



ARTIGO ESPECIAL

Parâmetros de prática clínica para suporte hemodinâmico a pacientes pediátricos e neonatais em choque séptico

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

Joseph A. Carcillo¹, Alan I. Fields², Membros do Comitê de Força-Tarefa³

Resumo

Introdução: o *Institute of Medicine* requisitou o desenvolvimento de diretrizes e parâmetros de prática clínica para promoção da “melhor prática”, a fim de melhorar potencialmente a evolução de pacientes.

Objetivo: fornecer ao *American College of Critical Care Medicine* parâmetros clínicos para o suporte hemodinâmico a neonatos e crianças em choque séptico.

Cenário: foram identificados, através de revisão da literatura e questionamento geral em simpósios da *Society of Critical Care Medicine* (1998-2001), membros individuais da Sociedade com especial interesse em choque séptico em pacientes neonatais e pediátricos.

Métodos: foi realizada uma pesquisa no banco de dados do Medline com os seguintes termos, restritos por idade: sepse, septicemia, choque séptico, endotoxemia, hipertensão pulmonar persistente, óxido nítrico, oxigenação por membrana extracorpórea. Mais de 30 especialistas avaliaram a literatura e selecionaram recomendações específicas, usando o método Delphi modificado. Outros 30 especialistas revisaram, então, as recomendações compiladas. O presidente da força-tarefa modificou o documento até que < 10% dos especialistas discordassem das recomendações.

Resultados: foram identificados apenas quatro estudos clínicos controlados com crianças em choque séptico. Nenhum desses estudos randomizados levou a modificações na prática clínica, a qual vem sendo baseada, em grande parte, em experimentos fisiológicos, séries de casos e estudos de coorte. Apesar da existência de um número relativamente pequeno de evidências avaliadas na literatura pediátrica pelo *American College of Critical Care Medicine*, a evolução desses pacientes vem apresentando melhora nos índices de mortalidade, que passaram de 97% na década de 1960 para 60% na década de 1980, atingindo 9% em 1999. O índice de sobrevivência registrado entre crianças admitidas a hospitais norte-americanos em

Abstract

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

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

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

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

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

1. Presidente da Força-Tarefa do *American College of Critical Care Medicine*.

2. Secretário de Comunicações do *American College of Critical Care Medicine*.

3. A lista dos membros do Comitê de Força-Tarefa encontra-se em apêndice no final do artigo.

A Força-Tarefa redigiu este documento a fim de fornecer aos médicos uma opinião experiente e uma abordagem passo a passo, específica à idade e baseada em evidências para o suporte hemodinâmico de choque séptico em recém-nascidos a termo e crianças.

Copyright ©2002 by the Society of Critical Care Medicine. Tradução com permissão. A Society of Critical Care Medicine não se responsabiliza por possíveis erros de tradução na versão em português.

choque séptico foi, em 1999, três vezes maior do que o índice observado entre adultos (mortalidade de 9% versus 27%). A fisiopatologia do choque e a resposta a terapias variam de acordo com a idade do paciente. Por exemplo, insuficiência cardíaca é uma das causas predominantes de morte entre pacientes neonatais e pediátricos, enquanto insuficiência vascular é causa predominante de morte entre adultos. Agentes inotrópicos, vasodilatadores (crianças), óxido nítrico inalado (neonatos) e oxigenação por membrana extracorpórea podem ser contribuições mais importantes para a sobrevivência de populações pediátricas, enquanto vasopressores podem contribuir mais diretamente para a sobrevivência de pacientes adultos.

Conclusões: as diretrizes do *American College of Critical Care Medicine* para o suporte hemodinâmico de pacientes adultos em choque séptico têm pouca aplicação no cuidado de pacientes neonatais ou pediátricos. São necessários estudos para determinar se as diretrizes do *American College of Critical Care Medicine* para o suporte hemodinâmico de pacientes neonatais ou pediátricos serão implementadas e associadas a uma melhor evolução.

J Pediatr (Rio J) 2002;78(6):449-66: suporte hemodinâmico, choque séptico, sepse, hipertensão pulmonar persistente, óxido nítrico.

(neonates), and extracorporeal membrane oxygenation can be more important contributors to survival in the pediatric populations, whereas vasopressors can be more important contributors to adult survival.

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

J Pediatr (Rio J) 2002;78(6):449-66: hemodynamic support, septic shock, sepsis, persistent pulmonary hypertension, nitric oxide.

A evolução dos quadros de sepse em pacientes neonatais e pediátricos apresentou melhora com o advento do tratamento intensivo especializado nessas populações (redução da mortalidade de 97% para 9%)¹⁻³, sendo a evolução dos quadros significativamente melhor entre esses pacientes do que entre adultos (mortalidade de 9% comparada a 28%)³. Os parâmetros de prática clínica apresentados neste documento são uma tentativa de fornecer uma declaração consensual sobre o que há de mais moderno em suporte hemodinâmico a neonatos, lactantes e crianças em choque séptico. Este documento foi elaborado como um adendo aos parâmetros anteriormente publicados para o suporte hemodinâmico da sepse em adultos⁴. Este documento destina-se ao leitor que estiver à procura de uma discussão mais detalhada sobre os princípios gerais do suporte cardiovascular e da sepse, ou em busca de uma lista de referências mais abrangente, incluindo estudos com humanos e animais⁴.

Mais de 30 investigadores e médicos, afiliados à *Society of Critical Care Medicine* e com interesse especial em suporte hemodinâmico a pacientes pediátricos com sepse, foram contatados e participaram voluntariamente como membros da força-tarefa. Três convidados recusaram-se a participar do estudo. Foram formados subcomitês para revisar e avaliar a literatura, usando o sistema de avaliação baseado em evidências do *American College of Critical Care Medicine*. A literatura foi coletada através do Medline, indexando as seguintes palavras-chaves, restritas por idade: sepse, septicemia, choque séptico, endotoxemia, hipertensão pulmonar persistente, óxido nítrico, oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Os parâmetros clínicos e diretrizes foram selecionados usando o método

Delphi modificado. Resumidamente, o passo inicial incluiu a revisão da literatura e a avaliação das evidências pelos subcomitês, organizados por tópicos, durante o período de 1 ano. De interesse, o comitê encontrou apenas quatro estudos clínicos controlados com crianças, que examinaram o efeito da terapia de suporte hemodinâmico na evolução do choque séptico⁵⁻⁸. Devido à escassez de estudos clínicos controlados e randomizados, enfocando a evolução destes pacientes, as recomendações para o suporte hemodinâmico em crianças e recém-nascidos a termo apresentadas neste documento não estão baseadas em evidências irrefutáveis, mas sim na opinião de especialistas.

Os subcomitês foram formados para avaliar cada subtópico. O relatório de cada subcomitê foi compilado em um único documento pelo presidente da força-tarefa. Todos os membros fizeram comentários sobre o documento unificado, o qual foi continuamente modificado até que menos de 10% da força-tarefa discordasse de qualquer uma de suas recomendações gerais ou específicas. Esse processo ocorreu ao longo de um período de seis meses. Posteriormente, revisores do *American College of Critical Care Medicine* exigiram novas modificações, que foram implementadas. O documento foi elaborado com vistas a cumprir com o número máximo de critérios, conforme recomendação da Associação Médica Americana. A avaliação da literatura e os níveis de recomendação foram baseados em critérios publicados pela *American College of Critical Care Medicine* (Tabela 1).

A força-tarefa não seguiu o formato apresentado nas diretrizes para adultos⁴, uma vez que existem considerações restritas à idade no suporte hemodinâmico a crianças em choque séptico. A força-tarefa elaborou este documento

Tabela 1 - Diretrizes do *American College of Critical Care Medicine* para avaliação da medicina baseada em evidência quanto ao nível de recomendação e qualidade das evidências apresentadas na literatura

Sistema de avaliação da literatura

- a** Estudos clínicos randomizados, prospectivos.
- b** Investigações de coorte histórico, concomitantes ou não-randomizadas.
- c** Artigos inovadores, artigos revisados (*peer-reviewed*), artigos de revisão, editoriais, ou séries de casos substanciais.
- d** Opiniões publicadas não-revisadas (*non-peer reviewed*), como afirmações de livros texto ou publicações oficiais de organizações.

Sistema de avaliação para recomendações

- Nível I** Convincentemente justificada, com base exclusivamente em evidências científicas.
- Nível II** Razoavelmente justificada por evidências científicas e fortemente amparada pela opinião de especialista em cuidados intensivos.
- Nível III** Faltam evidências científicas adequadas, mas apresenta amplo amparo nos dados disponíveis e na opinião de especialistas.

para transmitir aos médicos a opinião de especialistas, em uma abordagem passo a passo do suporte hemodinâmico ao choque séptico em neonatos a termo e crianças, baseada em evidências e específica para a faixa etária.

Diferenças relativas ao desenvolvimento de recém-nascidos, crianças e adultos na resposta hemodinâmica à sepse

Entre adultos, a causa predominante de mortalidade em choque séptico é a paralisia vasomotora⁹. A manifestação de disfunção miocárdica em adultos se dá pela redução da fração de ejeção; no entanto, o débito cardíaco é normalmente mantido ou aumentado através de dois mecanismos: taquicardia e dilatação ventricular. Adultos que não desenvolvem esse processo de adaptação para manter o débito cardíaco apresentam um prognóstico ruim¹⁰. O choque séptico em pacientes pediátricos está associado à hipovolemia grave. As crianças normalmente respondem bem a um volume agressivo de reanimação. No entanto, a resposta hemodinâmica de crianças reanimadas com fluidos parece ser diferente da resposta observada entre adultos. Ao contrário da experiência com adultos, no choque séptico pediátrico, o baixo débito cardíaco – e não a baixa resistência vascular sistêmica – está associado à mortalidade¹¹⁻²⁰. O alcance de um índice cardíaco (IC) de 3,3-6,0 l/min/m² é um dos objetivos terapêuticos que pode resultar em melhor sobrevida²⁰. Também diferentemente de adultos, o transporte de oxigênio – e não a extração de oxigênio – é o fator determinante do consumo de oxigênio em crianças¹³. Uma melhor evolução desses pacientes pode também estar asso-

ciada ao alcance do objetivo terapêutico de um consumo de oxigênio >200 ml/min/m²¹².

Foi só a partir de 1998 que os investigadores passaram a relatar a evolução de pacientes pediátricos com choque séptico tratados com volumes agressivos de reanimação (60 ml/kg de fluidos na primeira hora) e terapia orientada aos objetivos¹² (objetivo de IC de 3,3-6,0 l/min/m² e pressão de oclusão pulmonar capilar normal)²⁰. Ceneviva *et al.*²⁰ descreveram 50 crianças com choque resistente à dopamina, refratário a fluidos (= 60 ml/kg na primeira hora). A maioria (58%) apresentou baixo débito cardíaco e alta resistência vascular sistêmica; apenas 22% apresentaram baixo débito cardíaco e baixa resistência vascular. Os estados hemodinâmicos apresentaram freqüentes progressos e alterações durante as primeiras 48 horas. Choque persistente foi registrado em 33% dos casos. Foi observada uma redução significativa da função cardíaca ao longo do tempo, exigindo o uso adicional de agentes inotrópicos e vasodilatadores. Ainda que a redução da função cardíaca seja responsável pela maioria dos pacientes com choque persistente, alguns apresentaram uma alteração completa, passando de um estado de baixo débito cardíaco para um estado de alto débito, com baixa resistência vascular sistêmica²¹⁻²⁴. Inotrópicos, vasopressores e vasodilatadores foram administrados para manter o IC e a resistência vascular sistêmica dos pacientes em níveis normais. A mortalidade por sepse (18%) nesse estudo foi significativamente inferior à mortalidade observada no estudo de 1985 (58%)^{12,20}, no qual a reanimação com fluidos não foi empregada.

