a cobertura antimicrobiana deve ser feita na primeira hora (LEVY M.M.; et al. 2010), pois é descrito que a cada hora sem cobertura antimicrobiana adequada após início da hipotensão em um paciente com choque séptico a sua sobrevivência reduz 7,6% (KUMAR A.; et al. 2006) e que no choque séptico por gram-negativos a mortalidade varia de 70 a 100% se a cobertura antimicrobiana inicial falhar (SHARMA S.; KUMAR A. 2008).

2.2 Choque séptico em pacientes portadores de doenças oncológicas

As infecções são consideradas as principais causas de óbito nos pacientes pediátricos portadores de doenças oncológicas e o principal motivo de admissão destes na unidade de terapia intensiva (UTI), sendo o choque séptico a expressão clínica mais grave destas infecções (TAMBURRO R. 2005). HENEY D.; et al. 1992 descreveram que 84% dos pacientes com doença oncológica admitidos na UTI de seu serviço tinham sepse e HALLAHAN A.R.; et al. 2000 relataram uma frequência de 55% de choque séptico entre os pacientes com doenças oncológicas admitidos na UTI.

O acesso destes pacientes às unidades de terapia intensiva além de desmistificar a ineficácia desta terapia para os pacientes oncológicos, proporcionou maior experiência dos intensivistas com estas crianças e contribuiu junto ao uso da antibioticoterapia empírica de amplo espectro (HUGLES W.T.; et al. 2002), aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas e nos protocolos de quimioterapia e radioterapia, para uma redução da mortalidade nas últimas décadas. Esta mortalidade chegou a ser descrita em torno de 85% na década de oitenta (LOVE L.I.; et al. 1980; SIVAN Y.; et al. 1991; MEERT K.; et al. 1991, porém nos últimos anos permanece em torno de 60% nos pacientes com choque séptico (PANCERA C.F.; et al. 2004; SILVA E.D.; et al. 2008) e chega a ser descrita em torno de 30% em alguns trabalhos retrospectivos (HALLAHAN A.R.; et al. 2000).

Pelo fato deste grupo de pacientes com choque séptico ser considerado de risco para alta mortalidade e o diagnóstico precoce com tratamento adequado estar relacionado com um melhor prognóstico, alguns trabalhos, embora com limitações metodológicas, tentaram identificar fatores de risco entre pacientes oncológicos com febre e neutropenia (RACKOFF W.R.; et al. 1996; JONES G.R.; et al. 1996; LUCAS K.G.;

et al. 1996). Porém em 2001, através de um estudo prospectivo, multicêntrico a população de neutropênicos foi fracionada em dois grupos de acordo com a presença ou não de fatores de risco: os de alto e os de baixo risco para desenvolverem infecções bacterianas invasivas (IBI), consideradas graves (SANTOLAYA M.E.; et al. 2001). Os pacientes que apresentassem hipotensão, recaída da leucemia, níveis de Proteína C Reativa (PCR) $\geq 90\text{mg/l}$, contagem de plaquetas abaixo $50.000/\text{mm}^3$ e intervalo menor que sete dias desde a última quimioterapia, teriam em média risco relativo duas vezes maior de desenvolver IBI que os que não apresentassem estas alterações. Observaram também que a presença de dois ou mais destes fatores levariam a um risco de IBI de 48% (SANTOLAYA M.E.; et al. 2001).

O desenvolvimento e validação de modelos de risco para IBI têm mostrado um impacto favorável no manejo de estratégias para tratamento destes pacientes, porém têm tido mais sucesso em prever os episódios de baixo risco que correspondem a 30% dos casos de febre e neutropenia, subestimando os casos de choque séptico, que correspondem a 25% dos casos de febre e neutropenia de alto risco (SANTOLAYA M.E.; et al. 2008). Foi sugerido então que no grupo de alto risco para IBI fosse associado ao exame clínico dados como idade ≥ 12 anos, níveis de interleucina-8 $>300\text{pg/ml}$ e de PCR $\geq 90\text{mg/l}$ para diagnóstico de sepse severa nas primeiras 24 horas, porém com baixos valores preditivo negativo e positivo (SANTOLAYA M.E.; et al. 2008). Estes modelos são muito direcionados para o paciente com neutropenia febril, porém em uma série de crianças com câncer e sepse em 1998, foi sugerido que estes pacientes, independente da presença de neutropenia, apresentavam igual possibilidade de desenvolverem sepse grave (ALEDO A.; et al. 1998).

Ao considerar o exposto em relação às infecções graves nos pacientes portadores de doenças oncológicas, percebe-se que a maioria dos trabalhos abordam além dos modelos preditivos e de escalonamento de risco para ajudarem no diagnóstico e tratamento precoces das infecções (HALLAHAN A.R.; et al. 2000; SANTOLAYA M.E.; et al. 2001; SANTOLAYA M.E.; et al. 2005; RACKOFF W.R.; et al. 1996; JONES G.R.; et al. 1996; LUCAS K.G.; et al. 1996; SANTOLAYA M.E.; et al. 2008), também os fatores de risco para o óbito por choque séptico (PANCERA C.F.; et al. 2004; SILVA E.D.; et al. 2008; POUND C.M.; et al. 2008). No entanto, o diagnóstico de choque séptico neste grupo de pacientes é realizado de acordo com sinais clínicos extrapolados a partir do que se conhece na população pediátrica geral (MENDES A.V.A.; SAPOLNIK R.; MENDONÇA N. 2007; CARCILLO J.A.; et al. 2002; BRIERLEY J.; et al. 2009), pois a maioria dos trabalhos que embasaram o diagnóstico e a terapia dos choque séptico excluíram de suas amostras os pacientes oncológicos ou os incluíram em pequena quantidade o que impossibilitaria qualquer extrapolação dos resultados para esta população (CENEVIVA G.; et al. 1998; ANNANE D.; 2000). Um dos motivos que fortalece a possibilidade de resposta diferente seria o fato das alterações inflamatórias encontradas no choque serem desencadeadas pela resposta imunológica do hospedeiro ao agente agressor (CARCILLO J.A. 2003; HOTCHKISS R.S.; KARL I.E. 2003) porém nos pacientes oncológicos, tanto pela doença de base quanto pelo tratamento da mesma, têm alterações qualitativa e quantitativas nesta resposta (LEHRENBECHER T.; et al. 1997).

Além do comprometimento imunológico, outro fator que pode alterar a resposta hemodinâmica do choque nos pacientes com doenças oncológicas é o uso de antraciclinas, pois se sabe que estas drogas têm potencial efeito cardiotóxico, tanto agudo quanto crônico, e são usadas na fase inicial do tratamento das leucemias linfocíticas agudas (LLA), pois sua associação à vincristina e ao corticóide aumentam a

taxa de remissão e a sobrevida livre de doença, justificando a sua permanência nos protocolos de tratamento tanto na criança quanto no adulto (RAMMELOO L.A.; et al. 2000). Associado a isso, independente do uso de antraciclina, há relatos de distúrbio cardíaco funcional em crianças com doenças neoplásicas (BIGRAS J.L.; et al. 1995).

Estas crianças são submetidas a outras situações que as expõem à possibilidade de desenvolverem infecções graves como: uso de antibioticoterapia de amplo espectro que altera a flora normal protetora, resultando em colonização por organismos hospitalares potencialmente virulentos, quebra das barreiras naturais com o uso de dispositivos invasivos (cateter venoso central, tubo orotraqueal, sonda vesical) e lesão das mucosas em graus variados pós-quimioterapia (ALLEN U.D. 2005). Porém, mesmo sendo de conhecimento dos pesquisadores a maior predisposição a infecções graves nestas crianças, elas são excluídas da maioria dos trabalhos de sepse com a justificativa de que sua resposta imune deficiente poderia levar a diferentes manifestações clínicas e a conseqüências na comparação de sepse com crianças não oncológicas (GREGORY P.P. 2005; ALLEN U.D. 2005). Dentre os poucos trabalhos de choque séptico que incluíram os pacientes oncológicos de forma representativa, OLIVEIRA C.F. et al. 2008 validaram em crianças o uso da $S_{VC}O_2 > 70\%$ como meta no tratamento do choque séptico e na sua amostra havia mais da metade dos pacientes com doenças oncológicas de base.

Devido à escassez de trabalhos atuais que tenham abordado as alterações hemodinâmicas do choque séptico entre as crianças portadoras de doenças oncológicas e pela ausência de protocolos específicos para tratamento deste grupo de risco, esta população vem sendo conduzida com base em alterações encontradas nas crianças sem doença oncológica (MENDES A.V.A.; SAPOLNIK R.; MENDONÇA N. 2007; CARCILLO J.A.; et al. 2002; BRIERLEY J.; et al. 2009). Os resultados obtidos têm melhorado com o

passar dos anos em relação ao desfecho mortalidade, porém ainda é descrita em torno de 60%, considerada alta pela maioria dos autores quando comparada aos pacientes sem comprometimento da imunidade (PANCERA C.F.; et al. 2004; SILVA E.D.; et al. 2008). Contrário a estes trabalhos, POUND C.M.; et al. 2008 não encontraram diferença na mortalidade entre os pacientes oncológicos e não oncológicos em relação à ocorrência de choque séptico e assim como HALLAHAN A.R.; et al. 2000 descreveram uma mortalidade abaixo de 30%. Estes resultados discordantes podem ser decorrentes não só por terem sido trabalhos retrospectivos, mas pelos diferentes níveis de gravidade dos pacientes entre os trabalhos, como também pela precocidade ao diagnóstico e tratamento, pois se sabe que em crianças há um aumento na mortalidade em torno de duas vezes quando o diagnóstico e a terapêutica do choque são retardados em uma hora (HAN Y.Y.; et al. 2003; NINIS N.; et al. 2005. OLIVEIRA C.F.; et al. 2008).

A importância do diagnóstico e tratamento precoces dos pacientes pediátricos com choque séptico (CARCILLO J.A.; et al. 2002; BRIERLEY J.; et al. 2009) e a sua resposta hemodinâmica já estão bem esclarecidas (CENEVIVA G. et al. 1998), no entanto, antes destas descobertas, as condutas eram baseadas em alterações hemodinâmicas descritas em adultos e extrapoladas para a população pediátrica, mesmo sabendo-se que as diferenças entre estas duas populações não são triviais (CARCILLO J.A.; et al. 2002). Contudo, após a publicação de CENEVIVA G. et al. 1998, na qual mostraram uma importante diferença na resposta hemodinâmica do choque na criança em relação aos adultos, pode-se perceber um dos motivos da tão alta mortalidade na população pediátrica com choque séptico. Atualmente ainda há no *Guideline* para tratamento do choque séptico pediátrico (BRIERLEY J.; et al. 2009) extrapolações dos achados em adultos para a população pediátrica e pode-se perceber isto também no consenso sobre os conceitos em choque séptico na criança (GOLDSTEIN B.; et al. 2005),

no qual considera-se apenas a alteração lenta da perfusão tissular periférica para diagnóstico de disfunção cardiovascular no choque, direcionando para o diagnóstico clínico do choque frio e, excluindo ou diagnosticando tardiamente, os casos de choque quente com provável repercussão negativa na mortalidade (PANCERA C.F.et al. 2004; SILVA E.D. et al. 2008; POUND C.M. et al. 2008).

Mesmo após todo o avanço obtido no alinhamento teórico dos conceitos e definições, bem como no tratamento do choque séptico nos últimos dez anos (CENEVIVA G. et al. 1998; CARCILLO J.A.; et al. 2002; BRIERLEY J.; et al. 2009) e o progresso no manejo dos pacientes oncológicos com infecção (SANTOLAYA M.E.; et al. 2001; SANTOLAYA M.E.; et al. 2005), a mortalidade por choque séptico nestas crianças, na maioria dos trabalhos (PANCERA C.F.et al. 2004; SILVA E.D. et al. 2008), é maior que a encontrada em muitos serviços de pacientes não oncológicos (CARCILLO J.A.; et al. 2002; HAN Y.Y.; et al. 2003; OLIVEIRA C.F.; et al. 2008).

Baseada na possibilidade de os critérios diagnósticos adotados para o choque séptico nos pacientes oncológicos serem diferentes dos já estabelecidos para as demais crianças, na alta frequência e gravidade do choque séptico naqueles pacientes, no melhor prognóstico ao diagnóstico e tratamento precoces, assim como pelo fato dos pacientes portadores de doenças oncológicas serem excluídos da maioria dos estudos relacionados a choque séptico e pela escassez de trabalhos que abordem a possível diferença na apresentação clínica e laboratorial do choque séptico nesta população, torna-se necessário descrever as características clínicas e laboratoriais do choque séptico nas crianças portadoras de doenças oncológicas.

2.3 Troponina I como marcador de alteração da função cardíaca

A gravidade do choque séptico está relacionada com seus vários mecanismos de agressão (HOTCHKISS R.S.; KARL I.E. 2003), além da resposta do hospedeiro (LEHRENBECHER T.; et al. 1997; ALLEN U.D. 2005), porém uma das alterações mais estudadas desta patologia e de mais difícil manuseio é a disfunção miocárdica (CENEVIVA G. et al. 1998; PARKER M.M.; et al. 1984; FELTES T.F.; et al. 1994). PARKER M.M. et al. 1984 descreveram que pode ocorrer em 50% dos pacientes adultos com choque séptico e é reversível em 7 a 10 dias nos sobreviventes (PARKER M.M.; et al. 1984). Porém em crianças com choque séptico foi descrita numa frequência de 40 a 58% e sua recuperação acontece nos sobreviventes após três a seis dias (CENEVIVA G. et al. 1998; FELTES T.F.; et al. 1994). Medir esta disfunção em crianças torna-se um desafio pela escassez de meios para monitorização hemodinâmica em uma faixa etária tão variada, portanto vários autores têm descrito a troponina I como marcador de lesão miocárdica no choque séptico não só em crianças (THIRU Y.; et al. 2000; GURKAN F.; et al. 2004; FENTON K.E.; et al. 2004; LODHA R.; et al. 2009) mas também em adultos (TURNER A.; TSAMITROS M.; BELLOMO R. 1999; ARLATI S.; et al. 2000; AMMANN P.; et al. 2001).

Os mecanismos de lesão miocárdica na sepse, ainda pouco esclarecidos, podem ocorrer por isquemia, ação direta de endotoxinas, citocinas ou radicais livres sobre o miocárdio e outros (RABUEL C.; MEBAZAA A. 2006; RUDIGER A.; SINGER M. 2007). Porém a aferição dos níveis desta proteína para estimar lesão miocárdica no choque séptico está embasada na sua presença exclusiva no músculo cardíaco e liberação para a corrente sanguínea apenas quando ocorre dano aos miocardiócitos, portanto seus níveis não são detectados em pessoas sem alteração das células cardíacas (FAVORY R.;

NEVIERE R. 2006). Ela regula a contratilidade ao nível do músculo cardíaco, mediada pelo cálcio e é 13 vezes mais abundante no coração que as demais enzimas marcadoras de lesão miocárdica. Seu pico ocorre até as primeiras 12 horas e se mantém elevada por sete dias após a agressão (FENTON K.E.; et al. 2004).

Apesar de descrita a alteração destas proteínas em adultos (TURNER A.; TSAMITROS M.; BELLOMO R. 1999; ARLATI S.; et al. 2000; AMMANN P.; et al. 2001) e crianças com choque séptico (THIRU Y.; et al. 2000; GURKAN F.; et al. 2004; LODHA R.; et al. 2009; FENTON K.E.; et al. 2004), como também em pacientes oncológicos a fim de medir a injúria miocárdica de quimioterápicos como as antraciclinas (LIPSHULTZ S.E.; et al. 1997), entre os pacientes pediátricos com doença oncológica e choque séptico seus níveis são desconhecidos, pois não foi encontrado na literatura pesquisada qualquer referência a este tema. Presume-se que, devido ao uso de drogas cardiotoxicas neste grupo de pacientes (LIPSHULTZ S.E. et al. 2005; SHANKAR S.M.; et al. 2008; GIANTRIS A.; et al. 1997; GHARIB M.I.; BURNETT A.K. 2002; RAMMELOO L.A.; et al. 2000), possibilidade de disfunção cardíaca não relacionada a antraciclinas (BIGRAS J.L.; et al. 1995) adicionada à disfunção miocárdica pelo choque séptico (RABUEL C.; MEBAZAA A. 2006; RUDIGER A.; SINGER M. 2007) haveria a possibilidade de uma predisposição maior deste grupo ao dano cardíaco durante o choque séptico e maior elevação dos títulos da troponina I.

Porém, em pacientes não oncológicos há vários trabalhos como FENTON K.E.; et al. 2004 que descreveram em uma série com 23 pacientes pediátricos com choque séptico uma frequência de níveis anormais de troponina I em 57% da sua amostra no início do quadro séptico. Observaram também, que esta alteração apresentava uma boa

correlação com o grau de disfunção cardíaca avaliada ao ETT, como também estava associada à falência de órgãos e PRISM(*Pediatric Risk of Mortality*) mais elevados. Esta associação de valores altos de troponina e escores de risco elevados foi descrita por outros autores em crianças (THIRU Y.; et al. 2000; LODHA R.; et al .2009) e adultos (MEHTA N.J.; et al. 2004). Além da relação com pacientes mais graves pelos escores de risco, seus níveis anormais foram associados à necessidade do uso de drogas vasoativas em crianças (THIRU Y.; et al. 2000) e em adultos (TURNER A.; TSAMITROS M.; BELLOMO R. 1999; MEHTA N.J.; et al. 2004), porém no estudo de FENTON K.E.; et al. 2004 não foi identificada esta associação.

Apesar do percentual de troponina alterada em pacientes pediátricos com choque séptico variar de 57 a 88% (LODHA R.; et al .2009; FENTON K.E.; et al. 2004.; FELTES T.F.; et al. 1994) na maioria dos estudos, OLIVEIRA N.S.; et al. 2008, ao estudarem 69 pacientes pediátricos encontraram níveis elevados de troponina I em 13% dos pacientes que desenvolveram choque séptico, porém foi aferida nas primeiras 24 horas, podendo algumas amostras terem sido colhidas antes da elevação desta proteína que se dá após 12 horas do insulto cardíaco (FENTON K.E.; et al. 2004). Neste mesmo trabalho foi descrito que os níveis alterados foram mais freqüentes entre os não sobreviventes (OLIVEIRA N.S.; et al. 2008).

Pelo fato dos pacientes oncológicos serem de risco para desenvolver lesão cardíaca (LIPSHULTZ S.E. et al. 2005; SHANKAR S.M.; et al. 2008; GIANTRIS A.; et al. 1997; GHARIB M.I.; BURNETT A.K. 2002; RAMMELOO L.A.; et al. 2000), devido à sua susceptibilidade imunológica limitando o uso de procedimentos invasivos para monitorizar a função cardíaca durante o choque séptico (LEHRENBECHER T.; et al.

