

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E  
SAÚDE DA CRIANÇA  
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**CECÍLIA KORB**

**OS EFEITOS DO BALANÇO HÍDRICO POSITIVO EM LACTENTES  
MENORES DE UM ANO COM BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA  
SUBMETIDOS À VENTILAÇÃO MECÂNICA**

**Porto Alegre  
2013**

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS  
Faculdade de Medicina  
Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança

Os efeitos do balanço hídrico positivo em lactentes  
menores de um ano com bronquiolite viral aguda  
submetidos à ventilação mecânica

CECÍLIA KORB

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina/Pediatria.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia

Coorientador: Profa. Dra. Rita Mattiello

Porto Alegre,  
2013

## FICHA CATALOGRÁFICA

K84e Korb, Cecília

Os efeitos do balanço hídrico positivo em lactentes menores de um ano com bronquiolite viral aguda submetidos à ventilação mecânica / Cecília Korb. Porto Alegre: PUCRS, 2013.

55 f.: il.; tab.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia.  
Coorientador: Profa. Dra. Rita Mattiello.

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

1. BALANÇO HÍDRICO. 2. BRONQUIOLITE. 3. LACTENTE. 4. VENTILAÇÃO MECÂNICA. I. Garcia, Pedro Celiny Ramos. II. Mattiello, Rita. III. Título.

**CDD 618.9223**  
**CDU 616.233(043.3)**  
**NLM WS 366**

Isabel Merlo Crespo  
Bibliotecária CRB 10/1201

“As pessoas crescidas têm sempre necessidade de explicações...  
nunca compreendem nada sozinhas e é fatigante para as  
crianças estarem sempre a dar explicações”.

Antoine de Saint-Exupéry

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Felício e Maria Luiza, motivo maior da minha existência, fonte de inspiração e exemplo de força para seguir sempre em frente em busca dos meus sonhos.

Ao meu marido, Matias, meu grande incentivador e meu companheiro de todas as horas, sempre pronto a me ajudar e me acompanhar nas aventuras da vida. Obrigada pelas doses diárias de felicidade!

Ao meu irmão, Daniel, meu eterno melhor amigo, que me ilumina de onde quer que esteja. Saudades.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Dr Pedro Celiny Ramos Garcia, meu orientador, por me guiar nos caminhos da pesquisa e servir de grande inspiração para seguir trilhando este caminho.

À Dra Rita Mattiello, minha coorientadora, pela ajuda impecável na análise estatística e pela confiança em mim depositada.

À Ana Paula Lima da Silva, secretária da UTI Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS, pela grande ajuda na organização dos prontuários.

À Carla Carmo de Melo Rothmann, secretária do Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança da PUCRS, pela disponibilidade em todos os momentos.

Ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança da PUCRS, pelo crescimento científico e pessoal proporcionado nesta jornada.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, pela bolsa de incentivo à pesquisa.

Aos meus eternos mestres Dr Paulo Roberto Einloft, Dr Jefferson Pedro Piva e Dr Francisco Bruno que, juntamente ao Dr Celiny, ensinaram-me muito mais do que Terapia Intensiva Pediátrica. Certamente contribuíram muito, e ainda contribuem, para o meu desenvolvimento profissional e pessoal.

## RESUMO

**Objetivo:** avaliar os efeitos do balanço hídrico positivo em lactentes menores de um ano com bronquiolite viral aguda submetidos à ventilação mecânica.

**Material e método:** estudo de coorte retrospectivo baseado na análise de prontuários de lactentes menores de um ano admitidos no período de abril de 2008 a setembro de 2011 por bronquiolite viral aguda e submetidos à ventilação mecânica em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) terciária no sul do Brasil. Foram excluídos os pacientes com doença pulmonar crônica, traqueostomizados e com uso prévio de ventilação mecânica devido à doença pulmonar aguda. Foi calculado o balanço hídrico cumulativo nos primeiros 3 dias do início da ventilação mecânica. Os desfechos avaliados foram: dias livres de ventilação mecânica, tempo de internação na UTIP e parâmetros de ventilação mecânica utilizados no terceiro dia.

