
ESTUDO PILOTO:
NORADRENALINA vs. PLACEBO COMO
TERAPIA VASOPRESSORA PRECOCE
EM CRIANÇAS SUBMETIDAS À
VENTILAÇÃO MECÂNICA

Tamila Alquati

talquati@hotmail.com

Porto Alegre, 2009

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA
MESTRADO

**ESTUDO PILOTO:
NORADRENALINA vs. PLACEBO COMO
TERAPIA VASOPRESSORA PRECOCE
EM CRIANÇAS SUBMETIDAS À
VENTILAÇÃO MECÂNICA**

Tamila Alquati

talquati@hotmail.com

Dissertação de Mestrado apresentada à
Faculdade de Medicina da PUCRS para
obtenção de título de Mestre em Medicina,
área de concentração em Pediatria.
Orientador: Prof. Dr. Jefferson Pedro Piva

Porto Alegre, 2009

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

A458n Alquati, Tamila

Noradrenalina como terapia vasopressora precoce em crianças submetidas à ventilação mecânica / Tamila Alquati. Porto Alegre: PUCRS, 2009.

xiv; 79 p.: gráf. tab.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Pedro Piva.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança.

1. RESPIRAÇÃO ARTIFICIAL. 2. NOREPINEFRINA/uso terapêutico. 3. CHOQUE. 4. AGENTES VASOPRESSORES. 5. UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA. 6. CRIANÇA. 7. ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO ALEATÓRIO. 8. MÉTODO DUPLO CEGO. I. Piva, Jefferson Pedro. II. Título.

C.D.D. 618.9223

C.D.U. 615.816.2-053.2:615.225 (043.3)

N.L.M. WF 145

Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia
Bibliotecária CRB 10/196

TAMILA ALQUATI

End.: Rua Luiz Ornaghi, 58/802, Bairro Centro – Farroupilha/RS.

Fone: (54) 26284441 / (54) 91816445

e-mail: talquati@hotmail.com

CREMERS: 27961

Órgão financiador: CAPES

Conflito de Interesse: NENHUM

*Aprender é a única coisa que a mente nunca se cansa,
nunca tem medo e nunca se arrepende.*

Leonardo da Vinci (1452-1519)

Dedicatória

Para meu filho Gabriel, fonte de amor e alegria inesgotáveis.

Para meus pais, Ana e Rogério, que partilham e alicerçam esta conquista.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Jefferson Pedro Piva, pelas enriquecedoras lições de vida e de medicina, pela disposição, pela sabedoria e pelo apoio. Obrigado mestre!

Aos Profs. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia, Dr. Paulo Einloft e Dr. Francisco Bruno pela acolhida paternal desde o meu primeiro dia no Hospital São Lucas e pelo carinho até hoje.

Aos meus irmãos, Mariana e Bernardo, ao meu padrinho Roberto e às minhas avós, pela compreensão e pelo apoio constantes.

Aos meus amigos, em especial Lívia, Verônica e Elisa, companheiras intensivistas, pela tolerância nos momentos de ausência e pelas felicidades compartilhadas.

À equipe médica da UTI pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo exemplo e por nutrir o entusiasmo inicial pelo intensivismo pediátrico, do qual colho frutos hoje.

À equipe médica e de enfermagem da UTI pediátrica do Hospital Geral de Caxias do Sul, por ser entusiasta deste trabalho e por contribuir de forma tão generosa para sua realização.

Aos pacientes e seus familiares, que permitiram que este estudo fosse possível.

Ao Prof. Dr. Mario Bernardes Wagner, pelo inestimável auxílio estatístico.

À secretária do Programa de Pós-graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Carla Rothmann, pela prontidão de sempre.

À CAPES, pela bolsa e por acreditar na pesquisa.

SUMÁRIO

LISTAS DE FIGURAS.....	x
LISTAS DE TABELAS.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiii
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xiv

CAPÍTULO I

1 REFERENCIAL TEÓRICO.....	2
1.1 ARTIGO DE REVISÃO	3
RESUMO	4
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO	6
CONCLUSÕES	14
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	15
1.2 JUSTIFICATIVAS.....	18
1.3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
1.4 OBJETIVOS.....	24
1.4.1 Geral	24
1.4.2 Específicos.....	24

CAPÍTULO II

2 MATERIAIS E MÉTODOS	27
2.1 Delineamento.....	27
2.2 Local	27
2.3 Seleção dos pacientes.....	28
2.3.1 População em estudo	28

2.3.2 Critérios de elegibilidade.....	28
2.3.2.1 Critérios de inclusão.....	28
2.3.2.2 Critérios de exclusão.....	29
2.4 Intervenção	29
2.4.1 Randomização e cegamento	30
2.4.2. Ajuste das soluções	31
2.5 Variáveis em estudo.....	32
2.6 Análise Estatística.....	36
2.7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38

CAPÍTULO III

3 ARTIGO ORIGINAL	40
RESUMO	41
ABSTRACT	42
INTRODUÇÃO	43
MATERIAIS E MÉTODOS	44
RESULTADOS.....	50
DISCUSSÃO	61
REFERÊNCIAS.....	67

CAPÍTULO IV

CONCLUSÕES	73
------------------	----

ANEXOS

Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	75
Anexo 2 - Tabela relação peso e diluição noradrenalina	76
Anexo 3 - Folha de Coleta	76
Anexo 3.1 - Protocolo	78
Anexo 4 - Cadastro no Clinical Trials.....	79

LISTAS DE FIGURAS

CAPÍTULO III

- Figura 1** - Seguimento diário dos níveis tensionais (gráfico pressão x tempo) 56
- Figura 2** - Gráfico pressão x tempo para pressão arterial média (valores correspondentes à média \pm desvio-padrão)56
- Figura 3** - Evolução da pressão arterial média em relação ao basal.....57
- Figura 4** - Seguimento diário da diurese (curva diurese x tempo)60
-

LISTAS DE TABELAS

CAPÍTULO III

Tabela 1 - Características Demográficas.....	52
Tabela 2 - Características Basais	54
Tabela 3 - Seguimento diário – pressão arterial sistólica, diastólica e média	55
Tabela 4 - Seguimento diário – volume de manutenção, expansões volumétricas e escore vasopressor	58
Tabela 5 - Seguimento diário – frequência cardíaca, diurese e uso de diuréticos	59
Tabela 6 - Seguimento diário – uso de diazepínicos e opióides	61

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de Variância
AUC	<i>Area under curve</i>
bpm	Batimentos por minuto
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
FC	Frequência cardíaca
HGCS	Hospital Geral de Caxias do Sul
irpm	Incurções respiratórias por minuto
mmHg	Milímetros de mercúrio (torricelli)
NCT	<i>National Clinical Trials*</i>
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
pO₂	Pressão de oxigênio
PRISM	<i>Pediatric Risk of Mortality*</i>
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences*</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
VM	Ventilação Mecânica
vs.	Versus

* As siglas em inglês foram mantidas na versão original por assim serem mundialmente conhecidas.

RESUMO

Estudo piloto: noradrenalina vs. placebo como terapia vasopressora precoce em crianças submetidas à ventilação mecânica

Objetivo: Avaliar os efeitos hemodinâmicos da administração precoce de noradrenalina em pacientes pediátricos em ventilação mecânica (VM) e infusão contínua de sedativos e analgésicos.

Método: Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo realizado na UTIP Hospital Geral de Caxias do Sul. O protocolo consistia na utilização de doses tituláveis (0,1 a 0,4µg/kg/min) de noradrenalina ou soro fisiológico, nas primeiras 24hs de VM e durante 72hs. Incluídas crianças de 1 a 144 meses que necessitassem de suporte ventilatório por mais de quatro dias, em uso de sedoanalgesia contínua, sem história de arritmia cardíaca, com metabolismo hepático e renal preservado. Foram analisados variáveis hemodinâmicas (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, diastólica e média, escore vasopressor), volumes recebidos e débito urinário.

Resultados: Foram incluídas quarenta crianças igualmente distribuídas entre os grupos noradrenalina e placebo, sem diferenças nas características basais, exames iniciais, PRISM, no tempo de ventilação ou mortalidade. Bronquiolite/ asma foi o diagnóstico mais prevalente (60%). A infusão média da solução em estudo foi equivalente a 0,143µg/kg/min de noradrenalina. O grupo noradrenalina apresentou aumento significativo da diurese ($p = 0,016$), com uma variação positiva constante da pressão arterial média em relação ao basal e diferente do grupo placebo ($p = 0,043$); sem diferenças nas demais variáveis hemodinâmicas. O volume recebido foi semelhante entre os grupos, assim como o uso de diurético.

Conclusão: O uso de noradrenalina precoce em crianças submetidas à ventilação mecânica promove aumento na pressão arterial média e na diurese. Tais efeitos podem ser atribuídos à reversão da vasoplegia induzida por sedativos e analgésicos.

Unitermos: noradrenalina, ventilação mecânica, choque, uso precoce, vasopressor, hipotensão, crianças.

ABSTRACT

Pilot study: Norepinephrine vs. placebo as early vasopressor therapy in children submitted to mechanical ventilation

Objectives: to evaluate the hemodynamic effects of early administration of norepinephrine in pediatric patients on mechanical ventilation (MV) and continuous infusion of sedative and analgesic drugs.

Method: This double-blind, randomized and placebo controlled trial was conducted in the PICU at General Hospital – Caxias do Sul. The protocol was based on titrated norepinephrine infusion doses (0,1 to 0,4 μ g/kg/min) or normal saline in equivalent infusions, starting in the first 24hs of MV, and maintaining for 72hs. Children between 1 to 144 months old requiring ventilatory support for five days or more, in continuous use of sedoanalgesic drugs, without history of cardiac arrhythmia and preserved hepatic and renal metabolism were included. Hemodynamic variables (heart rate, systolic, diastolic and mean arterial pressure, vasopressor score), received volume and urine output were closely analyzed.

Results: Forty children who were equally distributed between the norepinephrine and placebo groups were included. There were no differences in the basal characteristics, laboratorial findings, PRISM, time of ventilation and mortality. Bronchiolitis/ asthma was the most prevalent diagnosis (60%). The average infusion of the solution was equivalent to 0,143 μ g/kg/min of norepinephrine. The norepinephrine group showed a significant increase in urine output (0,016), and a constant positive oscillation in the mean arterial pressure compared to the basal and different from the placebo group ($p=0,043$). There were no differences in the remaining hemodynamic variables. The received volume was similar between the groups, as well as the use of diuretics.

Conclusions: The early norepinephrine infusion in children submitted to the mechanical ventilation improves the mean arterial pressure and increases the urine output. These effects can be attributes to reversion of the vasoplegic tone induced by sedatives and analgesics drugs.

Keywords: norepinephrine, mechanical ventilation, shock, early use, vasopressor, hypotension, children.

CAPÍTULO I

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 ARTIGO DE REVISÃO

Noradrenalina na terapêutica do choque: recomendações
atuais e novas perspectivas

Artigo publicado na revista *Scientia Medica* ano 2008:
volume 18, número 3, páginas 141-145.

1.1 ARTIGO DE REVISÃO

Noradrenalina na terapêutica do choque: recomendações
atuais e novas perspectivas

*Norepinephrine in shock treatment: Current recommendations
and new perspectives*

Tamila Alquati ¹

Jefferson Pedro Piva ²

Pedro Celiny R Garcia ³

1 – Pediatra Intensivista. Mestranda em Pediatria – Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança da Faculdade de Medicina da PUCRS

2 – Professor Adjunto dos Departamentos de Pediatria da PUCRS e UFRGS. Professor do Curso de Pós-graduação em Pediatria da PUCRS. Chefe Associado da UTI Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS.

3 – Professor Adjunto do Departamento de Pediatria e do Curso de Pós-Graduação em Pediatria da PUCRS. Chefe da UTI Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS.

Endereço para correspondência:

Tamila Alquati

Rua Luiz Ornaghi, 58/ 802 – Bairro Centro.

Farroupilha/RS – CEP 95180-000. Telefone: (54) 9181.6445

E-mail: talquati@hotmail.com

RESUMO

Objetivos: revisar os principais aspectos do uso de noradrenalina no tratamento do choque.

Fonte de dados: revisão bibliográfica no banco de dados MEDLINE, utilizando os termos norepinefrina/noradrenalina, sepse, choque e uso precoce.

Síntese dos dados: a noradrenalina vem sendo utilizada como tratamento adjuvante do choque em pacientes nos quais a resposta à ressuscitação volumétrica não seja satisfatória. Estudos experimentais da última década apontaram para o uso precoce dessa droga no tratamento do choque, com resultados satisfatórios no que diz respeito à melhor perfusão de órgãos e menor necessidade de volume para manter a função renal.

Conclusões: restam muitas dúvidas acerca da repercussão clínica do uso precoce de noradrenalina no choque, principalmente na população pediátrica. São necessários mais estudos sobre o assunto, em especial prospectivos e randomizados. Contudo, já há evidências sobre a segurança do uso dessa droga, que não aumenta o risco de isquemia renal.

DESCRITORES: norepinefrina; choque; sepse; uso precoce.

ABSTRACT

Objectives: To review the main aspects of the use of norepinephrine for treatment of shock.

Source of data: Bibliographic review in the database MEDLINE using the terms norepinephrine, shock, sepsis and early use.

Summary of the findings: Norepinephrine has been used as complementary treatment of shock, in patients in whom the response to the volumetric expansion was not satisfactory. Experimental studies from the last decade have encouraged the early use of this drug for shock treatment, with satisfactory results concerning the best perfusion of organs and lesser need of fluids to maintain renal function.

Conclusions: Many doubts remain about the clinical utility of the early use of norepinephrine in shock, especially in the pediatric population. More studies are requested, in special prospective and randomized trials. Nevertheless, there is already evidence about the security of the use of norepinephrine, which do not increase the risk of renal ischemia.