1997; ALLEN U.D.2005), assim como pela escassez de recursos nos serviços de países em desenvolvimento para disporem de um ecocardiograma portátil nas unidades de terapia intensiva pediátricas (UTIP) a fim de se fazer esta avaliação (VICENTE G.; CAMPOS-NOGUÉ A.; SERRANO G. 2008; MELAMED R.; SPRENKLE M.D.; ULSTAD V.K. 2009) e devido à alta mortalidade atribuída a esta síndrome entre os pacientes oncológicos, torna-se necessário o conhecimento dos níveis da troponina I nos pacientes oncológicos com choque séptico a fim de correlacionar com fatores clínicos que possam caracterizar melhor esta possível lesão miocárdica atribuída ao choque, que pode ser exacerbada nestes pacientes pela cardiotoxicidade dos quimioterápicos (LIPSHULTZ S.E. et al. 2005; SHANKAR S.M.; et al. 2008; GIANTRIS A.; et al. 1997; GHARIB M.I.; BURNETT A.K. 2002; RAMMELOO L.A.; et al. 2000).

3.Objetivos

3.1 Objetivo geral:

Descrever as características clínico-laboratoriais e resposta terapêutica do choque séptico nas crianças com câncer admitidas na unidade de terapia intensiva pediátrica oncológica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, no período de 18 de abril de 2010 a 08 de janeiro de 2011.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Dos pacientes pediátricos oncológicos que evoluíram para choque séptico descrever:

- As características biológicas e demográficas: sexo, idade, procedência;
- As características relacionadas à doença oncológica de base: diagnóstico, tempo de neutropenia, contagem de neutrófilos, monócitos, plaquetas e hemoglobina.

3.2.2 Descrever os fatores relacionados à infecção dos pacientes eleitos para o estudo e sua gravidade:

- Tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico de choque;
- Escore de risco e gravidade (PRISM III- *Pediatric Risk of Mortality III*);
- Foco da infecção;
- Frequência dos microorganismos isolados;
- Tempo prévio de internamento hospitalar;
- Tempo de uso de antimicrobianos prévio ao diagnóstico de choque;
- Uso de ventilação mecânica;

3.2.3 Descrever ao diagnóstico de choque séptico e após seis horas as alterações clínicas (pulsos periféricos, frequência cardíaca e respiratória, distermias,

fluxo urinário, pressão arterial) e laboratoriais (lactato arterial, saturação venosa central de oxigênio);

3.2.4 Descrever ao diagnóstico de choque séptico e após vinte e quatro horas os níveis séricos da troponina I;

3.2.5 Descrever os tipos de choque encontrados na população estudada de acordo com a alteração do tempo de preenchimento capilar periférico;

3.2.6 Descrever a frequência dos fatores que podem influenciar no desempenho cardíaco: hipocalcemia, acidemia e dose cumulativa de antraciclina;

3.2.7 Descrever a frequência de mortalidade com 28 dias e o número de órgãos em disfunção nas primeiras 24 horas após o diagnóstico de choque séptico;

3.2.8 Descrever a terapêutica adotada em cada caso:

- Início da antibioticoterapia;
- Início da fluidoterapia;
- Volume de cristalóides e/ou colóides administrado nas primeiras seis horas após o diagnóstico de choque;
- Tipos de drogas vasoativas;
- Início das drogas inotrópicas, vasopressoras e/ou vasodilatadoras;
- Tempo de uso das drogas inotrópicas, vasopressoras e/ou vasodilatadoras;
- Escore de drogas vasoativas;
- Uso de corticóide.

4. Metodologia

4.1 Desenho de estudo

Foi realizado um estudo descritivo, prospectivo do tipo série de casos devido ao fato deste tema ser pouco abordado na literatura, por esta população ter características específicas que precisam ser melhor conhecidas em relação ao choque séptico, como também pelo fato deste grupo de indivíduos não ser incluído na grande maioria das pesquisas relacionadas a este tema e pela alta mortalidade determinada pelo choque séptico neste grupo de pacientes.

4.2 Local do estudo

O estudo foi desenvolvido no Serviço de Oncologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira(IMIP), na cidade do Recife, Pernambuco. Este serviço foi fundado em 1994 e atende a crianças e adolescentes com suspeita ou diagnóstico de câncer. Possui 37 leitos dos quais seis são da unidade de terapia intensiva pediátrica oncológica (UTIPO), exclusivos para estes pacientes. Admite cerca de 180 novos casos de câncer por ano. A equipe é formada por médicos pediatras onco-hematologistas, intensivistas pediátricos, enfermeiros especializados em oncologia, psicólogos, e outros profissionais com especialização e treinamento no atendimento a doenças oncológicas.

4.3 População do estudo

Todas as crianças do Serviço de Oncologia Pediátrica do IMIP que desenvolverem choque séptico e que os responsáveis legais concordarem em participar da pesquisa.

4.4 Critérios para seleção dos sujeitos

4.4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os pacientes acima de 1 mês e menores de 18 anos admitidos no Serviço de Oncologia Pediátrica do IMIP e que desenvolveram clínica de choque séptico e os responsáveis legais aceitaram participar da pesquisa.

4.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos qualquer eleito que não realizou a avaliação clínica à admissão e/ou os exames propostos pela pesquisa.

4.5 Fluxograma de captação e acompanhamento dos sujeitos da pesquisa

Todo paciente do serviço que internou usando antibiótico foi examinado pelo médico, pelo menos, uma vez ao dia quando na enfermaria e três vezes ao dia na UTIPO. Os sinais clínicos para diagnóstico de choque foram observados pela equipe médica a cada exame clínico e a equipe de técnicos de enfermagem a cada três horas anotou nas planilhas dos pacientes, como de rotina: frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura, pressão arterial, volume urinário. Toda a equipe de médicos, enfermeiras e técnicos de enfermagem foram treinadas com aulas sobre o diagnóstico e tratamento do choque séptico que estão resumidos no anexo 1. Em cada setor havia uma

pasta com os limites normais de cada variável para servir de parâmetro para os médicos, enfermeiros e técnicos de enfermagem que estiverem cuidando do paciente (Apêndice 1). Quando qualquer membro da equipe identificou a presença de duas ou mais alterações clínicas de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e havia foco infeccioso provável, o médico iniciou o algoritmo proposto pela *Task Force of the American College of Critical Care Medicine, 2009* (BRIERLEY J.; et al. 2009) (Anexo 1) e comunicou à pesquisadora que foi ao serviço para coleta dos exames, anotação dos parâmetros clínicos e laboratoriais, além de abordar a família para esclarecer sobre a pesquisa e a necessidade de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Para os pacientes que apresentavam febre em casa eram orientados, como de rotina, a procurarem o serviço imediatamente, a qualquer hora do dia ou da noite, a fim de serem avaliados pelo médico que está de plantão na UTIPO.

Diante da SRIS, para o diagnóstico de choque séptico se faz necessária a confirmação de disfunção cardiovascular, segundo o último consenso (GOLDSTEIN B.; et al. 2005), que é feita após a administração de 40ml/kg de solução isotônica e posterior avaliação dos critérios clínicos e laboratoriais. Após esta expansão foram colhidos: gasometria arterial, ionograma com cálcio, hemoglicoteste, hemograma, RX de tórax, saturação venosa central de oxigênio (SvCO₂), troponina I e lactato arterial. O hemograma, lactato, gasometria arterial e gasometria venosa central foram colhidos após seis horas da primeira coleta e a troponina I após 24h. Nas primeiras seis horas estes parâmetros clínicos foram anotados.

Foi calculado o *Pediatric Risk of Mortality III* (PRISM III) (Anexo 2) a fim de informar a gravidade destes pacientes nas primeiras 24 horas do choque séptico. Ao

final das primeiras 24 horas foi observada a frequência de órgãos em disfunção (excluído o hematológico), de acordo com último consenso (GOLDSTEIN B.; et al. 2005).

Os pacientes foram seguidos até 28 dias do diagnóstico ou até o óbito. Foi anotado o dia da alta para os sobreviventes.

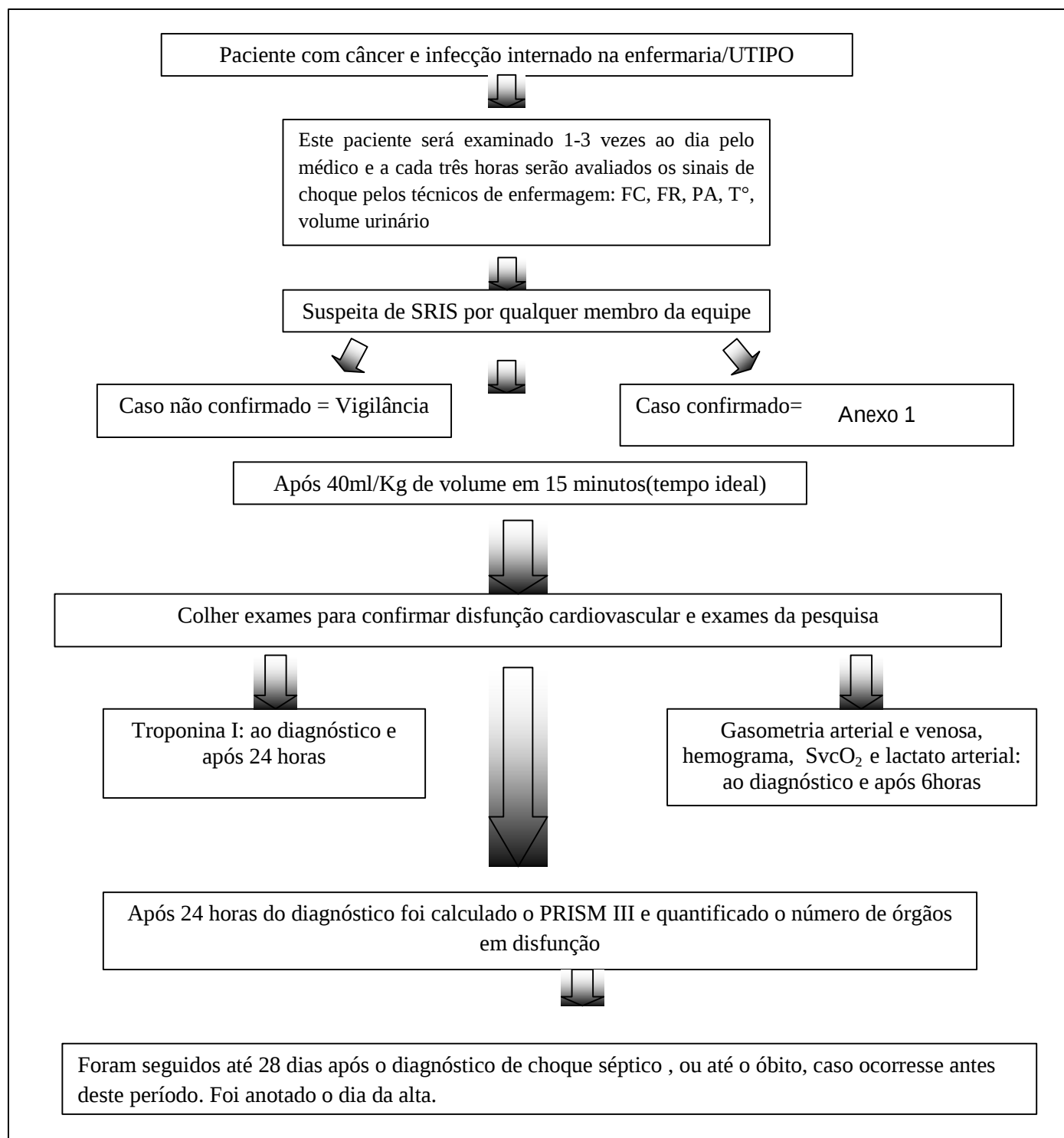


Figura 1. Fluxograma de captação dos pacientes envolvidos na pesquisa

Nota: UTIPO: unidade de terapia intensiva pediátrica oncológica FC: frequência cardíaca FR: frequência respiratória PA: pressão arterial T°: temperatura SRIS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica SvcO₂: saturação venosa central de oxigênio PRISM III: *Pediatric Risk of Mortality III*

4.6 Definição e operacionalização de variáveis

4.6.1 Definição de termos

3.7.1.1 Portador de doenças oncológicas: será considerada toda e qualquer criança que seja admitida no serviço de oncologia com diagnóstico de tumor sólido ou de origem hematológica.

3.3.1.2 Choque séptico (GOLDSTEIN B.; et al. 2005): é definido como uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) secundária a um quadro infeccioso confirmado ou não, associado a uma disfunção cardiovascular.

A. Disfunção cardiovascular:

Após administração de um volume de solução isotônica 40ml/Kg em 1h ocorre:

- Redução da pressão arterial (PA) abaixo do percentil 5 para a idade ou PA sistólica < que 2DP abaixo para a idade ou
- Necessidade de drogas vasoativas para manter a PA dentro dos limites da normalidade (dopamina 5µg/kg/min ou dobutamina, epinefrina ou norepinefrina em qualquer dose) ou
- Dois dos que seguem:

Acidose metabólica inexplicada: déficit de base -5mEq/l

Aumento do lactato arterial > 2 vezes o valor normal

Oligúria: débito urinário < 0,5ml/kg/h

Preenchimento capilar prolongado: > 5 segundos

Diferença da temperatura periférica para a central > 3°C

B. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) (GOLDSTEIN

B.; et al. 2005): presença de dois dos quatro critérios abaixo sendo

escolhido um entre temperatura e contagem de leucócitos anormal:

1. Temperatura central (retal, oral, bexiga ou sonda por cateter central) $>38,5$ ou $<36^{\circ}\text{C}$;
2. Taquicardia definida como uma frequência cardíaca (FC) média de > 2 desvios padrões acima o normal para a idade na ausência de estímulo externo, drogas crônicas ou estímulo doloroso; ou elevação persistente inexplicada por até meia a quatro horas;
ou
Bradicardia (para crianças menores de um ano) definida como FC média abaixo do percentil 10 para a idade na ausência de estímulo externo vagal, drogas α -bloqueadoras ou doença cardíaca congênita; ou bradicardia inexplicada persistente por mais que meia hora.
3. Frequência respiratória (FR) média de $> 2\text{DP}$ acima do normal para a idade ou uso de ventilação mecânica por quadro agudo não relacionado a doença neuromuscular de base ou pós recuperação anestésica.
4. Contagem de leucócitos elevada ou abaixo do normal para a idade (não secundário ao uso de quimioterapia) ou mais que 10% de neutrófilos imaturos.

C. Infecção: suspeita ou confirmada (por cultura positiva, manchas na pele, reação em cadeia da polimerase) causada por algum patógeno ou uma síndrome clínica associada com uma alta probabilidade de infecção. Evidência de infecção inclui achados positivos no exame clínico, imagem ou testes de laboratório (contagem de células brancas em líquidos estéreis, pneumonia

com RX de tórax alterado, rash petequial ou purpúrico, púrpura fulminante).

4.6.2 Definição de variáveis

4.6.2.1 Características demográficas:

- Idade: intervalo de tempo entre a data do nascimento e a admissão na UTIP. Categorizado em: Lactente (> um mês a um ano de idade), pré-escolar (dois a cinco anos), idade escolar (seis anos a dose anos), adolescente e adulto jovem (treze a <18 anos) (GOLDSTEIN B.; et al. 2005).
- Sexo: categorizado em masculino e feminino.
- Procedência: local de origem do paciente. Categorizado em: residência, enfermaria e UTIPO.

4.6.2.2 Características relacionadas á doença oncológica de base:

- Diagnóstico: foi considerado o diagnóstico clínico-laboratorial definido pela equipe da oncologia pediátrica do serviço onde será realizado o estudo. Será categorizado em doenças hematológicas malignas e tumores sólidos.
- Neutropenia (HUGLES W.T.; et al. 2002): uma contagem de neutrófilos <500 células/mm³ ou contagem de neutrófilos <1000 células/mm³ com previsão de queda a <500 células/mm³). Categorizado como: sim ou não
- Tempo de neutropenia pós-quimioterapia: tempo em dias contado do primeiro registro da neutropenia após a quimioterapia até a apresentação do choque. Categorizado em : < 7 dias ou 7 dias.
- Contagem de neutrófilos, monócitos, plaquetas e nível da hemoglobina (SANTOLAYA M.E; et al. 2005) : foi considerado o valor presente no momento

do diagnóstico do choque séptico; Categorizados como: neutrófilos <500 ou > 500 células/mm³; monócitos 100 células/mm³ ou > 100 células/mm³, plaquetas > 50.000 células/mm³ e hemoglobina > 10 ou < 10 g/dL.

4.6.2.3 Características relacionadas à infecção:

- Pediatric Risk of Mortality (PRISM) III (ESCOBAR N.C.P. 2003): é um escore de avaliação de risco para óbito e de avaliação da gravidade da doença que será realizado nas primeiras 24 horas de admissão à UTIPO. Será realizada a média dos valores obtidos.
- Tempo entre primeiros sintomas e o diagnóstico de choque séptico: intervalo de tempo em horas contado a partir do sintoma percebido pela família e o diagnóstico de choque se o paciente veio de casa e avaliado pelo prontuário do quando internando. Categorizado em $\leq$ uma e $>$ uma hora.
- Foco da infecção: foi considerado como foco da infecção aquele descrito pela equipe médica e categorizado como: respiratório, trato gastrointestinal, corrente sanguínea, sistema nervoso central, pele e outros.
- Tempo prévio de internamento hospitalar: intervalo entre admissão no serviço e admissão na UTI. Feita uma média em dias.
- Tempo de uso de antimicrobianos prévio ao diagnóstico de choque: feita média em dias.
- Microorganismos isolados: foram considerados os resultados de culturas (bactérias e fungos) obtidos através de espécimes estéreis (sangue, urina, líquido e outros) como agentes prováveis da infecção.
- Uso de ventilação mecânica: categorizado em sim ou não.

4.6.2.4 Caracterização da apresentação clínica e laboratorial do choque séptico:

4.6.2.4a Alterações clínicas

- Temperatura ao diagnóstico (HUGLES W.T.; et al. 2002): temperatura axilar aferida no momento do diagnóstico do choque. Categorizada em hipertermia (temperatura axilar $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ em uma medida ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ em duas medidas consecutivas em um intervalo de tempo de uma hora), hipotermia (temperatura axilar $<36,5$) e normotermia (temperatura $36,5$ a $<38^{\circ}\text{C}$).
- Tipo de choque: definido clinicamente pelo tempo de preenchimento capilar ≥ 3 segundos (choque frio) ou < 2 segundos (choque quente) avaliados em extremidades de membros superiores (CARCILLO J.A.; et al. 2002; BRIERLEY J.; et al. 2009).
- Pulso periférico ao diagnóstico de choque: palpação de pulso periférico na artéria braquial em crianças até um ano de idade ou artéria carotídea após um ano, aferidos ao diagnóstico de choque séptico. Categorizado como: não palpável, filiforme, normal.
- Pulso periférico após 6h do início do tratamento: palpação de pulso periférico na artéria braquial em crianças até um ano de idade ou artéria carotídea após um ano, aferidos após 6h do início do tratamento. Categorizado como: não palpável, filiforme, normal.
- Frequência cardíaca ao diagnóstico do choque: foi considerado o número de batimentos cardíacos por minuto ao exame clínico e/ou monitor cardíaco observados ao diagnóstico de choque séptico e o parâmetro seguido será o estabelecido pelo último consenso (GOLDSTEIN B.; et al. 2005). (Apêndice 1).