O choque séptico neonatal pode ser agravado pela transição fisiológica da circulação fetal para a neonatal. *In utero*, 85% da circulação fetal evita a passagem pelos pulmões, deslocando-se através do canal arterial e forame oval patentes. Esse padrão de circulação é mantido, durante o período pré-natal, por pressões arteriais pulmonares supra-sistêmicas. Ao nascimento, a inalação de oxigênio desencadeia uma cascata de eventos bioquímicos que, ao final, resultam na redução da pressão arterial pulmonar e na transição da circulação fetal para neonatal, com o fluxo sanguíneo sendo agora conduzido através da circulação pulmonar. O fechamento do canal arterial e do forame oval patentes completa essa transição. Enquanto a pressão arterial pulmonar pode permanecer elevada e o canal arterial aberto durante as primeiras 6 semanas de vida, o forame oval pode permanecer patente por muitos anos. A acidose induzida por sepse e a hipoxia podem aumentar a pressão arterial pulmonar e manter pérvio o canal arterial, resultando em um quadro de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPN) e em circulação fetal persistente. O choque séptico neonatal com HPPN está associado a um aumento do trabalho do ventrículo direito. Apesar do condicionamento *in utero*, o ventrículo direito espessado pode falhar na presença de pressão arterial pulmonar sistêmica. A insuficiência descompensada do ventrículo direito pode manifestar-se clinicamente por meio de regurgitação tricús-

pide e hepatomegalia. Modelos animais de sepse por estreptococos do grupo B e choque endotóxico em recém-nascidos também documentaram baixo débito cardíaco e aumento da resistência pulmonar, mesentérica e vascular sistêmica²⁵⁻²⁹. Terapias direcionadas à reversão da insuficiência ventricular direita, através da redução da pressão arterial pulmonar, são freqüentemente necessárias entre pacientes neonatos com choque refratário a fluidos e HPPN.

Há um menor grau de compreensão acerca da resposta hemodinâmica em prematuros de muito baixo peso ao nascer (<32 semanas de gestação, < 1.000 g); isso se explica, em parte, pela impossibilidade de realizar cateterização da artéria pulmonar nessa população. A maior parte das informações, nesses casos, foi obtida exclusivamente por meio de avaliações ecocardiográficas. São escassos os estudos dedicados ao choque séptico. A maior parte da literatura disponível cobre assuntos como resposta hemodinâmica em prematuros com síndrome do desconforto respiratório ou choque de causa não identificada. Análises ecocardiográficas registram redução da função ventricular direita e esquerda em recém-nascidos prematuros³⁰. Essa e outras literaturas indicam que bebês prematuros com choque podem responder à fluidoterapia e a agentes inotrópicos, apresentando melhoria da volemia, da contratilidade miocárdica e pressão sanguínea.

Várias outras considerações relativas ao estágio de desenvolvimento do paciente influenciam o tratamento do choque séptico. Deficiências relativamente recentes nos eixos dos hormônios tireóideo e paratireóideo têm sido avaliadas, podendo resultar na necessidade de reposição de hormônio tireóide, de cálcio ou de ambos³¹⁻³². O uso da hidrocortisona também foi avaliado nessa população³³. Mecanismos imaturos de termogênese exigem atenção ao aquecimento externo. Reduções de massa muscular e armazenamento de glicogênio para a gliconeogênese exigem atenção à manutenção da glicose sérica. Práticas padrão na reanimação de lactentes prematuros em choque séptico empregam uma abordagem menos agressiva do que a usada no tratamento de crianças e neonatos nascidos a termo. Essa abordagem mais cuidadosa é decorrente de relatos que apontam que crianças prematuras (< 30 semanas de gestação) com risco de hemorragia intraventricular podem apresentar hemorragia após rápidas variações da pressão sanguínea. No entanto, alguns autores questionam agora se os resultados neurológicos a longo prazo estariam mais relacionados à leucomalácia periventricular (um resultado da subperfusão prolongada) que à hemorragia intraventricular. Outro fator de complicação em recém-nascidos com peso extremamente baixo é a persistência do canal arterial. Isso pode ocorrer porque os músculos imaturos não conseguem se contrair. A maioria dos lactentes com essa condição é tratada com indometacina ou com cirurgia através da ligação do canal arterial. A rápida administração de fluidos pode causar uma derivação da esquerda para a direita, através do canal, seguido de insuficiência cardíaca congestiva induzida por sobrecarga ventricular. Há necessidade de

estudos sobre terapias voltadas especialmente a prematuros de muito baixo peso em choque séptico. Um estudo clínico controlado, randomizado, em um único centro, relatou uma melhor evolução de pacientes com a administração diária de 6 horas de infusões de pentoxifilina em bebês prematuros extremos com sepse⁵. Essa promissora terapia deve ser avaliada no contexto de estudos multicêntricos³⁴.

Que sinais clínicos e variáveis hemodinâmicas podem ser usados para direcionar o tratamento do choque séptico em pacientes pediátricos e recém-nascidos?

Em 1963, os hospitais da Universidade de Minnesota relataram um índice de mortalidade de 97% entre as crianças com sepse Gram-negativa¹. Com o advento da moderna terapia de tratamento intensivo para pacientes pediátricos, os índices de mortalidade foram reduzidos para 9%³. O consenso da força-tarefa é de que a rápida reversão do quadro de sepse resulta em uma melhor evolução³⁵. Na ausência de estudos clínicos enfocando especificamente a questão da sobrevivência, a força-tarefa concordou em avaliar a literatura a fim de fazer recomendações sobre a terapia, tomando a resolução do choque como padrão-ouro para a evolução.

O choque pode ser definido através de variáveis clínicas, variáveis hemodinâmicas, variáveis de uso de oxigênio, ou variáveis celulares. Após a revisão da literatura, o comitê decidiu definir choque séptico apenas através de variáveis clínicas, hemodinâmicas e de uso de oxigênio. O choque séptico pode ser reconhecido, antes que a hipotensão ocorra, por uma tríade clínica que inclui hipotermia ou hipertermia, estado mental alterado, e vasodilatação periférica (choque quente) ou extremidades frias (choque frio). As terapias devem voltar-se para o restabelecimento do estado mental e da perfusão periférica. O restabelecimento do débito urinário pode também ser considerado como uma medida asseguradora de uma reanimação bem-sucedida.

As variáveis hemodinâmicas devem também ser usadas na avaliação e reanimação do choque. O fluxo (Q) varia de modo diretamente proporcional à pressão da perfusão (PP) e inversamente em relação à resistência (R). Essa equação é matematicamente representada por $Q=PP/R$. Para o corpo inteiro, a representação é a seguinte: débito cardíaco = pressão arterial média (PAM) – pressão venosa central (PVC)/ resistência vascular sistêmica. Essa relação é também evidente para a perfusão de órgãos; no rim, por exemplo, considera-se fluxo sanguíneo renal = pressão arterial renal média - pressão venosa renal média/resistência vascular renal. Alguns órgãos, incluindo os rins e o cérebro, possuem uma auto-regulação vasomotora que mantém o fluxo sanguíneo em estados de baixa pressão (PAM ou pressão arterial renal). Em algum ponto crítico, a pressão de perfusão é reduzida a um patamar abaixo da capacidade de o órgão manter o fluxo sanguíneo. A finalidade do tratamento para casos de choque é manter a pressão de perfusão acima do ponto crítico a partir do qual o fluxo

sangüíneo não pode mais ser efetivamente preservado em órgãos individuais. Uma vez que os rins recebem o segundo maior fluxo sangüíneo entre todos os órgãos do corpo, a mensuração do débito urinário (com exceção de pacientes em estados hiperosmolar levando à diurese osmótica) e do *clearance* de creatinina pode ser usada como indicador de uma pressão de perfusão adequada. Nesse sentido, a manutenção da PAM com noradrenalina demonstrou melhorar o débito urinário e o *clearance* de creatinina em quadros de sepse hiperdinâmica³⁶. A manutenção de PAM supranormal acima desse ponto provavelmente não traz benefícios³⁷.

A redução na pressão de perfusão abaixo do ponto crítico necessário para uma adequada perfusão dos órgãos pode também ocorrer clinicamente com elevação da pressão intra-abdominal (PIA), tais como edema da parede intestinal, ascite e síndrome do compartimento abdominal. Elevações da PIA estão associadas a elevações da PVC. Se essa ocorrência não for compensada por um aumento da PAM, então a pressão de perfusão é reduzida. A redução terapêutica da PIA (medida pela pressão interna da bexiga) resulta na restauração da pressão de perfusão e demonstrou melhorar a função renal em pacientes com choque por queimadura³⁸.

O choque também pode ser tratado de acordo com as medidas de uso de oxigênio. A mensuração do débito cardíaco e do consumo de oxigênio ($IC \times [\text{conteúdo de oxigênio arterial} - \text{oxigênio venoso misto}]$) foi proposta como sendo benéfica para pacientes em choque persistente, uma vez que um IC entre 3,3 e 6,0 l/min/m² e um consumo de oxigênio >200 ml/min/m² estão associados a uma melhor sobrevida¹². Considerando-se uma concentração de hemoglobina de 10 g/dl e uma saturação de oxigênio arterial de 100%, um IC de > 3,3 l/min/m² correlaciona-se com uma saturação de oxigênio venoso misto de >70% em um paciente com um consumo normal de oxigênio de 150 ml/min/m² (consumo de oxigênio = IC x conteúdo de oxigênio arterial x extração de oxigênio; portanto, $150 \text{ ml/min/m}^2 = 3,3 \text{ l/min/m}^2 \times [1,36 \times 10 \text{ g/dl} \times 100 + \text{PaO}_2 \times 0,003] \times [100\% - 70\%]$). Um baixo débito cardíaco está associado à mortalidade em pacientes pediátricos com choque séptico¹¹⁻²⁰. A terapia orientada aos objetivos (IC, 3,3-6 l/min/m²) foi utilizada em um estudo com crianças com choque refratário à fluidoterapia e resistente à dopamina. Comparado a outros relatos históricos²⁰, esse estudo demonstrou uma evolução positiva previsível para esses pacientes. Um baixo débito cardíaco está associado a um aumento na extração de oxigênio¹³. A estratégia de manutenção da saturação de oxigênio na veia cava superior em > 70% (pelo uso de transfusão sangüínea para um nível de hemoglobina de 10 g/dl) associada a suporte inotrópico foi utilizada em um estudo em sala de emergência com pacientes adultos em choque séptico. Resultou em uma redução de 50% na mortalidade quando comparada a um grupo no qual a PAM/PVC foi mantida sem atenção à saturação de oxigênio na veia cava superior³⁹.

Considerações acerca do desenvolvimento de recém-nascidos e crianças para a monitorização e tratamento de choque séptico

Acesso intravascular

Há maior dificuldade no acesso intravenoso para reanimação com fluidos e infusão inotrópica/vasopressora em recém-nascidos e crianças em comparação com adultos. A *American Heart Association* e a *American Academy of Pediatrics* desenvolveram um programa de reanimação neonatal e diretrizes de suporte avançado de vida em pediatria para o estabelecimento emergencial de suporte intravascular^{40,41}.

Fluidoterapia

Dois séries de casos clínicos avaliaram a reanimação com fluidos em pacientes pediátricos em choque séptico^{19,42}. A mais ampla entre as duas séries de casos utilizou uma combinação de terapias com colóides e cristalóides⁴². Existe apenas um estudo clínico randomizado controlado comparando o uso de colóides e cristalóides (dextran, gelatina, solução de Ringer ou solução salina) na reanimação de crianças com choque por dengue⁸. Todas essas crianças sobreviveram, independentemente do fluido utilizado, embora um maior tempo de recuperação tenha sido observado entre as crianças tratadas com solução de Ringer. Entre os pacientes com menor amplitude de pulso, é possível que a terapia com colóides seja mais eficaz no restabelecimento de um pulso normal do que a terapia com cristalóides. Com base nesse e em outros estudos, o comitê concordou que o uso de colóides e cristalóides é fundamental para a sobrevivência de pacientes em choque séptico^{8,19,42-53}. Discussões acerca da eficácia da reanimação com uso exclusivo de colóides estão em andamento. Em recente publicação, um grupo reconhecido por seus excelentes resultados na reanimação de pacientes em choque séptico causado por meningococos (mortalidade de 5%) relatou o uso exclusivo de albumina 5% (doses de 20 ml/kg por 5-10 min) e a intubação de todos os pacientes necessitando de > 40 ml/kg⁵⁴. A meta-análise do *Cochrane Group*, que sugeriu efeitos danosos associados ao uso de colóides em condições críticas, não avaliou qualquer estudo de reanimação por fluidoterapia em crianças ou recém-nascidos em choque séptico⁵⁵. Efeitos benéficos ou prejudiciais dos colóides devem ainda ser estudados nessa população⁵⁶. O uso de sangue com expansor volêmico foi examinado em dois estudos pediátricos pequenos, mas nenhuma recomendação foi fornecida pelos investigadores^{57,58}. Não existem estudos publicados ou recomendações sobre a concentração ideal de hemoglobina em crianças. A última conferência consensual do *National Institute of Health* recomendou uma concentração ideal de hemoglobina de 10 g/dl em adultos com comprometimento cardiopulmonar. Um protocolo para atendimentos de emergência direcionados à manutenção de uma taxa de hemoglobina de 10 g/dl em pacientes adultos com saturação de oxigênio < 70% na veia

cava superior foi associado a uma melhor evolução dos pacientes³⁹.