**Resultados:** oitenta e um pacientes foram incluídos no estudo, sendo 49 meninos (60,5%). A média do balanço hídrico cumulativo no terceiro dia de ventilação mecânica foi de  $139 \pm 68$  ml/kg, de dias livres de ventilação mecânica foi  $19,7 \pm 5,7$  e do tempo de internação na UTIP foi  $10,4 \pm 5,6$  dias. Na análise multivariável, um maior balanço hídrico cumulativo no terceiro dia de ventilação mecânica apresentou associação com um menor número de dias livres de ventilação mecânica ( $\beta$  -0,03; IC 95% -0,05 a -0,01;  $p < 0,001$ ). O balanço hídrico cumulativo no terceiro dia também apresentou associação com a utilização de maior PEEP e  $FiO_2$  neste mesmo dia ( $\beta$  0,01; IC 95% 0,006 a 0,019;  $p < 0,001$  e  $\beta$  0,09; IC 95% 0,053 a 0,136;  $p < 0,001$  respectivamente). Não houve relação entre balanço hídrico cumulativo e tempo de internação na UTIP ( $p=0,950$ ).

**Conclusão:** o balanço hídrico cumulativo no terceiro dia de ventilação mecânica constitui fator de risco independente para um menor número de dias livres de ventilação mecânica em lactentes menores de um ano com bronquiolite viral aguda. Existe, também, associação entre um maior balanço hídrico cumulativo no terceiro dia de ventilação mecânica e a utilização de maior PEEP e maior  $FiO_2$  neste mesmo dia.

**Palavras chaves:** balanço hídrico, bronquiolite, lactente, ventilação mecânica.

## **ABSTRACT**

**Objective:** to evaluate the effects of positive fluid balance in infants under one year with bronchiolitis undergoing mechanical ventilation.

**Methods:** retrospective cohort study based on analysis of medical records of infants under one year admitted from April 2008 to September 2011 with bronchiolitis requiring mechanical ventilation in a tertiary Pediatric Intensive Care Unit (PICU) in southern of Brazil. We excluded patients with chronic lung disease, tracheostomy and previous use of mechanical ventilation due to acute pulmonary disease. We calculated the cumulative fluid balance within the first 3 days of the onset of mechanical ventilation. The outcomes assessed were ventilator-free days, length of stay in PICU, ventilator parameters used on the third day.

**Results:** eighty-one patients were included in the study, 49 males (60.5%). The mean cumulative fluid balance on the third day of mechanical ventilation was  $139 \pm 68$  ml/kg, the ventilator-free days was  $19.7 \pm 5.7$  and the length of stay in PICU was  $10.4 \pm 5.6$  days. In multivariate analysis, increasing cumulative fluid balance on the third day of mechanical ventilation was associated with a lower number of ventilator-free days ( $\beta$  -.03; 95% CI -.05, -.01;  $p < .001$ ). The increasing cumulative fluid balance on the third day was also associated with higher PEEP and higher FiO<sub>2</sub> used on the same day ( $\beta$  .01; 95% CI .006, .019;  $p < .001$  and  $\beta$  .09; 95% CI .053, .136;  $p < .001$  respectively). There was no relationship between cumulative fluid balance and length of stay in PICU ( $p = .950$ ).

**Conclusion:** cumulative fluid balance on the third day of mechanical ventilation is an independent risk factor for a lower number of ventilator-free days in infants under one year with bronchiolitis. There is also an association between higher cumulative fluid balance on the third day of mechanical ventilation and higher PEEP and higher FiO<sub>2</sub> on the same day.