- Frequência cardíaca após seis horas do diagnóstico do choque: foi considerado o número de batimentos cardíacos por minuto ao exame clínico e/ou monitor cardíaco observados após seis horas do diagnóstico de choque séptico e o parâmetro seguido será o estabelecido pelo último consenso (GOLDSTEIN B.; et al. 2005). (Apêndice 1).
- Pressão arterial (PA) ao diagnóstico do choque: foi considerado o valor da PA aferido de forma não invasiva através de monitor multiparâmetros no momento do diagnóstico de choque séptico (NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. 2004).
- Pressão arterial (PA) após seis horas do diagnóstico do choque: foi considerado o valor da PA aferido de forma não invasiva através de monitor multiparâmetros observado após seis horas do diagnóstico de choque séptico NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. 2004).
- Fluxo urinário ao diagnóstico do choque: foi considerado o volume urinário em ml/kg/hora observado na primeira hora do diagnóstico de choque séptico e categorizado como $\geq 0,5\text{ml/kg/h}$ ou $<0,5\text{ml/kg/h}$.
- Fluxo urinário após seis horas do diagnóstico do choque: foi considerado o volume urinário em ml/kg/hora observado após seis horas do diagnóstico de choque séptico e categorizado como $\geq 0,5\text{ml/kg/h}$ ou $<0,5\text{ml/kg/h}$.

4.6.2.4b Alterações laboratoriais

Nível sérico arterial do lactato: foi feita a aferição do lactato sérico ao diagnóstico do choque e após seis. Categorizado em clearance $> 10\%$ até a sexta hora (NGUYEN H.B.; et al. 2004): sim ou não.

- Saturação venosa central de oxigênio (SvcO₂) ao diagnóstico do choque e após seis horas do diagnóstica: foi colhida uma amostra de sangue para análise da saturação de oxigênio através do cateter venoso central com extremidade localizada em desembocadura da veia cava superior. Categorizado em SvcO₂ > 70% ou 70% na sexta hora.
- Medida sérica da troponina I ao diagnóstico do choque: foi considerado alterado o título $\geq 0,27$ ng/ml. Será categorizada em $\geq 0,27$ ng/ml ou $< 0,27$.
- Medida sérica da troponina I 24 horas após primeira aferição: foi considerado alterado o título $\geq 0,27$ ng/ml. Foi categorizada em $\geq 0,27$ ng/ml ou $< 0,27$.
- Fator inotrópico negativo: foi considerada a presença de pelo menos um dos fatores: acidemia, hipocalcemia (cálcio ionizado 1,1), dose mediana cumulativa de antraciclina (categorizado como ≥ 90 mg/m² e < 90 mg/m²) e vincristina (categorizada como $\geq 21,5$ mg/m² e $< 21,5$ mg/m²).

4.6.2.5 Terapêutica adotada e desfecho:

- Desfecho: categorizado como alta ou óbito
- Mortalidade em 28 dias: número de pacientes que não sobreviveram até 28 dias do diagnóstico de choque séptico.
- Início da antibioticoterapia: tempo decorrido em horas do diagnóstico do choque até primeira dose do antibiótico. Foi considerado como início a hora checada pela equipe de enfermagem. Categorizado em: menor que uma hora, maior que uma hora e já em uso.

- Início da fluidoterapia: tempo decorrido em horas do diagnóstico do choque até início da administração de cristalóides. Será considerado como início a hora checada pela equipe de enfermagem. Categorizado em: menor que uma hora e maior ou igual a uma hora.
- Volume de cristalóides e/ou colóides administrado na primeira hora: volume em ml/kg realizado até o final da primeira hora após o diagnóstico de choque séptico.
- Volume de cristalóides e/ou colóides administrado nas primeiras seis horas: volume em ml/kg realizado até o final da primeira hora após o diagnóstico de choque séptico.
- Tempo de início da droga vasoativas (DVA): tempo decorrido em horas do diagnóstico do choque até início da administração de DVA. Será considerado como início a hora checada pela equipe de enfermagem. Categorizado em 1h e >1hora.
- Tipo de DVA: categorizada como dopamina, dobutamina, noradrenalina, adrenalina e outras.
- Tempo de uso das DVA: tempo em horas desde início da droga até sua suspensão.
- Escore de DVA: valor resultante da fórmula: $1 \times \text{dopamina } (\mu\text{g/kg/min}) + 1 \times \text{dobutamina} + 15 \times \text{milrinone} + 100 \times \text{epinefrina} + 100 \times \text{norepinefrina} + 1000 \times \text{vasopressina} (\text{U/kg/min})$ (BRIERLEY J.; PETERS M.J.2008)
- Uso de corticóide: sim ou não.
- Número de órgãos em disfunção nas primeiras 24 horas após ao diagnóstico do choque: foi considerada a definição de disfunção de cada órgão pelo *International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and*

organ dysfunction in pediatric (GOLDSTEIN B.; et al. 2005). Categorizar em: 2 e ≥ 3 .

A. Cardiovascular:

Após administração de um volume de solução isotônica 40ml/Kg em 1h ocorre:

1. Redução da pressão arterial (PA) abaixo do percentil 5 para a idade ou PA sistólica < que 2DP abaixo para a idade ou
2. Necessidade de drogas vasoativas para manter a PA dentro dos limites da normalidade (dopamina 5µg/kg/min ou dobutamina, epinefrina ou norepinefrina em qualquer dose) ou dois dos que seguem:
 - a. Acidose metabólica inexplicada: déficit de base -5mEq/l
 - b. Aumento do lactato arterial > 2 vezes o valor normal
 - c. Oligúria: débito urinário $< 0,5\text{ml/kg/h}$
 - d. Preenchimento capilar prolongado: > 5 segundos
 - e. Diferença da temperatura periférica para a central $> 3^{\circ}\text{C}$

B. Respiratório:

1. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ na ausência de doença cardíaca cianótica ou doença pulmonar preexistente ou
2. $\text{PaCO}_2 > 65\text{torr}$ ou 20mmHg acima da linha de base do PaCO_2 ou
3. Necessidade de $\text{FiO}_2 > 50\%$ para manter saturação $\geq 92\%$ ou
4. Necessidade de ventilação mecânica invasiva ou não invasiva

C. Neurológico:

1. Escala de coma de Glasgow ≤ 11 ou

2. Mudança aguda do estado mental com redução no escore 3 pontos do basal

D. Hematológico:

1. Contagem de plaquetas $< 80.000/\text{mm}^3$ ou declínio de 50% na contagem de plaquetas em relação ao maior valor recuperado nos últimos três dias (para pacientes com doença hematológica crônica ou oncológicos) ou
2. *International normalized ratio* (INR) > 2

E. Renal:

1. Creatinina sérica ≥ 2 o limite normal para a idade ou aumento de duas vezes na creatinina de base

F. Hepático:

1. Bilirrubinas totais $\geq 4\text{mg/dl}$ (não aplicada para recém nascidos) ou
2. Alanina aminotransferase (ALT) duas vezes mais que o normal para a idade

4.7 Métodos de coleta e processamento dos dados

4.7.1 Instrumento para coleta de dados

Os dados foram colhidos através de um formulário construído pela pesquisadora a partir das variáveis propostas (Apêndice 2). Foi realizado um estudo piloto no primeiro mês de coleta com finalidade de testar o instrumento proposto para registro dos dados da pesquisa, fazer os ajustes necessários e estimar a real frequência do evento.

Os dados foram colhidos prospectivamente através do preenchimento dos formulários pelo pesquisador dia-a-dia, após assinatura do TCLE e complementados pelo exame minucioso dos prontuários e prescrições dos pacientes.

Os exames laboratoriais necessários para a pesquisa que não pertenciam à rotina do serviço foram introduzidos como rotina e colhidos ao mesmo tempo que os exames

da rotina, sempre que possível, portanto sem prejuízo para o paciente. As amostras de sangue venoso periférico foram colhidas pela equipe de técnicos de enfermagem, as amostras de sangue venoso central foram colhidas pela equipe de enfermeiras e as amostras de sangue arterial foram colhidas pela pesquisadora. O material foi conduzido ao laboratório para realização imediata de todos os exames, exceto troponina I que foram armazenados em geladeira do laboratório de imunologia e realizados semanalmente, a fim de reduzir os custos com os *kits* usados.

O volume de sangue necessário para cada exame proposto neste estudo está expresso abaixo, exceto os de rotina:

Exame	Lactato 0 e 6h	SvcO ₂ 0 e 6h	Troponina I 0 e 12h
Volume de sangue nas duas amostras	2,0ml	0,6ml	6ml

4.7.2Processamento e análise dos dados

Os formulários foram revisados em sua totalidade para garantir legibilidade, integralidade e qualidade das informações. Foram organizados e arquivados a cada 10 em pastas. Após revisão dos formulários, foi realizada a digitação em dupla entrada no banco de dados específico criado no programa EPI INFO 6.04b.

Uma vez terminada a digitação de todos os formulários nos dois bancos de dados, esses foram comparados, obtendo-se uma versão definitiva após correção das diferenças encontradas. A seguir, foi realizada a listagem de todas as variáveis e testes de consistência, checando-se e corrigindo-se eventuais erros e incongruências. Em seguida, o banco de dados revisado foi utilizado para análise estatística. Os dados

numéricos foram apresentados através de medidas de tendência central e de dispersão. Os dados categóricos foram apresentados através de frequências absolutas e relativas.

4.8 Padronização das técnicas

- Aferição do tempo de preenchimento capilar: foi padronizado, durante o período da coleta, uma mesma técnica, na qual após leve pressão na superfície da pele examinada será orientado contar: 1001, 1002, 1003, 1004 em diante sem interrupções, até reperfusão da superfície que está sendo examinada. A pronúncia de cada número deste equivale a um segundo.
- Nível sérico arterial do lactato: foi dosado pelo laboratório do hospital através do método UV enzimático utilizando a lactato desidrogenase (DHL), *Kavalent*. Detecta níveis de lactato de 1mg/dl (0,1mmol/l) até 120mg/dl (13,3 mmol/l). É realizado a partir de amostra de 1ml de sangue colhido com anticoagulante (fluoreto) e foi analisado o plasma.
- Nível sérico da troponina I: foi realizado através do kit da empresa *Abbott* (sistema AXSYM), através da técnica de imunoensaio por micropartículas (MEIA) para determinação quantitativa da troponina I cardíaca em soro ou plasma humano. Este método é capaz de detectar níveis de troponina I de 0,27 a 22,78 ng/ml. O volume de sangue necessário é de 3 ml para cada amostra e o plasma poderá ser armazenado a uma temperatura de -10°C por 30 dias.

4.9. Considerações éticas

O estudo foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos(CEP), do IMIP como projeto de pesquisa 1705 (Anexo 3).

5.0 Artigo 1

Choque séptico em crianças oncológicas: do diagnóstico às medidas terapêuticas
propostas pelo *American College of Critical Care Medicine* 2009

Cláudia Betânia Rodrigues de Abreu¹ Zelma de Fátima C. Pessôa¹ Adriana Maria R. de
Amorin¹ Maria Amélia Vieira Maciel²

¹Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira(IMIP)Recife, Pernambuco,
Brasil;

²Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Centro de Ciências da Saúde
(CCS), Setor de Microbiologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife,
Pernambuco, Brasil

RESUMO

Objetivo: avaliar a frequência e sensibilidade dos critérios para diagnóstico de choque séptico, sua resposta à terapêutica atual, mortalidade com 28dias e frequência de órgão em disfunção nas primeiras 24h. Desenho: prospectivo, descritivo de 18 de abril de 2010 a 08 de janeiro de 2011. Local: unidade de terapia intensiva pediátrica oncológica de um Hospital escola, Brasil.Pacientes: 22 crianças com doença oncológica e choque séptico.Métodos e resultados: as variáveis clínicas e laboratoriais foram observadas ao diagnóstico e após seis horas do início do tratamento. A análise foi feita pelo Epi info

6.04: frequência das variáveis categórica, medidas de tendência central para as contínuas. A maioria dos pacientes (16/72,3%) preencheu mais de dois critérios para síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e os mais frequentes foram distermia e taquipnéia, porém em 12(54,5%) o diagnóstico de choque séptico só foi dado após o surgimento de hipotensão. PRISM III foi 1,5 vezes maior entre os não sobreviventes. Choque frio ocorreu em 77,3% dos pacientes ao diagnóstico e o quente foi reconhecido em um tempo três vezes maior que o frio. Houve melhora dos parâmetros macrovasculares nas primeiras seis horas do tratamento, porém a microcirculação, avaliada pelo clearance do lactato e saturação venosa central de oxigênio, permaneceu em disóxia. Mortalidade em 28 dias foi 68,2% e maior no grupo que desenvolveu disfunção de órgãos 3, porém não houve impacto da quantidade de volume administrado na primeira hora em relação à mortalidade. Conclusões: a mortalidade ainda é alta, porém se os critérios para definição de choque séptico forem adequadamente identificados, é possível se fazer diagnóstico e tratamento precoce. Para guiar a resposta terapêutica, a normalização da oxigenação ao nível da microcirculação foi mais fidedigna que a recuperação dos parâmetros macro-hemodinâmicos. Palavras chave: Choque séptico, crianças oncológicas, síndrome da resposta inflamatória sistêmica

INTRODUÇÃO

Vários trabalhos, a maioria retrospectivos e que envolveram tanto pacientes sépticos como com choque séptico¹⁻⁷, têm descrito fatores de risco e prognósticos em crianças com câncer e infecções graves a fim de contribuir para o diagnóstico e tratamento precoces destas infecções⁸, porém não foram encontrados trabalhos na literatura consultada que tenham selecionado prospectivamente pacientes pediátricos

oncológicos com choque séptico e avaliado a frequência e sensibilidade dos critérios diagnósticos de choque neste grupo de pacientes, como também sua resposta ao tratamento proposto pelo *American College of Critical Care Medicine (ACCM)*⁹, pois constituem um grupo com peculiaridades imunológicas¹ e cardíacas¹⁰⁻¹³ que podem determinar resposta diferente às condutas atuais que foram estabelecidas a partir de crianças não oncológicas.

PACIENTES E MÉTODOS:

Foi realizado um estudo descritivo, prospectivo, na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica Oncológica (UTIPO) do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Pernambuco, Brasil, 18 de abril de 2010 a 08 de janeiro de 2011 com o objetivo de identificar a frequência dos parâmetros clínicos definidores de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) e disfunção cardiovascular em pacientes oncológicos com choque séptico, avaliar a resposta deste grupo às medidas terapêuticas propostas pelo *ACCM*⁹ e a frequência de órgãos em disfunção nas primeiras 24 horas. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa deste serviço e houve o consentimento livre e esclarecido de todos os responsáveis pelas crianças do estudo.

Critérios de inclusão: criança com doença oncológica acima de um mês de idade até 18 anos incompletos, que preencha os critérios para choque séptico segundo consenso¹⁴ cujos responsáveis autorizem sua participação.

Critérios de exclusão: a não realização da avaliação clínica e laboratorial proposta pela pesquisa.

Variáveis estudadas: idade, sexo, tipo de doença de base, procedência, contagem de neutrófilos, monócitos, plaquetas e hemoglobina ao diagnóstico de choque, tempo de neutropenia após quimioterapia, dose cumulativa das antraciclinas, foco infeccioso

provável e resultados das hemoculturas, *Pediatric Risk of Mortality III (PRISMIII)*. Foram avaliados ao diagnóstico e após seis horas da terapêutica: tipo de choque de acordo com o tempo de preenchimento capilar periférico (TPC) em extremidades de membros superiores e categorizado como frio ($TPC \geq 3$ segundos) ou quente ($TPC < 2$ segundos)⁹, pulsos periféricos (categorizados como filiformes, não palpáveis e normal), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), diurese e pressão arterial (PA) não invasiva. Foram considerados os parâmetros de FC, FR no percentil 95 e PA abaixo do percentil 5, conforme último consenso¹⁴. Foram dosados o lactato arterial sérico (método UV enzimático utilizando a lactato desidrogenase, *Kavalent*) e a saturação venosa central de oxigênio ($S_{vc}O_2$) através de coletas intermitentes e analisadas imediatamente pelo gasômetro da UTIPO. Em relação ao tratamento foi anotada a hora de administração da primeira dose do antimicrobiano e o tempo de uso, quando já estivesse em uso; a hora de administração da primeira droga vasoativa e o tempo de uso entre os sobreviventes, o volume de cristalóides e/ou colóides administrados na primeira hora e ao final das primeiras seis horas do tratamento. Uso de corticóide e ventilação mecânica invasiva (categorizados com sim ou não). O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de choque foi considerado para os pacientes internados como o momento a partir do qual havia critérios para classificação de SRIS, de acordo com as anotações no prontuário, quando era retrospectivo e para os provenientes da residência como o início da febre, segundo a referência dos pais (são orientados a virem de urgência ao serviço em caso de febre). Foi observada a mortalidade em 28 dias e o número de órgãos em disfunção nas primeiras 24 horas do diagnóstico, segundo o último consenso¹⁴.

Fluxograma da pesquisa: Após treinamento das equipes médica e de enfermagem baseado no *ACCM*⁹ foi orientado que diante da possibilidade de SRIS, além da coleta de culturas, que é rotina do serviço em todo paciente oncológico com

febre, fosse realizada a confirmação de choque séptico que necessita da presença de disfunção cardiovascular¹⁴. Todos os pacientes colheram ao final de 40ml/kg de solução isotônica e após seis horas: gasometria arterial, hemograma, lactato e $S_{vc}O_2$.

A análise estatística foi realizada usando o programa Epi info 6.04 após dupla entrada dos dados e foi calculada a frequência das variáveis categóricas e medidas de tendência central para as contínuas.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, foram admitidos na UTIPO 398 pacientes pediátricos portadores de doenças oncológicas e dentre estes, foram identificados 24(6%) casos de choque séptico. Do total da amostra, foram excluídos dois pacientes, pois não foi feita a coleta dos dados e exames laboratoriais em tempo oportuno. Permaneceram 22 no estudo.

Na Tabela 1 foram apresentadas as características gerais dos pacientes selecionados. Todos os pacientes colheram culturas de sangue periférico e transcateter, quando portavam o dispositivo ao diagnóstico do choque, porém foi negativa em 12 pacientes (54,5%). Os pacientes internados estavam em uso de antibióticos de amplo espectro por um tempo mediano de três dias, variando de 0,1 a 23 dias.