A infusão de fluidos deve ser iniciada em doses de 20 mg/kg, analisada por monitores clínicos de débito cardíaco, incluindo frequência cardíaca, débito urinário, enchimento capilar e nível de consciência. Grandes déficits de fluido são freqüentes, e o volume inicial para reanimação normalmente exige 40-60 ml/kg, mas pode chegar até 200 ml/kg^{19,42-50}. A monitorização hemodinâmica invasiva deve ser considerada em casos de pacientes que não respondam rapidamente às doses iniciais de fluidos ou em casos de reservas fisiológicas insuficientes. Deve-se elevar a pressão de enchimento a fim de otimizar a pré-carga para atingir um débito cardíaco máximo. Na maioria dos pacientes, isso será observado com uma pressão de oclusão capilar pulmonar entre 12 e 15 mmHg. Aumentos acima dessa média normalmente não ampliam significativamente o volume diastólico final ou o volume de sangue, podendo estar associados a uma menor sobrevida. Grandes volumes de fluidos para a estabilização aguda de crianças não demonstraram elevar o índice de casos de síndrome do desconforto respiratório aguda^{42,49} ou edema cerebral^{42,50}. A necessidade de uma quantidade elevada de fluidos pode ser observada por vários dias¹⁹. As opções de fluidos incluem cristalóides (soluções salinas normais) e colóides (dextran, gelatina ou albumina 5%)^{8,51-53,55-58}. O número de experiências com o uso de amido, solução salina hipertônica, ou albumina hiperoncótica foi pequeno entre os membros da força-tarefa. Plasma fresco congelado pode ser utilizado para corrigir o tempo de protrombina e o tempo parcial de tromboplastina, não devendo ser infundido rapidamente por apresentar efeitos hipotensivos, provavelmente causados por cininas vasoativas. Na ausência de dados, é razoável manter a concentração de hemoglobina, em crianças com choque séptico, dentro de uma faixa normal para a idade. O transporte de oxigênio depende significativamente da concentração de hemoglobina (transporte de oxigênio = IC x [1,36 x % hemoglobina x % saturação de oxigênio + PaO₂ x 0,003]). A hemoglobina deveria ser mantida em um nível mínimo de 10 g/dl³⁹.

Cateteres intravasculares e monitorização

Uma monitorização minimamente invasiva é necessária em crianças com choque séptico que apresentem resposta à fluidoterapia. No entanto, o acesso venoso central e a monitorização da pressão arterial devem ser considerados e usados em crianças com choque refratário à fluidoterapia. A manutenção da pressão de perfusão (PAM-PVC ou PAM-PIA, se houver tensão do abdômen secundária a edema do intestino ou de fluido ascítico) foi considerada necessária para perfusão de órgãos (particularmente renal)³⁸. A ecocardiografia foi também considerada uma ferramenta não-invasiva adequada para descartar a presença de derrame pericárdico. Saturação de oxigênio maior que 70% na veia cava superior está associada a uma melhor evolução durante as 6 primeiras horas de choque séptico³⁹.

A decisão de usar um cateter para a monitorização da artéria pulmonar deve ser tomada apenas no caso de pacientes que permaneçam em choque séptico apesar de terapias direcionadas à resolução de sinais clínicos de perfusão, PAM-PVC e saturação de oxigênio na veia cava superior.

O documento *Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference* da *Society of Critical Care Medicine* apresenta um resumo da opinião consensual acerca do uso de cateteres pulmonares em adultos⁵⁹. Não foi demonstrada uma clara redução na mortalidade de pacientes adultos pelo uso de cateter de artéria pulmonar. Recomendamos o uso de cateter de artéria pulmonar em determinados pacientes pediátricos pelos motivos apresentados a seguir. Ainda que exista um risco de complicações associadas ao uso de cateter de artéria pulmonar, muitos estudos publicados avaliando o uso de terapias de suporte hemodinâmico em crianças não relataram a ocorrência de complicações causadas pelo uso desse tipo de cateter^{11-13,15,20,42,57,58,60-64}, sustentando, assim, a segurança de seu uso nessa população. Um estudo relativamente extenso demonstrou que, em crianças com choque refratário à fluidoterapia e resistente ao tratamento com dopamina, a inserção de cateter de artéria pulmonar identificou estratégias de suporte cardiovascular inadequadas, que haviam sido baseadas em avaliações incorretas sobre o estado hemodinâmico dos pacientes. Essa nova informação guiou a modificação do tratamento para terapias adequadas, que reverteram o quadro de choque²⁰, sustentando, assim, a potencial eficácia dos dados derivados do uso de cateter de artéria pulmonar nessa população. Uma revisão independente desse tópico interpretou os resultados desse estudo como uma confirmação da indicação do uso de cateter de artéria pulmonar no grupo selecionado de crianças em choque séptico não-revertido pela aplicação de terapias direcionadas à normalização da pressão arterial periférica, PVC e da saturação de oxigênio⁶⁵. O comitê concluiu não haver informações ou experiências suficientes para recomendar ou não o uso de ecocardiografia, tonometria gástrica ou termodiluição da artéria femoral na condução de terapias em crianças com choque séptico^{60,65-73}.

Terapia vasopressora

A dopamina permanece como o vasopressor de primeira linha para casos de choque em adultos com resistência vascular baixa e alto débito cardíaco. Apesar de a força-tarefa ter escolhido a dopamina como a droga de primeira linha para tratamento de choque hipotensivo refratário à fluidoterapia em quadros de baixa resistência vascular, há conhecimento da existência na literatura de relatos de insensibilidade à dopamina relacionados à idade⁷⁴⁻⁸². A dopamina causa vasoconstrição pela liberação de noradrenalina a partir das vesículas simpáticas. Animais imaturos e humanos jovens (<6 meses) talvez não tenham desenvolvido integralmente seus componentes de vesículas simpáticas. Choques resistentes à dopamina normalmente respondem ao tratamento com noradrenalina ou altas doses de

adrenalina^{20,83,84}. Alguns membros do comitê incentivam o uso de baixas doses de adrenalina como o agente de primeira linha no tratamento de choque quente hiperdinâmico. A fenilefrina deve ser usada apenas como vasopressor puro, já que não apresenta atividade β -adrenérgica⁸⁵. A angiotensina, ou arginina vasopressina, pode ser eficaz no tratamento de pacientes refratários à noradrenalina, já que não faz uso do receptor α , de forma que sua eficácia independe da regulação descendente (*down-regulation*) do receptor α ^{86,87}. O uso de vasopressores pode ser ajustado de acordo com os pontos terminais de pressão de perfusão (PAM-PVC) ou de resistência vascular sistêmica, que assegurem a otimização do débito urinário e *clearance* de creatinina^{20,36,38,83,84}. Inibidores de óxido nítrico e azul de metileno são considerados terapias investigativas⁸⁸⁻⁹⁸.

Terapia inotrópica

Assim como em adultos, pode-se usar dobutamina ou dopamina em meia dosagem como suporte inotrópico de primeira linha^{20,39,99-100}; entretanto, crianças com menos de 12 meses podem responder menos ao tratamento¹⁰⁷. O choque refratário à dobutamina ou dopamina pode ser revertido com infusão de adrenalina^{20,110}. A adrenalina é mais comumente usada em crianças do que em adultos. Alguns membros do comitê recomendaram o uso de baixas doses de adrenalina como tratamento de primeira linha contra choque frio hipodinâmico. As recomendações encontradas na literatura sobre pacientes adultos revelam que a adrenalina reduz temporariamente o pH intramucoso em adultos com sepse hiperdinâmica¹¹¹, mas não existem dados disponíveis para avaliar se ocorre ou não dano ao estômago causado pelo uso de adrenalina em crianças. Os pacientes pediátricos que necessitam de suporte inotrópico possuem um baixo débito cardíaco e não um alto débito cardíaco.

Quando os pacientes pediátricos permanecem em um estado normotenso com débito cardíaco baixo e alta resistência vascular apesar do uso de adrenalina e nitrovasodilatadores, deve-se, então, considerar o uso de milrinona (se houver disfunção hepática) ou amrinona (se houver disfunção renal)^{62-64,112-115}. A amrinona e a milrinona são raramente utilizadas em adultos porque o baixo débito cardíaco refratário à catecolamina e a alta resistência vascular são incomuns; todavia, esse estado hemodinâmico pode se apresentar em uma grande proporção de crianças com choque refratário à dopamina e à fluidoterapia²⁰. Os inibidores de fosfodiesterase tipo III não permitem a hidrólise da adenosina monofosfato cíclica e, portanto, potencializam o efeito de estimulação do receptor β no tecido cardíaco e vascular. A regulação descendente (*down-regulation*) dos receptores β_1 e β_2 pode ser superada por essas drogas. Provavelmente será necessário administrar uma infusão maior de fluidos em bolo se a amrinona e a milrinona forem administradas com doses de ataque. Embora recomendado pela literatura^{62,63}, muitos membros do comitê preferem não usar dose inicial maior em bolo de amrinona e milrino-

na. Esse grupo administra as drogas apenas em infusão contínua, reconhecendo que levará mais de quatro meias-vidas para atingir um efeito de estado constante. Por causa da eliminação demorada da meia-vida, essas drogas devem ser descontinuadas ao primeiro sinal de taquiarritmia, hipotensão ou redução da resistência vascular sistêmica. A toxicidade dessas drogas em relação à hipotensão pode ser resolvida pela interrupção da adrenalina e pela implementação da noradrenalina^{62,63}. A noradrenalina reverte os efeitos do aumento de adenosina monofosfato cíclica no tecido vascular através da estimulação do receptor α . A noradrenalina faz isso sem estimulação adicional do receptor β_2 .

Terapia vasodilatadora

O uso de vasodilatadores pode reverter o choque em pacientes pediátricos que permanecem hipodinâmicos com um estado de alta resistência vascular sistêmica, apesar de reanimação com líquidos e implementação de suporte inotrópico^{20,116-119}. A maioria dos membros do comitê utiliza nitrovasodilatadores (nitroprussiato ou nitroglicerina possuem uma eliminação de meia-vida a curto prazo) como terapia de primeira linha para crianças com baixo débito cardíaco resistente à adrenalina e elevada resistência vascular sistêmica, já que a toxicidade associada à hipotensão pode ser revertida imediatamente pela interrupção da infusão. A milrinona ou a amrinona pode ser usada por causa de suas propriedades vasodilatadoras em pacientes com síndrome de baixo débito resistente a nitrovasodilatadores ou com toxicidade associada a nitrovasodilatadores (toxicidade ao cianeto ou isotiocianato a partir do nitroprussiato ou à metemoglobina a partir da nitroglicerina)^{20,62,63}. Outros vasodilatadores utilizados e citados no tratamento de choque séptico neonatal e pediátrico incluem prostaciclina, fenolamina, pentoxifilina e dopexamina¹²⁰⁻¹²³.

Reposição de glicose, cálcio, hormônio tireóideo e hidrocortisona

É importante manter a homeostase metabólica e hormonal em recém-nascidos e crianças. A hipoglicemia pode causar danos neurológicos quando não identificada. A hipoglicemia precisa ser rapidamente diagnosticada e imediatamente tratada. A hipocalcemia é um fator freqüente e reversível que contribui para a disfunção cardíaca^{32,124,125}. A reposição de cálcio deve ter como principal objetivo normalizar os níveis de cálcio ionizado. O comitê concordou que a reposição com hormônio tireóideo ou hidrocortisona pode salvar vidas de crianças com insuficiência tireóidea ou adrenal e choque resistente à catecolamina^{6,7,20,31,124-134}. O tratamento com infusão de triiodotironina mostrou-se benéfico em pacientes no pós-operatório com doença cardíaca congênita, mas ainda requer pesquisa em crianças com choque séptico¹³⁵. O hipotireoidismo é comum em crianças com trissomia do cromossoma 21 e em crianças com doença do sistema nervoso central (e.g. problemas hipofisários)¹²⁸.