KEY WORDS: norepinephrine, shock, sepsis, early use

INTRODUÇÃO

A perda do controle do tônus vascular (vasoplegia) pode ocorrer em consequência de diferentes situações: choque séptico, síndrome da resposta inflamatória sistêmica de variadas etiologias (trauma, cirurgias de grande porte) e com o uso de medicações, como drogas sedativas e analgésicas. À vasoplegia, pode associar-se hipotensão sistêmica, a despeito de um débito cardíaco normal ou aumentado.¹ As primeiras medidas para reverter essas alterações baseiam-se na utilização de expansores volumétricos e de drogas vasoativas.²

Noradrenalina é uma catecolamina endógena com potente efeito α -agonista e algum efeito β_1 -adrenérgico.³ Os efeitos vasopressores da noradrenalina têm sido explorados através de estudos envolvendo predominantemente pacientes adultos em choque séptico.⁴⁻⁶ Algumas dessas publicações apontam, inclusive, para o uso precoce da noradrenalina no choque, com resultados satisfatórios.^{7,8} Existem poucos estudos de impacto abrangendo a população pediátrica.^{9,10} O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sobre alguns aspectos do uso de noradrenalina no tratamento do choque, com ênfase na população pediátrica.

HISTÓRICO E CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DA NORADRENALINA

A noradrenalina foi identificada em meados dos anos sessenta, através de análises anatômicas, eletrofisiológicas e farmacológicas de tecidos do sistema nervoso. É um mediador fundamental em vários processos naturais ou induzidos por drogas (como a dopamina, que exerce boa parte do seu efeito através da liberação de vesículas de noradrenalina).¹¹

A noradrenalina possui pequeno efeito β 2-adrenérgico (relaxamento da musculatura lisa nos leitos vasculares cutâneos, musculares, pulmonares, esplâncnicos, renais, cerebrais e coronarianos). Sua administração acarreta preferencialmente um efeito α 1-agonista (vasoconstrição na musculatura lisa de vasos e brônquios).⁴ Os receptores α 1 são pós-sinápticos, e seu mecanismo de ação está relacionado principalmente à ativação da fosfolipase C.¹¹ Verifica-se, através da sua ativação, considerável elevação da resistência vascular sistêmica. O efeito cronotrópico resultante da estimulação β 1 (estímulo cardíaco) nem sempre é observado, pois o aumento da resistência vascular sistêmica induz a uma resposta reflexa vagal, o que leva à diminuição da frequência cardíaca.¹² A circulação coronariana não é alterada, pois ocorre um aumento do fluxo sanguíneo diastólico.⁴

A noradrenalina endógena é metabolizada pela enzima monoaminoxidase (MAO) na terminação nervosa simpática, enquanto a droga exógena sofre

processo de metabolização pela catecol-o-metiltransferase (COMT).¹³ Existe considerável variabilidade entre diferentes pacientes em resposta à infusão da mesma dose de noradrenalina. Sua eliminação ocorre através do fígado, rins e paredes capilares, especialmente nos pulmões,¹⁴ e existe uma relação inversa entre a depuração da droga e a gravidade da doença clínica.¹³

Os principais efeitos colaterais são semelhantes aos da adrenalina, tais como arritmias cardíacas, hipertensão, taquicardia, cefaléia e vômitos. A droga deve ser administrada preferencialmente em vaso central, pois o extravasamento periférico pode levar à necrose tecidual. A infusão deve ser contínua, em razão da meia vida muito curta (2 a 3 minutos). A taxa de infusão recomendada pode variar amplamente, de 0,05 a 2mcg/kg/min.

RECOMENDAÇÕES ATUAIS PARA O USO DA NORADRENALINA NO CHOQUE

A noradrenalina é uma droga muito efetiva no aumento da pressão arterial, em razão de sua ação predominantemente vasopressora. Nos relatos iniciais questionava-se a possibilidade de ocorrer intensa vasoconstrição via estimulação α -adrenérgica e, conseqüentemente, diminuição do aporte sangüíneo tecidual. De fato, a infusão de noradrenalina foi referida como causa da redução de fluxo sangüíneo para os leitos esplâncnico e renal em alguns trabalhos (experimentais e clínicos),^{15,16} nos quais estavam presentes condições de déficit circulatório. Esses

estudos sofreram críticas no que diz respeito à seleção dos pacientes (sem englobar pacientes com choque vasodilatado) e também na análise dos dados (só considerando os efeitos da medicação em curto prazo), colocando a noradrenalina em situação de descrédito. Passaram-se alguns anos para que ela fosse trazida novamente para o cenário clínico. Trabalhos envolvendo pacientes adultos com choque séptico, em que predomina a vasodilatação (arteriolar e venosa) e ocorre redução do fluxo sanguíneo para órgãos vitais, demonstraram que a administração de catecolaminas induz ao redirecionamento do fluxo sanguíneo, de compartimentos menos nobres para aqueles mais submetidos a estresse, com preservação do fluxo renal.^{17,18}

Ao contrário do que ocorre na população adulta, entre os pacientes pediátricos com sepse predomina o choque frio, caracterizado por redução do débito cardíaco e alta resistência vascular sistêmica (vasoconstrição).¹⁰ Setenta por cento das crianças com choque refratário à reposição volumétrica apresentam choque frio. Nos 30% restantes ocorre choque quente, no qual há predominância de vasodilatação sistêmica (baixa resistência vascular).¹⁰ Sabe-se que em algumas condições, como nos casos em que o decréscimo dos níveis tensionais é secundário ao uso de drogas (por exemplo, analgésicos e sedativos amplamente utilizados em pacientes submetidos à ventilação mecânica), a vasodilatação é um fator preponderante.¹ Em circunstâncias onde predomina a perda do tônus vascular, é possível que o seu restabelecimento para níveis normais (ou próximos do normal) associe-se à melhora na pressão de perfusão, principalmente para órgãos de maior circulação sanguínea, como os rins.¹¹

Nas diretrizes para atendimento e manejo do choque séptico em pacientes pediátricos^{9,10,19,20} a indicação atual para a noradrenalina é nos casos de choque quente, após reposição volumétrica vigorosa e sem resposta à dopamina. O passo inicial mais importante no paciente com choque séptico continua sendo a agressiva ressuscitação volêmica;^{1,6} todavia, um terço dessas crianças também necessitará de suporte com drogas para manter a pressão arterial média.⁹ Os parâmetros clínicos de melhora a ser alcançados são: enchimento capilar em menos de dois segundos; pulsos normalizados, sem diferença entre centrais e periféricos; extremidades quentes; débito urinário superior a 1ml/kg/h; ausência de alteração do sensorio; diminuição do lactato; e saturação venosa central de oxigênio superior a 70%.¹⁰

USO PRECOCE - PERSPECTIVAS

O argumento para a terapia vasopressora em estados clínicos que cursam com hipotensão é baseado no conhecimento de que em algumas circulações regionais, como nos leitos renal, esplâncnico, cerebral e coronariano, existe uma tendência à manutenção do fluxo sanguíneo mesmo com variações na pressão de perfusão (a chamada capacidade de auto-regulação do fluxo).¹¹ Perdida essa capacidade de auto-regulação, toda e qualquer redução dos níveis tensionais acarretará redução da pressão de perfusão.

Alguns autores têm questionado a possibilidade de utilização precoce da noradrenalina,^{7,8} baseados em evidências que demonstram não apenas redistribuição do fluxo venoso e incremento dos níveis tensionais, mas também preservação da perfusão de órgãos. Além disso, o uso de ventilação mecânica e sedação podem reduzir a resposta simpática à hipovolemia; nessa situação, a administração precoce de noradrenalina também parece ser uma boa alternativa, visando reduzir a necessidade de fluidos e a melhora na depuração dos líquidos pulmonares.²¹ Entretanto, ainda não existem estudos randomizados que permitam o uso rotineiro da noradrenalina em etapas prematuras do tratamento do choque, principalmente nos casos em que está presente a hipovolemia absoluta. Nesse momento, a prescrição precoce da droga deve ser feita com cautela, pois pode ocorrer uma desproporção entre o consumo e o transporte de oxigênio, com alguns órgãos recebendo um fluxo sanguíneo maior do que outros. Esse controle, na prática, é muito difícil de ser realizado, pois exigiria avaliação hemodinâmica e metabólica de cada órgão isoladamente.²²

Em 2005, Noura et al.²³ publicaram um estudo experimental com cães submetidos a choque hemorrágico e demonstraram que apenas o uso de noradrenalina, mesmo sem ressuscitação volêmica, pode melhorar a pressão sistólica, normalizar a variação da pressão de pulso e mascarar o déficit real de volume intravascular, provavelmente por redistribuição do sangue.

Também em 2005, Peng et al.²⁴ investigaram os efeitos de diferentes doses de noradrenalina na circulação sistêmica e renal de cães em condições normais e em choque séptico (induzido através da injeção de cepas de *E. coli* na circulação

sangüínea). O débito cardíaco foi mantido durante os experimentos. Nos animais normais, doses de noradrenalina de 0,5 µg/kg/min reduziram o fluxo sangüíneo renal (houve aumento linear dose-dependente da pressão arterial média e da resistência vascular sistêmica com doses de 0,1 até 0,5 µg/kg/min). Após indução de sepse, a mesma dose de noradrenalina ajudou a manter o fluxo sangüíneo renal, que era reduzido na presença da bactéria. Outro estudo experimental, realizado por Zhang et al.,²⁵ corrobora esses achados.

Ainda sobre a função renal, Anderson et al.²⁶ administrando noradrenalina em doses de 0,2 a 0,4 µg/kg/min em cães conscientes, estudaram o fluxo sangüíneo renal, a resistência vascular renal e a taxa de filtração glomerular, usando um aparelho de medida do fluxo eletromagnético. Encontraram aumento no fluxo sangüíneo renal e redução na resistência vascular em resposta à infusão breve de noradrenalina, efeito este provavelmente decorrente da redução do tônus simpático renal por estímulo a barorreceptores (após incremento da pressão sistólica sistêmica).

Sennoun et al.⁷ compararam os efeitos da administração precoce e tardia de noradrenalina em ratos Wistar. Os animais foram induzidos ao choque séptico através da administração de endotoxina, sendo todos paralisados e colocados em ventilação mecânica. A seguir, os animais foram estratificados em grupos (sete em cada grupo), de acordo com a terapêutica: a) ressuscitação volumétrica apenas; b) uso de noradrenalina apenas; c) ressuscitação volumétrica e noradrenalina tardia; e d) ressuscitação volumétrica e noradrenalina precoce. Demonstrou-se que a

administração de líquidos pode manter o fluxo sangüíneo aórtico, mas apenas com o uso de noradrenalina obteve-se restabelecimento da pressão arterial média a valores próximos do nível de base. Também naqueles animais que receberam noradrenalina (em qualquer tempo do tratamento) houve manutenção do fluxo sangüíneo mesentérico e melhor oxigenação tecidual (medida pela pO_2 hepática). O uso precoce de noradrenalina paralelamente à ressuscitação volumétrica foi associado a uma proporção maior de fluxo sangüíneo distribuído para a região mesentérica, menores níveis de lactato e menor necessidade (cerca de 30%) de expansão volumétrica para manter o mesmo débito urinário. Os autores concluíram que o uso precoce de noradrenalina foi seguro e capaz de preservar a função dos órgãos, com redução da necessidade de reposição volêmica.

Estudos em humanos, principalmente em adultos, também são favoráveis à utilização de noradrenalina. Annane e colaboradores²⁷ conduziram ensaio clínico multicêntrico na França envolvendo 330 pacientes de 19 UTI's, comparando o uso de adrenalina x noradrenalina + dobutamina (esta incluída quando efeito cardíaco adicional era desejado). Não houve diferença na mortalidade em 28 dias (40% x 34%, $p=0,31$) e em 90 dias ($p=0,73$), nem no tempo para recuperação hemodinâmica ($p=0,67$). Concluíram que não foi demonstrada diferença em segurança e eficácia entre os dois tratamentos. Outro ensaio clínico, conduzido em quatro UTI's da Austrália englobou 280 pacientes com choque descompensado e comparou noradrenalina com adrenalina. Não houve diferença no tempo para alcançar melhora da pressão arterial média (40h x 35,1h; $p=0,26$) e na mortalidade em 28 e 90 dias²⁸.