Tabela 1. Características biológicas, clínicas e microbiológicas

Variáveis	Pacientes com choque séptico	
	n	%
Idade		
1mês a <2anos	3	13,6
2 a <6 anos	4	18,2
6 a <13 anos	7	31,8
13 a <18anos	8	36,4
Sexo		
Masculino	11	50
Feminino	11	50
Doenças		
Hematológicas	17	77,3
Leucemia linfóide aguda	12	54,5
Leucemia mielóide aguda	2	9,1
Linfomas	3	13,6
Tumores sólidos	5	22,7
Rabidomiosarcoma	1	4,5
Sarcoma não rabidomiosarcoma	2	9,1
Hepatoblastoma	1	4,5
Retinoblastoma	1	4,5
Procedência do pacientes		
Residência	6	27,3
UTIPO ¹	12	54,5
Enfermarias	4	18,2
Foco da infecção		
Respiratório	11	50,0
Trato gasto-intestinal	3	13,6
Corrente sanguínea	3	13,6
SNC ²	2	9,1
Pele	1	4,5
Outros	2	9,1
Microorganismos isolados		
Gram negativos		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL(-) ³	2	20,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL(+) ⁴	1	10,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	10,0
<i>Escherichia coli</i> ESBL(-)	1	10,0
<i>Enterobacter sp</i> ESBL(-)	1	10,0
Gram positivos		
<i>Staphylococcus aureus</i> oxa-R ⁵	1	10,0
Fungos		
Candida não albicans	3	30,0

Nota: ¹UTIPO: Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica Oncológica ²SNC-Sistema nervoso central ³ESBL(-): não produtora de β -lactamase de espectro estendido ⁴ESBL(+):produtora de β -lactamase de espectro estendido ⁵Oxa-R: oxacilina resistente

Foram demonstradas na Tabela 2 as características do hemograma destes pacientes ao diagnóstico do choque séptico e traduzem a condição de imunidade e, consequentemente, a susceptibilidade a infecções graves. O ponto de referência em dez para a hemoglobina foi estabelecido com base no preconizado pelos *guidelines* para tratamento do choque séptico^{15,16}. A gravidade destes pacientes também foi demonstrada pela mediana do escore PRISM III no grupo estudado que foi 17,5(6-29), porém 18,8 entre os não sobreviventes e 13,3 entre os sobreviventes.

Tabela 2. Características do hemograma no momento do diagnóstico de choque séptico

Variáveis	Pacientes com choque séptico		
	n	%	Mediana(min-max)
Contagem de neutrófilos (células/mm ³)			
500	15	68,2	50(0-470)
>500	7	31,8	780(530-)
Todos	22	100,0	320(0-990)
Tempo de neutropenia pós QT* (dias)			
≤7 dias	12	80,0	2,5(0-5)
>7dias	3	20,0	14(9-18)
Todos	15	100,0	4,0(0-18)
Contagem de monócitos (células/mm ³)			
100	14	63,6	25(0-100)
>100	8	36,4	300(130-)
Todos	22	100,0	60(0-990)
Contagem de plaquetas (células/mm ³ x 10 ³)			
50	13	59,1	18 (1-48)
>50	9	40,9	99 (56-260)
Todos	22	100,0	37,5 (1-260)
Hemoglobina(mg/dl)			
10	18	81,0	8,1(5,0-9,7)
>10	4	19,0	11,2(10,8/11,2)
Todos	22	100,0	8,6(5-11,2)

Nota: QT: quimioterapia

Na Figura 1 está demonstrada a frequência dos sinais clínicos usados para diagnóstico de SRIS e disfunção cardiovascular nos pacientes deste estudo. Dos quatro critérios para diagnóstico de SRIS não foi considerada contagem de leucócitos como uma das alterações, pois a maioria deles havia realizado quimioterapia e, segundo o último consenso, o paciente em uso de quimioterapia não pode usar este critério¹⁴.

Entre os 21 (95,5%) pacientes que preencheram o critério respiratório, quatro já estavam em ventilação mecânica. Todos os pacientes apresentaram distermias (2 apresentaram hipotermia), entretanto o uso de antitérmico prévio ou o intervalo dos picos febris levaram à aferição normal no momento do diagnóstico na maioria dos pacientes (16/72,7%). Observa-se que os pacientes 14 e 21 não preencheram os critérios para disfunção miocárdica logo após a infusão de 40ml/kg (até 2 horas nesta amostra), mas o fizeram até três horas do diagnóstico.

A mediana do tempo do início dos sintomas até o diagnóstico do choque foi de 2,5 horas (0-18,5) para o frio e 7,0 horas (0-60) para o quente, porém foi mais precisamente calculado entre os pacientes internados.

A mediana da dose cumulativa de antraciclinas entre os pacientes que a usaram foi de 90mg/m²(25-375), entretanto ao categorizar pelo tipo de choque foi evidenciado que nos frios a mediana foi de 130(25-375) e entre os quentes foi 50(50-90).

Os parâmetros clínicos e laboratoriais foram estudados ao diagnóstico e após as primeiras seis horas de intervenção terapêutica, “horas de ouro”¹⁶, e foram descritos na Tabela 3. Foi identificado que a taquicardia ou não acontecia ou, às vezes, ocorria de forma pouco intensa; então na tentativa de identificar algum valor que pudesse aumentar a sensibilidade diagnóstica deste parâmetro clínico, foi calculada a mediana do percentual acima da FC máxima que foi 22,4(1-72) e acima da mínima que foi de 117(33,3-186,6). Este parâmetro se manteve ao final as primeiras seis horas.

Entre os parâmetros que avaliaram o metabolismo ao nível da microcirculação, a $S_{vc}O_2$ foi dosada em 20 dos 22 pacientes, pois em dois deles não foi colocado cateter central a tempo de se conseguir fazer esta coleta. O lactato foi dosado em 21 dos 22 pacientes, por não ter havido condições técnicas para a coleta em uma das crianças. Os valores do lactato à admissão variaram de 0,5 a 8,4 com mediana de 1,8. Após seis horas estes valores oscilaram de 0,5 a 9,6 com mediana 1,8. Foi observado que o clearance de lactato nas primeiras 6 horas entre os pacientes não sobreviventes foi maior que 10% em sete (50%) e nos demais ou não se alterou (2), reduziu menos de 10%(1) ou aumentou (4). Entre os sete sobreviventes, o clearance foi acima de 10% em três e o lactato aumentou nos demais. Em relação à disfunção de órgãos, não foi considerado o hematológico para os pacientes oncológicos de acordo com o último consenso¹⁴ e observou-se que 11(50%) apresentaram três ou mais órgãos em disfunção nas primeiras 24 horas.

A terapêutica adotada seguiu o que foi estabelecido pelo *ACCM*⁹ e os pacotes da *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) 2010. Entre os pacientes, 16 (72,7%) já estavam em uso de antimicrobianos de amplo espectro no momento do diagnóstico do choque séptico e os seis restantes iniciaram a terapia antimicrobiana em média após uma hora e dez minutos do diagnóstico. Todos os pacientes fizeram uso de drogas vasoativas e iniciaram em um tempo mediano de duas horas (variou de 0,5 a 6), sendo a dopamina a primeira droga em 16(72,7%), a noradrenalina em 3(13,6%) e a dobutamina em 3 (13,6%). Dos choques frios que iniciaram dopamina, segundo o estabelecido pelo *ACCM*⁹, seis (37,5%) precisaram adicionar a adrenalina em doses abaixo de 0,3µg/kg/minuto e cinco (31,2%) trocaram para noradrenalina quando foi identificada a mudança do tipo de choque para quente e os pacientes persistiam com sinais de instabilidade hemodinâmica. Foi evidenciado que entre os pacientes que superaram o

choque séptico, o tempo mediano de uso das drogas vasoativas foi de 108 horas (39-216).

Pacientes				Após 40ml/Kg de solução isotônica					
	FC	FR	T	↓PA	DVA	BE	LAC	DU	TPC
	Diagnóstico de SRIS			Diagnóstico de disfunção cardiovascular : pelo menos um dos critérios		Diagnóstico de disfunção cardiovascular: dois dos critérios			
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									

Figura 1. Frequência dos sinais usados para diagnóstico de Síndrome da Resposta

Inflamatória Sistêmica e disfunção cardiovascular

Nota: SRIS: Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória acima do normal para a idade ou uso de ventilação mecânica por quadro agudo; T: distermias; ↓PA: pressão arterial abaixo do percentil 5 para a idade; DVA: necessidade do uso de droga vasoativa para manter a pressão arterial dentro da normalidade; BE: excesso de base na gasometria maior que -5mEq/l; LAC: lactato maior que 4mmol/l; DU: débito urinário<0,5ml/Kg/h; TPC: tempo de preenchimento capilar <2 ou >3.

Tabela 3. Características clínicas e laboratoriais do choque séptico ao diagnóstico e após seis horas de tratamento

Variáveis	Diagnóstico		Após 6h do tratamento	
	n	%	n	%
TIPO DE CHOQUE				
Frio	17	77,3	14	63,6
Quente	5	22,7	8	36,4
PULSO				
Filiforme	11	50,0	8	36,4
Não palpável	4	18,2	1	4,5
Normal	7	31,8	13	59,1
FREQUÊNCIA CARDÍACA(bpm)¹				
Acima do máximo para idade	16	72,7	14	66,7
Acima do mínimo para idade	21	95,5	21	95,5
FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA(irm)³				
FR ⁴ acima do normal para idade	17	77,3	19	84,4
PRESSÃO ARTERIAL				
Percentil 5 para idade	12	54,5	5	22,7
>Percentil 5e ≤ 10	1	4,5	2	9,1
>Percentil 10≤ 50	4	18,2	4	18,2
>Percentil50	5	22,6	11	50,0
DIURESE				
< 0,5ml/kg/h	6	27,3	0	0,0
FATORES IN⁴				
Hipocalcemia	13	59,1	16	72,7
Acidemia	9	40,9	11	50,0
LACTATO SÉRICO				
>4mmol/l	5	23,8	3	14,3
4mmol/l	16	76,2	18	85,7
SvcO₂⁵				
> 70%	14	70,0	12	60,0
70%	6	30,0	8	40,0

Nota: ¹ bpm: batimentos por minuto ²FC: frequência cardíaca ³irm: incursões respiratórias por minuto
⁴FR: frequência respiratória ⁴IN : inotrópicos negativos ⁵SvcO₂:Saturação venosa central de oxigênio

Em relação ao volume de líquidos na primeira hora foi observado que 13(59,1%) dos pacientes fizeram $< 20\text{ml/kg}$ e 9(40,9%) um volume maior ou igual a 20ml/kg . Ao final das primeiras seis horas, 7(31,8%) haviam feito $< 60\text{ml/kg}$ e 15(68,2%) $\geq 60\text{ml/Kg}$. O uso de corticóide ocorreu em 59,1% dos pacientes e o de ventilação mecânica invasiva ocorreu em 19 (86,4%). Nas primeiras 24h após o diagnóstico do choque, 50% dos pacientes apresentaram disfunção de três ou mais órgãos e os demais de dois ou menos órgãos. A mortalidade em 28 dias foi de 68,2%.

Nas Tabelas 4 e 5, respectivamente, foram relacionadas variáveis clínicas, terapêuticas e laboratoriais em relação aos sobreviventes e não sobreviventes.

Tabela 4. Variáveis clínicas e terapêuticas entre sobreviventes e não sobreviventes

Variáveis	Sobreviventes		Não sobreviventes	
	n=7	%	n=15	%
Idade				
1mês a <2anos	1	33,3	2	66,7
2 a <6 anos	1	25,0	3	75,0
6 a <13 anos	2	28,6	5	71,4
13 a <18anos	3	37,5	5	62,5
Sexo				
Masculino	0	0,0	11	100,0
Feminino	7	63,6	4	36,4
Doença de base				
Hematológicos	5	29,4	12	70,6
Tumores sólidos	2	40,0	3	60,0
Tipo de choque				
Frio	5	29,4	12	70,6
Quente	2	40,0	3	60,0
Volume realizado na primeira hora				
<20ml/Kg	4	30,8	9	69,2
≥20ml/kg	3	33,3	6	66,7
Volume realizado nas primeiras seis horas				
<60ml/Kg	3	42,9	4	57,1
60ml/kg	4	26,7	11	73,3
Início de DVA ¹				
1h	0	-	8	100,0
>1h	7	50,0	7	50,0
Uso de corticóide				
Sim	1	7,1	12	92,3
Não	6	66,7	3	33,3
Δ Atendimento ² (horas)				
>1	5	29,4	12	70,6
1	2	40,0	3	60,0
SDMO ³ no primeiro dia do choque				
2	5	45,5	6	54,5
≥ 3	2	18,2	9	81,8

Nota: ¹Droga vasoativa ² Δ Atendimento: Tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico de choque

³SDMO: Síndrome da disfunção de múltiplos órgãos

Tabela 5. Variáveis laboratoriais entre sobreviventes e não sobreviventes

Variáveis	Sobreviventes		Não sobreviventes	
	n	%	n=15	%
Contagem de neutrófilos (células/mm ³)				
500	4	26,7	11	73,3
>500	3	42,9	4	26,7
Tempo de neutropenia				
7 dias	3	25,0	9	75,0
>7 dias	1	33,7	2	66,7
Contagem de monócitos (células/mm ³)				
100	3	21,4	11	78,6
>100	4	50,0	4	50,0
Lactato sérico				
>4mmol/l	1	20,0	4	80,0
4mmol/l	6	37,5	10	62,5
Clearance do lactato				
10%	3	30,0	7	70,0
<10%	4	36,4	7	63,6
SvcO ₂ ¹ ao diagnóstico				
> 70%	3	30,0	7	70,0
70%	3	37,5	5	62,5
Hemoglobina(mg/dl)				
<10	6	33,3	12	66,7
10	1	25,0	3	75,0
Contagem de plaquetas (células/mm ³ x10 ³)				
50	1	7,7	12	92,3
>50	6	66,7	3	33,3

Nota: ¹SvcO₂ :Saturação venosa central de oxigênio

DISCUSSÃO

A despeito de todos os avanços tanto no conhecimento da fisiopatologia¹⁸ como tratamento do choque séptico^{9,15,16} este continua como importante causa de mortalidade no mundo^{19,20} e é descrito que o sucesso da terapêutica está relacionado a vários fatores, entre os quais, são decisivos o diagnóstico precoce e início imediato do tratamento²¹⁻²⁴.

Em pacientes com comprometimento imunológico¹, tanto pela doença de base quanto secundário ao tratamento da mesma³, como os oncológicos, a mortalidade relacionada ao choque séptico é descrita como mais elevada pela maioria dos autores^{5,6,25}. Neste trabalho a maior susceptibilidade imunológica dos pacientes foi representada pela alta frequência de neutropenia, monocitopenia e plaquetopenia que estão associados a risco de infecção grave⁸. Outra variável que sugere a gravidade dos pacientes estudados é o valor do PRISM III que foi maior entre os não sobreviventes e, segundo Dursun et al, 2009, quando é maior que 10 a frequência de óbito aumenta duas vezes entre os pacientes oncológicos⁴. Estes dados justificam a necessidade de maior vigilância dos pacientes oncológicos com estas características, assim como a necessidade do diagnóstico e tratamento precoces do choque séptico neste grupo a fim de melhorar o prognóstico.

Como este diagnóstico precoce depende de classificar os pacientes como SRIS e disfunção cardiovascular, se faz necessário observar os critérios diagnósticos¹⁴. Em crianças não oncológicas a taquicardia é descrita como sinal precoce de choque séptico²⁶, porém ela não ocorreu em quase 30% das crianças do estudo. Foi observado que nestes casos os pacientes tinham acidemia e/ou hipocalcemia²⁸⁻³⁰, que podem ter atuado como inotrópicos e/ou cronotrópicos negativos sobre uma fibra cardíaca agredida por drogas cardiotóxicas, principalmente antraciclinas¹⁰. Além disso, entre os pacientes que apresentaram taquicardia, o fizeram com aumentos discretos que variaram de 1 a 72% acima da FC máxima para a idade. Estes dados sugerem a possibilidade de que alguns pacientes pediátricos oncológicos com choque séptico podem não desenvolver a taquicardia como compensação do débito cardíaco ou, quando desenvolvem, podem fazê-lo em valores não tão altos, como os que foram encontrados neste trabalho.

Um critério importante nesta amostra foi a taquipnéia ou necessidade do uso de ventilação mecânica, pois esteve presente em quase todos os pacientes e, semelhante ao que encontrou Sprung et al 2006³¹ foi mais freqüente que a taquicardia.

Apesar de mais de 70% dos pacientes terem preenchido os três critérios para diagnóstico de SRIS, mais de 50% só foram diagnosticados quando ocorreu a hipotensão, que é um sinal tardio e implica em choque descompensado e pior prognóstico²⁷. Entre os critérios para diagnóstico de disfunção cardiovascular 86,4% dos pacientes preencheram algum deles, porém entre os três que não preencheram (13,6%), foi observado que todos apresentaram TPC alterado e os três sinais de SRIS. Estes dados sugerem que os pacientes oncológicos com SRIS que não preencherem, a princípio, os critérios de disfunção cardiovascular poderiam ser considerados de alto risco para progredirem a choque séptico se apresentarem TPC alterado associado à positividade de todos os critérios para diagnóstico de SRIS. Rangel-Frausto MS et al. em 1995 demonstraram que a mortalidade era diretamente proporcional ao número de critérios preenchidos para diagnóstico de SRIS e este achado pode também explicar a alta mortalidade nesta amostra³².

Enquanto a mortalidade nos pacientes pediátricos com choque séptico após a aplicação do *guideline* de 2002²⁷ e atualizado em 2009⁹, tem reduzido e oscila de 8%²² a 50%²⁴, no atual estudo chegou a 68,2%, que é equivalente ao descrito por trabalhos realizados em pacientes oncológicos com choque séptico após 2002^{5,6,25}. Entretanto, Kutko M e col. em 2003 descreveram uma taxa de mortalidade de 43% nos oncológicos que usavam drogas vasoativas³³. Foi observado na literatura consultada que os trabalhos com pacientes oncológicos e choque séptico que relataram uma mortalidade abaixo de 30% apresentaram freqüência baixa do uso de drogas vasoativas, foram retrospectivos como também existe a possibilidade do choque séptico ter sido diagnosticado precocemente^{2, 34}. Nos trabalhos com pacientes oncológicos sépticos e em uso de

ventilação mecânica, a mortalidade foi semelhante à encontrada no atual estudo⁶. Esta alta mortalidade encontrada neste estudo pode ser justificada pela mediana do PRISM III acima de 10, pelo número aumentado de diagnóstico de choque séptico na fase descompensada (com hipotensão), pela presença de todos os critérios de SRIS na maioria dos pacientes e pela alta frequência de disfunção de órgãos nas primeiras 24 horas do tratamento³².

A fim de reduzir esta mortalidade torna-se imprescindível, após o diagnóstico de choque séptico na criança, a definição da apresentação hemodinâmica do choque em quente ou frio a fim de direcionar o início da terapia inotrópica ou vasopressora, concomitante ao início da antibioticoterapia, reanimação fluídica, e oferta de oxigênio³⁵. Foi observado nesta amostra que o choque frio teve uma frequência três vezes maior que o quente, resultado superior ao encontrado por Ceneviva G et al. em 1998³⁶ que demonstraram, após monitorização hemodinâmica de crianças em choque séptico, que 58% desenvolveram choque frio e 42%, quente ou misto. Apesar de ter sido relatado que o choque relacionado a infecção de corrente sanguínea(ICS) tem característica hemodinâmica de quente em sua maioria³⁵, os três casos de ICS neste estudo se apresentaram clinicamente como frio.

Observou-se também que após a reanimação fluídica, cinco pacientes considerados como choque frio no início do diagnóstico, modificaram este padrão para quente, sendo três nas primeiras seis horas e dois após as primeiras seis horas. O tempo necessário para identificação desta mudança variou de duas a 49 horas. Este fato sugere a possibilidade do aspecto dinâmico do choque séptico, descrito por Ceneviva G et al. em 1998³⁶, como também pode sugerir a possibilidade do diagnóstico de choque quente ter sido retardado ao momento de hipovolemia e vasoconstricção periférica identificados pelo TPC prolongado³⁷. Tal afirmativa pode ser fortalecida pelo fato do

tempo quase três vezes maior para diagnóstico do choque quente em relação ao frio identificado nesta amostra. Foi observado que 70% dos pacientes que foram diagnosticados após uma hora do início dos sintomas não sobreviveram.