A literatura sobre pacientes adultos está examinando o uso da hidrocortisona em pacientes com choque séptico dependente da catecolamina sem insuficiência adrenal. Essa mesma literatura também está explorando novas definições quanto às respostas hipoadrenais relativas no choque séptico¹²⁹⁻¹⁴¹ (Tabela 2). O consenso de nosso comitê foi que até que estudos pediátricos semelhantes sejam realizados, o tratamento com hidrocortisona (não a metilprednisolona) deve ficar restrito a crianças com resistência à catecolamina e suspeita ou confirmação de insuficiência adrenal. A insuficiência adrenal, e particularmente um estado de hipoalderosteronismo, podem ser muito mais frequentes em crianças com choque séptico do que se imaginava^{127-129,134,135}. Os pacientes em risco incluem crianças com *purpura fulminans* e síndrome de Waterhouse-Friedrichson associada, crianças que foram anteriormente submetidas a tratamento com esteróides contra doença crônica e crianças com anormalidades hipofisárias e adrenais¹²⁸. O Comitê escolheu a abordagem diagnóstica mais conservadora e define insuficiência adrenal como um nível total de cortisol entre 0 e 18 mg/dl^{138,139}. A revisão da literatura pediátrica mostra vários relatos de caso e dois estudos randomizados que utilizaram hidrocortisona em “dose de choque” em crianças^{6,7}. O primeiro estudo randomizado e controlado mostrou melhor evolução com o tratamento à base de hidrocortisona em crianças com síndrome do choque por dengue. O segundo estudo inclui uma amostra muito pequena e não evidenciou nenhum efeito do tratamento com hidrocortisona sobre a evolução das crianças com síndrome do choque por dengue. A dose de choque de hidrocortisona relatada é 25 vezes maior que a dose de estresse^{6,7,133-141}.

Tratamento para HPPN

Embora o tratamento com óxido nítrico inalado seja o tratamento de escolha para HPPN sem complicações^{142,143}, o comitê concorda que a alcalinização metabólica continua

Tabela 2 - Definições de choque

Choque frio ou quente: perfusão reduzida, incluindo estado mental alterado, enchimento capilar maior que 2 segundos (choque frio) ou enchimento capilar rápido (choque quente), pulso periférico reduzido (choque frio) ou oscilante (choque quente), extremidades frias moteadas (choque frio) ou débito urinário reduzido (menor que 1ml/kg/h).
Choque resistente à dopamina/refratário a líquidos: o choque persiste apesar de reanimação com líquidos =60 ml/kg na primeira hora e infusão de dopamina a 10 µg/kg/min.
Choque resistente à catecolamina: o choque persiste apesar do uso de catecolamina adrenalina ou noradrenalina.
Choque refratário: o choque persiste apesar do uso direcionado de agentes inotrópicos, vasopressores, vasodilatadores e da manutenção da homeostase metabólica (glicose e cálcio) e hormonal (hormônio tireóideo e hidrocortisona).

sendo uma importante estratégia de reanimação inicial durante o choque¹⁴⁴. A HPPN no cenário do choque séptico pode ser revertida quando a acidose for corrigida. Para centros com acesso ao óxido nítrico inalado, este é o único vasodilatador pulmonar seletivo considerado eficaz na reversão da HPPN^{142,143,145-150}. A ECMO é ainda o tratamento de escolha para pacientes com HPPN e sepse refratárias¹⁵¹⁻¹⁵⁴.

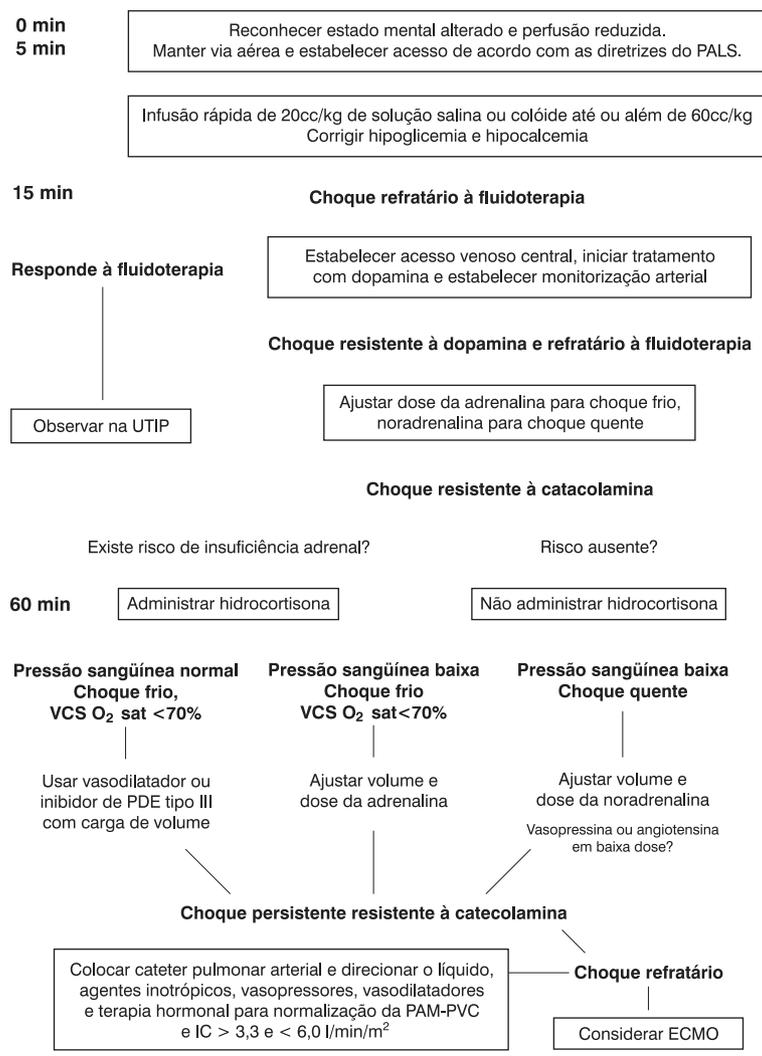
Tratamento com ECMO

A ECMO não é utilizada rotineiramente em adultos (com a notável exceção da Universidade de Michigan)¹⁵¹. Todavia, a ECMO é uma terapia viável para choque refratário em recém-nascidos¹⁵¹⁻¹⁵⁴. A ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*) sugere que recém-nascidos têm uma evolução semelhante (sobrevida de aproximadamente 80%) quando a indicação para ECMO é insuficiência respiratória refratária ou choque refratário. Embora a evolução seja semelhante, os recém-nascidos com choque séptico apresentam mais complicações (e.g. sangramento e infecção) associadas à terapia. A ELSO e outros relatos encontrados na literatura sugerem que a evolução é menos eficaz quando a ECMO é usada para choque séptico refratário em crianças (37% a 50% de sobrevida)¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. Portanto, o comitê concorda que seu uso no choque séptico em crianças é menos eficiente, embora pareça ser razoável de acordo com o julgamento clínico. A ECMO é eficaz no tratamento de choque cardiogênico pediátrico¹⁵⁸. Também é eficiente em vítimas adultas do hantavírus com baixo débito cardíaco e choque com alta resistência vascular sistêmica¹⁵⁹⁻¹⁶⁰. O comitê especula o fato de que a ECMO é provavelmente mais bem-sucedida em pacientes com choque séptico refratário com baixo débito cardíaco.

Recomendações para choque séptico pediátrico

Diagnóstico

A tríade inflamatória de febre, taquicardia e vasodilatação é comum em crianças com infecções benignas. Há suspeita de choque séptico quando as crianças com essa tríade apresentam uma alteração em seu estado mental que se manifesta através de irritabilidade inconsolável, falta de interação com os pais ou incapacidade de ser despertado (Figura 1). O diagnóstico clínico de choque séptico é feito em crianças que apresentam suspeita de infecção manifestada por hipotermia ou hipertermia e que têm sinais clínicos de perfusão reduzida, incluindo estado mental alterado, enchimento capilar lento maior que 2 segundos (choque frio) ou enchimento capilar rápido (choque quente), pulsos periféricos reduzidos (choque frio) ou oscilantes (choque quente), extremidades frias moteadas (choque frio) ou débito urinário reduzido (menor que 1ml/kg/h). Hipotensão não é necessária para o diagnóstico clínico de choque séptico; entretanto, sua presença em uma criança com suspeita clínica de infecção é comprobatória.



PALS: suporte avançado de vida em pediatria, UTIP: unidade de tratamento intensivo pediátrico, VCS O₂: saturação de oxigênio na veia cava superior, PDE: fosfodiesterase, IC: índice cardíaco, ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea.

Figura 1 - Recomendações para o manejo passo a passo do suporte hemodinâmico em lactentes e crianças com objetivo de normalização da perfusão e da pressão perfusional (pressão arterial média – pressão venosa central [PAM – PVC]). Vá para o passo seguinte se o choque persistir

ABCs: primeira hora de reanimação

Objetivos (Nível III)

- Manter vias aéreas, oxigenação e ventilação.
- Manter circulação (definida como perfusão e pressão sanguínea normais).
- Manter os limites de frequência cardíaca (Tabela 3).

Pontos terapêuticos terminais (Nível III)

Os pontos terapêuticos terminais incluem enchimento capilar menor que 2 segundos, pulsos normais sem nenhu-

ma diferença entre pulso periférico e central, extremidades quentes, débito urinário maior que 1ml/kg/h, estado mental normal e pressão sanguínea normal para a idade.

Monitorização (Nível III)

- Oximetria de pulso.
- Eletrocardiografia contínua.
- Pressão sanguínea.
- Temperatura.
- Débito urinário.
- Glicose e cálcio ionizado.

Tabela 3 - Limites de frequência cardíaca e pressão de perfusão (PAM-PVC ou PAM-PIA) de acordo com a idade

Recém-nascido a termo (anos)	Frequência cardíaca (batimentos/minuto)	PAM-PVC† (cm H ₂ O)
	120–180	55
≤ 1	120–180	60
≤ 2	120–160	65
≤ 7	100–140	65
≤ 15	90–140	65

† PAM-PVC, pressão arterial média – pressão venosa central. Adaptado, com permissão, de: Johnson KB. *Harriet Lane Handbook*. 13th ed. St. Louis: Mosby Year-Book; 1993, e Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children – 1987 (161,162).

Vias aéreas e respiração (Nível III)

As vias aéreas e a respiração devem ser rigorosamente monitorizadas e mantidas. A complacência pulmonar e o esforço respiratório podem mudar repentinamente. Os pacientes geralmente apresentam hipoxemia e acidose metabólica e correm grande risco de desenvolver acidose respiratória. A decisão de intubação e ventilação é tomada com base no diagnóstico clínico do aumento no esforço respiratório, hipoventilação, estado mental alterado ou presença de estado moribundo. Não é aconselhável esperar os resultados dos testes laboratoriais para confirmação. Talvez seja necessário carga de volume durante a intubação por causa de hipovolemia relativa ou absoluta. Deve-se usar agentes de indução para manter a integridade cardiovascular.

Circulação (Nível III)

O acesso vascular deve ser obtido imediatamente. Deve-se estabelecer acesso intraósseo se não for possível obter rapidamente acesso venoso confiável. A colocação de um cateter central será provavelmente necessária para as infusões vasoativas.

Reanimação com fluidos (Nível III)

Doses rápidas em *bolo* de 20 ml/kg de líquidos (solução salina isotônica ou colóide) devem ser administradas, observando-se o desenvolvimento de estertores, ritmo de galope, hepatomegalia e aumento do esforço respiratório. Na ausência desses achados clínicos, pode-se administrar líquidos até 200 ml/kg durante a primeira hora. A necessidade média é de 40-60 ml/kg na primeira hora. Deve-se fazer a infusão rápida de líquido em *bolo* até a normalização da perfusão e da pressão sanguínea.

Suporte hemodinâmico (Nível III)

Pacientes com choque grave necessitam de suporte vasoativo durante a reanimação com líquidos. Os agentes vasoativos devem ser administrados quando um segundo

cateter, de preferência um cateter central, for colocado. A dopamina pode ser usada como agente de primeira linha; entretanto, o choque resistente à dopamina deve ser reconhecido rapidamente, utilizando-se adrenalina para choque frio ou noradrenalina para choque quente, a fim de normalizar a perfusão e a pressão sanguínea.