**Keywords:** fluid balance, bronchiolitis, infants, mechanical ventilation.



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - características clínicas e variáveis de desfecho .....	51
<b>Tabela 2</b> - análise univariada e multivariável para fatores associados à dias livres de ventilação mecânica .....	52
<b>Tabela 3</b> - análise univariada entre parâmetros de ventilação mecânica e balanço hídrico cumulativo no terceiro dia .....	53

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADH - hormônio antidiurético

BH - balanço hídrico

BVA - bronquiolite viral aguda

FiO<sub>2</sub> - fração inspirada de oxigênio

PCR - reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction*)

PEEP - pressão expiratória final positiva

PIM - *Pediatric Index of Mortality*

PIP - pressão inspiratória de pico

PUCRS - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

SARA - síndrome da angústia respiratória aguda

UTIP - unidade de terapia intensiva pediátrica

VM - ventilação mecânica

VSR - vírus *sincicial respiratório*

# SUMÁRIO

## **CAPÍTULO I**

1. INTRODUÇÃO .....	13
2. JUSTIFICATIVA.....	15
3. HIPÓTESE.....	16
4. OBJETIVOS.....	17
4.1 Geral .....	17
4.2 Específicos .....	17
5. REFERÊNCIAS .....	18

## **CAPÍTULO II**

BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA E SOBRECARGA HÍDRICA: REVISÃO NARRATIVA .....	22
1. BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA .....	22
1.1 Epidemiologia .....	22
1.2 Fisiopatologia e quadro clínico .....	23
1.3 Diagnóstico .....	24
1.4 Tratamento .....	24
2. SOBRECARGA HÍDRICA .....	26
2.1 Sobrecarga hídrica em Pediatria .....	26
2.2 Sobrecarga hídrica na bronquiolite viral aguda .....	27
3. REFERÊNCIAS .....	30

## **CAPÍTULO III**

1. ARTIGO ORIGINAL .....	38
--------------------------	----

## **CAPÍTULO IV**

1. CONCLUSÃO .....	55
--------------------	----

# **CAPÍTULO I**

## **APRESENTAÇÃO**

## 1. INTRODUÇÃO

A decisão de realizar um Curso de Pós-Graduação não é simples e tampouco fácil: ela é idealizada por meses, talvez anos. Certamente é enraizada nos exemplos de mestres que surgem no caminho de quem estudou por longos anos e que suscitam em nós a vontade de também querer ensinar e difundir o conhecimento. Depois de seis anos de Faculdade de Medicina, dois anos de Residência Médica em Pediatria e dois anos de Residência Médica em Terapia Intensiva Pediátrica, resolvi ingressar no Mestrado em Pediatria e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Tomada esta decisão e sabendo que ao final de dois anos eu deveria apresentar a minha dissertação, veio a dúvida sobre qual tema escolher.

A ventilação mecânica (VM) foi sempre muito atraente aos meus olhos, especialmente quando levamos em consideração o seu papel modificador da história natural de inúmeras doenças, reduzindo consideravelmente morbimortalidade, como no caso da epidemia de poliomielite na década de 1950. A bronquiolite viral aguda (BVA), doença frequente em nosso meio, pode ser citada como uma das patologias que teve seu curso modificado pela VM nos casos de maior gravidade e necessidade de cuidados intensivos. A combinação entre VM e BVA poderia ser um bom assunto, mas este tema já foi extensamente estudado e talvez fosse melhor procurar algum outro.

Assim como a VM, a ressuscitação volumétrica também modificou desfechos em algumas situações clínicas, podendo ser citado como exemplo o tratamento inicial do choque séptico. Entretanto, passada a fase aguda e de estabilização da doença, surge a consequência desta intervenção: o balanço hídrico (BH) positivo e a sobrecarga hídrica. E este é um assunto que tem sido discutido há muito tempo em Terapia Intensiva de adultos<sup>(1-8)</sup>. Nos últimos anos, surgiram alguns estudos interessantes a respeito da sobrecarga hídrica em crianças, demonstrando os efeitos negativos da mesma<sup>(9-15)</sup>. Tais estudos foram desenvolvidos basicamente nos cenários de pós-operatório de cirurgia cardíaca e de terapia de substituição renal e nos pacientes com lesão pulmonar aguda. Portanto, diversas patologias e situações clínicas que cursam com sobrecarga hídrica ainda não foram investigadas.