CONCLUSÕES

Existem trabalhos suficientes, no que tange à segurança do uso de noradrenalina no choque, que desmistificam a antiga concepção de que esta droga poderia ser um fator contribuinte para isquemia renal. Estudos experimentais têm apontado também as vantagens da utilização precoce da noradrenalina em situações de choque. Entretanto, mesmo com essas evidências, obtidas a partir de estudos experimentais e em adultos, restam ainda muitas dúvidas acerca da repercussão clínica do uso precoce de noradrenalina em pacientes pediátricos em choque. É necessário que sejam encontradas melhores evidências, principalmente através de estudos randomizados, antes que seja formalizada a indicação para o uso precoce de noradrenalina nos quadros de choque, mesmo que num grupo seletivo de pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapy in sepsis. *Chest*. 1992;101:1658-62.
 2. McKiernan CA, Lieberman SA. Circulatory shock in children: an overview. *Pediatr Rev*. 2005;26:451-60.
 3. Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. *Cri Care Med*. 2003;31:946-55.
 4. Beale RJ, Hollenberg SM, Vicent JL, Parrillo JE. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Cri Care Med*. 2004; 32 (11 Suppl): S455-65.
 5. Guèrin JP, Levraut J, Samat-Long C, Leverve X, Grimaud D, Ichai C. Effects of dopamine and norepinephrine on systemic and hepatosplanchnic hemodynamics, oxygen exchange, and energy balance in vasoplegic septic patients. *Shock*. 2005; 23: 18-24.
 6. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med*. 2004; 32: 1928-48.
 7. Sennoun N, Montemont C, Gibot S, Lacolley P, Levy B. Comparative effects of early versus delayed use of norepinephrine in resuscitated endotoxic shock. *Crit Care Med*. 2007; 35: 1736-40.
 8. Ertmer C, Westphal M, Bone HG. Norepinephrine in septic shock – Does the early bird catch the worm? [editorial]. *Crit Care Med*. 2007; 35: 1794-5.
-

9. Dellinger RP, Carlet JM, Mansur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock *Intensive Care Med.* 2004; 30: 536-55.
 10. Carcillo JA, Fields AI; American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med.* 2002; 30: 1365-78.
 11. Bellomo R, Giantomasso DD. Noradrenaline and the kidney: friends or foes? *Crit Care.* 2001; 5: 294-8.
 12. Schreuder WO, Schneider AJ, Groeneveld ABJ, Thijs LG. Effect of dopamine versus norepinephrine on hemodynamics in septic shock. *Chest.* 1989; 95: 1282-8.
 13. Beloeil H, Mazoit JX, Benhamou D, Duranteau J. Norepinephrine kinetics and dynamics in septic shock and trauma patients. *Br J Anaesth.* 2005; 95: 782-8.
 14. Baily RG, Leuenberger U, Leaman G, Silber D, Sinoway LI. Norepinephrine kinetics and cardiac output during nonhypotensive lower body negative pressure. *Am J Physiol.* 1991; 260: 1708-12.
 15. Sheperd AP, Pawlik W, Mailman D, Burks TF, Jacobson ED. Effects of vasoconstrictors on intestinal vascular resistance and oxygen extraction. *Am J Physiol.* 1976; 230: 298-303.
 16. Gombos EA, Hulet WH, Bopp P, Cohn JN. Reactivity of renal and systemic circulations to vasoconstrictor agents in normotensive and hypertensive subjects. *J Clin Invest.* 1962; 41: 203-7.
 17. Appleton CP, Lee RW, Martin GV, et al. Alpha 1- and 2-adrenoceptor stimulation: changes in venous capacitance in intact dogs. *Am J Physiol.* 1986; 250: 1071-8.
-

18. Rothe CF, Gaddis ML. Autoregulation of cardiac output by passive elastic characteristics of the vascular capacitance system. *Circulation*. 1990; 81: 360-8.
 19. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics*. 1998; 102: e19.
 20. Parker MM, Hazelzet JA, Carcillo JA. Pediatric considerations. *Crit Care Med*. 2004; 32: S591-4.
 21. Westphal M, Bone HG. Epinephrine stimulates pulmonary fluid clearance: More than just an epiphenomenon? *Crit Care Med*. 2006; 34: 907-8.
 22. Hinder F, Stubbe HD, Van Aken H, Baba HA, Jahn UR, Brodner G, et al. Early multiple organ failure after recurrent endotoxemia in the presence of vasoconstrictor-masked hypovolemia. *Crit Care Med*. 2003; 31: 903-9.
 23. Nouira S, Elatrous S, Dimassi S, Besbes L, Boukef R, Mohamed B, et al. Effects of norepinephrine on static and dynamic preload indicators in experimental hemorrhagic shock. *Crit Care Med*. 2005; 33: 2339-43.
 24. Peng Z, Critchley LAH, Fok BSP. The effects of increasing doses of noradrenaline on systemic and renal circulations in acute bacteremic dogs. *Intens Care Med*. 2005; 31: 1558-63.
 25. Zhang H, Smail N, Cabral A, Rogiers P, Vicent JL. Effects of norepinephrine on regional blood flow and oxygen extraction capabilities during endotoxic shock. *Am J Resp Crit Care Med*. 1997; 155: 1965-71.
 26. Anderson WP, Korner PI, Selig SE. Mechanisms involved in the renal responses to intravenous and renal artery infusions of noradrenaline in conscious dogs. *J Physiol*. 1981;321:21-30.
 27. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert P, Charpentier C, Martin C, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomized trial. *Lancet* 2007;370:676-84.
-

28. Myburgh J, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J. A comparison of epinephrine and norepinephrin in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34:2226-34.

1.2 JUSTIFICATIVA

O tratamento das crianças que necessitam de ventilação mecânica (VM) envolve, na maioria das vezes, o uso associado de drogas sedativas e analgésicas. Elas são fundamentais para controle da dor e de eventos desconfortáveis relacionados a intervenções realizadas e à própria doença de base.^{1, 2} Em alguns casos, sedação mais profunda torna-se necessária, por exemplo, naqueles pacientes ventilados com altos parâmetros, potencialmente nocivos.³ Diversos agentes sedoanalgésicos têm sido utilizados neste contexto nas UTI's pediátricas, sendo os mais freqüentes no nosso meio os opióides (morfina, fentanil) e benzodiazepínicos (midazolam, diazepam), em geral em uso associado de doses contínuas e em bolus.

Em qualquer paciente crítico, mas em especial nos pacientes pediátricos, é difícil alcançar um nível de sedação e analgesia ideal, e principalmente mantê-lo constante. Sedação ineficiente aumenta os sintomas de estresse orgânico, gera taquicardia e aumento do consumo energético.⁴ Sedação excessiva prolonga

tempo em ventilação mecânica e em UTI, gera aumento de custos e um risco maior para desenvolvimento de abstinência.⁵⁻⁷

Sobre a circulação sanguínea, a “hiper” sedação é responsável por vasodilatação sistêmica, redução da pressão arterial e deficitária taquicardia reflexa.⁸ Essas interações e ajustes de sedativos são mais pronunciados nos primeiros dias de VM, período no qual também a adequação da oferta hídrica está ocorrendo. Todavia, eles podem gerar repercussões em todo o período de VM, e comprometimento não só sobre o estado hemodinâmico, mas também sobre o estado mental e o desmame ventilatório do paciente.⁹

Diversos fatores que afetam o sistema cardiocirculatório, como sepse e hipovolemia, podem associar-se ao uso de sedativos e analgésicos nos pacientes graves, causando alterações hemodinâmicas ainda mais significativas. É impreterível o reconhecimento e tratamento precoce destas condições clínicas, cujo tratamento inicial tem sido o uso de expansores volumétricos.^{10, 11} Porém, o que parece ocorrer predominantemente nessa situação é um aumento da capacitância venosa (vasoplegia). Assim, a boa resposta a expansão volumétrica não significa necessariamente perda de volemia (desproporção conteúdo/ continente). Se o estado de vasoplegia é preponderante, posterior à utilização de volume pode ocorrer retenção de líquidos e diluição de eletrólitos. Redução da diurese, edema tanto pulmonar quanto periférico são conseqüências, pela ausência de tônus vasomotor e pressão de perfusão adequados. A maioria destes pacientes acaba recebendo diuréticos e, tardiamente, infusão de vasopressores.¹²

Recentes recomendações para tratamento do choque têm sugerido o uso precoce de drogas vasoativas.^{13, 14} Acreditamos que, crianças em ventilação mecânica com vasoplegia secundária à sedação e analgesia seriam candidatas à utilização precoce de vasopressor, em momento anterior ao choque descompensado. A noradrenalina, através do seu efeito vasopressor preferencial, poderia minimizar os efeitos sobre a pressão arterial, diminuindo a retenção hídrica e necessidade de volume ofertado. A redução destes processos mórbidos associados poderia refletir-se também na diminuição do tempo de ventilação mecânica, no tempo de UTI e nos custos da internação hospitalar.

Baseado nas premissas descritas anteriormente é proposto este estudo, visando esclarecer se a introdução precoce de noradrenalina em crianças em ventilação mecânica que recebem sedativos e analgésicos em infusão contínua pode ter algum impacto na evolução clínica. A nossa hipótese é que a administração precoce de noradrenalina neste grupo de pacientes mantém níveis tensionais mais elevados, promovendo débito urinário satisfatório com menor suporte hemodinâmico adicional.

1.3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vender J, Szokol J, Murphy G, Nitsun M. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32 (Suppl): S554-S61.
 2. Burns A, Shelly M, Park G. The use of sedative agents in critically ill patients. *Drugs* 1992; 43: 419-23.
 3. Tonner P, Weiler N, Paris A, Scholz J. Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003; 16: 113-21.
 4. Jacobi J, Fraser G, Coursin D. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adults. *Crit Care Med* 2002; 30: 119-41.
 5. Soliman H, Melot C, Vincent J. Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. *Br J Anaesth* 2001; 87: 186-92.
 6. Kollef M, Levy N, Ahrens T, Schaiff R, Prentice D. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114: 541-8.
 7. Gommers D, Bakker J. Medications for analgesia and sedation in the intensive care unit: an overview. *Critical Care* 2008;12: S4.
-

-
8. Brieley J, Choong K, Cornell T, et al. 2007 American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med* 2009; 37: 1-23.
 9. Kress JP, Hall JB. Sedation in the mechanically ventilated patient. *Crit Care Med* 2006; 34: 2541-6.
 10. Rivers E, Nguyen B, Havstad S. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.
 11. Carcillo J, Davis A, Zaritsky A. Role of early resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; 266 (9): 1242-5.
 12. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapy in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1658-62.
 13. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30: 536-55.
 14. Morimatsu H, Singh K, Uchino S, Bellomo R, Hart G. Early and exclusive use of norepinephrine in septic shock. *Resuscitation* 2004; 62: 249-54.
-

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Geral

Avaliar os efeitos hemodinâmicos da infusão precoce de noradrenalina em pacientes pediátricos submetidos à ventilação mecânica e em uso de infusão contínua de drogas sedativas e analgésicas

1.4.2 Específicos

- Comparar noradrenalina com placebo como terapêutica inicial em pacientes submetidos à ventilação mecânica, em relação à:
 - Parâmetros hemodinâmicos: frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, diastólica e média, uso adicional de drogas vasoativas;
 - Débito urinário;
-

- Uso de expansores volumétricos.
- Avaliar possíveis efeitos colaterais relacionados com a infusão precoce de noradrenalina.

CAPÍTULO II

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Delineamento

Ensaio clínico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.

2.2 Local

O estudo foi realizado em um único centro, na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) do Hospital Geral de Caxias do Sul. Essa instituição universitária é referência regional na prestação de serviços de saúde, para o Sistema Único de Saúde (SUS), abrangendo a cidade de Caxias do Sul e demais municípios da serra gaúcha. A UTIP conta com nove leitos, sendo três de isolamento. É local de formação dos programas residentes em pediatria e também em terapia intensiva pediátrica, contando com uma ampla equipe multidisciplinar (fisioterapeuta, nutricionista, psicóloga e assistente social). Atende pacientes cirúrgicos, vítimas

de acidentes externos, e pacientes clínicos, fundamentalmente quadros de insuficiência respiratória (cerca de 2/3 das internações) e sepse. Por ano, cerca de 200 pacientes são internados na UTIP e, destes, em torno de 40-50% necessitam de ventilação mecânica.¹

2.3 Seleção dos pacientes

2.3.1 População em estudo

São elegíveis para este estudo, crianças (entre 30 dias e 12 anos de vida) submetidas à ventilação mecânica no período de um ano (entre novembro de 2007 e novembro de 2008) e em uso de infusão contínua de sedativos e/ou analgésicos.

2.3.2 Critérios de elegibilidade

2.3.2.1 Critérios de inclusão

- Idade entre 30 dias e 12 anos
 - Submetidos à ventilação mecânica em uso de infusão contínua de sedativos e/ou analgésicos.
-

- Estimativa de necessidade de ventilação mecânica por um período superior a quatro dias. Neste quesito, não foram incluídos os pacientes em pós-operatório imediato que retornavam à UTI próximo das condições adequadas para extubação.

2.3.2.2 Critérios de exclusão

- Pacientes pós-reanimação cardiorrespiratória;
- Pacientes com traqueostomia;
- Pacientes em insuficiência renal (aumento de creatinina ou necessidade de diálise) e/ou insuficiência hepática (aumento de enzimas hepáticas com alargamento do tempo de protrombina);
- Pacientes com diagnóstico de doença da tireóide ou feocromocitoma
- Pacientes com episódio prévio de arritmia cardíaca

2.4 Intervenção

Os pacientes incluídos no estudo seguem atendimento de rotina nas primeiras horas de ventilação mecânica. Antes de iniciar a intervenção, os pais ou responsáveis são informados dos detalhes do estudo e, depois de esclarecidas

suas dúvidas, assinam o termo de consentimento informado (anexo 1). A Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Pediatria da PUCRS e o Comitê de Ética do Hospital Geral de Caxias do Sul aprovaram o projeto (CEP 58/2007). O estudo foi registrado no *Clinical Trials* (NCT 00894621). Os pacientes cujos pais consentirem em participar do estudo são alocados em dois grupos, para início de infusão da solução antes de completar 24 horas de VM:

- Grupo 1: administração de solução contendo noradrenalina (frasco-ampola em concentração de 1000 μ g/ml), em dose 0,1 μ g/kg/min, com gotejo equivalente a 1ml/h.
- Grupo 2: administração de solução contendo soro fisiológico (placebo), em gotejo de 1ml/h.

2.4.1 Randomização e cegamento

Todas as crianças alocadas para o estudo foram randomizadas em quatro blocos de dez (cinco casos para noradrenalina e cinco casos para placebo). Envelopes lacrados e sorteados aleatoriamente do grupo de dez identificavam a solução a ser utilizada para cada paciente. Apenas a enfermeira de plantão (responsável pelo sorteio dos envelopes, preparação e reposição das soluções) tinha conhecimento de qual solução estava sendo administrada para cada paciente. Portanto, o estudo foi cegado para o paciente, para os pesquisadores e também para a equipe médica de plantão. A solução contendo noradrenalina foi

calculada e padronizada previamente para evitar erros na dose, conforme o peso dos pacientes (anexo 2), de modo a corresponder $0,1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ à infusão de $1\text{ml}/\text{h}$. A intervenção foi instituída independentemente do uso ou não de terapêutica vasoativa adicional.