Terapia com hidrocortisona (Nível III)

A insuficiência adrenal deve ser suspeitada em choque hipotensivo resistente à catecolamina em crianças com histórico de alterações do SNC ou uso crônico de esteróides ou ainda *purpura fulminans*. O uso de hidrocortisona nessa situação pode salvar vidas. As doses recomendadas variam desde um *ataque* de 1-2 mg/kg para cobertura de estresse até 50 mg/kg no caso de choque, seguidas da mesma dose administrada em infusão de 24h.

Estabilização: depois da primeira hora

Objetivos (Nível III)

- Perfusão normal.
- Pressão de perfusão (PAM-PVC ou PAM-PIA) adequada para a idade.
- Saturação de oxigênio da veia cava ou mista maior que 70%.
- IC maior que 3,3 l/min/m² e menor que 6,0 l/min/m².

Pontos terapêuticos terminais (Nível III)

Os pontos terapêuticos terminais são enchimento capilar menor que 2 segundos, pulsos normais sem diferença entre os pulsos periféricos e central, extremidades quentes, débito urinário maior que 1 ml/kg/h, estado mental normal, IC maior que 3.3 e menor que 6.0 com pressão de perfusão normal (PAM-PVC ou PAM-PIA) para a idade e saturação de oxigênio da veia cava ou mista maior que 70%. Deve-se maximizar a pré-carga para maximizar o IC.

Monitorização (Nível III).

- Oximetria de pulso.
- Eletrocardiografia contínua.
- Pressão intra-arterial contínua.
- Temperatura.
- Débito urinário.
- Pressão venosa central e saturação de oxigênio.
- Pressão arterial pulmonar e saturação de oxigênio.
- Débito cardíaco.
- Glicose e cálcio.

Reanimação com fluidos (Nível III)

A perda de fluidos e hipovolemia persistente secundária ao extravasamento capilar difuso podem continuar durante dias. A reposição contínua de fluidos deve ser direcionada

aos pontos terminais clínicos, incluindo perfusão, pressão de oclusão capilar e débito cardíaco. O cristalóide é o fluido de escolha em pacientes com hemoglobina maior que 10 g/dl. A transfusão do concentrado de hemácias pode ser realizada em crianças com hemoglobina menor que 10 g/dl.

Suporte hemodinâmico (Nível III)

Crianças com choque refratário a líquidos podem necessitar de suporte hemodinâmico durante dias. As crianças podem apresentar choque com baixo débito cardíaco e alta resistência vascular sistêmica, alto débito cardíaco e baixa resistência vascular sistêmica ou baixo débito cardíaco e baixa resistência vascular sistêmica. Embora crianças com choque persistente geralmente apresentam como agravante uma insuficiência cardíaca, os estados hemodinâmicos podem mudar completamente ao longo do tempo. Um cateter arterial pulmonar deve ser colocado quando a perfusão reduzida persistir (incluindo débito urinário reduzido, acidose ou hipotensão), apesar do uso de terapias hemodinâmicas orientadas pelo exame clínico, monitorização da pressão sangüínea, ecocardiografias e análise da saturação de oxigênio da veia cava superior e arterial. As crianças podem responder a uma mudança no regime terapêutico hemodinâmico com resolução do choque. As terapias devem ser ajustadas a fim de manter a saturação de oxigênio venosa mista acima de 70%, IC maior que 3.3 l/min/m² e pressão de perfusão normal para a idade (PAM-PVC), com o principal objetivo de restabelecimento da perfusão normal. Não existe nenhum benefício em aumentar a oferta de oxigênio acima do platô de consumo de oxigênio (ponto crítico de oferta de oxigênio).

Choque com baixo IC (Nível II)

A adrenalina é geralmente a droga de primeira linha para tratamento do choque resistente à dopamina. Se a hemodinâmica depende da adrenalina e o nível de cortisol for menor que 18 mg/dl, pode-se implementar hidrocortisona em doses de estresse ou choque. Se o nível de T4 ou T3 for baixo e se a síndrome do doente eutireóideo foi excluída, pode-se usar levotiroxina oral ou, se necessário, liotironina endovenosa para restaurar os valores normais para a idade.

Choque com baixo IC, pressão sangüínea normal e alta resistência vascular sistêmica (Nível II)

Nitroprussiato e nitroglicerina são vasodilatadores de primeira linha em pacientes com choque resistente à adrenalina e pressão sangüínea normal. Caso haja toxicidade ao cianeto ou isotiocianato a partir do nitroprussiato ou toxicidade à metemoglobina a partir da nitroglicerina ou, ainda, se houver redução contínua do débito cardíaco, o médico deve substituí-las por milrinona ou amrinona. Como mencionado acima, a eliminação longa da meia-vida dessas drogas pode acarretar toxicidades gradualmente reversíveis

(hipotensão ou taquiarritmia), especialmente se houver função anormal dos rins ou do fígado. Essas toxicidades podem ser revertidas parcialmente pela infusão de adrenalina. É necessária uma carga de volume adicional para prevenir a hipotensão quando doses de ataque são utilizadas.

Choque com alto IC e baixa resistência vascular sistêmica (Nível II)

A noradrenalina é a droga de escolha para casos de resistência à dopamina relacionados com a idade. Se a hemodinâmica depender da noradrenalina e os níveis de cortisol forem menores que 18 mg/dl, deve-se, então, iniciar a administração de hidrocortisona em doses de estresse ou de choque. Se o nível de T4 e T3 estiver baixo e a síndrome do doente eutireóideo tiver sido excluída, pode-se administrar tiroxina oral ou, se necessário, liotironina endovenosa.

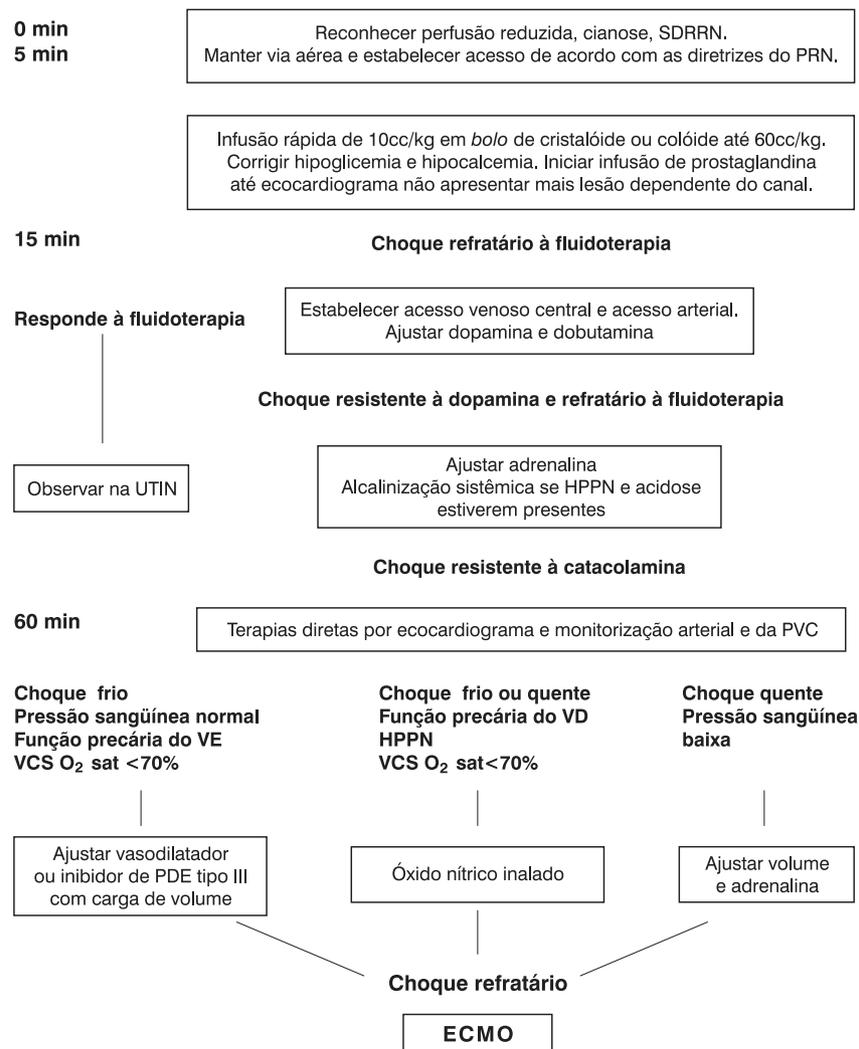
Choque refratário (Nível II)

Deve-se suspeitar de morbidades não reconhecidas, tais como derrame pericárdio, pneumotórax, hipoadrenalismo, hipotireoidismo, perda contínua de sangue, catástrofe intra-abdominal, tecido necrótico, entre outras, em crianças com choque refratário à catecolamina. Se essas morbidades tiverem sido excluídas, a ECMO é uma alternativa a ser considerada. Atualmente, entretanto, a expectativa de sobrevivência não ultrapassa os 50%. Se o médico achar que a evolução pode ser melhor com ECMO, pode-se necessitar de fluxos maiores que 110 ml/kg, caso haja vasodilatação. A concentração de cálcio deve ser normalizada no "prime" da bomba de transfusão (geralmente requer 300 mg de CaCl₂ por unidade de concentrado de hemácias).

Recomendações para choque séptico em recém-nascidos

Diagnóstico

Deve-se suspeitar de choque séptico em qualquer recém-nascido com desconforto respiratório e perfusão reduzida, especialmente na presença de histórico materno de corioamnionite ou ruptura prolongada de membranas. É importante fazer a distinção entre choque séptico do recém-nascido e choque cardiogênico causado pelo fechamento do canal arterial patente em recém-nascidos com doença cardíaca congênita complexa relacionada com o canal. Qualquer recém-nascido com choque, hepatomegalia, cianose (sopro cardíaco) ou pressão sangüínea diferenciada nas extremidades superiores e inferiores ou nos pulsos deve ser submetido à terapia com prostaglandina E₁ até que a doença cardíaca congênita complexa seja excluída ecocardiograficamente. O choque séptico do recém-nascido é normalmente acompanhado de pressão arterial pulmonar elevada. A hipertensão pulmonar persistente pode causar insuficiência ventricular direita (Figura 2).



SDRRN: síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido, PRN: programa de reanimação neonatal, UTIN: unidade de tratamento intensivo neonatal, HPPN: hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, PVC: pressão venosa central, VE: ventrículo esquerdo, VD: ventrículo direito, PDE: fosfodiesterase, ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea.

Figura 2 - Recomendações para manejo passo a passo do suporte hemodinâmico em recém-nascidos a termo com o objetivo de normalização da perfusão e da pressão de perfusão (pressão arterial média – pressão venosa central) e diferença maior que 5% na saturação de oxigênio preductal e pós-ductal. Vá para o passo seguinte se o choque persistir

ABCs: primeira hora de reanimação

Objetivos (Nível III)

- Manter vias aéreas, oxigenação e ventilação.
- Manter circulação (definida como perfusão e pressão sanguínea normais).
- Manter circulação neonatal.
- Manter limites de frequência cardíaca.

Pontos terapêuticos terminais (Nível III)

Os pontos terapêuticos terminais incluem enchimento capilar menor que 2 segundos, pulsos normais sem diferença entre os pulsos periférico e normal, extremidades quentes, débito urinário maior que 1 ml/kg/h, estado mental normal, pressão sanguínea normal para a idade, diferença maior que 5% na saturação de oxigênio preductal e pós-ductal e saturação de oxigênio maior que 95%.

Monitorização (Nível III)

- Temperatura.
- Oximetria de pulso preductal e pós-ductal.
- Pressão intra-arterial (umbilical ou periférica).
- Eletrocardiografia contínua.
- Pressão sangüínea.
- pH arterial.
- Débito urinário.
- Glicose e cálcio.

Vias aéreas e respiração (Nível III)

As vias aéreas e a respiração devem ser rigorosamente monitorizadas e mantidas. A decisão de intubação e ventilação é tomada com base no diagnóstico clínico ou presença de estado moribundo. Necessita-se de carga de volume durante a intubação por causa da hipovolemia.

Circulação (Nível III)

Deve-se obter acesso vascular rapidamente, de acordo com o PRN. Deve-se dar preferência à colocação de cateter arterial e venoso umbilical. Caso esses cateteres não possam ser colocados, pode-se colocar um cateter arterial periférico e um cateter central posicionado perifericamente.