Ao comparar os tipos de choque com o desfecho, foi observado que não sobreviveram 12(70,6%) dos 17 casos de frio, incluindo todos os cinco pacientes que iniciaram como choque frio e evoluíram para quente, além de três (60%) dos cinco casos de choque quente. Verificou-se uma tendência maior de óbito entre os choques frios, provavelmente, porque além de estarem associados a baixo índice cardíaco³⁶, esta performance pode ter sido prejudicada pelos fatores inotrópicos negativos e dose cumulativa de antraciclinas, que foi quase três vezes maior nos pacientes com choque frio. Ceneviva G et al 1998, também encontraram uma frequência maior de óbito entre os frios (28%) em relação aos que fizeram choque quente ou misto (10%)³⁶.

Após a classificação hemodinâmica do choque séptico é necessário definir a droga inotrópica ou vasopressora nos primeiros 15 minutos do diagnóstico⁹, pois há relatos na literatura de aumento da mortalidade e ocorrência de choque refratário secundários ao uso inadequado de drogas vasoativas^{23,36}. No atual estudo, o tempo mediano de início da primeira droga foi 2,2 horas (0,5 a 6), principalmente devido ao retardo na reanimação fluídica. Como o choque frio foi o mais freqüente nesta amostra, a dopamina foi a primeira droga na maioria dos casos, seguida pela noradrenalina. Dos 16 pacientes que usaram dopamina como primeira droga, seis deles precisaram adicionar a adrenalina em doses menores ou iguais a de 0,3 µg/kg/min e cinco trocaram dopamina por noradrenalina, pois permaneciam instáveis hemodinamicamente e desenvolveram TPC rápido, caracterizando o choque quente. A dobutamina foi acrescida ao tratamento inotrópico em 15 pacientes, de acordo com a avaliação clínica e o resultado da $S_{v}O_2$. Esta necessidade de dobutamina sugere a possibilidade destes

pacientes serem mais susceptíveis a desenvolverem disfunção cardiovascular e pode também ser corroborada pela alta frequência de choque frio nesta amostra.

É descrita a importância do início precoce das DVA no tratamento do choque séptico, porém a reanimação fluídica precoce e agressiva nas primeiras seis horas (“horas de ouro”) é uma das condutas mais simples e de maior impacto na terapia destes pacientes^{15,16}. Há relatos na literatura de que a cada hora sem restaurar a volemia e adequar a perfusão dos tecidos ocorre um aumento de duas vezes na mortalidade^{22,23}. Foi descrito também que a administração de volumes inferiores a 20ml/kg na primeira hora em relação a 40ml/kg estaria associada a um aumento na mortalidade que varia de duas¹⁵ a cinco vezes²¹. Entretanto, 13(59,1%) dos pacientes fizeram menos de 20ml/kg de cristalóides na primeira hora. Esta quantidade de volume pode ser explicada pela dificuldade prática em se administrar grandes volumes em pacientes críticos. Oliveira CF et al, 2008²⁴ descreveram dentre outras barreiras à aplicação do *guideline* proposto pelo ACCM, a ausência de acesso vascular adequado e no atual estudo, apesar da maioria usar cateter totalmente implantado, muitas vezes não permitia grandes vazões. Entretanto, verificou-se que independente da quantidade de volume realizado na primeira hora e após seis horas, a frequência de não sobreviventes foi sempre maior que a de sobreviventes.

Este achado em relação à fluidoterapia vai de encontro ao que se pratica hoje em crianças não oncológicas com choque séptico, pois a reanimação fluídica precoce e vigorosa tem reduzido a mortalidade na maioria dos trabalhos de crianças em choque séptico^{15,22,38}. Talvez estes pacientes precisassem de volumes bem acima do que foi realizado na primeira hora e nas primeiras seis horas ou os pacientes oncológicos com choque séptico tenham tantas outras condições agravantes de sua situação clínica que tornou a fluidoterapia, esta importante etapa na terapêutica do choque séptico, sem

impacto para avaliar a mortalidade. Dentre estas condições pode-se considerar: possibilidade de diagnóstico tardio do choque, pois 50% dos pacientes desenvolveram SDMO em mais de três órgãos nas primeiras 24 horas, hipotensão, disfunção cardíaca que pode ocorrer durante o quadro séptico³⁷, exacerbada pela cardiotoxicidade potencial dos quimioterápicos^{11,12} e/ou pela cardiotoxicidade em pacientes oncológicos independente do uso de antraciclinas¹³. Além disso, o tamanho da amostra pode ter influenciado nos resultados. Estes achados chamam a atenção para a necessidade de monitorização hemodinâmica mais adequada e, de preferência, não invasiva durante o choque séptico neste grupo de pacientes a fim de se fazer o diagnóstico hemodinâmico mais preciso e guiar a terapêutica de acordo com o desempenho cardíaco de cada um, além da avaliação clínica e do uso dos marcadores da microcirculação.

Foi escrito por Elliott DC em 1998 que a ressuscitação fluídica só torna-se adequada quando o débito de oxigênio é superado e isto é avaliado na prática clínica através da monitorização da microcirculação através dos níveis arteriais do lactato⁴¹ e $S_{vc}O_2$ ^{15,16}. Neste estudo, semelhante ao encontrado em crianças sem doenças oncológicas¹⁵, o lactato dosado no momento zero e após seis horas na maioria dos pacientes foi menor que quatro mmol/l e o seu clearance nas primeiras seis horas não se mostrou um bom indicador de resposta ao tratamento ou índice prognóstico, diferentemente do encontrado por Nguyen HB e col. em 2004 ao estudarem adultos com choque séptico⁴¹. Trabalhos com adultos em choque séptico mostram valores mais altos do lactato^{16,41}. Talvez o diagnóstico de choque séptico em crianças seja dado mais precocemente, pois a hipotensão neste grupo é considerada um sinal tardio e por isto teriam uma menor disóxia detectável nas primeiras seis horas através dos níveis do lactato. Diferente dos adultos, que precisam estar hipotensos para defini-lo, o que pode levar a mais tempo de disóxia e maiores níveis de lactato. Esta suposição pode ser

corroborada, na amostra estudada, pelo fato de todos os pacientes que tiveram lactato maior que 4mmol/l apresentaram um tempo mediano para o diagnóstico de sete horas (3-60h) e a maioria deles tinha hipotensão (Figura 1).

Além do lactato, a aferição da $S_{vc}O_2$ ^{42,43} também reflete o balanço entre a oferta e demanda de oxigênio ao nível da microcirculação e nesta amostra seus valores indicaram disóxia em 70% dos pacientes, pois esteve abaixo de 70% em seis deles (30%) e acima de 75% em oito (40%)⁴⁴. No primeiro grupo, provavelmente, houve consumo excessivo de um oxigênio escasso seja por alteração do índice cardíaco e/ou hemoglobina menor que 10 e/ou oferta inadequada de oxigênio; enquanto no grupo com $S_{vc}O_2 > 75\%$ pode ter havido dificuldade em utilizar o oxigênio disponível na microcirculação, seja por shunt ou alterações metabólicas que prejudiquem a utilização do oxigênio⁴⁴. Nesta amostra a maioria dos pacientes tinha Hb <10. Como este alto índice de disóxia também ocorreu entre os sobreviventes, não houve impacto destes valores ao considerar a mortalidade. Estes resultados sugerem que o valor absoluto desejável acima de 70% pode não ter relação direta com a melhora do paciente, entretanto seria melhor interpretado se fosse conhecido o índice cardíaco para estimar melhor a extração de oxigênio.

Assim como a manutenção adequada da extração de oxigênio é importante⁴⁰, também o é a ampla cobertura antimicrobiana na primeira hora do diagnóstico¹⁷, pois é descrito que a cada hora sem cobertura antimicrobiana adequada após início da hipotensão em um paciente com choque séptico a sua sobrevivência reduz 7,6%⁴⁵ e que no choque séptico por gram-negativos a mortalidade varia de 70 a 100% se a cobertura antimicrobiana inicial falhar⁴⁶. No atual estudo, observou-se que mais de 70% dos pacientes já estavam em uso de antimicrobianos de amplo espectro, pois estavam internados. Os que iniciaram ao diagnóstico de choque, o fizeram até uma hora e 10

minutos após este. Este uso prévio de antimicrobianos de amplo espectro associado ao fato da maioria dos pacientes já estarem internados ao diagnóstico do choque séptico podem justificar a frequência de 60% de bactérias gram-negativas entre as culturas. Resultados semelhantes foram descritos por estudos em crianças oncológicas^{6,7} e não oncológicas²⁴.

CONCLUSÕES

Os sinais clínicos para diagnóstico de SRIS e choque séptico estiveram presentes na maioria dos pacientes ao diagnóstico nesta amostra. Apesar da FC ser menos freqüente todos os pacientes apresentaram alteração do TPC, porém mais da metade da amostra já apresentava hipotensão ao diagnóstico de choque.

Foi identificado que após seis horas da aplicação do novo *guideline* proposto pelo ACCM houve uma melhora na maioria dos parâmetros macro-hemodinâmicos, principalmente na pressão arterial e diurese, porém uma manutenção dos escores avaliadores da microcirculação (lactato e $S_{vc}O_2$) o que confirma o quanto a normalização de parâmetros macro-hemodinâmicos não traduzem a realidade das necessidades de oxigênio ao nível da microcirculação^{15,16} e reforça a necessidade de melhor monitorização hemodinâmica^{47,48} a fim de otimizar o uso da $S_{vc}O_2 > 70\%$, além dos parâmetros tradicionais, como meta a ser atingida durante a terapêutica do choque séptico.

O hemograma destes pacientes confirmou vários indicadores como preditores para infecções graves já apontados em outros estudos com pacientes oncológicos: neutropenia, monocitopenia e plaquetopenia. A hemoglobina esteve baixa na maioria dos pacientes o que pode ter influenciado para progressão da hipóxia tecidual e evolução para disfunção de órgãos.

A frequência de óbito foi maior entre os pacientes que fizeram menos de 20ml/kg na primeira hora, porém semelhante aos que fizeram volumes maiores ou iguais a 20ml/kg. Com estes resultados não foi possível avaliar o impacto da fluidoterapia nestes pacientes, talvez pequeno volume administrado na maioria dos pacientes nas primeiras seis horas ou pelo tamanho da amostra, entretanto diante da importância da fluidoterapia no tratamento do choque séptico, faz-se necessário estudos analíticos para esclarecer tais resultados.

A maioria dos pacientes desenvolveram choque frio ao diagnóstico clínico e entre estes pacientes a dose cumulativa de antraciclinas foi maior, o que pode ter contribuído para exacerbar a disfunção miocárdica e, portanto, seria necessário avaliação hemodinâmica mais acurada nestes pacientes.

Ao final das primeiras 24h metade dos pacientes tinha disfunção de três ou mais órgãos e este grupo teve maior mortalidade. Tal resultado pode ter ocorrido pelo desbalanceamento entre oferta e demanda de oxigênio e acentuado pela alta frequência de pacientes com anemia, fluidoterapia insuficiente nas primeiras horas e, possivelmente, pelo diagnóstico tardio.

A mortalidade foi elevada quando comparada a pacientes não oncológicos, porém semelhante à maioria dos estudos da década de 90 em pacientes oncológicos com choque séptico que usaram DVA. Isto sugere a necessidade de monitorização hemodinâmica mais adequada, não só para diagnóstico do tipo de choque mas, principalmente, para a condução terapêutica.

LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS

O tamanho da amostra foi pequeno mas expressivo ao se considerar o tipo de doença de base e o tempo de coleta, porém a extrapolação dos resultados deve ser

criteriosa devido à heterogeneidade da amostra tanto em relação à doença de base quanto em relação às diversas fases do tratamento de cada participante.

Deve ser considerado também o quanto pode ser falho o diagnóstico de choque quente ou frio baseado no TPC, porém ´por ser a forma de diagnóstico preconizada pelo *guideline* foi adotada. A possibilidade de erro poderia ter sido minimizada pela monitorização hemodinâmica não invasiva através do ecocardiograma.

REFERÊNCIAS

- 1.Allen UD. Factors influencing predisposition to sepsis in children with cancers and acquired immunodeficiencies unrelated to human immunodeficiency vírus infection. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(Suppl.):S80-S86.
- 2.Pound CM, Johnston DL, Armstrong R. et al.: The Morbidity and Mortality of Pediatric Oncology Patients Presenting to the Intensive Care Unit with Septic Shock. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:584-588.
- 3.Tamburro R. Pediatric cancer patients in clinical trials of sepsis: factors that predispose to sepsis and stratify outcome. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:1234-40
- 4.Dursun O; Hazar V; Karazu GT et al.: Prognostic Factors in Pediatric Cancer Patients Admitted to the Pediatric Intensive Care Unit. *Journal of pediatric hematology/Oncology* July 2009 vol 31(7)-481-84
5. Silva ED, Nogueira PCK, Zamataro TMR et al.: Risk Factors for Deat in Children and Adolescents With Câncer and Sepis/ Septic Shock. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30(7):513-518.
6. Pancera CF, Costa CML, Hayashi M. et al.: Sepsis grave e choque séptico em crianças com câncer: Fatores preditores de óbito. *Rev Assoc Med Bras* 2004;50(4):439-43.
7. Aledo A, Heller G, Ren L et al.: Septicemia and Septic Shock in Pediatric Patients: 140 Consecutives Cases on a Pediatric Hematology-Oncology Service. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1998; 20(3):215-221.
8. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A et al.: Prospective, Multicenter Evaluation of Risk Factors Associated With Invasive Bacterial Infection in Children With Cancer, Neutropenia and Fever. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19(14):3415-3121.

9. Brierley J, Carcillo JA, Choong K. et al.: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009; 37(2):666-688.
10. Rammeloo LA, Postma A, Sobotka-Plojhar MA. et al.: Low-dose daunorubicin in induction treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: no long-term cardiac damage in a randomized study of the Dutch Childhood Leukemia Study Group. *Med Pediatr Oncol*. 2000 Jul; 35(1): 13-19.
11. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A. et al.: Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 1997;27:53-68
12. Gharib MI, Burnett AK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis. *European Journal of Heart Failure*. 2002;4:235-242
13. Bigras JL, Fournier A, McCrindle BW et al.: Functional cardiac disturbances related to chemotherapy independent of anthracycline use in children with neoplastic disease. *Am J Cardiol*. 1995 Jan 1; 75(1): 101-3.
14. Goldstein B, Giroir B, Randolph A et al: International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2-8.
15. Oliveira CF, Oliveira DSF, Gottschald AFC et al.: ACCM/PALS hemodynamic support guidelines for pediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive care Med* 2008; Mar; 34(6):1065-1075.
16. 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; 345:1368-77.
17. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR. et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010; 36:222–231.
18. Hotchkiss RS, Karl IE: The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med* 2003; 384: 138-150.
19. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT et al.: The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 695-701.
20. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6 (39): (suppl)S3-S5
21. Carcillo JA, Davis AI, Zaritsky A: Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; 266(9):1242-1245

22. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA et al.: Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* 2003; 112:793-799.
23. Ninis N, Phillips C, Bailey L et al.: The role of healthcare delivery on outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ* 2005; 330:1-6.
24. Oliveira CF, Sá FRN, Oliveira DSF et al.: Time-and Fluid-sensitive resuscitation for Hemodynamic Support of Children in Septic Shock. *Pediatric Emergency Care* 2008; 24(12):810-815.
25. Larché J; Azoulay E; Fiux F. et al.: Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2003; 29:1688-1695.
26. Graves GR, Rhodes PG: Tachycardia as a sign of early onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3:404-406.
27. Carcillo JA, Fields AI and Task Force Members: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30(6):1-13.
28. Carlsted F, Eriksson M, Kiiski R. et al.: Hypocalcemia during porcine endotoxemic shock: Effects of calcium administration. *Crit care Med* 2000; 28(8):2909-2914.
29. Chesney RW, McCarron DM, Haddad JG. et al.: Pathogenic mechanisms of the hypocalcemia of the staphylococcal toxic-shock syndrome. *J Lab Clin Med.* 1983; 101(4):576-85.
30. Orchard CH, Kentish JC.: Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 1990; 258:C967-C981
31. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL. et al.: An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med* 2006; 32(3):421-427.
32. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M. et al.: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA* 1995; 273:117-23.
33. Kutko M, Calarco M, Flaherty M. et al.: Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:333-337.
34. Hallahan AR, Shaw PJ, Rowel G. et al.: Improved outcome of children with malignancy admitted to a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000; 28:3718-21.
35. Brierley J, Peters MJ.: Distinct Hemodynamic Patterns of Septic Shock at Presentation to Pediatric Intensive Care. *Pediatrics* 2008; 122:752-9.

- 36.Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F. et al.: Hemodynamic Support in Fluid Refractory Pediatric Septic Shock. *Pediatrics* 1998; 102: 1-6.
- 37.Rabuel C, Mebazaa A. Septic shock: a hear story sinse the 1960s. *Intensive Care Med* 2006; 32:799-807.
- 38.Wills BA, Dung NM, Loan HT. et al.: Comparison of Three Fluid Solutions for Resuscitation in Dengue Shock Syndrome. *N Engl J Med*, 2005; 353(9):877-889.
- 39.Kremer LC, Van der Pal HJ, Offringa M. et al.: Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in clildren: a systematic review. *Ann Oncol.* 2002;13(6):819-829
- 40.Elliott DC.: An evaluation of the end points of resuscitation. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 536-547.
41. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP. Et al.: Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:1637–1642
42. Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL. et al.: Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. *CHEST* 1989; 95:1216-21.
- 43.Chawla LS, Zia H, Gutierrez G. et al.: Lack of Equivalence Between Central and Mixed Venous Oxygen Saturation. *CHEST* 2004; 126(6):1891-1896.
- 44.Bauer P, Reinhart K, Bauer M.: Significance of venous oximetry in the critically ill. *Med intensive* 2008;32(3):134-142.
45. Kumar A, Roberts D, Wood KE. et al.: Duration of hypotension before initiation of effetive antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock.*Crit Care Med* 2006;34(6):1589-1596.
46. Sharma S.; Kumar A. Antimicrobial Management of Sepsis and septic Shock. *Clin Chest Med*, v. 29, p. 677-687, 2008.
- 47.Vicente G; Campos-Nogué A; Serrano G.: Ecocardiografía en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Med intensiva* 2008;32(5):236-47.
- 48.Melamed R, Sprenkle MD, Ulstad VK.: Assessment of Left Ventricular Function by Intensivists Using Hand-Held chocardiography. *CHEST* 2009; 135:1416–1420.