2.4.2. Ajuste das soluções

Após iniciar a infusão da solução (noradrenalina ou placebo), existia a possibilidade de realizar escalonamento dos gotejos das infusões. A mudança no gotejo (para mais ou para menos) ficava a critério do médico plantonista, conforme necessidade de cada paciente, baseada em sua avaliação clínica quanto à frequência cardíaca, tensão arterial, amplitude de pulsos e perfusão. A solução contendo noradrenalina era administrada em gotejo de 1- 2- 3- $4\text{ml}/\text{h}$ (equivalentes a $0,1-$ $0,2-$ $0,3-$ $0,4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ da droga). O mesmo esquema valia para a solução placebo, com soro fisiológico, na qual o gotejo podia modificar-se de 1 a $4\text{ml}/\text{h}$. Caso a criança necessitasse efeito inotrópico adicional ou cronotrópico, outras medicações podiam ser adicionadas sem intervenção dos pesquisadores (disponíveis para uso dopamina, dobutamina, adrenalina, milrinone, e inclusive noradrenalina). As soluções em estudo eram prescritas na primeira manhã após/ durante admissão do paciente na ventilação mecânica, sendo iniciadas sempre às 16hs do mesmo dia. A suspensão ocorria após 72hs da administração das titulações, ou antes, se necessário, se houvesse algum paraefeito relacionado à

infusão. Em caso de interrupção precoce da droga antes do período proposto, era obrigatório o registro do motivo relacionado à suspensão e o número de horas durante as quais o paciente tolerou a administração. Se o paciente evoluísse para óbito dentro das 72hs da infusão das medicações, era considerado como perda do estudo. Se não completasse o período de infusão das soluções, era acompanhando segundo *intention to treat*.

2.5 Variáveis em estudo

Os pacientes foram caracterizados através da descrição da idade (em meses), peso (em quilogramas), sexo (masculino ou feminino), origem (emergência, bloco cirúrgico ou unidade de internação) e condição clínica que culminou com necessidade de ventilação mecânica. Foram também avaliados os sinais vitais no momento de inclusão no estudo (instalação do paciente em suporte ventilatório invasivo): frequência cardíaca (em bpm), frequência respiratória (em irpm) temperatura axilar (em °C), saturação de oxigênio pela oximetria de pulso, pressão arterial sistólica, diastólica e média (em mmHg). Nas primeiras horas até início da solução em estudo foram coletados exames laboratoriais iniciais: gasometria, sódio, potássio e nível de hemoglobina/ hematócrito. Os demais exames eram solicitados a critério do médico plantonista e do médico assistente. Também, através dos dados de seguimento das primeiras 24hs era calculado o

escore de gravidade do paciente (PRISM). Um único pesquisador (TA) foi responsável pela coleta de dados de todos os pacientes.

Ao longo da internação, desde a inclusão no estudo e até 24 horas após a interrupção das soluções, foram coletados diariamente, conforme protocolo padronizado (anexo 3), as variáveis a seguir:

- Freqüência cardíaca: monitorada continuamente através de eletrocardiografia em monitor PhilipsTM ou DrägerTM, registrada a cada hora; sendo avaliada a média das medidas a cada seis horas;
 - Saturação O₂: monitorada continuamente através de oximetria de pulso, registrada a cada hora; avaliada média das medidas a cada seis horas;
 - Pressão arterial sistólica: registrada por medida não invasiva (através de manguito apropriado¹⁶) ou invasiva (através de canulização arterial e sistema de medida em monitor DrägerTM), a cada uma a duas horas; anotação da média dos valores a cada seis horas;
 - Pressão arterial diastólica: registrada por medida não invasiva ou invasiva, a cada uma a duas horas; anotação da média dos valores a cada seis horas;
 - Pressão arterial média: registrada por medida não invasiva ou invasiva, a cada uma a duas horas; anotação da média dos valores a cada seis horas;
 - Volume de líquidos de manutenção infundidos: calculado com base no volume total de líquidos (incluindo nutrição, medicações e diluições, soros) da prescrição do dia – volume mensurado em ml/kg/dia;
-

-
- Volume de líquidos extras infundidos: volume de expansões (colóides e cristalóides) recebido a cada 24hs, sendo especificados quantidade e tipo de expansor volumétrico oferecido; volume mensurado em ml/kg/dia;
 - Diurese: monitorizada através de sondagem vesical de demora, diurese checada a cada turno de 6 horas, mensurada em ml/kg/hora;
 - Uso de diurético: uso de diurético de alça (furosemide), sendo a administração realizada conforme critério do médico plantonista. Registrado o número de pacientes que necessitaram, número de doses diárias utilizadas e dose média utilizada/dia (mensurada em mg/kg/dia).
 - Escore de drogas vasoativas: nos pacientes em que foi necessário suporte vasoativo adicional, outras drogas poderiam ser administradas. O suporte hemodinâmico foi aferido através de um escore descrito por Wernovski e cols¹⁷ e modificado por Rosenzweig e cols¹⁸ através do cálculo: dopamina + dobutamina + (adrenalina X 100) + (noradrenalina X 100) + (milrinona X 10), todas as drogas calculadas em µg/kg/min. Registrado valor do escore às 16hs de cada dia.
 - Sedação em uso: como ocorre importante variação na dose de sedativos/analgésicos, foi mensurada a quantidade média (soma do total do dia/nº de horas) de medicações recebidas em infusão contínua nas 24hs. Para melhor avaliar o total recebido, consideramos também as doses de uso intermitente/em bolus. A potência dos analgésicos opióides foi expressa em equivalentes de morfina (10mg de sulfato de morfina = 0,15mg de citrato de fentanil) e dos
-

sedativos (benzodiazepínicos) em equivalentes de diazepam (10mg diazepam = 5mg midazolam).¹⁹ O total recebido/dia foi medido em mg/kg/dia.

Durante o período de intervenção, além das variáveis acima citadas, a variação na utilização da solução em estudo também foi registrada, sempre acompanhada do horário em que ela ocorreu. Se suspensão precoce, sempre era registrado o motivo da interrupção e horário da suspensão.

Para avaliação da resposta hemodinâmica que consideramos possível através da adição precoce de noradrenalina, as principais variáveis a serem estudadas foram: níveis tensionais (pressão sistólica, diastólica e média), diurese e uso de diuréticos, utilização de expansores volumétricos e suporte hemodinâmico adicional.

Importantes para a avaliação global dos dois grupos de pacientes, após o término da intervenção as crianças eram seguidas através de acompanhamento clínico e através dos registros presentes no prontuário. Foram coletados dados referentes ao tempo de permanência (em dias) de cada paciente em ventilação mecânica, tempo de permanência em UTI até alta/ óbito e tempo total de internação da criança.

2.6 Análise Estatística

Os dados registrados em folha de coleta previamente padronizada foram armazenados em planilha do Microsoft Excel 2003 e analisados através do programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 11.0.

Para cálculo do tamanho da amostra, os pesquisadores estimaram uma diferença de 12 mmHg na medida da pressão arterial média entre os grupos placebo e noradrenalina, com desvio-padrão de 14 mmHg. Através destes valores, chegamos à magnitude de efeito de 0,85, o que corresponde em número de pacientes a 24 por grupo se adotarmos um α bilateral de 0,05 e β de 0,2 (poder 80%).²⁰ Neste estudo piloto, a análise inicial foi concluída ao atingirmos um ano de coleta de dados.

Para análise dos dados, as variáveis quantitativas contínuas serão expressas através de medidas de tendência central (média para os valores de distribuição simétrica e mediana para os de distribuição assimétrica) e dispersão (desvio-padrão, mínimo e máximo, respectivamente para os dados simétricos e assimétricos). Variáveis categóricas serão expressas em percentagem ou sob forma descritiva. Os grupos serão comparados entre si, utilizando o teste t de Student para estudo de variáveis contínuas quando a distribuição segue a curva gaussiana, e teste U de Mann-Whitney quando distribuição não-normal. Utilizaremos o qui-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis qualitativas. Para a análise do seguimento dos pacientes, usaremos a ANOVA de medidas

repetidas, sendo realizada transformação logarítmica dos dados de distribuição assimétrica anterior à análise. Também realizaremos a comparação entre os dois grupos ao longo dos dias através da análise, por teste t de Student, das áreas abaixo da curva (*area under curve*). Para pacientes que interromperam o segmento antes de completos cinco dias, a análise dos parâmetros foi realizada utilizando o recurso estatístico *last observation carried forward*, onde se assume que a variação dos dados será semelhante à anteriormente registrada.²¹ O nível de significância adotado será o valor de $p\alpha < 0,05$.

2.7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Molon M, Piva J, Kaercher P, Baldissera T. Clonidine associated to morphine and midazolam in children submitted to mechanical ventilation: randomized, double blind and placebo controlled study. *Rev Bras Terap Intens* 2007;19: 284-91.
 2. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114 (2 Suppl 4th Report): 555-76.
 3. Wernovsky G, Wypij D, Jonas R, Jr. JM, Hanley F, Hickey P. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation* 1995; 92: 2226-35.
 4. Rosenzweig E, Starc T, Chen J, Cullinane S, Timchak D, Gersony W. Intravenous arginine-vasopressin in children with vasodilatory shock after cardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: II-182-6.
 5. Sprung CL, Ledoux D, Bulow H-H, Lippert A. Relieving suffering or intentionally hastening death: Where do you draw the line? *Crit Care Med* 2008; 36: 8-13.
 6. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Designing Clinical Research*. 3rd ed; 2007.
 7. Diggle P, Heagerty P, Liang K, Zeger S. *Analysis of Longitudinal Data - Oxford Statistical Science Series*. 2nd ed; 2002.
-

CAPÍTULO III

3 ARTIGO ORIGINAL

Página de rosto

Título do artigo: Noradrenalina como Terapia Vasopressora Precoce em Crianças Submetidas à Ventilação Mecânica

Tamila Alquati¹, Jefferson Pedro Piva².

1. Mestranda, Programa de Pós-graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

2. Professor Adjunto, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança, PUCRS.

Endereço para correspondência

Tamila Alquati e-mail: talquati@hotmail.com

End.: Rua Luiz Ornaghi, 58/802 , Bairro Centro – Farroupilha/RS

Fone: (54) 26284441 / (54) 91816445

RESUMO

Estudo piloto: noradrenalina vs. placebo como terapia vasopressora precoce em crianças submetidas à ventilação mecânica

Objetivo: Avaliar os efeitos hemodinâmicos da administração precoce de noradrenalina em pacientes pediátricos em ventilação mecânica (VM) e infusão contínua de sedativos e analgésicos.

Método: Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo realizado na UTIP Hospital Geral de Caxias do Sul. O protocolo consistia na utilização de doses tituláveis (0,1 a 0,4µg/kg/min) de noradrenalina ou soro fisiológico, nas primeiras 24hs de VM e durante 72hs. Incluídas crianças de 1 a 144 meses que necessitassem de suporte ventilatório por mais de quatro dias, em uso de sedoanalgesia contínua, sem história de arritmia cardíaca, com metabolismo hepático e renal preservado. Foram analisados variáveis hemodinâmicas (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, diastólica e média, escore vasopressor), volumes recebidos e débito urinário.

Resultados: Foram incluídas quarenta crianças igualmente distribuídas entre os grupos noradrenalina e placebo, sem diferenças nas características basais, exames iniciais, PRISM, no tempo de ventilação ou mortalidade. Bronquiolite/asma foi o diagnóstico mais prevalente (60%). A infusão média da solução em estudo foi equivalente a 0,143µg/kg/min de noradrenalina. O grupo noradrenalina apresentou aumento significativo da diurese ($p = 0,016$), com uma variação positiva constante da pressão arterial média em relação ao basal e diferente do grupo placebo ($p = 0,043$); sem diferenças nas demais variáveis hemodinâmicas. O volume recebido foi semelhante entre os grupos, assim como o uso de diurético.

Conclusão: O uso de noradrenalina precoce em crianças submetidas à ventilação mecânica promove aumento na pressão arterial média e na diurese. Tais efeitos podem ser atribuídos à reversão da vasoplegia induzida por sedativos e analgésicos.

Unitermos: noradrenalina, ventilação mecânica, choque, uso precoce, vasopressor, hipotensão, crianças.

ABSTRACT

Pilot study: Norepinephrine vs. placebo as early vasopressor therapy in children submitted to mechanical ventilation

Objectives: to evaluate the hemodynamic effects of early administration of norepinephrine in pediatric patients in mechanical ventilation (MV) and continuous infusion of sedative and analgesic drugs.

Method: This double-blind, randomized and placebo controlled trial was conducted in the PICU at General Hospital – Caxias do Sul. The protocol was based on titrated norepinephrine infusion doses (0,1 to 0,4 μ g/kg/min) or normal saline in equivalent infusions, starting in the first 24hs of MV, and maintaining for 72hs. Children between 1 to 144 months old requiring ventilatory support to five days or more, in continuous use of sedoanalgesic drugs, without history of cardiac arrhythmia and preserved hepatic and renal metabolism were included. Hemodynamic variables (heart rate, systolic, diastolic and mean arterial pressure, vasopressor score), received volume and urine output were closely analyzed.

Results: Forty children who were equally distributed between the norepinephrine and placebo groups were included. There were no differences in the basal characteristics, laboratorial findings, PRISM, time of ventilation and mortality. Bronchiolitis/ asthma was the most prevalent diagnosis (60%). The average infusion of the solution was equivalent to 0,143 μ g/kg/min of norepinephrine. The norepinephrine group showed a significant increase in urine output (0,016), and a constant positive oscillation in the mean arterial pressure compared to the basal and different from the placebo group ($p=0,043$). There were no differences in the remaining hemodynamic variables. The received volume was similar between the groups, as well as the use of diuretics.