Reanimação com fluidos (Nível II)

Doses rápidas em *bolo* de 10 ml/kg de líquidos devem ser administradas, observando-se o desenvolvimento de estertores, hepatomegalia e aumento do esforço respiratório. Até 60 ml/kg podem ser necessários durante a primeira hora. Deve-se fazer a infusão rápida de líquidos até a normalização da perfusão e da pressão sangüínea.

Suporte hemodinâmico (Nível II)

Pacientes com choque grave necessitam de suporte vasoativo durante a reanimação com líquidos. Embora a dopamina possa ser usada como agente de primeira linha, seu efeito sobre a resistência vascular pulmonar deve ser levado em conta. Normalmente, utiliza-se uma combinação de dopamina em baixa dosagem (<8 mg/kg/min) e dobutamina (até 30 µg/kg/min); se o paciente não responder à terapia, deve-se fazer infusão de adrenalina a fim de normalizar a pressão sangüínea e a perfusão.

Tratamento da HPPN (Nível II)

Inicialmente, deve-se hiperoxigenar com 100% de oxigênio e instituir a alcalinização metabólica (até pH 7,5) com NaHCO₃ ou trometamina. Pode-se também implementar uma hiperventilação leve até 100% de saturação de oxigênio e obter uma diferença menor que 5% nas saturações preductal e pós-ductal. A narcose terapêutica com fentanil e paralisia com bloqueadores neuromusculares devem ser

considerados na redução das pressões sangüíneas pulmonares em pacientes ventilados que não respondem ao tratamento da HPPN descrito acima. Deve-se administrar óxido nítrico inalado, quando disponível.

*Estabilização: depois da primeira hora**Objetivos (Nível III)*

- Manter limite da frequência cardíaca.
- Manter a perfusão e a pressão sangüínea normais.
- Manter a circulação neonatal.
- Saturação de oxigênio venoso central maior que 70%.

Pontos terapêuticos terminais (Nível III)

- Enchimento capilar menor que 2 segundos, pulsos normais sem diferença entre pulsos periférico e central, extremidades quentes, débito urinário maior que 1 ml/kg/h, estado mental normal, pressão sangüínea normal para a idade.
- Saturação de oxigênio periférico maior que 95%.
- Diferença de <5% na saturação preductal e pós-ductal.
- Saturação de oxigênio venoso central maior que 70%.
- Ausência de derivação da direita para a esquerda, regurgitação tricúspide, insuficiência ventricular direita na ecocardiografia.

Monitorização (Nível III)

- Oximetria de pulso.
- pH arterial.
- Eletrocardiografia contínua.
- Pressão sangüínea intra-arterial contínua.
- Temperatura.
- Glicose e cálcio.
- Débito urinário.
- Pressão venosa central e saturação de oxigênio.

Reanimação com fluidos (Nível II)

A perda de fluidos e hipovolemia persistente secundária ao extravasamento capilar difuso podem continuar durante dias. A reposição contínua de fluidos deve ser direcionada aos pontos terminais clínicos, incluindo perfusão e CVC. O cristalóide é o fluido de escolha em pacientes com hemoglobina maior que 12 g/dl. A transfusão do concentrado de hemácias pode ser realizada em recém-nascidos com hemoglobina menor que 12 g/dl.

Suporte hemodinâmico (Nível II)

A reatividade pulmonar vascular tende a diminuir após 5 dias de vida, embora isso deva ser avaliado cautelosamente antes de interromper as terapias direcionadas à HPPN. No paciente com hipertensão pulmonar supra-sistêmica,

pode ocorrer insuficiência ventricular direita juntamente com o choque. Isso pode tornar os tratamentos com agentes inotrópicos e vasopressores menos eficazes no suporte ao débito cardíaco. As terapias cujo objetivo é reduzir a pressão arterial pulmonar são extremamente importantes. Pode-se administrar óxido nítrico inalado; seus efeitos são melhores a 20 ppm. Em recém-nascidos com função precária do ventrículo esquerdo e com pressão sangüínea normal, a adição de nitrovasodiladores ou inibidores de fosfodiesterase tipo III pode ser eficaz, mas deve ser monitorada quanto à toxicidade.

Tratamento com ECMO para choque refratário (Nível II)

Em crianças com choque refratário deve-se suspeitar de morbidades não reconhecidas, tais como derrame pericárdico, pneumotórax, perda contínua de sangue, hipoadrenalismo, hipotireoidismo, erros inatos do metabolismo ou doença cardíaca cianótica ou obstrutiva. Se essas morbidades tiverem sido excluídas, a ECMO é uma alternativa a ser considerada. A expectativa de sobrevida com a ECMO nos casos de choque séptico do recém-nascido é atualmente de 80%. A maioria dos centros aceita choque refratário ou uma $\text{PaO}_2 < 40$ mmHg após terapia máxima como indicação suficiente para ECMO. Pode-se necessitar de fluxos maiores que 110 ml/kg, caso haja vasodilatação. Na administração de ECMO veno-arterial, a hipotensão persistente ou choque deve ser tratado com dopamina ou adrenalina, já que a vasodilatação é a causa provável. O sistema veno-arterial fornece suporte inotrópico. A necessidade de agentes inotrópicos geralmente diminui quando a ECMO veno-arterial é usada. A concentração de cálcio deve ser normalizada no "prime" da bomba de transfusão (geralmente requer 300 mg de CaCl_2 por unidade de concentrado de hemácias).

Agradecimentos

Agradecemos o auxílio de Charm Kohlenberger.

Apêndice

Este artigo foi preparado pelos seguintes autores: Presidente da Força-Tarefa do *American College of Critical Care Medicine*, Joseph A. Carcillo, MD (Pittsburgh, PA); Membros do Comitê da Força-Tarefa do *American College of Critical Care Medicine*, Debbie Bills, RN (Pittsburgh, PA), Desmond J. Bohn, MB, BS (Toronto, Canadá), Robert Boxer, MD (Roslyn, NY), Richard Brilli, MD (Cincinnati, OH), Cynthia W. Broner, MD, (Columbus, OH), Juan Casado-Flores, MD (Madri, Espanha), Leticia Castillo, MD (Boston, MA), Gary D. Ceneviva, MD (Hershey, PA), Reuben Cohen, MD, Andrew T. Costarino, MD (Wilmington, DE), Heidi J. Dalton, MD (Washington, DC), Alan L.

Davis, MD (Summit, NJ), Lesley A. Doughty, MD (Providence, RI), Michelle Dragotta, RN (Pittsburgh, PA), Alan W. Duncan (Perth, Austrália), Elizabeth A. Farrington, PharmD (Durham, NC), Timothy F. Feltes, MD (Columbus, OH), Brett P. Giroir, MD (Dallas, TX), Brahm Goldstein, MD (Portland, OR), Bruce Greenwald, MD (Nova York, NY), Mark Hall, MD (Columbus, OH), Yong Y. Han (Pittsburgh, PA), Steven E. Haun, MD (Sioux City, SD), Gabriel J. Hauser, MD (Washington, DC), Jan Hazelzet, MD (Roterdã, Holanda), Sabrina Heidemann, MD (Detroit, MI), Lyn Hernan, MD (Buffalo, NY), Ronald B. Hirschl, MD (Ann Arbor, MI), Steven A. Hollenberg, MD (Chicago, IL), Jorge Irazusta, MD (Boston, MA), Brian Jacobs, MD (Cincinnati, OH), Stephen R. Johnson, MD, (Los Angeles, CA), Robert Kanter, MD (Syracuse, NY), Carol King, MD (Buffalo, NY), Erica Kirsch, MD (Dallas, TX), Jacques LaCroix, MD (Montreal, Canadá), Stephen A. Lawless, MD (Wilmington, DE), Francis LeClerc, MD (Lille, França), Steven E. Lucking, MD (Hershey, PA), Lucy Lum, MD (Kuala Lumpur, Malásia), M. Michele Mariscalco, MD (Houston, TX), Professor Jean-Christophe Mercier (Paris, França), Richard B. Mink, MD (Los Angeles, CA), M. Michelle Moss, MD (Little Rock, AR), Daniel A. Notterman, MD (Newark, NJ), William Novotny, MD (Greenville, NC), Kristan M. Outwater, MD (Saginaw, MI), Hector S. Pabon, MD (Brandon, FL), Margaret M. Parker, MD (Stonybrook, NY), J. Alan Paschall, MD (Takoma, WA), Jefferson P. Piva, MD (Porto Alegre, Brasil), Ronald M. Perkin, MD (Greenville, NC), Francois Proulx, MD (Montreal, Canadá), Gerardo Reyes, MD (Oak Lawn, IL), Gustavo Rios, MD (Viña del Mar, Chile), Ricardo Ronco, MD (Santiago, Chile), Cathy H. Rosenthal-Dichter, MN, CCRN (Yorktown, IN), James Royall, MD (Oklahoma, OK), Billie L. Short, MD (Washington, DC), Rana Rozenfeld, MD (Chicago, IL), Brian Rudinsky, MD (Chicago, IL), Ashok P. Sarnaik, MD (Detroit, MI), Jorge Sasbon, MD (Buenos Aires, Argentina), Thomas Shanley, MD (Cincinnati, OH), Neil J. Thomas, MD (Hershey, PA), Eduardo Juan Troster, MD (São Paulo, Brasil), Shekhar T. Venkataraman, MB, BS (Pittsburgh, PA), R. Scott Watkins, MD (Pittsburgh, PA), Richard A. Orr, MD (Pittsburgh, PA), Thomas M. Williams, MD (Indianápolis, IN), Hector R. Wong, MD (Cincinnati, OH), Arno Zaritsky, MD (Gainesville, FL), e Jerry J. Zimmerman PhD, MD (Seattle, WA), e Secretário de Comunicações do *American College of Critical Care Medicine*, Alan I. Fields, MD (Houston, TX).

Referências bibliográficas

1. (c) DuPont HL, Spink WW. Infections due to Gram-negative organisms: An analysis of 860 patients with bacteremia at University of Minnesota Medical Center, 1958-1966. *Medicine* 1968;48:307-32.
2. (c) Stoll BJ, Holman RC, Shuchat A. Decline in sepsis-associated neonatal and infant deaths: 1979 through 1994. *Pediatrics* 1998;102:E18.