6.0 Artigo 2

Troponina I em choque séptico de pacientes pediátricos com doenças oncológicas

Cláudia Betânia Rodrigues de Abreu¹ Zelma de Fátima C. Pessoa¹ Adriana Maria R. de
Amorin¹ Maria Amélia Vieira Maciel²

¹Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) Recife, Pernambuco, Brasil; ²Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Centro de Ciências da Saúde (CCS), Setor de Microbiologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco, Brasil

RESUMO

Objetivo: descrever a frequência da alteração da troponina I nos pacientes oncológicos em choque séptico à admissão e após 24 horas e frequência de variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e mortalidade de acordo com a dose e horário da coleta. **Desenho:** prospectivo descritivo de 18 de abril de 2010 a 08 de janeiro de 2011. **Local:** Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica Oncológica de um Hospital escola, Brasil. **Pacientes:** 16 crianças com doença oncológica e choque séptico. **Métodos e resultados:** a troponina I foi dosada à admissão e após 24 horas. Foram estudadas variáveis biológicas, clínicas, laboratoriais e a mortalidade de acordo com a dose e horário de coleta. As concentrações da troponina I foram obtidas pela técnica de imunoensaio por micropartículas (MEIA),

empresa *Abbott* (sistema AXSYM). Foi considerado anormal valores $\geq 0,27$ ng/ml. Análise pelo Epi info 6.04: frequência das variáveis categóricas, medidas de tendência central para as contínuas. Dois (12,5%) pacientes apresentaram valor maior ou igual a 0,27 ng/ml da troponina I e após 24 horas 6/16 (37,5%). Seus níveis se alteraram numa frequência menor de que a descrita na literatura. A mediana do escore de drogas vasoativas ao final das primeiras 24 horas foi de 54 (7,5-16,5). Entre os pacientes com troponina I alterada após 24 horas, 83,3% tinham menos de 155 meses, *Pediatric Risk of Mortality III (PRISM III)* >10 , maior escore de drogas vasoativas, 80% tinham hipocalcemia, 83,3% tinham tumores hematológicos e usaram drogas cardiotoxícas. Todos os pacientes com troponina I alterada não sobreviveram. Conclusões: A troponina I é um exame que se altera numa baixa frequência entre os pacientes pediátricos oncológicos com choque séptico, parece ter valor prognóstico e, nesta amostra, foi capaz de prever morte. Palavras chave: troponina I, disfunção miocárdica, choque séptico, crianças oncológicas

INTRODUÇÃO

As infecções ainda são consideradas as principais causas de óbito nas crianças oncológicas¹ e o principal motivo de admissão destas na unidade de terapia intensiva (UTI), com relatos de uma frequência de admissões por sepse de 84%² e choque séptico de 55%³. A gravidade do choque séptico está relacionada com seus vários mecanismos de agressão⁴, associados à resposta do hospedeiro, porém uma das alterações mais estudadas desta síndrome e de mais difícil manuseio é a disfunção miocárdica⁵⁻⁷. Parker MM et al. em 1984 descreveram que pode ocorrer em 50% dos pacientes adultos com choque séptico e é reversível em 7 a 10 dias nos sobreviventes. Porém em crianças com choque séptico foi descrito que esta disfunção pode ocorrer em

40 a 58% dos pacientes^{6,7} e sua recuperação acontece nos sobreviventes após três a seis dias.⁶ Aferir esta disfunção em crianças torna-se um desafio devido à escassez de meios para monitorização hemodinâmica nas diferentes faixas etária, portanto vários autores têm descrito a troponina I como marcador de lesão miocárdica no choque séptico não só em crianças⁸⁻¹¹ mas também em adultos¹²⁻¹⁴.

A aferição dos níveis desta proteína para estimar lesão miocárdica está embasada na sua presença exclusiva no músculo cardíaco e liberação para a corrente sanguínea apenas quando ocorre dano aos miocardiócitos. Ela regula a contratilidade ao nível do músculo cardíaco, mediada pelo cálcio e é 13 vezes mais abundante no coração que as demais enzimas marcadoras de lesão miocárdica. Seu pico ocorre até as primeiras 12 horas e se mantém elevada por sete dias após a agressão^{10,15}.

Apesar de descrita a alteração destas proteínas em adultos^{12,13,14} e crianças¹¹ com choque séptico⁸⁻¹¹, entre os pacientes pediátricos com doença oncológica e choque séptico seus níveis são desconhecidos, pois não foi encontrado na literatura pesquisada qualquer referência a este tema. Presume-se que, devido ao uso de drogas cardiotóxicas neste grupo de pacientes¹⁶⁻²⁰, assim como, à possibilidade de disfunção cardíaca não relacionada a antraciclina²¹, acrescida pela disfunção cardíaca do choque séptico⁵⁻⁷, haveria a possibilidade de uma predisposição maior deste grupo ao dano cardíaco e maior elevação dos títulos da troponina I.

PACIENTES E MÉTODOS:

Estudo descritivo, prospectivo, realizado na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica Oncológica (UTIPO) do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira-IMIP, Pernambuco, Brasil, 18 de abril de 2010 a 08 de janeiro de 2011 com finalidade de descrever a frequência da alteração da troponina I nos pacientes oncológicos em choque séptico à admissão e após 24 horas da primeira coleta e descrever a frequência

de variáveis biológicas, clínicas, laboratoriais e mortalidade de acordo com o nível sérico e horário da coleta.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do serviço e todos os responsáveis pelas crianças do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Critérios de inclusão: criança com doença oncológica acima de um mês de idade até 18 anos incompletos, que preencheram os critérios para choque séptico segundo consenso e os responsáveis autorizaram a participação na pesquisa ²².

Critérios de exclusão: a não realização do exame laboratorial proposto pela pesquisa.

Variáveis estudadas: Nível sérico da troponina I ao diagnóstico e após 24 horas, além da Idade, sexo, tipo de doença de base, foco infeccioso provável, resultados das hemoculturas, *Pediatric Risk of Mortality III (PRISMIII)*, dose cumulativa das antraciclinas e vincristina, como também o escore para drogas vasoativas (DVA) modificado²³ a fim de tornar mais homogêneo o grupo em relação ao uso DVA; cálcio ionizado (normal acima de 1,1mmol/l), frequência de sobreviventes e não sobreviventes.

As amostras para determinação da troponina I foram coletadas em frascos secos, centrifugadas até no máximo uma hora da coleta e estocadas imediatamente a uma temperatura de -10°C. As concentrações da troponina I foram obtidas pela técnica de imunoensaio por micropartículas (MEIA), empresa *Abbott* (sistema AXSYM), capaz de detectar níveis de troponina I de 0,27 a 22,78 ng/ml. Foi considerado título anormal quando maior ou igual a 0,27ng/ml. Os exames foram realizados pelo mesmo profissional a fim de reduzir variações no processamento das amostras e resultados.

Fluxograma da pesquisa: Após o diagnóstico de choque séptico pela equipe de plantão eram colhidos sangue para troponina I e cálcio e repetido após 24h. As demais variáveis foram sendo coletadas dia-a-dia.

A análise estatística foi realizada usando o programa Epi info 6.04, dupla entrada dos dados, foi calculada a frequência das variáveis categóricas e medidas de tendência central para as contínuas.

RESULTADOS

Dos 19 pacientes selecionados foram excluídos três, os quais morreram antes de colher a segunda amostra (todos com troponina I normal). Foram estudados 16 pacientes oncológicos com choque séptico pelos critérios do último consenso²². As características gerais destes pacientes estão descritas na Tabelas 1. A mediana do PRISM III foi 17,5 (9-29). Todos os pacientes colheram hemoculturas e foi isolado algum microorganismo em 9 (56,2%) dos 16 pacientes.

Foi observado que dos 16 pacientes que colheram a troponina I à admissão, 2 (12,5%) apresentaram alteração maior ou igual 0,27ng/ml e após 24 horas 6/16(37,5%). Quatro pacientes após 24 horas apresentaram valores de troponina I acima de 1,0ng/ml. Todos os pacientes usaram DVA e a mediana do escore de drogas vasoativas ao final das primeiras 24 horas foi de 54(7,5-16,5).

Na Tabela 2 foram comparadas algumas variáveis com a dose e o momento de coleta da troponina I.

Tabela 1. Frequência das variáveis biológicas, clínicas e microbiológicas

Variáveis	Pacientes com choque séptico n(%)
Idade	
1mês a <2anos	2(12,5)
2 a <6 anos	3(18,7)
6 a <13 anos	5(31,2)
13 a <18anos	6(37,5)
Sexo	
Masculino	8(50,0)
Feminino	8(50,0)
Doenças de base	
Hematológica	
Leucemia linfóide aguda	9(52,6)
Leucemia mielóide aguda	1(10,5)
Linfomas	3(15,8)
Tumores sólidos	
Rabdomiosarcoma	1(5,3)
Sarcoma não rabdomiosarcoma	1(10,5)
Hepatoblastoma	1(5,3)
FOCO DA INFECÇÃO	
Respiratório	9(56,2)
Trato gástro-intestinal	2 (12,5)
Corrente sanguínea	3(18,8)
Pele	1(6,25)
Outros	1(6,25)
MICROORGANISMOS ISOLADOS	
Gram negativos	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL(-) ¹	2 (22,2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL(+) ²	1 (11,1)
<i>Escherichia coli</i> ESBL(-)	1 (11,1)
<i>Enterobacter sp</i> ESBL(-)	1 (11,1)
Gram positivos	
<i>Staphylococcus aureus</i> oxa-R ^{*3}	1 (11,1)
Fungos	
<i>Candida não albicans</i>	3 (33,3)

Nota: ¹ESBL(-): não produtora de β -lactamase de espectro estendido ²ESBL(+):produtora de β -lactamase de espectro estendido ³Oxa-R: oxacilina resistente

Tabela 2. Frequência de algumas variáveis em relação ao tempo de coleta e nível sérico da troponina I

Variáveis	Troponina I á admissão		Troponina I após 24horas	
	<0,27ng/ml n(%)	≥0,27ng/ml n(%)	<0,27ng/ml n(%)	≥0,27ng/ml n(%)
Idade(meses)				
155	8(61,5)	2(100,0)	5(50)	5(83,3)
>155	6(38,5)	0(00,0)	5(50)	1(16,7)
PRISM III ¹				
10	3(21,4)	0(0,00)	3(30,0)	0 (0,00)
>10	11(78,6)	2(100)	7(70,0)	6 (100)
Escore de DVA ²				
<54	-	-	7(70,0)	1(16,7)
≥54	-	-	3(30,0)	5(83,3)
Evolução				
Sobreviventes	5(35,7)	0(0,00)	5(50,0)	0(0,00)
Não sobreviventes	9(64,3)	2(100)	5(50,0)	6(100)
Doença de base				
Hematológicos	12(84,6)	1(66,7)	8(80,0)	5(83,3)
Tumores sólidos	2(15,4)	1(33,3)	2(20,0)	1(16,7)
Cálcio ionizado(mmol/l)				
1,1	9(54,3)	2(100)	4(44,5)	4(80,0)
>1,1	5(35,7)	0(0,00)	5(55,5)	1(20,0)
Dose cumulativa de QT ³ (mg/m ²)				
Vincristina<21,5	6(54,5)	0(0,00)	6(66,7)	0(0,0)
Vincristina≥21,5	5(45,5)	2(100)	3(33,3)	4(100)
Antraciclinas<90	4(40,0)	2(66,7)	5(62,5)	2(40,0)
Antraciclinas≥90	6(60,0)	1(33,3)	3(37,5)	3(60,0)

Nota: ¹Pediatric Risk of Mortality III ² Drogas vasoativas ³ Quimioterápicos

DISCUSSÃO

Pelo fato dos pacientes oncológicos terem potencial para lesão miocárdica devido ao uso de quimioterápicos¹⁶⁻²⁰ assim como pela possibilidade de disfunção cardíaca não relacionada a antraciclinas²¹ foi colhida a primeira amostra logo à admissão destes pacientes para averiguar comprometimento prévio e foi encontrado que 12,5% deles apresentaram troponina I alterada à admissão. Estes tinham dose cumulativa de antraciclinas considerada baixa pela literatura para indução de lesão cardíaca, porém é descrito que esta lesão depende da sensibilidade de cada pessoa e, além disso, foram expostos também à vincristina que pode ter potencializado a cardiotoxicidade pelas antraciclinas¹⁶. Um destes pacientes havia feito antraciclinas há 17 dias¹⁹ e tinha menos de quatro anos, que é considerado fator de risco para lesão cardíaca por quimioterápico¹⁶. Entretanto esta frequência foi equivalente à encontrada no trabalho de Oliveira NS et al em 2008²⁴ que ao estudarem 69 crianças não oncológicas com choque séptico descreveram que 13% delas apresentaram troponina I alterada nas primeiras 24h, entretanto não foi descrito se a coleta foi realizada antes ou após o pico da troponina I que ocorre em média 12h após o insulto.

Na coleta realizada após 24 horas esperava-se uma frequência maior de níveis anormais de troponina I nestes pacientes em choque séptico, pois além da susceptibilidade já descrita, estariam atuando os mecanismos de disfunção cardíaca relacionados ao choque séptico^{25,26}. Foi observado que houve um aumento na frequência de resultados alterados para 37,5%, passível de ser interpretado como secundário à disfunção cardíaca no choque séptico, porém três dos seis pacientes com troponina I alterada apresentaram episódios de parada cardio-respiratória (PCR) durante as primeiras 24 horas^{13,27}. Estes pacientes que apresentaram PCR não foram excluídos, pois dois deles tinham troponina I alterada desde admissão e, após este evento, não

houve como diferenciar se os valores aumentaram devido à isquemia miocárdica secundária à hipóxia pela PCR²⁷ ou houve uma agressão miocárdica tão importante que levou à PCR^{25,26}. Além disto, estes pacientes faziam uso de catecolaminas, apresentaram hipotensão durante as primeiras 24 horas e estes são descritos como fatores comuns em pacientes graves que podem levar a alteração dos níveis periféricos de troponina I^{8,12,13}.

Contrariamente ao esperado, a frequência de alteração desta proteína em pacientes oncológicos com choque séptico foi mais baixa que a descrita na literatura para esta faixa etária, pois oscila de 57 a 88% em amostras seriadas^{10,11}, semelhante ao que se descreve em adultos^{12,13,14}. Porém, independente da frequência de positividade da troponina I em alguns trabalhos consultados, houve uma associação entre valores anormais com maiores escores de risco^{8,10,11} e este achado também ocorreu entre os pacientes oncológicos deste estudo, pois foi observado que todos os pacientes que apresentaram níveis anormais de troponina I, tanto à admissão quanto após 24 horas, tinham escores *PRISM III* acima de dez.

Além do *PRISM III*, a gravidade destes pacientes pode ser inferida também pelo uso de DVA e, neste trabalho, houve uma frequência quase três vezes maior de troponina I alterada entre os pacientes com escores mais altos de DVA em relação aos que tiveram troponina I normal. Este achado também foi relatado por Thiru Y et al em 2000 que ao estudarem crianças com meningococcemia e por Turner A et al em 1999 ao estudarem adultos com níveis de troponina I elevados^{8,12}. Entretanto Fenton KE et al em 2004 não encontraram no seu estudo esta associação com suporte inotrópico.

Apesar da descrição desta associação entre níveis anormais de troponina I com uso de DVA^{8,12} e elevados escores de risco¹², o seu valor para definir mortalidade ainda é controverso, pois alguns autores, mesmo sugerindo sua associação com lesão

miocárdica e comprometimento da fração de ejeção ao ecocardiograma não conseguiram associar com mortalidade⁹. Oliveira NS et al 2008 encontraram valores anormais mais freqüentes entre os não sobreviventes, porém não foi possível utilizá-lo para prever mortalidade. Lodha R et al em 2009 sugeriram seu uso como um fator a mais para definir prognóstico. No atual estudo, todos os pacientes que apresentaram níveis de troponina I maiores ou iguais a 0,27ng/ml, seja à admissão ou após 24 horas não sobreviveram, sugerindo que a alteração deste exame em pacientes oncológicos com choque séptico pode indicar um pior prognóstico, porém se seus níveis permanecerem normais não afastam a possibilidade de morte, pois na amostra estudada outros pacientes que não sobreviveram tinham este exame normal.

Em pacientes pediátricos oncológicos com choque séptico esta relação prognóstica entre altos níveis de troponina I e possibilidade de morte não foi encontrada na literatura pesquisada pelos autores deste trabalho, porém Lipshultz SE et al, 1997 estudaram 15 pacientes oncológicos sem infecção que receberam antraciclina e encontraram relação entre os níveis alterados e o desenvolvimento de lesão cardíaca secundária a antraciclina. No atual estudo foi demonstrado que houve uma freqüência maior de níveis alterados de troponina I entre as crianças que tinham doses maiores de antraciclina e uso de outros quimioterápicos com efeito cardiotóxico¹⁶.

É descrito o potencial cardiotóxico destas drogas e o quanto podem alterar a função cardíaca nos pacientes oncológicos, principalmente mais tardiamente, porém outros fatores podem se somar durante o quadro de choque séptico para exacerbar este comprometimento cardíaco e dentre eles a hipocalcemia é bem descrita, principalmente em trabalhos experimentais^{29,30}. No atual estudo foi evidenciado que quase todos os pacientes com troponina I alterada apresentavam hipocalcemia, tanto à admissão quanto após 24 horas, porém não foi encontrada na literatura a correlação entre hipocalcemia e

níveis elevados de troponina I, mas sabe-se a importância deste eletrólito para o desempenho cardíaco^{15,25,26} e talvez sua redução possa acentuar a lesão miocárdica e contribuir com a elevação dos níveis de troponina I.

CONCLUSÃO

Pode-se concluir com estes resultados que a frequência dos valores elevados de troponina I nos pacientes pediátricos oncológicos desta amostra foi inferior ao descrito na literatura para crianças não oncológicas e foram relacionados com idade abaixo de 13anos, com PRISM III >10, escore de DVA mais elevados, hipocalcemia, doenças de origem hematológica e dose cumulativa mais elevada de quimioterápicos.

Foi também observado que este exame parece ter valor prognóstico neste grupo de pacientes, pois todos que morreram tinham troponina I alterada, porém quando seus níveis permanecem normais não afasta a possibilidade de morte.

Mesmo sendo descrito que a troponina I pode se alterar secundariamente a situações muito comuns em pacientes graves com choque séptico, principalmente oncológicos, pois têm o potencial efeito dos quimioterápicos, neste estudo não se encontrou alta positividade de seus títulos, porém após estudos analíticos, poderá ser usada para auxiliar na definição prognóstica e de lesão miocárdica nestes pacientes.

LIMIAÇÕES METODOLÓGICAS

Devido ao pequeno tamanho da amostra, variedade de patologias de base e ausência de um exame de imagem como o ecocardiograma que pudesse confirmar ou não a presença de disfunção miocárdica nestes pacientes durante o choque séptico, a fim de fortalecer os resultados encontrados com a dosagem da troponina I, faz-se necessário

que trabalhos com amostras maiores e com uso paralelo do ecocardiograma sejam realizados para confirmar tais resultados.