Diante disto e depois de muitas divagações, surgiu a curiosidade sobre qual seria o efeito da sobrecarga hídrica em crianças com BVA e que necessitam de VM. É fato que essas crianças geralmente evoluem com edema clinicamente perceptível, o que sugere a existência de BH positivo e sobrecarga hídrica, seja pela própria doença ou pelos efeitos da VM. Sabe-se que tanto a BVA como a utilização da VM cursam com aumento da secreção do hormônio antidiurético e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, levando à retenção hídrica<sup>(16-22)</sup>. Pois pesquisando sobre o tema - BH positivo em pacientes com BVA e necessidade de VM - descobri que havia escassez de estudos publicados sobre o assunto. A partir de então, vi a oportunidade de pesquisar algo inédito, factível e que, conforme os resultados encontrados, poderia mudar a prática clínica no futuro. Quem sabe até ser mais um fator a contribuir favoravelmente na evolução da doença.

Chegando ao final desses dois anos de muito aprendizado e de novas experiências, de aperfeiçoamento do meu senso crítico na análise de artigos e de aquisição de técnicas de ensino, entrego a minha dissertação: *os efeitos do balanço hídrico positivo em lactentes menores de um ano com bronquiolite viral aguda submetidos à ventilação mecânica*. Esta será dividida em quatro capítulos, conforme orientação Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança. O presente capítulo contém a apresentação da dissertação, a justificativa, a hipótese e os objetivos do estudo. O Capítulo II é destinado ao referencial teórico do assunto, escrito na forma de revisão narrativa. O Capítulo III traz o artigo original que resultou da pesquisa, o qual será submetido para publicação após avaliação e sugestões da banca examinadora. Por fim, o Capítulo IV conclui os achados da pesquisa.

## 2. JUSTIFICATIVA

A bronquiolite viral aguda é uma patologia freqüente na população pediátrica, constituindo a principal causa de internação hospitalar em lactentes nos meses de inverno<sup>(23-25)</sup>. Apesar de apresentar baixa mortalidade, alguns casos evoluem com maior gravidade e necessidade de cuidados de Terapia Intensiva. A porcentagem de lactentes que evolui com insuficiência ventilatória e necessidade de VM varia de acordo com a existência de fatores de risco associados, podendo chegar perto de 30% das crianças internadas por BVA, sendo o tempo médio de VM de 7 dias<sup>(25-27)</sup>.

Estudos recentes têm demonstrado piores desfechos em pacientes com sobrecarga hídrica e lesão pulmonar aguda ou necessidade de terapia de substituição renal, como maior tempo de VM e maior mortalidade<sup>(10,11,14,15)</sup>. Entretanto, não existem estudos associando a sobrecarga hídrica em crianças com BVA e submetidos à VM. A possibilidade de se estabelecer a associação entre um dado objetivo, como o BH positivo e a sobrecarga hídrica, e um maior tempo de VM também nos pacientes com BVA, significa poder estabelecer condutas para evitar estes fatores e, quem sabe, reduzir o tempo de suporte ventilatório e mesmo de internação. Com isto, pode-se especular uma menor morbidade dos pacientes com BVA e submetidos à VM, principalmente em relação às complicações associadas ao suporte ventilatório, como lesões pulmonares e alterações hemodinâmicas, neurológicas e endócrinas.

### 3. HIPÓTESE

Lactentes com bronquiolite viral aguda submetidos à ventilação mecânica que apresentam BH positivo permanecem mais tempo em ventilação mecânica.



## 4. OBJETIVOS

### 4.1 Geral

Avaliar os efeitos do BH positivo em lactentes menores de um ano com BVA submetidos à VM.