Conclusions: The early norepinephrine infusion in children submitted to the mechanical ventilation improves the mean arterial pressure and increases the urine output. These effects can be attributes to reversion of the vasoplegic tone induced by sedatives and analgesics drugs.

Keywords: norepinephrine, mechanical ventilation, shock, early use, vasopressor, hypotension, children.

INTRODUÇÃO

Em crianças submetidas à ventilação mecânica existe o risco inerente de evolução para déficit circulatório, seja em decorrência da causa de base que culminou com necessidade de suporte ventilatório (por exemplo, sepse com acidose metabólica e disfunção respiratória secundária), seja devido à vasodilatação secundária ao uso de sedativos e/ou analgésicos.¹ Com a perda do tônus vascular normal (vasoplegia), ocorre redução dos níveis tensionais, havendo necessidade de expansões volumétricas e, se não houver melhora satisfatória, o uso de drogas vasoativas.² No choque séptico, a ressuscitação volumétrica precoce e intensiva é um ponto crucial do tratamento.^{3,4,5} Retenção hídrica associa-se à alteração do tônus vasomotor e piora progressivamente conforme maior quantidade de líquido é administrada, induzindo edema generalizado.⁶ Nesta etapa, geralmente diuréticos são adicionados visando equilibrar o desbalanço de líquidos que se instala.

Em pacientes críticos que evoluem com a tríade instabilidade circulatória/ hipotensão/edema, suscetibilidade para progressão para dano renal conseqüente à hipoperfusão é particularmente alta.⁷ Dentre outros fatores, inadequada perfusão renal é reconhecida como importante contribuinte para a patogênese da insuficiência renal aguda.⁸ Portanto, a manutenção de pressão de perfusão suficiente é pré-requisito essencial para preservação de função renal.

A administração precoce de tratamento vasopressor pode corrigir a vasodilatação sistêmica, com melhora dos níveis tensionais, e a hipovolemia secundária ao aumento da permeabilidade vascular.⁹ Em estados nos quais vasoplegia é preponderante, a infusão de noradrenalina melhoraria o fluxo sanguíneo renal pelo aumento nos níveis tensionais e melhora no retorno venoso.¹⁰ Noradrenalina tem sido relacionada não só com melhora da pressão arterial média, mas também como fator relacionado à redução da mortalidade.¹¹⁻¹³ A melhora da circulação sistêmica teria reflexo em parâmetros clínicos e laboratoriais, como a diurese, a creatinina sérica, o lactato sérico, o déficit de água livre e a fração excretada de sódio.^{13, 14}

Acreditamos que, nos pacientes pediátricos em ventilação mecânica e em uso de drogas sedoanalgésicas, a adição precoce de noradrenalina poderia reverter a vasoplegia, mantendo níveis tensionais arteriais adequados e diurese satisfatória. O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia da infusão precoce de noradrenalina neste grupo de pacientes, pelo acompanhamento e análise de variáveis hemodinâmicas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, realizado na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) do Hospital Geral de Caxias do Sul. Essa instituição universitária é referência regional na prestação de serviços de

saúde, para o Sistema Único de Saúde (SUS). A UTIP conta com nove leitos, equipe multidisciplinar e é local de formação dos programas residentes em pediatria e também em terapia intensiva pediátrica. Atende pacientes clínicos e cirúrgicos, com cerca de 200 internações/ ano, sendo que cerca metade destes necessita de ventilação mecânica.¹⁵ O estudo teve aprovação pelo Comitê de Ética da instituição (CEP 58/2007) e registro no *Clinical Trials* (NCT 00894621).

Foram selecionadas para o estudo no período de um ano (de novembro de 2007 a novembro de 2008) crianças entre 1 e 144 meses submetidas à ventilação mecânica e em uso de infusão contínua de sedativos e/ou analgésicos. Eram incluídos os pacientes com previsão de VM por um período igual ou superior a cinco dias. Eram excluídos aqueles traqueostomizados, em insuficiência renal ou hepática, com diagnóstico prévio de arritmia cardíaca, feocromocitoma ou tireoidopatia e também os pacientes pós-reanimação cardiorrespiratória.

Logística do estudo

Os pacientes incluídos no estudo receberam atendimento de rotina nas primeiras horas de ventilação mecânica. Antes do início da intervenção, os pais ou responsáveis assinaram o termo de consentimento informado. Àqueles em que houve o consentimento foram então alocados em um dos dois grupos, para início de infusão da solução antes de completas 24 horas de VM: grupo 1: administração de solução contendo noradrenalina (frasco-ampola em concentração de

1000 μ g/ml), em dose 0,1 μ g/kg/min, com gotejo equivalente a 1ml/h; ou, grupo 2: administração de solução contendo soro fisiológico (placebo), em gotejo de 1ml/h.

Os pacientes foram randomizados em blocos de dez (cinco casos para noradrenalina e cinco casos para placebo). Envelopes lacrados e sorteados aleatoriamente identificavam a solução a ser utilizada para cada paciente. Apenas a enfermeira responsável pelo sorteio dos envelopes, preparação e reposição das soluções tinha conhecimento de qual solução era administrada. A solução contendo noradrenalina foi calculada e padronizada previamente conforme o peso das crianças, de modo a corresponder 0,1 μ g/kg/min à infusão de 1ml/h. A intervenção foi instituída independentemente do uso ou não de terapêutica vasoativa adicional.

Ao iniciar a infusão da solução (noradrenalina ou placebo), era possível o escalonamento dos gotejos das infusões, a critério do médico plantonista. A solução contendo noradrenalina era administrada em gotejo de 1- 2- 3- 4ml/h (equivalentes a 0,1- 0,2- 0,3- 0,4 μ g/kg/min da droga). O mesmo esquema valia para a solução placebo, com soro fisiológico, na qual o gotejo podia modificar-se de 1 a 4ml/h. Caso a criança necessitasse de suporte hemodinâmico adicional, outras drogas podiam ser adicionadas, sem intervenção dos pesquisadores (inclusive noradrenalina). A suspensão ocorria após 72hs da administração, ou antes, se houvesse algum parafefeito relacionado à infusão. Em caso de interrupção precoce da droga, era registrado o motivo para a suspensão. Se o paciente evoluísse para óbito dentro das 72hs da infusão das medicações, era

considerado como perda do estudo. Se não completasse o período de infusão das soluções, era acompanhando segundo *intention to treat*.

Variáveis em estudo

Os pacientes foram avaliados quantos as características antropométricas e condição clínica que levou à VM. Foram também avaliados os sinais vitais no momento de inclusão no estudo: frequência cardíaca (em bpm), frequência respiratória (em irpm), pressão arterial sistólica, diastólica e média (em mmHg). Nas primeiras horas até início da solução em estudo foram coletados exames laboratoriais iniciais: gasometria, sódio, potássio e nível de hemoglobina. Também, através dos dados de seguimento das primeiras 24hs, era calculado o escore de gravidade do paciente (PRISM). As crianças foram acompanhadas até o final da internação, para registro do tempo de ventilação mecânica, tempo de internação em UTI e internação hospitalar (em dias).

Ao longo da internação, desde a inclusão no estudo e até 24 horas após a interrupção das soluções, foram coletadas diariamente as variáveis a seguir:

- Frequência cardíaca: registro horário, avaliada a média das medidas a cada seis horas;

-
- Pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão arterial média: registradas por medida não invasiva ou invasiva a cada uma a duas horas, sendo avaliada a média dos valores a cada seis horas;
 - Volume de líquidos de manutenção: calculado com base no volume total de líquidos (incluindo nutrição, medicações e diluições, soros) da prescrição do dia – em ml/kg/dia;
 - Volume de líquidos extras: volume de expansões (colóides e cristalóides) recebido a cada 24hs - em ml/kg/dia;
 - Diurese: monitorizada através de sondagem vesical de demora, checada a cada turno de 6 horas, mensurada em ml/kg/hora;
 - Uso de diurético: uso de furosemide, administrado à critério do médico plantonista, mensurado em mg/kg/dia;
 - Escore de drogas vasoativas: suporte hemodinâmico foi aferido por um escore descrito por Wernovski e cols¹⁶ e Rosenzweig e cols¹⁷ através do cálculo: dopamina + dobutamina + (adrenalina X 100) + (noradrenalina X 100) + (milrinone X 10), todas as drogas calculadas em µg/kg/min. Registrado valor do escore às 16hs de cada dia.
 - Sedação: como ocorre importante variação na dose ao longo do dia, foi mensurada a quantidade média (soma do total do dia/nº de horas) de medicações recebidas em infusão contínua + bolus nas 24hs. A potência dos opióides foi expressa em equivalentes de morfina (10mg de sulfato de morfina =
-

0,15mg de citrato de fentanil) e dos benzodiazepínicos em equivalentes de diazepam (10mg diazepam = 5mg midazolam).¹⁸ O total recebido/dia foi medido em mg/kg/dia.

Durante a intervenção, além das variáveis citadas, a variação no gotejo da solução em estudo também foi registrado.

Para avaliação da resposta hemodinâmica possível através da adição precoce de noradrenalina, as principais variáveis estudadas foram: níveis tensionais, diurese e uso de diuréticos, uso de expansores volumétricos e escore vasopressor.

Análise Estatística

Os dados registrados em folha de coleta previamente padronizada foram armazenados em planilha do Microsoft Excel 2003 e analisados através do programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 11.0.

Para cálculo do tamanho da amostra, foi estimada uma diferença de 12 mmHg na medida da pressão arterial média entre os grupos placebo e noradrenalina, com desvio-padrão de 14 mmHg. Através destes valores, chegamos à magnitude de efeito de 0,85, o que corresponde em número de pacientes a 24 por grupo se adotado um α bilateral de 0,05 e β de 0,2 (poder 80%).¹⁹ Neste estudo piloto, a análise inicial foi concluída ao atingirmos um ano de coleta de dados.

Variáveis quantitativas contínuas foram expressas através da média e desvio-padrão para os valores de distribuição simétrica; mediana, mínimo e máximo para os de distribuição assimétrica. Variáveis categóricas foram expressas em percentagem ou sob forma descritiva. Os grupos foram comparados entre si, utilizando o teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney, quando variáveis contínuas, e através do qui-quadrado ou teste exato de Fisher quando variáveis qualitativas. Para a análise do seguimento dos pacientes, usamos a ANOVA de medidas repetidas, sendo realizada transformação logarítmica se dados de distribuição assimétrica. Também realizamos a comparação entre os dois grupos ao longo dos dias através da análise, por teste t de Student, da *area under curve*. Para pacientes que interromperam o segmento antes de completos cinco dias, a análise foi realizada utilizando o recurso estatístico *last observation carried forward*, onde se assume que a variação dos dados será semelhante à anteriormente registrada.²⁰ O nível de significância adotado foi o valor de $p\alpha < 0,05$.

RESULTADOS

Nos doze meses de estudo foram selecionados consecutivamente 40 pacientes, sem nenhuma perda, totalizando 20 pacientes para cada grupo.

Analisando as características demográficas da população estudada, os grupos noradrenalina e placebo não diferiram em relação à idade, peso, gênero e

escore de gravidade (PRISM). A maior parcela de pacientes era proveniente da internação pediátrica (55%), sendo o diagnóstico de bronquiolite/ asma o mais prevalente na admissão em ambos os grupos. Cinco pacientes (12,5%) tinham quadro clínico e laboratorial compatível com sepse, quatro no grupo noradrenalina e um no grupo placebo.

O tempo de ventilação mecânica e o tempo de internação em UTIP foram semelhantes entre os grupos. Em quatro pacientes foi suspensa precocemente a solução em estudo, três por retirada da ventilação mecânica antes de completos quatro dias e um por arritmia cardíaca (2 pacientes em cada grupo). Seis pacientes evoluíram para o óbito, nenhum deles durante o período de infusão da solução. A mortalidade precoce (óbito na primeira semana após a internação em UTIP) em ambos os grupos foi de 5%, ocorrendo ainda quatro óbitos tardios (após sétimo dia) sem diferença entre os grupos (tabela 1).

Tabela 1 - Características Demográficas

	Geral (n = 40)	Noradrenalina (n = 20)	Placebo (n = 20)	P _α
Idade (meses)	3,5 (1 – 111)	3 (1 - 70)	6 (2 – 111)	0,100*
Peso (quilogramas)	6,45 (3,1 – 36)	5,6 (3,1 -20)	7,05 (3,9 -36)	0,076*
Sexo masculino, n° (%)	27 (67,5)	16 (80)	11 (55)	0,177#
PRISM	9 (4 – 27)	10 (4 – 23)	9 (4 - 27)	0,461*
Tempo Internação UTIP (dias)	14 (5 -107)	14 (7 -107)	13,5 (5 – 28)	0,489*
Tempo de VM (dias)	9 (4 – 22)	9 (4 - 21)	9,5 (4 – 22)	0,946*
Origem, n°				0,102#
Emergência	15	10	5	
Internação	22	10	12	
Bloco Cirúrgico	3	0	3	
Causa VM, n°				0,319#
Sepse	5	4	1	
Bronquiolite/asma	25	13	12	
Pneumonia primária	6	2	4	
Outros	4	1	3	
Falha extubação, n° (%)	4 (10%)	3 (15%)	1 (5%)	0,605#
Óbito precoce, n° (%)	2 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	1,000#
Óbito tardio, n° (%)	4 (10%)	1 (5%)	3 (15%)	0,605#
Término precoce				
Efeito colateral	1	1	0	
Extubação precoce	3	1	2	

* Teste U de Mann-Whitney; valores expressos em mediana (mínimo e máximo)

Qui-quadrado ou teste exato de Fisher; valores expressos em número absoluto (percentual)

Observamos que a frequência cardíaca, as pressões sistólica, diastólica e média no momento de início do estudo (basal) não apresentaram diferença entre os grupos, mantendo uma PAM acima de 70 mmHg em ambos. Os grupos tampouco diferiram no que se refere ao volume hídrico de manutenção, uso de

expansões volumétricas e de vasopressores. Em 95% dos pacientes do grupo noradrenalina e 75% no grupo placebo foi usado volume de expansão, sendo o volume de manutenção de cerca de 100 ml/kg/dia. Não houve diferença em relação à sedação, sendo a dose mediana de morfina 0,02 mg/kg/hora e de diazepam 0,26 mg/kg/hora à admissão. Os grupos também eram semelhantes no que se refere à diurese e uso de diurético. Cerca 30% dos pacientes receberam furosemide no primeiro dia de internação, com dose média aproximada de 0,6 mg/kg/dia. Não se observou diferença no equilíbrio ácido-básico, sódio e potássio plasmáticos (tabela 2).