REFERÊNCIAS

1. Tamburro R. Pediatric cancer patients in clinical trials of sepsis: factors that predispose to sepsis and stratify outcome. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:1234-40
2. Heney D, Lewis IJ, Lockwood L, et al: The intensive care unit in pediatric oncology. *Arch Dis Child* 1992; 67:294–298.
3. Hallahan AR, Shaw PJ, Rowel G.; et al. Improved outcome of children with malignance admitted to a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000; 28:3718-21.
4. Hotchkiss RS, Karl IE: The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med* 2003; 384: 138-150
5. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, Damske BA, Parrillo JE. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med*. 1984; Apr;100(4):483-90.
6. 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(10):1647-58.
7. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F.; et al.: Hemodynamic Support in Fluid Refractory Pediatric Septic Shock. *Pediatrics* 1998; 102: 1-6.
8. Thiru Y, Pathan N, Bignall S.; et al. A myocardial cytotoxic process is involved in the cardiac dysfunction of meningococcal septic shock. *Crit care Med* 2000; 28(8):2979-2983.
9. Gurkan F, Alkaya A, Ece A.; et al. Cardiac troponin-I as marker of myocardial dysfunction in children with septic shock. *Swiss Med wkly* 2004; 134:593-596.
10. Fenton KE, Sable CA, Bell MJ.; et al. Increases in serum levels of troponin I are associated with cardiac dysfunction and disease severity in pediatric patients with septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:533–538.
11. Lodha R, Arun S, Vivekanandhan S.; et al. Myocardial cell injury is common in children with septic shock. *Acta Paediatr* 2009; 98(3):478-481
12. Turner A, Tsamitros M, Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med* 1999;27(9):1775-1780.
13. Arlati S, Brenna S, Prencipe L.; et al. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med* 2000; 26: 31-37
14. Ammann P, Fehr T, Minder EI.; et al. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensiv Care Med* 2001; 27:965-969.

15. Carvalho WB e Souto ACA. Troponina cardíaca em pediatria:atualização. *RBTI* 2001;13(2):77-80.
16. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A.; et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 1997;27:53-68.
17. Gharib MI, Burnett AK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis. *European Journal of Heart Failure*. 2002;4:235-242.
18. Rammeloo LA, Postma A, Sobotka-Plojhar MA.; et al. Low-dose daunorubicin in induction treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: no long-term cardiac damage in a randomized study of the Dutch Childhood Leukemia Study Group. *Med Pediatr Oncol*. 2000 Jul; 35(1): 13-19.
19. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE.; et al. Chronic Progressive Cardiac Dysfunction Yearsr After Doxorubicin Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2629-2636.
20. Shankar S M, Marina N, Hudson MM. et al. Monitoring for Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Report From the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics*. 2008;121(2):e387-e393
21. Bigras JL, Fournier A, Mccrindle BW.; et al. Functional cardiac disturbances related to chemotherapy independent 81 of anthracycline use in children with neoplastic disease. *Am J Cardiol*. 1995 Jan 1; 75(1): 101-3.
22. Goldstein B, Giroir B, Randolph A.; et al.: International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2-8.
23. Brierley J, Peters MJ. Distinct Hemodynamic Patterns of Septic Shock at Presentation to Pediatric Intensive Care. *Pediatrics* 2008; 122:752-9.
24. Oliveira NS, Silva VR, Castelo JSA.; et al. Serum level of cardiac troponin I in pediatric patients with sepsis or septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:414-417.
25. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007;35:1599-1608.
26. Rabuel C, Mebazaa A. Septic shock: a heart story sinse the 1960s. *Intensive Care Med*. 2006; 32(6): 799-807.
27. Checchia PA, sehra R, Moynihan J, Noha D, Tang W, Weil MH. Myocardial injury in children following ressuscitation after cardiac arrest. *Resuscitation* 2003;57:131-137.
28. Lipshultz SE, rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Sacks DB, Ottlinger ME. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation*. 1997; 96(8): 2641-8.
29. Carlsted F, Eriksson M, Kiiski R.; et al. Hypocalcemia during porcine endotoxemic shock: Effescts of calcium administration. *Crit care Med* 2000; 28(8):2909-2914.
30. Chesney RW, McCarron DM, Haddad JG.; et al. Pathogenic mechanisms of the hypocalcemia of the staphylococcal toxic-shock syndrome. *J Lab Clin Med*. 1983;101(4):576-85.

7.0 Conclusões

Nos pacientes oncológicos com choque séptico foi observado que:

- A distribuição da idade e a categorização desta variável foi diferente na maioria dos artigos o que dificultou a comparação, porém houve uma tendência a uma frequência maior de idades menores entre os pacientes com choque séptico não oncológicos;
- Não houve diferença na distribuição por sexo no estudo, porém há relato na literatura de maior frequência do sexo masculino em pacientes oncológicos com choque séptico ;
- As doenças hematológicas foram mais frequentes e demonstraram maior gravidade nesta amostra, traduzida pelo PRISM III elevado e presença de neutropenia, monocitopenia e plaquetopenia;
- O foco respiratório e a presença de bactérias gram negativas foram mais frequentes e, conforme descrição da maioria dos autores, associados a uma maior mortalidade;
- Os critérios diagnósticos de SRIS foram sensíveis para confirmação desta síndrome na maioria dos pacientes pediátricos oncológicos e 95,5% preencheu pelo menos dois, dos três critérios usados, entretanto mais da metade dos pacientes (54,5%) foram diagnosticados com sinais tardios do choque;
- A maioria dos pacientes (86,4%) preencheram algum critério para diagnóstico de disfunção cardiovascular, porém nesta amostra 13,6% não preencheram, entretanto todos apresentaram TPC alterado e os três sinais de SRIS. Estes dados sugerem que os pacientes oncológicos com SRIS que não preencherem, a princípio, os critérios de disfunção cardiovascular devem ser considerados de alto risco para progredirem a choque séptico;
- O choque quente foi diagnosticado mais tardiamente que o frio e este foi três vezes mais frequente que o quente no momento do diagnóstico;
- Os sinais clínicos da macro-hemodinâmica, principalmente, PA, diurese e pulsos, melhoraram ao final das primeiras seis horas, porém houve permanência de valores anormais dos parâmetros que avaliaram a microcirculação: lactato e S_{vO_2} ;
- Acidemia ocorreu em 40,9% e hipocalcemia em 59,1% à admissão;
- A dose cumulativa mediana de antraciclinas foi de 90mg/m² e foi quase três vezes maior entre os pacientes que fizeram choque frio;

- Valores de troponina I $\geq 0,27$ neste grupo estudado apresentaram relação direta com a evolução para o óbito e com outras variáveis mais frequentemente aferidas na UTI: idade abaixo de 13anos, maior escore PRISM III e de DVA, hipocalcemia, doença de origem hematológica e dose cumulativa de antraciclinas $\geq 90\text{mg/m}^2$
- Não foi possível avaliar a resposta a volume neste grupo de pacientes, pois a maioria fez menos de 20ml/kg na primeira hora do diagnóstico e teve mortalidade semelhante entre o grupo que fez mais ou menos de 20ml/kg. Este resultado deve ser interpretado com cautela devido ao pequeno tamanho da amostra e ausência de um grupo de comparação;
- A maioria dos pacientes já usavam antimicrobianos e o uso de drogas vasoativas foi iniciado mais precocemente entre os pacientes hipotensos, porém, neste grupo houve alta mortalidade, muito provavelmente pelo fato de ter sido diagnosticado na fase descompensada do choque séptico;
- Metade dos pacientes apresentaram disfunção de três ou mais órgãos nas primeiras 24 horas do diagnóstico do choque;
- A mortalidade em 28 dias nesta amostra foi considerada alta quando comparada com a maioria dos estudos em crianças não oncológicas com choque séptico, porém, semelhante à encontrada na maioria dos trabalhos em crianças oncológicas com choque séptico e em uso de DVA;

8.0 Considerações Finais

- Os sinais clínicos para diagnóstico de SRIS devem ser considerados sempre nos pacientes oncológicos a fim de evitar o diagnóstico tardio do choque séptico;
- Atenção ao paciente oncológico com SRIS que ainda não preencheu critério para disfunção cardiovascular, pois caso apresente TPC alterado e positividade de três escores para diagnóstico de SRIS pode evoluir para choque séptico. Estes achados precisam ser testados através de estudos analíticos para confirmar ou não esta relação encontrada neste estudo;
- Identificar os pacientes de risco desde admissão por infecção (neutropenia, plaquetopenia, monocitopenia, PRISM III > 10, foco respiratório) e corrigir níveis alterados de hemoglobina e cálcio a fim de deixar o paciente mais estável para a possibilidade de desenvolver choque séptico;
- A maior gravidade e mortalidade atribuídas ao foco infeccioso pulmonar em todos os artigos consultados: pode ser consequência tanto da agressão pulmonar como também da necessidade de padronização de condutas, treinamento da equipe e uso de ventiladores mecânicos com monitorização da mecânica respiratória;
- O padrão hemodinâmico do choque séptico precisa ser melhor esclarecido através de estudos analíticos com monitorização mais adequada;
- Tomar como parâmetro na reanimação fluídica e uso de drogas vasoativas não só a avaliação da macro-hemodinâmica, mas principalmente a condição de oxigenação da microcirculação que pode ser bem aferida pela $S_{vc}O_2$;
- Escore preditivo de lesão miocárdica: considerando a relação de valores alterados de troponina I com outras variáveis de fácil manuseio no dia-a-dia da UTI, pode ser proposto um escore preditivo de lesão miocárdica para estes pacientes. Novos estudos são necessários.
- A mortalidade manteve-se elevada neste grupo de pacientes em choque séptico o que alerta para a necessidade do diagnóstico clínico mais precoce, bem como para o uso de monitorização hemodinâmica não invasiva que seria útil para o diagnóstico e tratamento mais adequados;

REFERÊNCIAS

ALEDO A.; HELLER G.; REN L.; et al. Septicemia and Septic Shock in Pediatric Patients: 140 Consecutives Cases on a Pediatric Hematology-Oncology Service. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, v. 20, n. 3, p. 215-221, 1998.

ALLEN U.D. Factors influencing predisposition to sepsis in children with cancers and acquired immunodeficiencies unrelated to human immunodeficiency vírus infection. *Pediatr Crit Care Med*, v. 6, n. 3, (suppl), p. 80-86, 2005.

AMMANN P.; FEHR T.; MINDER E.I.; et al. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensiv Care Med*, v. 27, n. 6, p. 965-969, 2001.

ANGUS D.C.; LINDE ZWIRBLE W.T.; LIDDICKER J.; et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, v. 29, n. 7, p. 1303-1310, 2001.

ANNANE D.; BELLISSANT E.; BOLLAERT P.E.; et al. Coticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults. A Systematic Review. *JAMA*, v. 301, n. 22, p. 2362-2375, 2009.

ANNANE D.; DSEBILLE V.; TROCHE G.; et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA*, v. 283, n. 8, p. 1038-1045, 2000.

ANNANE D.; SÉBILLE V.; CHARPENTIER C.; et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*, v. 288, n. 7, p. 862-871, 2002.

ARLATI S.; BRENNAN S.; PRENCIPE L.; et al. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med*, v. 26, n. 1, p. 31-37, 2000.

BAUER P.; REINHART K.; BAUER M. Significance of venous oximetry in the critically ill. *Med intensive*, v. 32, n. 3, p. 134-142, 2008.

BEAL A.L.; CERRA F.B. Multiple organ failure syndrome in the 1990s: systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* v. 271, n. 3, p. 226-233, 1994.

BIGRAS J.L.; FOURNIER A.; MCCRINDLE B.W.; et al. Functional cardiac disturbances related to chemotherapy independent of anthracycline use in children with neoplastic disease. *Am J Cardiol*, v.75, n. 1, p.101-103, 1995.

BONE M.; DIVER M.; SELBY A.; et al. Assessment of adrenal function in the initial phase of meningococcal disease. *Pediatrics*, v. 110, n. 3, p. 563-569, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde Sistema de informação sobre mortalidade-SIM. Disponível em <<http://tabenet.datasus.gov.br/cgi/idx2007/matriz.htm#mot>> Acesso em 10 de março de 2009.

BRIERLEY J.; CARCILLO J.A.; CHOONG K.; et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*, v. 37, n. 2, p. 666- 688, 2009.

BRIERLEY J.; PETERS M.J. Distinct Hemodynamic Patterns of Septic Shock at Presentation to Pediatric Intensive Care. *Pediatrics*, v. 122, n. 4, p. 752-759, 2008.

CARCILLO J.A. Pediatric septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Clin*, v.19, p.413-440,2003.

CARCILLO J.A.; CUNNION R.E. Septic Shock. *Critical Care Clinics*, v. 13, n. 3, p. 553-574, 1997.

CARCILLO J.A.; DAVIS A.I.; ZARITSKY A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA*, v.266, n.9, p. 1242-1245,1991.

CARCILLO J.A.; FIELDS A.I.; TASK FORCE MEMBERS. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med*, v. 30, n. 6, p. 1-13, 2002.

CARLSTED F.; ERIKSSON M.; KIISKI R.; et al. Hypocalcemia during porcine endotoxemic shock: Effects of calcium administration. *Crit care Med*, v. 28, n. 8, p. 2909-2914, 2000.

CARVALHO W.B.; SOUTO A.C.A. Troponina cardíaca em pediatria: atualização. *RBTI*, v.13, n. 2, p. 77-80, 2001.

CENEVIVA G.; PASCHALL J.A.; MAFFEI F.; et al: Hemodynamic Support in Fluid Refractory Pediatric Septic Shock. *Pediatrics*, v.102, n. 2, p.1-6, 1998.

CHAWLA L.S.; ZIA H.; GUTIERREZ G.; et al. Lack of Equivalence Between Central and Mixed Venous Oxygen Saturation. *CHEST*, v. 126, n. 6, p. 1891-1896, 2004.

CHESNEY R.W.; MCCARRON D.M.; HADDAD J.G; et al. Pathogenic mechanisms of the hypocalcemia of the staphylococcal toxic-shock syndrome. *J Lab Clin Med.*, v. 101, n. 4, p. 576-585, 1983.

DURSUN O.; HAZAR V.; KARAZU G.T.;et al. Prognostic Factors in Pediatric Cancer Patients Admitted to the Pediatric Intensive Care Unit. *Journal of pediatric hematology/Oncology*, v. 31, n. 7, p. 481-484, 2009.

ELLIOTT D.C. An evaluation of the end points of resuscitation. *J Am Coll Surg*, v. 187, n. 5, p. 536-547, 1998.

ESCOBAR N.C.P. Avaliação de fatores prognósticos em crianças e adolescentes internados em Unidade de Cuidados Intensivos Oncopediátrica. 2003. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Pediatria. São Paulo, 2003.

FAVORY R.; NEVIERE R. Bench-to-bedsude review. Significance and interpretation of elevated troponin in septic patients. *Critical care*, v. 10, n. 4, p. 224-229, 2006.

FELTES T.F.; PIGNATELLI R.; KLEINERT S.; et al. Quantitated left ventricular systolic mechanics in children with septic shock utilizing noninvasive wall-stress analysis. *Crit Care Med*, v. 22, n. 10, p. 1647-1658, 1994.

FENTON K.E.; SABLE C.A.; BELL M.J.; et al. Increases in serum levels of troponin I are associated with cardiac dysfunction and disease severity in pediatric patients with septic shock. *Pediatr Crit Care Med*, v. 5, n. 6, p. 533-538, 2004.

GHARIB M.I.; BURNETT A.K. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis. *European Journal of Heart Failure*, v. 4, n. 3, p. 235-242, 2002.

GIANTRIS A.; ABDURRAHMAN L.; HINKLE A.; et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 27, n. 1, p. 53-68, 1997.

GOLDSTEIN B.; GIROIR B.; RANDOLPH A.; et al. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*, v. 6, n. 1, p. 2-8, 2005.

GRAVES G.R.; RHODES P.G. Tachycardia as a sing of early onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis*,v.3, n.5, p.404-406,1984.

GREGORY P.P. Editorial: Sepsis in the immunocompromised child: The least studied with the most to gain. *Pediatr Crit care Med*, v.6; n.3 (Suppl.), p. 78-79, 2005.

GURKAN F.; ALKAYA A.; ECE A.; et al. Cardiac troponin-I as marker of myocardial dysfunction in children with septic shock. *Swiss Med wkly*; v. 134, p.593-596, 2004.

HALLAHAN A.R.; SHAW P.J.; ROWEL G.; et al. Improved outcome of children with malignance admitted to a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*, v. 28, n. 11, p. 3718-3721, 2000.

HAN Y.Y.; CARCILLO J.A.; DRAGOTTA M.A.; et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*, v. 112, n. 4, p. 793-799, 2003.

HATHERILL M.; TIBBY S.M.; HILLIARD T.; et al. Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child*, v. 80, p. 51-55, 1999.

HENEY D.; LEWIS I.J.; LOCKWOOD L.; et al. The intensive care unit in pediatric oncology. *Arch Dis Child*, v. 67, n. 3, p. 294–298, 1992.

HOTCHKISS R.S.; KARL I.E. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med*; v. 348, n. 2, p. 138-150, 2003.

HUGLES W.T.; ARMSTRONG D.; BODEY G.P.; et al. Guidelines of the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with cancer. *Clinical Infectious Diseases*, v.34, n.6, p.730-751, 2002.

JONES G.R.; KONSLEER G.K.; DUNAWAY R.P.; et al: Infection risk factors in febrile, neutropenic children and adolescents. *Pediatr Hematol Oncol*, v. 13, n. 3, p. 217-229, 1996.

KREMER L.C; VAN DER PAL H.J.; OFFRINGA M.; et al. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol*, v. 13, n. 6, p. 819-829, 2002.

KUMAR A.; ROBERTS D.; WOOD K.E.; et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*, v. 34, n. 6, p. 1589-1596, 2006.

KUTKO M.; CALARCO M.; FLAHERTY M.; et al. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med*, v. 4, n. 3, p. 333-337, 2003.

LANGER M.; MODI B.P.; AGUS M. Adrenal insufficiency in the critically ill neonate and child. *Curr Opin Pediatr*, v. 18, n. 4, p. 448-553, 2006.

LARCHÉ J.; AZOULAY E.; FIUXX F.; et al.: Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med*, v. 29, n. 10, p. 1688-1695, 2003.

LEHRENBECHER T.; FOSTER C.; VAZQUEZ N.; et al. Therapy induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J Pediatr Haematol Oncol*, v. 19, n. 5, p. 399-417, 1997.

LEVY M.M.; DELLINGER R.P.; TOWNSEND S.R.; et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med*, v. 36, p. 222-231, 2010.

LIPSHULTZ S.E.; RIFAI N.; SALLAN S.E.; et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation*, v. 96, n. 8, p. 2641-2648, 1997.

LIPSHULTZ S.E.; LIPSITZ S.R.; SALLAN S.E.; et al. Chronic Progressive Cardiac Dysfunction Years After Doxorubicin Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*, v. 23, n. 12, p. 2629-2636, 2005.

LODHA R.; ARUN S.; VIVEKANANDHAN S.; et al. Myocardial cell injury is common in children with septic shock. *Acta Paediatr*, v. 98, n. 3, p. 478-481, 2009.

LOVE L.I.; SCHIMPF S.C.; SCHIFFER C.A.; et al. Improved prognosis for Granulocytopenic patients with Gram-negative bacteremia. *Am J Med*, v. 68, n. 5, p. 643-648, 1980.

LUCAS K.G.; BROWN A.E.; ARMSTRONG D.; et al: The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer*, v.77, n. 4, p. 791-798, 1996.

MAITLAND K.; PAMBA A.; ENGLISH M.; et al: Randomized trial of volume expansion with albumin or saline in children with severe malaria: Preliminary evidence of albumin benefit. *Clin Infect Dis*, v. 40, p. 538–545, 2005.