### 4.2 Específicos

Verificar a associação entre BH cumulativo positivo e dias livres de VM.

Verificar a associação entre BH cumulativo positivo e tempo de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.

Verificar a associação entre BH cumulativo positivo e parâmetros ventilatórios utilizados (pressão inspiratória de pico, pressão expiratória final positiva, fração inspirada de oxigênio).

## 5. REFERÊNCIAS

1. Simmons RS, Berdine GG, Seidenfeld JJ, Prihoda TJ, Harris GD, Smith JD et al. Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:924–9.
2. Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: A retrospective pilot study. *Chest.* 2000;117:1749–54.
3. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortsø E, Ørding H, Lindorff-Larsen K et al: Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: Comparison of two perioperative fluid regimens: A randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg.* 2003;238:641–8.
4. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354:2564–75.
5. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, Lemos IP, Auler JO Jr, Michard E. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care.* 2007;11:R100.
6. Stewart RM, Park PK, Hunt JP, McIntyre RC Jr, McCarthy J, Zarzabal LA et al. National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network: Less is more: Improved outcomes in surgical patients with conservative fluid administration and central venous catheter monitoring. *J Am Coll Surg.* 2009;208:725–35.
7. Jozwiak M, Silva S, Persichini R, Anguel N, Osman D, Richard C et al. Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2013;41:472–80.
8. Sadaka F, Juarez M, Naydenov S, O'Brien J. Fluid resuscitation in septic shock: the effect of increasing fluid balance on mortality. *J Intensive Care Med.* 2013, february 27. doi: 10.1177/0885066613478899.
9. Goldstein SL, Currier H, Graf Cd, Cosio CC, Brewer ED, Sachdeva R. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics.* 2001;107:1309–12.
10. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, Pettignano R, Merritt RK, Heard ML et al. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: A retrospective analysis. *Crit Care Med.* 2004;32:1771–6.
11. Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, Chua AN, Brophy PD, Bunchman TE et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal

- replacement therapy: The prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:316–25.
12. Bojan M, Gioanni S, Vouhe PR, Journois D, Pouard P. Early initiation of peritoneal dialysis in neonates and infants with acute kidney injury following cardiac surgery is associated with a significant decrease in mortality. *Kidney International.* 2012;82:474–81.
  13. Hazle MA, Gajarski RJ, Yu S, Donohue J, Blatt NB. Fluid overload in infants following congenital heart surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14:44–9.
  14. Flori HR, Church G, Liu KD, Gildengorin G, Matthay MA. Positive fluid balance is associated with higher mortality and prolonged mechanical ventilation in pediatric patients with acute lung injury. *Crit Care Res Pract.* 2011; 2011:854142. doi: 10.1155/2011/854142.
  15. Arikian AA, Zappitelli M, Goldstein SL, Naipaul A, Jefferson LS, Loftis LL. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13:253-8.
  16. Pannu N, Mehta RL. Effect of mechanical ventilation on the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004;18:189-203.
  17. Kuiper, JW, Groeneveld, AB, Slutsky, AS, Plotz, FB. Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med* 2005;33:1408-15.
  18. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999; 282:54-61.
  19. Rivers RP, Forsling ML, Olver RP. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in infants with respiratory infections. *Arch Dis Child.* 1981;56:358-63.
  20. Gozal D, Colin AA, Jaffe M, Hochberg Z. Water, electrolyte, and endocrine homeostasis in infants with bronchiolitis. *Pediatr Res.* 1990;27:204-9.
  21. van Steensel-Moll HA, Hazelzet JA, van der Voort E, Neijens HJ, Hackeng WH. Excessive secretion of antidiuretic hormone in infections with respiratory syncytial virus. *Arch Dis Child.* 1990;65:1237-9.
  22. Szabo FK, Lomenick JP. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in an infant with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Pediatr (Phila).* 2008;47:840-2.
  23. Carvalho WB, Johnston C, Fonseca MCM. Bronchiolitis and pneumonia. In: Nichols DG, Rogers MC. *Rogers' textbook of pediatric intensive care.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