A infusão média da solução no grupo placebo foi de $1,43 \pm 0,75$ ml/h e no grupo intervenção e $1,43 \pm 0,62$ ml/h, equivalente a $0,143\mu\text{g/kg/min}$ de noradrenalina ($p = 0,813$).

Tabela 2 - Características Basais (Pré-randomização)

	Geral (n = 40)	Noradrenalina (n = 20)	Placebo (n = 20)	p_α
FC (bpm)	148,8 ± 22,2	151,8 ± 16,7	145,7 ± 26,7	0,397 ⁺
FR (mrpm)	36,1 ± 12,8	35,4 ± 10,7	36,7 ± 14,8	0,752 ⁺
Pressão sistólica (mmHg)	104,5 ± 10,7	102,0 ± 11,4	107,1 ± 9,7	0,139 ⁺
Pressão diastólica (mmHg)	52,3 ± 8,2	52,4 ± 8,1	52,2 ± 8,6	0,955 ⁺
Pressão arterial média (mmHg)	73,2 ± 9,4	71,3 ± 9,2	75,1 ± 9,4	0,200 ⁺
Diurese (ml/Kg/h)	3,9 ± 2,6	4,3 ± 2,9	3,5 ± 2,2	0,316 ⁺
Furosemide (0,5 mg/kg)				
N (%)	11 (27,5%)	7 (35%)	4 (20%)	0,479 [#]
Dose (n xs)	13,8	18,4	9,2	
Volume manutenção (ml/Kg/d)	101,0 ± 19,3	106,2 ± 19,7	95,7 ± 18,0	0,086 ⁺
Vol. Expansão (ml/Kg/d)				
N (%)	34 (85%)	19 (95%)	15 (75%)	
Mediana	21,0 (0-202,4)	29,1 (0-202,4)	16,0 (0-115,4)	0,291 [*]
Escore vasopressor				
Mediana	5 (0 - 55)	5 (0 - 55)	0 (0 - 25)	0,160 [*]
Sedação				
Morfina (mg/Kg/d)	0,48 (0-1,56)	0,51 (0-1,56)	0,44 (0-1,44)	0,725 [*]
Diazepam (mg/Kg/d)	6,3 (1,1-19,6)	6,5 (2,0-17,2)	4,4 (1,1-19,6)	0,570 [*]
β-2 endovenoso, n° (%)	11 (27,5%)	3 (15%)	8 (40%)	0,156 [#]
Parâmetros gasométricos				
pH	7,33 ± 0,16	7,32 ± 0,17	7,33 ± 0,16	0,885 ⁺
HCO ₃ ⁻	19,4 ± 5,3	17,9 ± 4,8	20,9 ± 5,4	0,067 ⁺
Hemoglobina	9,9 ± 1,9	9,8 ± 2,2	9,9 ± 1,7	0,981 ⁺
Sódio	136,4 ± 4,7	136,1 ± 5,4	136,6 ± 4,1	0,719 ⁺
Potássio	4,4 ± 0,7	4,4 ± 0,8	4,4 ± 0,7	0,933 ⁺

* Teste U de Mann-Whitney; valores expressos em mediana (mínimo e máximo)

+ Teste t de Student; valores expressos em média ± desvio padrão

Qui-quadrado ou teste exato de Fisher; valores expressos em número absoluto (percentual)

As pressões arteriais sistólica e diastólica no decorrer dos dias (variáveis de desfecho) apresentaram-se de forma semelhante entre os grupos (tabela 3 e

figura 1). Entretanto, a pressão arterial média, mostrou-se significativamente maior no grupo noradrenalina (ANOVA de medidas repetidas). O grupo noradrenalina apresentou pressão média significativamente maior em relação ao basal, comportamento este não observado no grupo placebo (tabela 3 e figuras 2 e 3).

Tabela 3 - Seguimento diário – pressão arterial sistólica, diastólica e média

Dia	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)		PAM (mmHg)	
	Noradr. (n=20)	Placebo (n=20)	Noradr. (n=20)	Placebo (n=20)	Noradr. (n=20)	Placebo (n=20)
0	102,0 ± 11,4	107,1 ± 9,7	52,4 ± 8,1	52,2 ± 8,6	71,3 ± 9,2	75,1 ± 9,4
1	106,1 ± 16,9	109,1 ± 13,5	56,1 ± 11,7	53,1 ± 11,5	75,8 ± 14,0	74,1 ± 10,1
2	104,4 ± 14,0	107,0 ± 10,9	53,5 ± 8,5	53,2 ± 9,1	73,9 ± 10,3	73,6 ± 7,6
3	100,9 ± 10,4	103,4 ± 12,9	55,2 ± 8,7	52,1 ± 10,9	73,0 ± 8,5	71,7 ± 10,2
4	98,4 ± 13,7	105,9 ± 12,1	59,8 ± 7,2	54,3 ± 11,0	69,3 ± 9,3	74,3 ± 9,8
P α ANOVA*	0,134		0,219		0,050	
P α AUC#	0,603		0,482		0,767	

Dados são média ± desvio-padrão. PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; PAM=pressão arterial média.

* Significância do teste de interação tempo x grupo em modelo de ANOVA de medidas repetidas (repeated measures ANOVA)

Teste t de Student para *area under curve* (AUC)

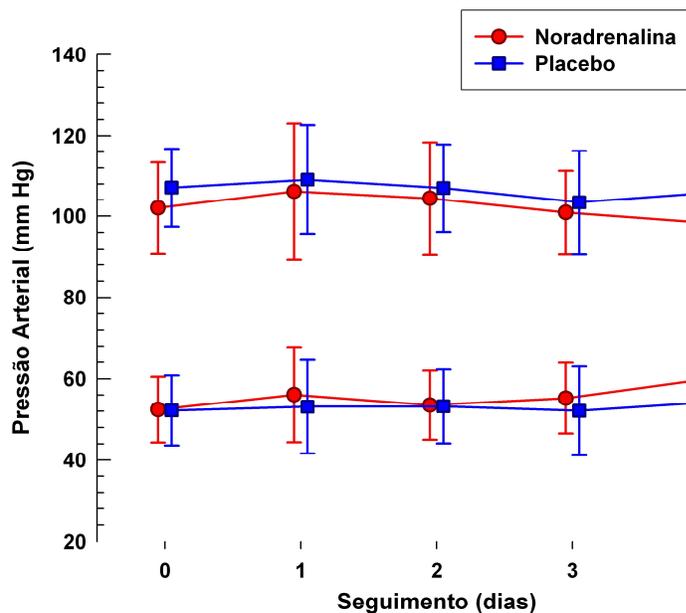
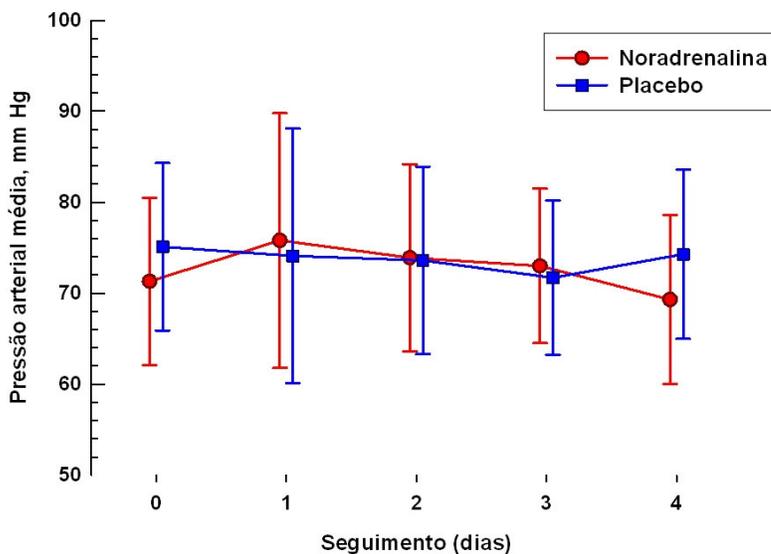
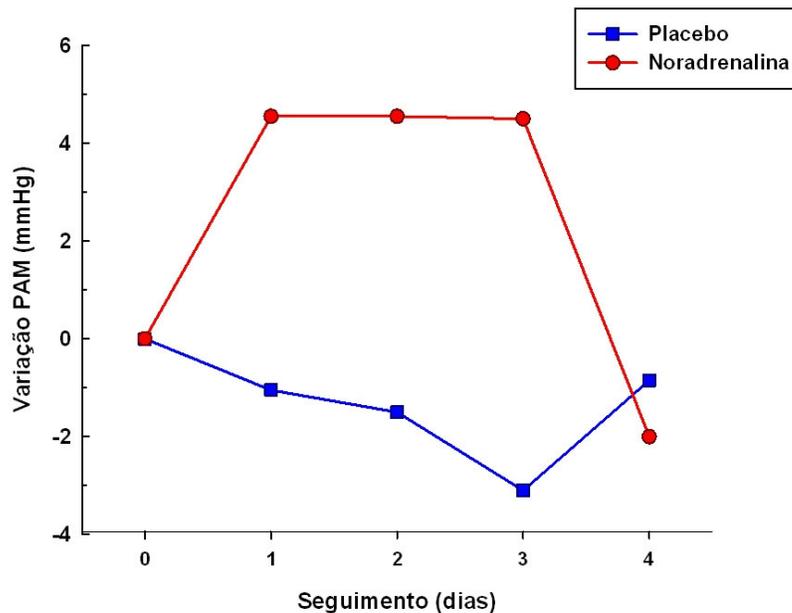


Figura 1 - Seguimento diário dos níveis tensionais (gráfico pressão x tempo). As linhas superiores correspondem à pressão arterial sistólica e as inferiores à pressão arterial diastólica (valores médios \pm desvio-padrão).



p ANOVA = 0,050

Figura 2 - Gráfico pressão x tempo para pressão arterial média (valores correspondentes à média \pm desvio-padrão).



p ANOVA= 0,043

Figura 3 - Evolução da pressão arterial média em relação ao basal. Valores são equivalentes à média diária da variação da pressão em relação ao dia zero.

Analisando o gráfico da figura 3, demonstra-se de forma mais expressiva a diferença existente na variação da pressão arterial média entre os dois grupos. Observa-se que, durante o período de infusão da solução (dias 1, 2 e 3), a pressão arterial no grupo noradrenalina manteve-se sempre acima do basal (dia zero), enquanto no grupo placebo ocorreu uma variação negativa da pressão (redução em relação ao basal) neste período.

Em relação às variáveis relacionadas ao estado hemodinâmico, podemos concluir que não houve diferença entre os grupos na frequência cardíaca, no

escore vasopressor, no volume de manutenção ou no volume de expansão (cristalóides + colóides), como demonstrado nas tabelas 4 e 5.

Tabela 4 - Seguimento diário – volume de manutenção, expansões volumétricas e escore vasopressor

Dia	Volume manutenção (ml/kg/d)		Volume expansão (ml/kg/h)		Escore Vasopressor	
	Noradr. (n=20)	Placebo (n=20)	Noradr. (n=20)	Placebo (n=20)	Noradr. (n=20)	Placebo (n=20)
0	106,2 ± 19,7	95,7 ± 18,0	29 (0-202,4)	16 (0-115,4)	5 (0 – 55)	0 (0 – 25)
1	106,0 ± 19,4	95,7 ± 23,5	10,4 (0-65,8)	7,5 (0-62,5)	6,25 (0-73)	8,75 (0–60)
2	112,1 ± 28,4	101,7 ± 26,0	9,7 (0-51)	0 (0-42)	10 (0-51)	11 (0-75)
3	115,3 ± 23,9	97,4 ± 21,0	0 (0-24)	0 (0-115)	9,9 (0-45)	8,75 (0-135)
4	120,5 ± 23,0	112,5 ± 29,9	0 (0-31)	0 (0-38)	8,9 (0-115)	8,75 (0-115)
p α ANOVA*	0,094		0,487		0,172	
p α AUC#	0,444		0,699		0,888	

Dados são média± desvio-padrão quando distribuição simétrica, e mediana (mínimo e máximo) quando distribuição assimétrica.

* ANOVA de medidas repetidas; dados analisados através de transformação logarítmica em variáveis de distribuição assimétrica.

Teste t de Student para *area under curve* (AUC)

Analisando o débito urinário, observamos um aumento global da diurese durante o seguimento nos pacientes do grupo noradrenalina ($p = 0,016$), sendo a diferença mais pronunciada no segundo dia de infusão da droga (tabela 5 e figura 4). Não houve diferença no uso de diurético de alça entre os grupos.