MEERT K.; LIEH-LAI M.; SARNAIK I.; et al: The role of intensive care in managing childhood cancer. *Am J Clin Oncol*, v. 14, n. 5, p. 379–382, 1991.

MEHTA N.J.; KHAN I.A.; GUPTA V.; et al. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *International Journal of Cardiology*; v. 95, n. 1, p. 13-17, 2004.

MELAMED R.; SPRENKLE M.D.; ULSTAD V.K. Assessment of Left Ventricular Function by Intensivists Using Hand-Held echocardiography. *CHEST* , v.135, n.6, p.1416–1420, 2009.

MENDES A.V.A.; SAPOLNIK R.; MENDONÇA N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. *J Pediatr*, v.83, suppl. 2, p.54-63, 2007.

MENON K.; CLARSON C. Adrenal function in pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care Med*, v. 3, n. 2, p. 112-116, 2002.

NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*, v.114, suppl 2, p. 555-576, 2004.

NGUYEN H.B.; RIVERS E.P.; KNOBLICH B.P.; et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*.,

v. 32, n. 8, p. 1637–1642, 2004.

NHAN N.T.; PHUONG C.X.T.; 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*, v.32, n.15, p.204-212, 2001.

NINIS N.; PHILLIPS C.; BAILEY L.; et al : The role of healthcare delivery on outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ*, v. 330, n. 6, p. 1-6, 2005.

OLIVEIRA C.F.; OLIVEIRA D.S.F.; GOTTSCHALD A.F.C.; et al. ACCM/PALS hemodynamic support guidelines for pediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive care Med*, v.34, n.6, p.1065-1075, 2008.

OLIVEIRA C.F.; SÁ F.R.N.; OLIVEIRA D.S.F.; et al. Time-and Fluid-sensitive resuscitation for Hemodynamic Support of Children in Septic Shock. *Pediatric Emergency Care*, v.24, n.12, p.810-815, 2008.

OLIVEIRA N.S.; SILVA V.R.; CASTELO J.S.A.; et al. Serum level of cardiac troponin I in pediatric patients with sepsis or septic shock. *Pediatr Crit Care Med*, v. 9, n. 4, p. 414–417, 2008.

ORCHARD C.H.; KENTISH J.C. Effects os changes of pH on the contractile function of cardiac muscle. *Am J Physiol Cell Physiol.*, v. 258, n. 6, p. 967-981, 1990.

PANCERA C.F.; COSTA C.M.L.; HAYASHI M.; et al. Sepses grave e choque séptico em crianças com câncer: Fatores preditores de óbito. *Rev Assoc Med Bras*, v.50, n. 4, p. 439-443, 2004.

PARKER M.M.; SHELHAMER J.H.; BACHARACH S.L.; et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med.*, v.100, n. 4, p. 483-490, 1984.

RACKOFF W.R.; GONIN R.; ROBINSON C.; et al: Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol*, v. 14, n. 3, p. 919-924, 1996.

REINHART K.; RUDOLPH T.; BREDLE D.L.; et al. Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. *CHEST*, v. 95, n. 6, p. 1216-21, 1989.

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*, v. 345, n. 19, p. 1368-1377, 2001.

RUDIGER A.; SINGER M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med*, v. 35, n. 6, p. 1599-1608, 2007.

RYAN C.A. Fatal childhood pneumococcal Waterhouse-Friderichsen syndrome. *Pediatr Infect Dis J*, v. 12, n. 3, p. 250-251, 1993.

SÁ F.R.N.; KALIL FILHO W.J.; TROSTER E.J.; et al. Outcome of children with septic shock and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in a tertiary medical school hospital. *Pediatric Intensiv Care World Congress*; 2003, *Boston*.

SANTOLAYA M.E.; ALVAREZ A.M.; BECKER A.; et al. Prospective, Multicenter Evaluation of Risk Factors Associated With Invasive Bacterial Infection in Children With Cancer, Neutropenia and Fever. *Journal of Clinical Oncology*. v.19, n. 14 , p. 3415-3121, 2001.

SANTOLAYA M.E.; ALVAREZ A.M.; AVILES C.L; et al. Predictors of Severe Sepsis not clinically apparent during the First twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever. *Pediatr Infect Dis J*, v. 27, n. 6, p. 538-543, 2008.

SANTOLAYA M.E.; RABAGLIAT R.; BIDART T.; et al. Consenso manejo racional del paciente com câncer, neutropenia y fiebre: rational approach towards the patient with câncer, fever and neutropenia. *Rev Chilena infectol*, v. 22, Supl.2, p. 79-113, 2005.

SANTOS T.S.; ARAGÃO R.C.F.; CLEMENTE M.G.; et al. Critérios de diagnóstico e manejo terapêutico em crianças com sepse internadas em uma unidade de terapia intensiva em Pernambuco. *Anais do 11º Congresso Brasileiro de Terapia Intensiva Pediátrica*, 2008.

SARTHI M.; LODHA R.; VIVEKANANDHAN S.; et al. Adrenal status in children with septic shock using low-dose stimulation test. *Pediatr Crit Care Med*, v. 8, n. 1, p. 23-28, 2007.

SHANKAR S.M.; MARINA N.; HUDSON M.M.; et al. Monitoring for

Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Report From the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics*, v. 121, n. 2, p. 387-393, 2008.

SHARMA S.; KUMAR A. Antimicrobial Management of Sepsis and septic Shock. *Clin Chest Med*, v. 29, p. 677-687, 2008.

SILVA E.D.; NOGUEIRA P.C.K; ZAMATARO T.M.R; et al. Risk Factors for Death in Children and Adolescents With Câncer and Sepsis/ Septic Shock. *J Pediatr Hematol Oncol*, v.30, n. 7, p. 513-518, 2008.

SINGHI, SUNIT C. Adrenal insufficiency in critically ill children: many unanswered questions. *Pediatric Critical Care Medicine*, v. 3, n. 2, p. 200-201, 2002.

SIVAN Y.; SCHWARTZ P.H.; SCHONFIELD T.; et al. Outcome of oncology patients in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med*, v. 17, n. 1, p. 11-15, 1991.

SPRUNG C.L.; ANNANE D.; KEH D.; et al. Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock. *N Engl Med*, v. 358, n. 2, p. 111-124; 2008.

STOLL B.J.; HOLMAN R.C.; SHUCHAT A. Decline in sepsis-associated neonatal and infant deaths: 1979 through 1994. *Pediatrics*, v. 102, n. 2, p. 18, 1998.

TAMBURRO R. Pediatric cancer patients in clinical trials of sepsis: factors that predispose to sepsis and stratify outcome. *Pediatr Crit Care Med*, v. 6, Suppl. 3, p. 1234-1240, 2005.

THE WORLD HEALTH REPORT, 2009, Seoul, Republic of Korea: Sepsis on the death certificate- Is a charge to rule necessary? World Health Organization, 2009.

THIRU Y.; PATHAN N.; BIGNALL S.; et al. A myocardial cytotoxic process is involved in the cardiac dysfunction of meningococcal septic shock. *Crit care Med*, v. 28, n. 8, p. 2979-2983, 2000.

TORDJMAN K.; JAFFE A.; TROSTANESTSKY Y.; et al. Low dose(1 µg) adrenocorticotrophin (ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250µg) test. *Clin Endocrinol (Oxf)*, v. 52, n. 5, p. 633-

640, 2000.

TURNER A.; TSAMITROS M.; BELLOMO R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med* , v. 27, n. 9, p. 1775-1780, 1999.

VALOOR H.T.; SINGHI S.; JAYASHREE M. Low-dose hydrocortisone in pediatric septic shock: An exploratory study in a third world setting. *Pediatr Crit Care Med*, v.10, n. 1, p. 121-125, 2009.

VICENTE G.; CAMPOS-NOGUÉ A.; SERRANO G. Ecocardiografía en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Med intensiva*, v.32, n.5, p.236-247, 2008.

WATSON R.S; CARCILLO J.A.; LINDE-ZWIRBLE W.T.; et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*; v. 167, p. 695-701, 2003.

WATSON R.S.; CARCILLO J.A. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med*, v. 6, n. 3(suppl), p. 3-5, 2005.

WILLS B.A.; DUNG N.M.; LOAN H.T.; et al. Comparison of Three Fluid Solutions for Resuscitation in Dengue Shock Syndrome. *N Engl J Med*, v. 353, n.9, p.877-889, 2005.



APÊNDICES

Apêndice 1. Parâmetros Hemodinâmicos de Referência

TABELA DE PARÂMETROS* PARA OBSERVAÇÃO A CADA 3h						
	FC	FR	PAS (<P5)	Perfusão	T°	Volume urinário
31dias a <2anos	>180	>34	<100	≥3seg ou <2seg	>38,5 ou <36°C	Deve ser de pelo menos 1ml/Kg/h
2anos a <6anos	>140	>22	<94			
6anos a <13anos	>130	>18	<105			
13anos a <18anos	>110	>14	<117			
Orientações	Comunicar se FC <90	Caso esteja alterada é bom comunicar e colocar oxímetro	Conferir o manguito adequado para a idade	Comunicar se >3 segundos ou < 2 segundos	Deixar o termometro por 3 minutos em região axilar	Dividir o volume de diurese pelo peso do paciente e depois pelo tempo que passou para colher aquele volume de diurese= Diurese/Kg/h

*Adaptado do *International Pediatric Sepsis Consensus Conference* (Goldstein e col, 2005).



Apêndice 2. Formulário da pesquisa

FORMULÁRIO DA PESQUISA DE CHOQUE SÉPTICO NOS PACIENTES PORTADORES DE DOENÇAS ONCOLÓGICAS N° _____

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Registro: _____
Data nasc.: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Estatura: _____
Endereço: _____ Fone: _____
Escolaridade do responsável (em anos de estudo): _____ Grau de parentesco: _____
Doença de base: _____
Fase do tratamento: ☐ Indução ☐ Consolidação ☐ Manutenção ☐ Cuidados paliativos
Procedência ☐ Residência ☐ NACC ☐ Enfermaria (Data IH ____/____/____)
☐ UTIPO (Data e hora de chegada na UTIPO: ____/____/____ Hora: _____)
☐ Outros _____ Data IH IMIP (____/____/____)
Data primeiros sintomas: ____/____/____ Hora: _____ Especificar os sintomas: _____

CARACTERÍSTICAS DO CHOQUE À ADMISSÃO:

Data do diagnóstico: ____/____/____ Hora: _____ Tipo do choque: Quente ☐ Frio ☐
Alteração da consciência? ☐ Sim ☐ Não Especificar alteração: _____
Foco da infecção(especificar): _____
Internamento prévio? ☐ Sim ☐ Não Data interna//: ____/____/____ Data alta: ____/____/____
Uso prévio de antibiótico? ☐ Sim ☐ Não Até que data? ____/____/____ Quais antibióticos: _____
Neutropênico? Sim Não Leucóc <500 desde ____/____/____ (_____) Leucóc >500 em ____/____/____ (_____) Data última QT: ____/____/____ Leucócitos neste dia(_____)

EVOLUÇÃO DO PACIENTE:

Procedimentos invasivos:					
	VMA	CVC	Total// impla	SVD	NPT
Início	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____
Término	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____

PRISM III 24 do choque _____ Apresentou PCR? Data ____/____/____ Hora: _____
Disfunção de órgãos à admissão? Sim ☐ Não ☐
Cardíaco ____/____/____ Respiratório ____/____/____ Hematológico ____/____/____
Neurológico ____/____/____ Hepático ____/____/____ Renal ____/____/____
Óbito ☐ Alta ☐ Data ____/____/____ Motivo do óbito: _____



FORMULÁRIO DA PESQUISA DE CHOQUE SÉPTICO NOS PACIENTES PORTADORES DE
DOENÇAS ONCOLÓGICAS N° _____
PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Tempo \ Parâmetros	1h	2h	3h	4h	5h	6h	Tempo \ Parâmetros
T°							Volume das expansões (ml/Kg)
Características pulso							Início de antibióticos
TPC							Início e fim DVA (qual?)
FC							Dose DVA
FR							Início corticóide
PA/PAM							Dose corticóide
Diurese							C. hemácias
Glicose							Suporte de O2
Sat. _{vc} O2							Tipo de suporte de O2
Lactato							
Hb /Htc							
Leuc/Granu/Monóc							
Plaquetas							
Cálcio							
Potássio							
pH arterial							
PO2							
PCO2							
H2CO3							
BE							
Sat.O2							
FiO2							

FORMULÁRIO DA PESQUISA DE CHOQUE SÉPTICO NOS PACIENTES PORTADORES DE
DOENÇAS ONCOLÓGICAS N° _____
PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

[illegible]



FORMULÁRIO DA PESQUISA DE CHOQUE SÉPTICO NOS PACIENTES PORTADORES DE DOENÇAS ONCOLÓGICAS

Nº _____

EXAMES

Data										
Exames										
BT										
TGO										
TGP										
INR										
TTPA										
TPAE										
Fibrinogênio										
Creatinina										
Uréia										
PCR										
Troponina zero										
Troponina 24h										
Cortisol zero										

MICROORGANISMOS ISOLADOS:

DATA COLETA	ESPÉCIME/ RESULTADO
___/___/___	
___/___/___	
___/___/___	
___/___/___	

ANEXAR ANTIBIOGRAMA



doses realizadas das antraciclinas (Doxorrubicina-adria-/ Daunorrubicina/Idarrubicina/Epirrubicina)

[illegible]

Exposição a drogas, como: ciclofosfamida, bleomicina, vincristina, mitoxantrone

[illegible]

Apêndice 3: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Pesquisa: Apresentação clínica, laboratorial e hemodinâmica do choque séptico em pacientes pediátricos portadores de doenças oncológicas

Caro Sr (a) _____
(responsável legal pelo menor) _____,
Eu, Cláudia Betânia Rodrigues de Abreu, estou desenvolvendo uma pesquisa, em parceria com o serviço de oncologia pediátrica do IMIP, sobre as infecções mais graves que ocorrem nos pacientes com câncer e gostaria de convidá-lo a participar conosco. Esta pesquisa pretende descobrir sinais destas infecções mais graves nos pacientes com a doença do seu(sua) filho(a) e assim tratar mais rápido estas alterações e diminuir o número de mortes por estas infecções. Sua participação e de sua criança serão importantes para nos informar os primeiros sinais desta infecção e assim descobrirmos como ela se apresenta para tratarmos mais rápido os pacientes que apresentarem alterações iguais às do(a) seu (sua) filho(a).

Precisaremos que o Sr (a) responda algumas perguntas do questionário e nos autorize a consultar o prontuário de _____ para completarmos algumas informações. Não vai lhe trazer nenhum gasto a mais, como também os participantes não receberão nenhum pagamento ou vantagem. Gostaríamos de informar também que será necessário colher quatro exames de sangue (uma quantidade semelhante a uma colher de sopa ao todo) para esta pesquisa, além dos exames já colhidos de rotina no serviço. Estes serão colhidos ao mesmo tempo em que outros exames estiverem sendo colhidos para evitar qualquer procedimento doloroso a mais para o (a) menor.

Independente do Sr (a) participar ou não da pesquisa, o tratamento de seu (sua) filho (a) seguirá normalmente sem nenhum prejuízo e caso concorde em participar, poderá a qualquer momento voltar atrás e escolher não participar mais.

Garantimos que não será revelada qualquer informação que possa identificar sua criança ou sua família e que o (a) senhor (a) poderá ter acesso aos resultados.

Caso o Sr (a) tenha qualquer dúvida com relação à pesquisa, poderá entrar em contato comigo pelo telefone da oncologia 2122-4705 ou pelo meu celular 9194-0132, ou pelo telefone do Comitê de Ética em Pesquisa do hospital: 2122-4795.

Recife, _____ de _____ de 20____.

Responsável pelo menor

Pesquisadora responsável pelo estudo



ANEXOS



Anexo 1. Variáveis do Pediatric Risk of Mortality III

PRISM III PACIENTES UTIPO/IMIP

Data: ____/____/____

Nome: _____

Registro: _____

Admissão: ____/____/____

Idade: _____

SINAIS VITAIS CARDIOVASCULARES/ NEUROLÓGICOS

Pressão sistólica em mmHg:

	Escore 3	Escore 7	Escore
RN	40-55	<40	
30dias-1ano	45-65	<45	
>1a-12anos	55-75	<55	
>12anos	65-85	<65	

Frequência cardíaca(bpm):

	Escore 3	Escore 4	Escore
RN	215-225	>225	
30dias-1ano	215-225	>225	
>1a-12anos	185-205	>205	
>12anos	145-155	>155	

Temperatura em graus centígrados:

	Escore 3	Escore
Todas idades	<33ou>40°	

Reflexos pupilares:

	Escore 7	Escore 11	Escore
Todas idades	Uma fixa, uma reativa	fixas	

Estado mental:

	Escore 5	Escore
Todas idades	Estupor, coma (Glasgow<8)	

GASES ARTERIAIS/ EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO

Acidose (pH):

	Escore 2	Escore 6	Escore
Todas idades	7,0- 7,28	<7,0	

pH medido:

	Escore 2	Escore 3	Escore
Todas idades	7,48-7,55	>7,55	

PaO2(mmHg):

	Escore 3	Escore 6	Escore
Todas idades	42- 49,9	<42	

PaCO2(mmHg):

	Escore 1	Escore 3	Escore
Todas idades	50-75	>75	

TESTES BIOQUÍMICOS

Glicose (mg/dl):

	Escore 2	Escore
Todas idades	>200	

Potássio(mEq/l):

	Escore 3	Escore
Todas idades	>6,9	

Creatinina(mg/dl):

	Escore 2	Escore
RN	>0,85	
30dias-1ano	>0,9	
>1a-12anos	>0,9	
>12anos	>1,3	

Nitrogênio Ureico sérico(BUN)*:

	Escore 3	Escore
RN	>119	
Outras idades	>14,9	

* BUN=Uréia/2,14

TESTES HEMATOLÓGICOS

Leucócitos totais:



	Escore 4	Escore	Tempo de protrombina(TP) ou TTPA (segundos):	
Todas idades	<3.200		Escore 3	Escore
RN			>22/>85"	
Outras idades			>22/ >57"	
Contagem de Plaquetas:				
	Escore 1	Escore 4	Escore 5	Escore
Todas idades	100.000-200.000	50.000<99.000	<50.000	
Índice PRISM III total:				
Outros fatores:				
1.Doença cardio-vascular não-cirúrgica				
2.Anomalia cromossômica				
3.Câncer				
4.Admissão prévia na UTI				
5.PCR antes da admissão na UTI				
6.Pós-operatório				
7.Complicações agudas do diabetes				
8.Admissão precedente de outro setor do hospital (exceto pós-operatório)				

Anexo 2. Declaração de aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa em seres humanos

Instituto de Medicina Integral
Prof. Fernando Figueira
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil
Instituição Civil Filantrópica



DECLARAÇÃO

Declaro que o projeto de pesquisa nº 1705 intitulado “Características clínicas, laboratoriais e hemodinâmicas do choque séptico em pacientes pediátricos portadores de doença oncológica admitidos no serviço de oncologia do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira” apresentado pela pesquisadora **Cláudia Betania Rodrigues de Abreu** foi APROVADO pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, em reunião de 24 de março de 2010.

Recife, 25 de março de 2010.

Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa em Seres Humanos do
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