3. (c) Angus DC, Linde Zwirble WT, Liddicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
4. (b) Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1999;27:695-7.
5. (a) Lauterbach R, Pawlik D, Kowalczyk D, et al. The effect of the immunomodulatory agent, pentoxifylline in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: Placebo-controlled, double-blinded trial. *Crit Care Med* 1999;27:807-14.
6. (a) Sumarmo. The role of steroids in dengue shock syndrome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1987;18:383-9.
7. (a) Min MUT, Aye M, Shwe TN, et al. Hydrocortisone Hydrocortisone in the management of dengue shock syndrome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1975;6:573-9.
8. (a) Nhan NT, Phuong CXT, Kneen R, et al. Acute management of dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001;32:204-12.
9. (c) Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, et al. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: Heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med* 1987;15:923-9.
10. (c) Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984;100:483-90.
11. (c) Pollack MM, Fields AI, Ruttimann UE, et al. Sequential cardiopulmonary variables of infants and children in septic shock. *Crit Care Med* 1984;12:554-9.
12. (c) Pollack MM, Fields AI, Ruttimann UE. Distributions of cardiopulmonary variables in pediatric survivors and nonsurvivors of septic shock. *Crit Care Med* 1985;13:454-9.
13. (c) Carcillo JA, Pollack MM, Ruttimann UE, et al. Sequential physiologic interactions in cardiogenic and septic shock. *Crit Care Med* 1989;17:12-16.
14. (c) Monsalve F, Rucabado L, Salvador A, et al. Myocardial depression in septic shock caused by meningococcal infection. *Crit Care Med* 1984;12:1021-3.
15. (c) Mercier JC, Beauvils F, Hartmann JF, et al. Hemodynamic patterns of meningococcal shock in children. *Crit Care Med* 1988;16:27-33.
16. (c) Simma B, Fritz MG, Trawogger R, et al. Changes in left ventricular function in shocked newborns. *Intensive Care Med* 1997;23:982-6.
17. (c) Walther FJ, Siassi B, Ramadan NA. Cardiac output in newborn infants with transient myocardial dysfunction. *J Pediatr* 1985;107:781-5.
18. (c) Ferdman B, Jureidini SB, Mink RB. Severe left ventricular dysfunction and arrhythmias as complication of gram positive sepsis: Rapid recovery in children. *Pediatr Cardiol* 1998; 19:482-6.
19. (c) Feltes TF, Pignatelli R, Kleinert S, et al. Quantitated left ventricular systolic mechanics in children with septic shock utilizing noninvasive wall stress analysis. *Crit Care Med* 1994;22:1647-59.
20. (c) Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, et al. Hemodynamic support in fluid refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998;102:e19.
21. (a) Hoban LD, Paschal JA, Eckstein J, et al. Awake porcine model of intraperitoneal sepsis and altered oxygen utilization. *Circ Shock* 1991;34:252-62.
22. (c) Green EM, Adams HR. New perspectives in circulatory shock: Pathophysiologic mediators of the mammalian response to endotoxemia endotoxemia and sepsis. *J Am Vet Med Assoc* 1992;200:1834-41.
23. (a) McDonough KH, Brumfield BA, Lang CH. In vitro myocardial performance after lethal and nonlethal doses of endotoxin. *Am J Physiol* 1986;250:H240-H246.
24. (a) Natanson C, Fink MP, Ballantyne HK, et al. Gram-negative bacteremia produces both severe systolic and diastolic cardiac dysfunction in a canine model that simulates human septic shock. *J Clin Invest* 1986;78:259-70.
25. (a) Dobkin ED, Lobe TE, Bhatia J, et al. The study of fecal *E coli* peritonitis-induced septic shock in a neonatal pig model. *Circ Shock* 1985;16:325-36.
26. (a) Sosa G, Milstein JM, Bennett SH. *E coli* endotoxin depresses left ventricular contractility in neonatal lambs. *Pediatr Res* 1994;35:62-7.
27. (a) Peevy KJ, Chartrand SA, Wiseman HJ, et al. Myocardial dysfunction in group B streptococcal shock. *Pediatr Res* 1994;19:511-13.
28. (a) Meadow WL, Meus PJ. Unsuspected mesenteric hypoperfusion despite apparent hemodynamic recovery in the early phase of septic shock in piglets. *Circ Shock* 1985;15:123-9.
29. (a) Meadow WL, Meus PJ. Early and late hemodynamic consequences of group B beta streptococcal sepsis in piglets: Effects on systemic, pulmonary, and mesenteric circulations. *Circ Shock* 1986;19:347-56.
30. (c) Gill AB, Weindling AM. Echocardiographic assessment of cardiac function in shocked very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1993;68(1 Spec No):17-21.
31. (c) Schonberger W, Grimm W, Gemp W, et al. Transient hypothyroidism associated with prematurity, sepsis, and respiratory distress. *Eur J Pediatr* 1979;132:85-92.
32. (c) Roberton NR, Smith MA. Early neonatal hypocalcemia. *Arch Dis Child* 1975;50:604-9.
33. (a) Osiovitch H, Phillipos E, Lemke RP. A short course of hydrocortisone in hypotensive neonates <1250 grams in the first 24 hours of life: A randomized, double-blind controlled trial. *Pediatr Res* 2000;47:422A.
34. (c) Zimmerman JLL. Appraising the potential of pentoxifylline in septic premies. *Crit Care Med* 1999;27:695-7.
35. (a) Han Y, Carcillo JA, Dragotta M, et al. Early reversal of shock is associated with improved outcome during interfacility transport of pediatric septic shock. *Pediatr Res* 2000;47:108A.
36. (a) Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelman G, et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock. *Intensive Care Med* 1993;19:151-4.
37. (b) LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock *Crit Care Med* 2000;28:2729-32.
38. (c) Greenhalgh DG, Warden GD. The importance of intra-abdominal pressure measurements in burned children. *J Trauma* 1994;36:685-90.
39. (a) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;346:1368-77.
40. (c) Kanter RK, Zimmerman JJ, Strauss RH, et al. Pediatric emergency intravenous access: Evaluation of a protocol. *Am J Dis Child* 1986;140:132-4.
41. (c) Idris AH, Melker RS. High flow sheaths for pediatric fluid resuscitation: A comparison of flow rates with standard pediatric catheters. *Pediatr Emerg Care* 1992;8:119-22.
42. (c) Carcillo JA, Davis AI, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991;266:1242-5.

43. (a) Carrol CG, Snyder JV. Hyperdynamic severe intravascular sepsis depends on fluid administration in cynomolgous monkey. *Am J Physiol* 1982;243:R131-R141.
44. (a) Lee PK, Deringer JR, Kreiswirth BN, et al. Fluid replacement protection of rabbits challenged subcutaneous with toxic shock syndrome toxins. *Infect Immun* 1991;59:879-84.
45. (a) Ottoson J, Dawidson I, Brandberg A, et al. Cardiac output and organ blood flow in experimental septic shock and treatment with antibiotics, corticosteroids, and fluid infusion. *Circ Shock* 1991;35:14-24.
46. (a) Hoban LD, Paschall JA, Eckstein J, et al. Awake porcine model of intraperitoneal sepsis and altered oxygen utilization. *Circ Shock* 1991;34:252-62.
47. (a) Wilson MA, Choe MC, Spain DA. Fluid resuscitation attenuates early cytokine mRNA expression after peritonitis. *J Trauma* 1996; 41:622-7.
48. (b) Boldt J, Muller M, Heesen M. Influence of different volume therapies and pentoxifylline infusion on circulating adhesion molecules in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998;24: 385-91.
49. (c) Zadrobilek E, Hackl W, Sporn P, et al. Effect of large volume replacement with balanced electrolyte solutions on extravascular lung water in surgical patients with sepsis syndrome. *Intensive Care Med* 1989;15:505-10.
50. (c) Powell KR, Sugarman LI, Eskenazi AE, et al. Normalization of plasma arginine vasopressin concentrations when children with meningitis are given maintenance plus replacement fluid therapy. *J Pediatr* 1990;117:515-22.
51. (c) Pladys P, Wodey E, Betremieux P. Effects of volume expansion on cardiac output in the preterm infant. *Acta Paediatr* 1997;86:1241-5.
52. (c) Lambert HJ, Baylis PH, Coulthard MG. Central-peripheral temperature difference, blood pressure, and arginine vasopressin in preterm neonates undergoing volume expansion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78:F43-F45.
53. (a) Bressack MA, Morton NS, Hortop J. Group B streptococcal sepsis on the piglet: Effects of fluid therapy on venous return, organ edema, and organ blood flow. *Circ Res* 1987;61:659-69.
54. (c) Pollard AJ, Britto J, Nadel S, et al. Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1999;80:290-6.
55. (c) Human albumin administration in critically ill patients. Systematic review of randomized controlled trials. *Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. BMJ* 1998;317:235-40.
56. (c) Boldt J, Heesen M, Welters I. Does the type of volume therapy influence endothelial-related coagulation in the critically ill? *Br J Anaesth* 1995;75:740-6.
57. (c) Lucking SE, Williams TM, Chaten FC. Dependence of oxygen consumption on oxygen delivery in children with hyperdynamic septic shock and low oxygen extraction. *Crit Care Med* 1990;18:1316-19.
58. (c) Mink RB, Pollack MM. Effect of blood transfusion on oxygen consumption in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 1990;18:1087-91.
59. (c) Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference. Consensus statement. *Crit Care Med* 1997;25:910-25.
60. (c) Krafte-Jacobs B, Carver J, Wilkinson JD. Comparison of gastric intramucosal pH and standard perfusional measurements in pediatric septic shock. *Chest* 1995;108:220-5.
61. (c) Reynolds EM, Ryan DP, Sheridan RL, et al. Left ventricular failure complicating severe pediatric burn injury. *J Pediatr Surg* 1995;30:264-9.
62. (a) Barton P, Garcia J, Kouatli A, et al. Hemodynamic effects of i.v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock: A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest* 1996;109:1302-12.
63. (c) Lindsay CA, Barton P, Lawless S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. *J Pediatr* 1998; 132:329-34.
64. (c) Irazusta JE, Pretzlaff RK, Rowin ME. Amrinone in pediatric refractory shock: An open label pharmacodynamic study *Pediatr Crit Care Med* 2001;2:24-28.
65. (c) Zaritsky A: *Curr Concepts Pediatr Emerg Crit Care* 1998; November.
66. (c) Morrow WR, Murphy DJ Jr, Fisher DJ, et al. Continuous wave Doppler cardiac output: Use in pediatric patients receiving inotropic support. *Pediatr Cardiol* 1988;9:131-6.
67. (c) Calvo C, Ruza F, Lopez-Herce J, et al. Usefulness of gastric intramucosal pH for monitoring hemodynamic complications in critically ill children. *Intensive Care Med* 1997;23:1268-74.
68. (c) Duke T, Butt W, South M: Predictors of mortality and multiple organ failure in children with sepsis. *Intensive Care Med* 1997;23:684-92.
69. (c) Hatherill M, Tibby SM, Evans R, et al. Gastric tonometry in septic shock. *Arch Dis Child* 1998;78:155-8.
70. (c) Casado-Flores J, Mora E, Perez-Corral, et al. Prognostic value of gastric intramucosal pH in critically ill children. *Crit Care Med* 1998;26:1123-7.
71. (c) Gueugniaud PY, Muchada R, Moussa M, et al. Continuous esophageal aortic blood flow echo-Doppler measurement during general anesthesia in infants. *Can J Anaesth* 1997;44:745-50.
72. (c) Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, et al. Clinical validation of cardiac output measurement using femoral artery thermodilution with direct Fick in ventilated children and adults. *Intensive Care Med* 1997;23:987-91.
73. (c) McLuckie A, Murdoch IA, Marsh MJ, et al. Comparison of pulmonary artery and thermodilution cardiac indices in pediatric intensive care patients. *Acta Paediatr* 1996;85:336-8.
74. (c) Padbury JF, Agata Y, Baylen BG, et al. Pharmacokinetics of dopamine in critically ill newborn infants. *J Pediatr* 1990;117:472-6.
75. (c) Bhatt-Mehta V, Nahata MC, McClead RE, et al. Dopamine pharmacokinetics in critically ill newborn infants. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:593-7.
76. (c) Allen E, Pettigrew A, Frank D, et al. Alterations in dopamine clearance and catechol-O-methyltransferase activity by dopamine infusions in children. *Crit Care Med* 1997;25:181-9.
77. (c) Outwater KM, Treves ST, Lang P. Renal and hemodynamic effects of dopamine in infants following cardiac surgery. *J Clin Anesth* 1990;2:253-7.
78. (c) Lobe TE, Paone R, Dent SR. Benefits of high-dose dopamine in experimental neonatal septic shock. *J Surg Res* 1987;42: 665-74.
79. (c) Seri I, Tulassay T, Kizsel J, et al: Cardiovascular response to dopamine in hypotensive preterm neonates with severe hyaline membrane disease. *Eur J Pediatr* 1984;142:3-9.
80. (c) Padbury JF, Agata Y, Baylen BG, et al. Dopamine pharmacokinetics in critically ill newborn infants. *J Pediatr* 1987;110:293-8.
81. (b) Hentschel R, Hensel, Brune T, et al. Impact on blood pressure and intestinal perfusion of dobutamine or dopamine in hypotensive preterm infants. *Biol Neonate* 1995;68:318-24.
82. (b) Klarr JM, Faix RG, Pryce CJ: Randomized, blind trial of dopamine versus dobutamine for treatment of hypotension in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1994;125:117-22.
83. (c) Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, et al. Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med* 1988;16:663-6.
84. (c) Desjars P, Pinaud M, Potel G, et al. A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med* 1987;15:134-7.