24. Wang EE, Law BJ, Boucher FD, Stephens D, Robinson JL, Dobson S et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of admission and management variation in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr.* 1996;129:390-5.
25. Yorita KL, Holman RC, Sejvar JJ, Steiner CA, Schonberger LB. Infectious disease hospitalizations among infants in the United States. *Pediatrics.* 2008;121:244-52.
26. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr.* 1995;126:212-9.
27. Bueno FU, Piva JP, Garcia PCR, Lago PM, Einloft PR. Evolução e característica de lactantes com bronquiolite viral aguda submetidos à ventilação mecânica em uma unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2009;21:174-82.

## **CAPÍTULO II**

### **REFERENCIAL TEÓRICO**

## **BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA E SOBRECARGA HÍDRICA: REVISÃO NARRATIVA**

### **1. BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA**

A bronquiolite viral aguda (BVA) é a infecção do trato respiratório inferior de início agudo mais comum em crianças. Apresenta padrão sazonal, com maior prevalência no outono e inverno, nesta época constituindo a principal causa de internação hospitalar em lactentes<sup>(1-4)</sup>. Acomete principalmente as crianças menores de 12 meses, com pico de incidência em torno dos seis meses de idade, podendo ocorrer até os dois anos. Apresenta baixa mortalidade, mas alta morbidade, estando associada com sibilância recorrente e asma na primeira década de vida<sup>(5,6)</sup>. Cerca de um terço das crianças com BVA necessitam internação hospitalar e, destes, 15 a 35% apresentam maior gravidade da doença e requerem cuidados intensivos<sup>(7, 8)</sup>.

#### **1.1 Epidemiologia**

A BVA é mais comum no sexo masculino e em lactantes sem aleitamento materno, bem como em crianças que vivem em conglomerados e com baixo nível sócio-econômico<sup>(1,9,10)</sup>. Fatores de risco para maior severidade da doença são prematuridade e baixo peso ao nascimento, doença pulmonar crônica, como displasia broncopulmonar e fibrose cística, cardiopatias congênitas, imunodeficiência e desnutrição<sup>(5,8,11)</sup>. Crianças com estas comorbidades apresentam maior necessidade de cuidados intensivos e maior mortalidade.

O principal agente etiológico da BVA é o vírus *sincicial respiratório* (VSR), sendo responsável por mais de 50% dos casos. Outros vírus causadores da BVA são o *influenza A e B*, o *parainfluenza 1 a 3*, o *metapneumovírus humano*, o *adenovírus*, o *rinovírus*, o *bocavírus* e o *coronavírus*. Ocasionalmente, o *Mycoplasma pneumoniae* e a *Chlamydia pneumoniae* podem ser responsáveis pelo quadro de bronquiolite<sup>(1,2,12,13)</sup>. A fonte de infecção é o homem e a transmissão ocorre por contato direto com secreções do doente através de gotículas respiratórias

ou superfície contaminada, especialmente as mãos. O período de incubação é em torno de 4 a 6 dias.

## 1.2 Fisiopatologia e quadro clínico

A fisiopatologia da doença consiste na reação inflamatória da mucosa dos bronquíolos secundariamente à presença de um agente viral. Isto determina invasão tecidual de leucócitos polimorfonucleares e liberação de mediadores inflamatórios, o que leva à maior produção de muco, edema e necrose do epitélio respiratório<sup>(1,2)</sup>. A presença de restos celulares e secreções associada ao edema da mucosa geram obstrução da via aérea distal, que apresenta menor calibre quanto menor a criança, por isso a maior gravidade nos lactentes menores. A obstrução bronquiolar parcial dificulta o esvaziamento alveolar durante a expiração, levando à hiperinsuflação alveolar com aumento da capacidade residual funcional e diminuição da complacência pulmonar, piorando o esforço respiratório. Quando ocorre a hiperinsuflação alveolar, há aumento da pressão expiratória final positiva (PEEP) e, portanto, tem-se a chamada auto-PEEP ou PEEP intrínseca. Também, a hiperdistensão alveolar leva ao estiramento dos capilares alveolares e constrição dos mesmos, ocasionando aumento da resistência vascular pulmonar e hipoxemia adicional<sup>(14)</sup>. Quando a obstrução da luz brônquica é total, ocorre a formação de atelectasia, achado comum na BVA.