Tabela 5 - Seguimento diário – frequência cardíaca, diurese e uso de diuréticos

Dia	FC (bpm)		Diurese (ml/kg/h)		Furosemide (mg/kg/d)	
	Noradr. (n=20)	Placebo (n=20)	Noradr. (n=20)	Placebo (n=20)	Noradr. (n=20)	Placebo (n=20)
0	151,8 ± 16,7	145,7 ± 26,7	4,32 ± 2,88	3,50 ± 2,18	0 (0-2,5)	0 (0-2,6)
1	146,3 ± 21,6	141,8 ± 28,5	4,72 ± 1,68	3,92 ± 1,67	0,25 (0-23,2)	1 (0-7)
2	142,6 ± 18,2	136,6 ± 29,0	5,11 ± 1,66	3,76 ± 0,97	0,95 (0-23,2)	1,05 (0-6,2)
3	140,7 ± 17,4	136,8 ± 27,2	4,86 ± 1,50	4,06 ± 1,46	0,5 (0-24,5)	0,9 (0-4,3)
4	135,9 ± 18,9	133,8 ± 24,0	4,53 ± 1,22	4,53 ± 1,48	0,65 (0-41,7)	0,5 (0-4,2)
p α ANOVA*	0,917		0,402		0,655	
p α AUC#	0,421		0,016		0,616	

Dados são média ± desvio-padrão quando distribuição simétrica, e mediana (mínimo e máximo) quando distribuição assimétrica.

* ANOVA de medidas repetidas; dados analisados através de transformação logarítmica em variáveis de distribuição assimétrica

Teste t de Student para *area under curve* (AUC)

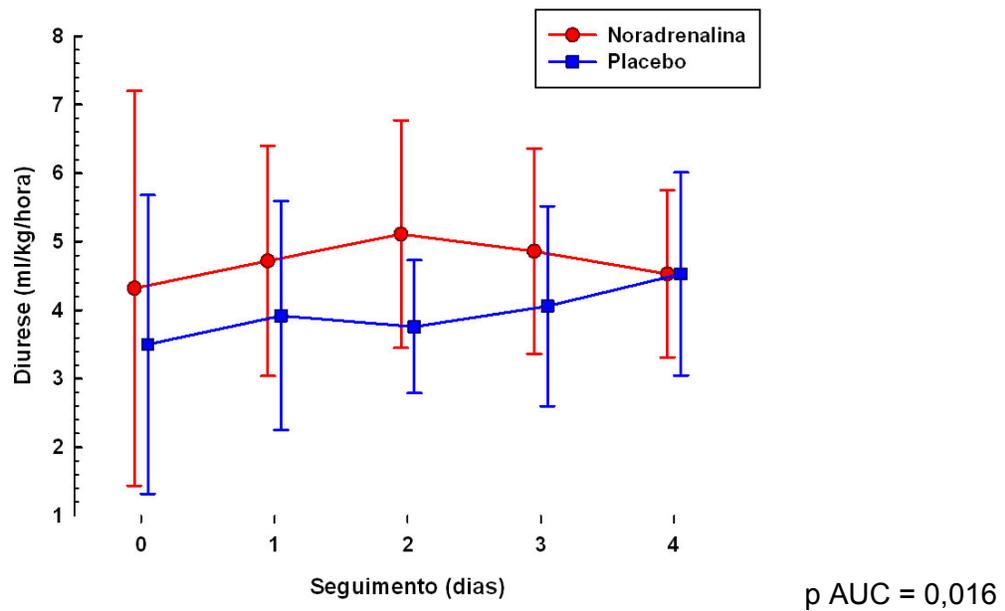


Figura 4 - Seguimento diário da diurese (curva diurese x tempo)

Também avaliamos as doses diárias de benzodiazepínicos e opióides em uso ao longo do estudo, e não foram observadas diferenças entre os grupos (tabela 6).

Tabela 6 - Seguimento diário – uso de diazepínicos e opióides

Dia	Diazepam (mg/kg/d)		Morfina (mg/kg/d)	
	Noradr. (n=20)	Placebo (n=20)	Noradr. (n=20)	Placebo (n=20)
0	6,48 ± 3,62	6,90 ± 5,88	0,52 ± 0,38	0,49 ± 0,39
1	7,33 ± 2,57	8,93 ± 4,00	0,78 ± 0,41	0,98 ± 0,57
2	7,10 ± 3,57	8,93 ± 4,24	0,77 ± 0,47	1,13 ± 0,81
3	6,10 ± 3,53	8,99 ± 4,45	0,70 ± 0,35	0,96 ± 0,84
4	4,92 ± 3,21	7,10 ± 4,46	0,62 ± 0,37	0,84 ± 1,00
p α ANOVA*		0,523		0,246
p α AUC#		0,091		0,188

Dados são média ± desvio-padrão

* ANOVA de medidas repetidas; # Teste t de Student para *area under curve* (AUC)

DISCUSSÃO

Neste estudo piloto, prospectivo, randomizado e duplo-cego, em que avaliamos a adição precoce de noradrenalina em baixas doses à pacientes submetidos à ventilação mecânica constatamos aumento na pressão arterial média e diurese.

Pacientes pediátricos críticos submetidos à ventilação mecânica necessitam de infusões de sedativos e analgésicos para reduzir a agitação e ansiedade e facilitar a realização de cuidados e procedimentos.^{21, 22} A administração de agentes sedoanalgésicos em infusão contínua propicia um nível terapêutico constante das drogas, mas é fator de risco independente para maior tempo de ventilação mecânica, de internação em UTI e internação hospitalar.²³ Em pacientes adultos, a utilização de protocolos de sedação e a retirada gradual da infusão, através da interrupção diária, tem sido proposta e realizada com sucesso.^{24, 25} Em pediatria, a realidade ainda é o uso contínuo, principalmente de benzodiazepínicos e opióides, algumas vezes em doses elevadas e excessivas.^{26,}
²⁷ No nosso estudo, observa-se essa tendência de aumento da dose de sedativos e analgésicos nos primeiros três dias de VM, chegando-se a doses máximas ao redor de 0,35mg/kg/h de benzodiazepínicos e 0,04mg/kg/h de opióides. Dificuldades relacionadas à própria condição das crianças em VM, à falta de protocolos e escalas adequadas para avaliação do nível de sedação nos pacientes pediátricos podem explicar esta tendência à “hiper” sedação.²⁸

É sabido que analgésicos e sedativos (benzodiazepínicos, opióides, propofol, tiopental) tem ação vasodilatadora, podendo seu uso ser fator significativo para estado de vasoplegia e piora circulatória.²⁹ Estas drogas também exercem efeito direto, causando depressão miocárdica, e indireto, com redução da liberação das catecolaminas endógenas. À perda do tônus vasomotor, principalmente nos pacientes hipovolêmicos ou naqueles hemodinamicamente instáveis, pode associar-se hipotensão sistêmica.³⁰ O tratamento inicial consiste

no uso de expansões volumétricas e, na seqüência, de drogas vasoativas.³¹ A perda de líquidos para o terceiro espaço, resultado do aumento da permeabilidade vascular, tende a manifestar-se através da alteração do clearance de líquidos, levando a edema (tanto na periferia, como pulmonar), e também redução da diurese.⁶ Numa significativa parcela de pacientes, se neste ponto foi alcançada estabilidade pressórica, o uso de diuréticos torna-se uma medida atrativa.

Alguns estudos demonstram que o aumento do fluxo sanguíneo através das expansões volumétricas pode não ser suficiente para alcançar recuperação adequada dos níveis tensionais.^{14,32} Significativa parcela dos pacientes em choque irá evoluir com resposta insuficiente à reposição volêmica, sendo candidatos a suporte vasopressor, não só para corrigir hipotensão, como para manter adequada pressão de perfusão.³³ Neste contexto, administração exógena precoce de um agente vasopressor parece uma boa escolha. Noradrenalina é catecolamina endógena sintetizada a partir do aminoácido tirosina com potente efeito alfa-agonista dose-dependente e alguma propriedade beta-agonista.^{34,35} Aumentos progressivos da dose levam a aumento dos níveis tensionais via receptores alfa-adrenérgicos. Em nosso estudo, a resposta pressórica com o uso da noradrenalina (~ 0,15mcg/kg/min) se deu fundamentalmente na pressão arterial média, mantendo os níveis tensionais sempre acima dos observados no dia zero (antes da infusão da droga). Ao ser suspensa a infusão observou-se um decréscimo significativo na PAM. Estudos prévios, tanto em animais quanto em humanos também demonstram efeito da noradrenalina sobre a pressão arterial média,^{11, 12, 36} a pressão arterial sistólica e na variabilidade da pressão de pulso.⁹

Norepinefrina pode não só melhorar a pressão arterial e a distribuição do oxigênio tecidual, como também já foi implicada como fator benéfico no desfecho (mortalidade) de pacientes em choque séptico.^{13,37}

Além de uma ação significativa sobre a pressão arterial, noradrenalina pode produzir uma mudança no fluxo sanguíneo venoso, através de um desvio dos leitos menos para os mais comprometidos.^{14,38} Neste estudo, englobando pacientes com alterações distributivas do fluxo sanguíneo secundárias à sedação, ventilação mecânica (e alguns com sepse), pode-se inferir que a infusão de noradrenalina teve efeito positivo sobre perfusão renal, efeito este demonstrado através da melhora global da diurese, sem diferenças no volume ofertado e no uso de diuréticos. Em estudos remotos, noradrenalina em altas doses foi relacionada com piora da perfusão para órgãos vitais, como o rim,³⁹⁻⁴¹ por excessiva vasoconstrição. Por outro lado, a inadequada pressão de perfusão renal decorrente da hipotensão é fator contribuinte importante para o desenvolvimento da insuficiência renal aguda.⁸ Sabe-se que o fluxo sanguíneo renal obedece a um mecanismo de auto-regulação em condições normais numa ampla zona de pressão arterial (80-180 mmHg em mamíferos),¹⁰ e, em vigência de hipotensão, os rins tornam-se dependentes de adequada pressão para adequada perfusão. Na literatura atual, estudos experimentais e clínicos têm demonstrado efeitos positivos sobre o rim. Nos pacientes vasodilatados, a infusão de noradrenalina suficiente para causar melhora da pressão de perfusão tissular foi responsável por recuperação do volume urinário e dos níveis de creatinina, com melhora do clearance.^{32, 37, 42} Em um grupo selecionado de neonatos em choque séptico,

refratário à dopamina/ dobutamina, observou-se redução dos níveis de lactato e um aumento de 70% no débito urinário após a infusão de noradrenalina.⁴³ Outros estudos também corroboram estes achados, demonstrando que a noradrenalina não compromete⁴⁴ e inclusive pode melhorar o fluxo sanguíneo renal.^{45, 46}

Cada vez mais, os protocolos para atendimento dos pacientes em choque têm atentado para uma resposta pressórica e perfusional adequada e rápida.⁴⁷ A reversão rápida dos sinais clínicos de choque melhora o desfecho dos pacientes.⁴ Nas últimas recomendações, em virtude da alteração do tônus vasomotor secundária à sedação, têm-se dado preferência ao uso de cetamina para pacientes que evoluem para ventilação mecânica.^{29, 47, 48} Alguns pacientes têm particular suscetibilidade a uma resposta não satisfatória às expansões volumétricas, em geral a primeira medida clínica. Nos pacientes com dano cerebral ou renal (traumatismo crânio-encefálico, insuficiência renal aguda), há uma perda da auto-regulação do fluxo sanguíneo. Nestes órgãos de intensa vascularização é impreterível uma recuperação precoce dos níveis tensionais. O acréscimo de um vasopressor concomitante à administração de volume parece ser uma opção tentadora e promissora. Também os pacientes em choque séptico podem beneficiar-se de forma especial com a utilização de um vasopressor precoce, principalmente quando sedados e ventilados. Nos quadros sépticos, há alteração do fluxo sanguíneo por má distribuição, liberação de maciça de mediadores inflamatórios, em especial óxido nítrico, e dano à captação/ utilização do oxigênio pelos tecidos.^{49 - 51} Noradrenalina, através de efeitos alfa-mediados, melhora a circulação arterial e venosa, com melhor distribuição do fluxo.

Este estudo, pioneiro na avaliação da infusão de noradrenalina precoce em pacientes pediátricos submetidos à ventilação mecânica, apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, trata-se de um estudo realizado em apenas um centro com uma população pequena e heterogênea. Em segundo, seria recomendável utilizar como desfecho final marcadores mais robustos, como impactos na sobrevida, no tempo de ventilação mecânica ou de internação. Evidentemente que aumentos na PAM e na diurese não representam obrigatoriamente melhora da perfusão tecidual e podem não causar diferença nos desfechos maiores (mortalidade ou tempo de ventilação). Entretanto, é lícito supor que empregando a mesma metodologia em uma população maior, a melhora destes parâmetros possa ter reflexos na mortalidade e/ou no tempo de ventilação mecânica.