85. (c) Gregory JS, Binfiglio NF, Dasta JF, et al. Experience with phenylephrine as a component of the pharmacologic support of septic shock. *Crit Care Med* 1991;19:1395-1400.
86. (c) Yunge M, Petros A. Angiotensin for septic shock unresponsive to noradrenaline. *Arch Dis Child* 2000;82:388-9.
87. (c) Rosenzweig EB, Starc TJ, Chen JM, et al. Intravenous arginine-vasopressin in children with vasodilatory shock after cardiac surgery. *Circulation* 1999;100 (19 Suppl):11182-6.
88. (b) Doughty L, Carcillo JA, Kaplan S, et al. Plasma nitrite and nitrate concentrations and multiple organ failure in pediatric sepsis. *Crit Care Med* 1998;26:157-67.
89. (b) Krafte-Jacobs N, Brilli R, Szabo C, et al. Circulating methemoglobin and nitrite/nitrate concentrations as indicators of nitric oxide overproduction in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med* 1997;25:1588-93.
90. (b) Spack L, Havens PL, Griffith OW, et al. Measurements of total plasma nitrite and nitrate in pediatric patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1997; 25: 1071-78.
91. (b) Duke T, South M, Stewart A. Activation of the L-arginine nitric oxide pathway in severe sepsis. *Arch Dis Child* 1997; 76:203-9.
92. (b) Uzuner N, Islekel H, Ozkan H, et al. Urinary nitrite excretion in low birthweight neonates with systemic inflammatory response syndrome. *Biol Neonate* 1997;71: 362-6.
93. (b) Doughty LA, Kaplan SS, Carcillo JA. Inflammatory cytokine and nitric oxide responses in pediatric sepsis and organ failure. *Crit Care Med* 1996;24:1137-43.
94. (b) Wong HR, Carcillo JA, Burckart G, et al. Nitric oxide production in critically ill patients. *Arch Dis Child* 1995;74: 482-9.
95. (b) Preiser JC, Reper P, Vlasseler D, et al. Nitric oxide in patient after burn injury. *J Trauma* 1996;40:368-71.
96. (b) Wong HR, Carcillo JA, Burckart G, et al. Increased serum nitrite and nitrate concentrations in children with sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1995;23:835-42.
97. (a) Grover R, Lopez A, Lorente J, et al. Multi-center, randomized, double blind, placebo-controlled, double blind study of nitric oxide inhibitor 546C88: Effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1999;27:A33.
98. (b) Driscoll W, Thutin S, Carrion V, et al. Effect of methylene blue on refractory neonatal hypotension. *J Pediatr* 1996;129: 904-8.
99. (b) Kim KK, Frankel LR: The need for inotropic support in a subgroup of infants with severe life threatening respiratory syncytial viral infection. *J Invest Med* 1997;45:469-73.
100. (b) Jardin F, Eveleigh MC, Gurdjian F, et al. Venous admixture in human septic shock: Comparative effects on blood volume expansion, dopamine infusion and isoproterenol infusion on mismatch of ventilation and pulmonary blood flow in peritonitis. *Circulation* 1979;60:155-9.
101. (c) Harada K, Tamura M, Ito T, et al. Effects of low-dose dobutamine on left ventricular diastolic filling in children. *Pediatr Cardiol* 1996;17:220-5.
102. (c) Stopfkuchen H, Schranz D, Huth R, et al. Effects of dobutamine on left ventricular performance in newborns as determined by systolic time intervals. *Eur J Pediatr* 1987; 146:135-9.
103. (c) Stopfkuchen H, Queisser-Luft A, Vogel K. Cardiovascular responses to dobutamine determined by systolic time intervals in preterm infants. *Crit Care Med* 1990;18:722-4.
104. (c) Habib DM, Padbury JF, Anas NG, et al. Dobutamine pharmacokinetics and pharmacodynamics in pediatric intensive care patients. *Crit Care Med* 1992;20:601-8.
105. (c) Berg RA, Donnerstein RL, Padbury JF. Dobutamine infusions in stable, critically ill children: Pharmacokinetics and hemodynamic actions. *Crit Care Med* 1993;21:678-86.
106. (c) Martinez AM, Padbury JF, Thio S. Dobutamine pharmacokinetics and pharmacodynamics and cardiovascular responses in critically ill neonates. *Pediatrics* 1992;89:47-51.
107. (c) Perkin RM, Levin DL, Webb R, et al. Dobutamine: A hemodynamic evaluation in children with shock. *J Pediatr* 1982;100:977-83.
108. (c) Goto M, Griffin A. Adjuvant effects of beta-adrenergic drugs on indomethacin treatment of newborn canine endotoxin shock. *J Pediatr Surg* 1991;26:1156-60.
109. (c) Lopez SL, Leighton JO, Walther FJ. Supranormal cardiac output in the dopamine and dobutamine-dependent preterm infant. *Pediatr Cardiol* 1997;18:292-6.
110. (c) Bollaert PE, Bauer P, Audibert G, et al. Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamineresistant septic shock. *Chest* 1990;98:949-53.
111. (b) Meier-Hellman A, Reinhart K, Bredle DC, et al. Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 1997;25:399-404.
112. (c) Bailey JM, Miller BE, Kanter KR, et al. A comparison of the hemodynamic effects of amrinone and sodium nitroprusside in infants after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1997;84:294-8.
113. (c) Laitinen P, Happonen JM, Sairana H, et al. Amrinone vs dopamine-nitroglycerin after reconstructive surgery for complete atrioventricular septal defect. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:870-4.
114. (c) Sorenson GK, Ramamoorthy C, Lynn AM, et al. Hemodynamic effects of amrinone in children after Fontan surgery. *Anesth Analg* 1996;82:241-6.
115. (c) Chang AC, Atz AM, Wernovsky G, et al. Milrinone: Systemic and pulmonary hemodynamics effects in neonates after cardiac surgery. *Crit Care Med* 1995;23:1907-14.
116. (c) Keeley SR, Bohn DJ. The use of inotropic and afterload-reducing agents in neonates. *Clin Perinatol* 1988;15:467-89.
117. (c) Butt W, Bohn D, Whyte H. Clinical experience with systemic vasodilator therapy in the newborn infant. *Aust Pediatr J* 1986;22:117-20.
118. (c) Benitz WE, Rhine WD, Van Meurs KP, et al. Nitrovasodilator therapy for severe respiratory distress syndrome. *J Perinatol* 1996;16:443-8.
119. (c) Wong AF, McCulloch LM, Sola A: Treatment of peripheral tissue ischemia with topical nitroglycerin ointment in neonates. *J Pediatr* 1992;121:980-3.
120. (c) Heyderman RS, Klein NJ, Shennan GI, et al. Deficiency of prostacyclin production in meningococcal shock. *Arch Dis Child* 1991;66:1296-9.
121. (a) Lauterbach R, Zembala M. Pentoxifylline reduces plasma tumor necrosis factor-alpha concentration in premature infants with sepsis. *Eur J Pediatr* 1996;155:404-9.
122. (c) Kawczynski P, Piotrowski A. Circulatory and diuretic effects of dopexamine infusion in low-birth-weight infants with respiratory failure. *Intensive Care Med* 1996;22:65-70.
123. (c) Habre W, Beghetti M, Roduit C, et al. Hemodynamic and renal effects of dopexamine after cardiac surgery in children. *Anaesth Intensive Care* 1996;24:435-9.
124. (c) Drop LJ, Laver MB, Robertson NR, et al. Low plasma ionized calcium and response to calcium therapy in critically ill man. *Anesthesiol* 1975;43:300-6.
125. (c) Cardenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA, et al. Hypocalcemia in critically ill children. *J Pediatr* 1989;114: 946-51.
126. (c) Hatherill M, Tibby SM, Hilliard T, et al. Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child* 1999;80:51-55.

127. (c) Ryan CA. Fatal childhood pneumococcal Waterhouse-Friderichsen syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:250-1.
128. (d) Kohane DS. Endocrine, mineral, and metabolic disease in pediatric intensive care. In: Rogers MC (editor). *Textbook of Pediatric Intensive Care*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996.
129. (c) Matot I, Sprung CL. Corticosteroids in septic shock: Resurrection of the last rites? *Crit Care Med* 1998;26:627-9.
130. (c) Briegel J, Forst H, Kellermann W, et al. Haemodynamic improvement in refractory septic shock with cortisol replacement therapy. *Intensive Care Med* 1992;18:318.
131. (c) Moran JL, Chapman MJ, O'Fathartaigh MS, et al. Hypocortisolaemia and adreno-cortical responsiveness at onset of septic shock. *Intensive Care Med* 1994;20:489-95.
132. (d) Todd JK, Ressler M, Caston SA, et al. Corticosteroid therapy for patients with toxic shock syndrome. *JAMA* 1984;252:3399-3402.
133. (c) Sonnenschein H, Joos HA: Hydrocortisone treatment of endotoxin shock: Another paradox in pediatrics. *Clin Pediatr* 1970;9:251-2.
134. (d) McEvoy GK (editor): *The American Hospital Formulary*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 1998.
135. (a) Bettendorf M, Schmitt KG, Grulich Henn J, et al. Triiodothyronine treatment in children after cardiac surgery a doubleblind, randomized, placebo-controlled study. *Lancet* 2000;356:529-34.
136. (c) Joosten KF, deKleijn ED, Westerndorp J, et al. Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: Striking differences between survivors and nonsurvivors. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3746-53.
137. (c) Riordan FA. Admission cortisol and adrenocorticotropin hormone levels in children with meningococcal disease: Evidence of adrenal insufficiency? *Crit Care Med* 1999;27:2257-61.
138. (a) Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: Incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* 1995;98:266-71.
139. (c) Migeon CJ, Kenny FM, Hung W, et al. Study of adrenal function in children with meningitis. *Pediatrics* 1967;40:163-81.
140. (c) Sonnenschein H, Joos HA. Use and dosage of hydrocortisone in endotoxic shock. *Pediatrics* 1970;45:720.
141. (c) Hodes HL. Care of the critically ill child: Endotoxic shock. *Pediatrics* 1969;44:248-60.
142. (a) Roberts JD Jr, Rinnai JR, Main FC III, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn: The Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:605-10.
143. (a) Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med* 1997;336:597-604.
144. (c) Wung JT, James LS, Kilchevsky E. Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation, without hyperventilation. *Pediatrics* 1985;76:488-94.
145. (c) Drummond WH, Gregory GA, Heyman MA, et al. The independent effects of hyperventilation, tolazoline, and dopamine on infants with persistent pulmonary hypertension need to be taken into consideration when using these drugs. *J Pediatr* 1981;98:603-11.
146. (c) Drummond WH. Use of cardiotonic therapy in the management of infants with PPHN. *Clin Perinatol* 1984;11:715-28.
147. (c) Gouyon JB, Francoise M. Vasodilators in persistent pulmonary hypertension of the newborn: A need for optimal appraisal of efficacy. *Dev Pharmacol Ther* 1992;19:62-8.
148. (a) Meadow WL, Meus PJ. Hemodynamic consequences of tolazoline in neonatal group B streptococcal bacteremia: An animal model. *Pediatr Res* 1984;18:960-5.
149. (c) Sandor GG, Macnab AJ, Akesode FA, et al. Clinical and echocardiographic evidence suggesting afterload reduction as a mechanism of action of tolazoline in neonatal hypoxemia. *Pediatr Cardiol* 1984;5:93-99.
150. (c) Benitz WE, Malachowski N, Cohen RS, et al. Use of sodium nitroprusside in neonates: Efficacy and safety. *J Pediatr* 1985;106:102-10.
151. (c) Bartlett RH, Roloff DW, Custer JR, et al. Extracorporeal life support: The University of Michigan experience. *JAMA* 2000;283:904-8.
152. (c) Meyer DM, Jessen ME. Results of extracorporeal membrane oxygenation in neonates with sepsis: The Extracorporeal Life Support Organization experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:419-25.
153. (c) Bernbaum J, Schwartz IP, Gerdes M, et al. Survivors of extracorporeal oxygenation at 1 year of age: The relationship of primary diagnosis with health and neurodevelopmental sequelae. *Pediatrics* 1995;96(5 Pt 1):907-13.
154. (c) The collaborative UK ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) trial. Follow-up to 1 year of age. *Paediatrics* 1998;101:E1.
155. (c) Meyer DM, Jessen ME. Results of extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis: The Extracorporeal Life Support Organization. *Ann Thorac Surg* 1997;63:756-61.
156. (c) Goldman AP, Kerr SJ, Butt W. Extracorporeal support for intractable cardiorespiratory failure due to meningococcal disease. *Lancet* 1997;349:466-9.
157. (c) Beca J, Butt W. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children. *Pediatrics* 1994;93:726-9.
158. (c) Dalton HJ, Siewers RD, Fuhrman BP, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for cardiac rescue in children with severe myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 1997;21:1020-8.
159. (c) Hallin GW, Simpsom SQ, Crowell RE. Cardiopulmonary manifestations of hantavirus pulmonary syndrome. *Crit Care Med* 1996;24:252-8.
160. (c) Crowley MR, Katz RW, Kessler R, et al. Successful treatment of adults with hantavirus pulmonary syndrome with ECMO. *Crit Care Med* 1998;26:409-14.
161. (b) Krovetz JL, Goldbloom S. Hemodynamics in normal children. *Johns Hopkins Med J* 1971;130:187-95.
162. (c) Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children: 1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics* 1987;79:1-25.