O quadro clínico comumente inicia com sintomas inespecíficos de infecção de vias aéreas superiores, como coriza hialina e espirros, geralmente associado à febre. Esta apresentação inicial tende a durar cerca de 24 a 48 horas, então evoluindo com acometimento do trato respiratório inferior e sintomas como tosse, taquipnéia, esforço respiratório com tiragem intercostal e subcostal, batimento de asa nasal, crepitações e sibilos na ausculta pulmonar e hipoxemia evidenciada pela oximetria de pulso<sup>(1,2,5,7)</sup>. Pode haver acometimento de outros órgãos e sistemas, como conjuntivite, otite, rinite, faringite. Casos graves podem evoluir com insuficiência respiratória e necessidade de suporte ventilatório, o que geralmente ocorre nos pacientes com comorbidades associadas, nos menores de 6 meses e naqueles com apresentação clínica inicial com sinais de gravidade como, taquipnéia

e esforço respiratório aumentado, aparência toxêmica, hipoxemia, dificuldade de alimentar-se e desidratação<sup>(3,11,15,16)</sup>.

## 1.3 Diagnóstico

O diagnóstico da BVA é eminentemente clínico, havendo história típica de infecção de vias aéreas superiores antecedendo o quadro de doença pulmonar obstrutiva, determinando disfunção respiratória<sup>(2,17,18)</sup>. O exame físico revela os achados descritos anteriormente. Exames laboratoriais e radiografia de tórax não são necessários para o diagnóstico e apresentam resultados inespecíficos. É frequente a presença de leucocitose no hemograma e a radiografia de tórax apresenta achados variados, como hiperinsuflação pulmonar, infiltrado peribrônquico e atelectasias.

O diagnóstico etiológico, apesar de não alterar o tratamento, é importante para o alojamento destes pacientes em unidades de isolamento, evitando a contaminação de outros pacientes dentro do hospital. Além disso, auxilia na prescrição racional de antibióticos, evitando o uso indiscriminado. Tal diagnóstico pode ser feito pela análise da secreção nasofaríngea através da detecção de anticorpos por imunofluorescência direta, reação em cadeia da polimerase (PCR), radioimunoensaio ou cultura direta do vírus<sup>(19-21)</sup>. A imunofluorescência direta apresenta especificidade e sensibilidade de até 95% para o vírus *sincicial respiratório*. Com o advento do diagnóstico molecular, é possível detectar dois ou mais vírus em um terço dos pacientes, podendo estar associado a maior gravidade do quadro<sup>(22)</sup>. Entre os diagnósticos diferenciais da bronquiolite estão sibilância recorrente ou asma desencadeada por infecção viral, doença pulmonar crônica, cardiopatia congênita e insuficiência cardíaca, pneumonia bacteriana, aspiração de corpo estranho e anel vascular.

## 1.4 Tratamento

O tratamento da BVA é predominantemente de suporte, não havendo terapêutica específica para esta patologia. A base da terapia de suporte está no uso



de oxigênio suplementar para os pacientes que apresentem hipoxemia e na manutenção hídrica por via oral ou por via parenteral, quando houver intolerância à via enteral ou indicação de NPO. Diversas terapias já foram sugeridas no manejo da BVA, como nebulização com broncodilatadores, corticosteróides, medicação antiviral ou surfactante, mas a instituição de tais medidas permanece controversa e discutível, podendo ser testadas em casos selecionados<sup>(3,17,18,23-26)</sup>. O uso de antibióticos deve ser reservado para pacientes com evidência de infecção bacteriana associada ou secundária à BVA<sup>(27-29)</sup>.