Parece claro que pacientes submetidos à ventilação mecânica em uso de sedativos e analgésicos são de grande risco para ocorrência de vasoplegia e choque distributivo. Os resultados de nosso estudo demonstram um benefício do uso precoce de noradrenalina em crianças submetidas à ventilação mecânica, manifesto por aumento da PAM, sem diferença no uso dos demais suportes, e aumento do débito urinário, sem aumento no uso de diuréticos, por provável aumento ou restabelecimento do tônus vasomotor. Estudos, com um maior número de pacientes poderão estabelecer qual a melhor dose da droga, se realmente é ela a mais vantajosa, qual melhor momento para sua introdução, quais pacientes pediátricos teriam resposta mais significativa, assim como se estes efeitos exercem algum impacto na mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Carcillo J, Fields A, American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30: 1365-78.
 2. McKiernan C, Lieberman S. Circulatory shock in children: an overview. *Pediatr Rev* 2005; 26: 451-60.
 3. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic Support in Fluid-refractory Pediatric Septic Shock. *Pediatrics* 1998;102 (2): e19.
 4. Rivers E, Nguyen B, Havstad S. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.
 5. Carcillo J, Davis A, Zaritsky A. Role of early resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; 266 (9): 1242-5.
 6. Leone M, Martin C. Vasopressor use in septic shock: an update. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 141-7.
 7. Schrier R, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis and therapy. *J Clin Invest* 2004; 114: 5-14.
 8. Matejovic M, Träger K, Backer DD. Noradrenaline and the kidney: Foe, friend or both? [editorial]. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1476-8.
 9. Noura S, Elatrous S, Dimassi S, et al. Effects of norepinephrine on static and dynamic preload indicators in experimental hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 2005; 33: 2339-43.
 10. Bellomo R, Giantomasso DD. Noradrenaline and the kidney: friends or foes? *Crit Care* 2001; 5: 294-8.
-

11. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanèse J, Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 2005; 33: 780-6.
 12. Morimatsu H, Singh K, Uchino S, Bellomo R, Hart G. Early and exclusive use of norepinephrine in septic shock. *Resuscitation* 2004; 62: 249-54.
 13. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 2758-65.
 14. Sennoun N, Montemont C, Gibot S, Lacolley P, Levy B. Comparative effects of early versus delayed use of norepinephrine in resuscitated endotoxic shock. *Crit Care Med* 2007; 37: 1736-40.
 15. Molon M, Piva J, Kaercher P, Baldissera T. Clonidine associated to morphine and midazolam in children submitted to mechanical ventilation: randomized, double blind and placebo controlled study *Rev Bras Terap Intens* 2007;19:284-91.
 16. Wernovsky G, Wypij D, Jonas R, Jr. JM, Hanley F, Hickey P. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation* 1995; 92: 2226-35.
 17. Rosenzweig E, Starc T, Chen J, Cullinane S, Timchak D, Gersony W. Intravenous arginine-vasopressin in children with vasodilatory shock after cardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: II-182-6.
 18. Sprung CL, Ledoux D, Bulow H-H, Lippert A. Relieving suffering or intentionally hastening death: Where do you draw the line? *Crit Care Med* 2008; 36: 8-13.
 19. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Designing Clinical Research*. 3rd ed; 2007.
 20. Diggle P, Heagerty P, Liang K, Zeger S. *Analysis of Longitudinal Data - Oxford Statistical Science Series*. 2nd ed; 2002.
-

21. Vender J, Szokol J, Murphy G, Nitsun M. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32 (Supl):S554-S61.
 22. Jacobi J, Fraser G, Coursin D. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adults. *Crit Care Med* 2002;30:119-41.
 23. Kollef M, Levy N, Ahrens T, Schaiff R, Prentice D. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114:541-8.
 24. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471-7.
 25. Mehta S, Burry L, Martinez-Motta J, et al. A randomized trial of daily awakening in critically ill patients managed with a sedation protocol: a pilot trial. *Crit Care Med* 2008;36:2092-9.
 26. Baldasso E, Garcia PCR, Piva JP, Branco RG, Tasker RC. Pilot safety study of low-dose vasopressin in non-septic critically ill children. *Intensive Care Med* 2009;35:355-9.
 27. Sfoggia A, Fontela P, Moraes A, Silva Fd, Sober R. Sedation and analgesia in children submitted to mechanical ventilation could be overestimated? *J Pediatr* 2003;79:343-8.
 28. Playfor S, Jenkins I, Boyles C, et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med* 2006;32:1125-36.
 29. Brieley J, Choong K, Cornell T, et al. 2007 American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med* 2009;37:1-23.
 30. Dries DJ. Vasoactive drug support in septic shock [editorial]. *Shock* 2006;26:529-30.
-

31. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapy in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1658-62.
 32. Peng Z-Y, Critchley LA, Fok BS. The effects of increasing doses of noradrenaline on systemic and renal circulations in acute bacteraemic dogs. *Intensive Care Med* 2005;31:1558-63.
 33. Parker M, Hazelzet J, Carcillo J. Pediatric considerations. *Crit Care Med* 2004;32 (suppl):S591-S4.
 34. Beale R, Hollenberg S, Vincent J, Parrillo J. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32 [suppl]:S455-S65.
 35. Overgaard C, Dzavík V. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation* 2008;118:1047-56.
 36. Lee J, Kim K, Jo Y, et al. Early norepinephrine infusion delays cardiac arrest after hemorrhagic shock in rats. *J Emerg Med* 2008.
 37. Benchekroune S, Karpati PC, Berton C, et al. Diastolic arterial blood pressure: A reliable early predictor of survival in human septic shock. *J Trauma* 2008;64:1188-95.
 38. Rothe C, Gaddis M. Autoregulation of cardiac output by passive elastic characteristics of the vascular capacitance system. *Circulation* 1990;81.
 39. Gombos E, Hulet W, Bopp P, Cohn J. Reativity of renal and systemic circulations to vasoconstrictor agents in normotensive and hypertensive subjects. *J Clin Invest* 1962;41:203-7.
 40. Mills L, Moyer J, Handley C. Effects of various sympathomimetic drugs on renal hemodynamics in normotensive and hypotensive dogs. *Am J Physiol* 1960;198:1279-85.
 41. Cronin R, Erickson A, Torrente Ad, McDonald K, Schrier R. Norepinephrine-induced acute renal failure: a reversible ischemic model of acute renal failure. *Kidney Int* 1978;14:187-90.
-

42. Albanese J, Leone M, Garnier F. Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients. *Chest* 2004;126:534-9.
 43. Tourneux P, Rakza T, Abazine A, Krim G, Storme L. Noradrenaline for management of septic shock refractory to fluid loading and dopamine or dobutamine in full-term newborn infants. *Acta Paediatr* 2008;97:177-80.
 44. Zhang H, Smail N, Cabral A, Rogiers P, Vincent J. Effect of norepinephrine on regional blood flow and oxygen extraction capabilities during endotoxic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1965-71.
 45. Bellomo R, Kellum J, Wisniewski S, Pinsky M. Effects of norepinephrine on the renal vasculature in normal and endotoxemic dogs. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1186-92.
 46. DiGiantomasso D, May C, Bellomo R. Norepinephrine and vital organ blood flow during experimental hyperdynamic sepsis. *Intensive Care Med* 2003;29:1774-81.
 47. Carcillo J, Han K, Lin J, Orr R. Goal-directed management of pediatric shock in the emergency department. *Clin Pediatr Emerg Med* 2007;8:165-75.
 48. Tobias J, Martin L, Wetzel R. Ketamine by continuous infusion for sedation in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1990;18:819-21.
 49. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30:536-55.
 50. Booke M, Hinder F, McGuire R, Traber L, Traber D. Nitric oxide synthase inhibition versus norepinephrine for the treatment of hyperdynamic sepsis in sheep. *Crit Care Med* 1996;24:835-44.
 51. Bauer P. Microvascular responses to sepsis: clinical significance. *Pathophysiology* 2002;8:141-8.
-

CAPÍTULO IV

CONCLUSÕES

Nesse estudo que avaliou a administração precoce de noradrenalina em crianças submetidas à ventilação mecânica e em uso de infusão contínua de sedativos e analgésicos pode-se concluir que:

- A pressão arterial média apresentou resposta diretamente relacionada com o uso de noradrenalina, observando-se significativo efeito vasopressor. Os valores da PAM mantiveram-se acima do basal durante todo o período de infusão de noradrenalina, com queda nos níveis após a sua suspensão.
 - Não se observou efeito significativo da noradrenalina sobre as demais variáveis hemodinâmicas: frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, escore vasopressor e aporte de líquidos de manutenção e de expansão volumétrica;
 - Ocorreu uma melhora do débito urinário com a introdução de noradrenalina, sem aumento no uso de diurético de alça, provavelmente por incremento na pressão de perfusão renal;
-

ANEXOS

Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

NORADRENALINA COMO TERAPIA VASOPRESSORA PRECOCE EM CRIANÇAS SUBMETIDAS À VENTILAÇÃO MECÂNICA

Toda criança internada em UTI pediátrica e que está no respirador artificial recebe alguns remédios para sentir-se menos desconfortável e sem dor, chamadas de analgésicos e sedativos. Estas medicações, como quaisquer outros remédios, possuem efeitos colaterais, entre os mais importantes a queda na pressão arterial e inchaço no corpo. Para reverter essas complicações são utilizados vasopressores (para aumentar a pressão arterial), diuréticos (para aumentar a quantidade de urina eliminada), entre outros medicamentos. Neste trabalho pretendemos avaliar uma dessas medicações usadas para aumentar a pressão (chamada noradrenalina), observando se quando usada cedo poderia evitar ou diminuir estes problemas em crianças que estão respirando com a ajuda de aparelhos. Dentro do primeiro dia de ventilação mecânica, as crianças que estão recebendo sedativos e/ou analgésicos serão sorteadas para receber ou não um soro com noradrenalina. Apenas metade deste grupo de pacientes avaliados vai receber noradrenalina, a outra metade vai receber soro puro. Todo o restante do tratamento será mantido igual para todas as crianças.

O soro contendo noradrenalina será administrado durante três dias, e modificado pelo médico de plantão dependendo da necessidade de cada criança. Esta medicação, apesar de bastante segura, pode ter alguns efeitos colaterais, como os a seguir listados: alteração nos batimentos do coração, pressão alta, vômitos e sudorese. Porém, como o paciente estará em constante monitorização, ao demonstrarem-se quaisquer desses sinais e sintomas em decorrência da medicação, o gotejo será diminuído ou, se necessário, o soro suspenso.

Ressaltamos também que a concordância em participar deste estudo não implica necessariamente em qualquer modificação do tratamento que já está sendo feito no seu filho. Da mesma forma, a não concordância em participar deste estudo não irá alterar de nenhuma maneira o tratamento já estabelecido.

Eu,..... (responsável pelo paciente) fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Recebi informação acerca do tratamento e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar. A Dra. Tamila Alquati certificou-me que o tratamento já estabelecido será mantido, assim como, se houverem danos à saúde do meu filho, causados diretamente por este trabalho, estes terão pronto tratamento médico. Caso tiver novas dúvidas sobre este estudo, posso chamar a Dra. Tamila Alquati no telefone 32187200/ 91816445.

Declaro que recebi cópia do presente termo de consentimento

.....
Assinatura do Responsável Nome Data

.....
Assinatura do Pesquisador Nome Data

Anexo 2 – Tabela relação peso e diluição noradrenalina

Peso (kg)	Noradrenalina (ml)	Soro fisiológico (ml)
2	0,3	23,7
2,5	0,35	23,65
3	0,45	23,55
3,5	0,5	23,5
4	0,6	23,4
4,5	0,65	23,35
5	0,7	23,3
5,5	0,8	23,2
6	0,9	23,1
6,5	0,95	23,05
7	1	23
7,5	1,1	22,9
8	1,2	22,8
8,5	1,25	22,75
9	1,3	22,7
9,5	1,35	22,65
10	1,45	22,55
11	1,6	22,4
12	1,7	22,3
13	1,9	22,1
14	2	22
15	2,15	21,85
16	2,3	21,7
17	2,45	21,55
18	2,6	21,4
19	2,75	21,25
20	2,9	21,1
21	3	21
22	3,2	20,8
23	3,3	20,7
24	3,45	20,55
25	3,6	20,4
26	3,75	20,25
27	3,9	20,1
28	4	20
29	4,2	19,8
30	4,3	19,7
31	4,45	19,55
32	4,6	19,4
33	4,75	19,25
34	4,9	19,1
35	5	19
36	5,2	18,8
37	5,3	18,7
38	5,5	18,5
39	5,6	18,4

Anexo 3 - Folha de Coleta

Gotejo solução:

	14-20	20-2	2-8	8-14		14-20	20-2	2-8	8-14
Dia					Dia				
FC					FC				
FR					FR				
Diurese (ml/Kg/h)					Diurese (ml/Kg/h)				
TA sistólica					TA sistólica				
TA diastólica					TA diastólica				
PAM					PAM				
TAX - episód. febre					TAX - episód. febre				

RHD (ml/Kg/d)

Push SF (ml/Kg/d)

Albumina (g/kg/d)

Hemoderivados

Dopa (mcg/Kg/min)

_____ (mcg/kg/min)

_____ (mcg/Kg/min)

Furosemide (mg/Kg/d)

Midazolam (mcg/kg/h) IC - média cumulativa em 24h: _____

Morfina (mg/kg/h) IC - média cumulativa em 24h: _____

Bolus: mada

fenta

diazepam

morfina

pavulon

Ceta

thio

hc

Anexo 3.1 – Protocolo**PROTOCOLO
Noradrenalina Precoce X Placebo****Sol:** _____

NOME _____ REGISTRO: _____ N°: _____
DATA INTERNAÇÃO: ____/____/____ IDADE (m): _____ SEXO () M () F
INÍCIO VM: : ____/____/____ PESO (g): _____ PRISM: _____
DIAGNÓSTICO: (a) _____
(b) _____ (c) _____
(d) _____

Exames

GASOMETRIA _____
SÓDIO _____
POTÁSSIO _____
HEMOGRAMA _____
URÉIA/ CREATININA _____

Seguimento

RETIRADA VM EM: ____/____/____
FALHA EXTUBAÇÃO () S () N
ALTA DA UTI EM: ____/____/____
ÓBITO EM: ____/____/____
ALTA HOSPITALAR EM: ____/____/____

Anexo 4 – Cadastro no Clinical Trials**Norepinephrine as Early Vasopressor Therapy in Children Undergoing Mechanical Ventilation**

This study is ongoing, but not recruiting participants.

First Received: May 6, 2009

Sponsored by:	Unidade de Terapia Intensiva
Information provided by:	Unidade de Terapia Intensiva
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT00894621