Conforme citado anteriormente, 15 a 35% dos pacientes internados por BVA requerem cuidados intensivos em algum momento, especialmente naqueles com fatores de risco para maior gravidade. A necessidade de suporte ventilatório é variável, ocorrendo em cerca de 5 a 9% dos pacientes internados, mas com porcentagem maior naqueles com cardiopatia congênita (19 – 24%), pneumopatia crônica e displasia broncopulmonar (19 – 25%), imunodeficiência (14%) e lactentes menores de 2 meses (29%)<sup>(3,5,30-32)</sup>. As principais indicações de ventilação mecânica (VM) são insuficiência respiratória, apnéia (geralmente em menores de 3 meses) e hipoxemia refratária ao oxigênio suplementar. O tempo necessário de suporte ventilatório varia conforme a existência de comorbidades e associação com doença respiratória restritiva, sendo mais prolongada nestes casos. Um estudo prévio realizado na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) do Hospital São Lucas da PUCRS em pacientes com BVA encontrou um tempo médio de VM de sete dias<sup>(33)</sup>.

O modo ventilatório comumente utilizado nestes pacientes é de ventilação mandatória intermitente sincronizada controlada por pressão e ciclada a tempo. A VM na BVA necessita de pressão de pico inspiratório (PIP) elevada para vencer a alta resistência das vias aéreas de pequeno calibre (imposta pela obstrução das mesmas) e gerar a abertura das unidades alveolares, além de um maior tempo inspiratório para poder atingir este efeito. Também deve-se utilizar um maior tempo expiratório, permitindo a saída de ar dos alvéolos que já estão hiperinsuflados devido à obstrução dos bronquíolos, assim evitando a PEEP intrínseca. Por este motivo, utiliza-se frequência respiratória baixa, permitindo uma relação inspiração:expiração adequada (1:2). Utiliza-se PEEP fisiológica, não havendo comprovação do benefício do uso de valores elevados na doença puramente

obstrutiva, exceto quando associada à doença restritiva do tipo síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).

## 2. SOBRECARGA HÍDRICA

Ultimamente tem-se questionado os efeitos do balanço hídrico (BH) positivo nos pacientes criticamente doentes, uma vez que a ressuscitação volumétrica muitas vezes se faz necessária para a estabilização hemodinâmica em um momento inicial. Esta prática geralmente resulta em sobrecarga hídrica, que tem sido associada a piores desfechos, como aumento da morbimortalidade e alteração da oxigenação sistêmica<sup>(34, 35)</sup>. Diversos estudos em adultos mostraram efeitos negativos do BH positivo em pacientes com choque séptico, SARA, em pós-operatório e em uso de terapia de substituição renal, levando à maior incidência de desfechos desfavoráveis, incluindo mortalidade<sup>(36-45)</sup>. Também foi demonstrado o efeito positivo do BH negativo<sup>(46,47)</sup>. O ensaio clínico *Fluid and Catheter Treatment Trial* conduzido pela *ARDS Network* comparou uma estratégia liberal e uma estratégia conservadora na administração de líquidos em adultos com lesão pulmonar aguda. Isto resultou em um grande estudo incluindo 1000 pacientes publicado em 2006, no qual o grupo de manejo conservador apresentou menor tempo de VM e menor tempo de internação na UTI<sup>(48)</sup>.

### 2.1 Sobrecarga hídrica em Pediatria

Os primeiros grandes estudos a respeito da sobrecarga hídrica na população pediátrica publicados foram realizados no cenário da insuficiência renal e terapia de substituição renal. Foi observado que, dos pacientes submetidos à terapia de substituição renal, aqueles que apresentavam um menor BH cumulativo antes do início da diálise evoluíam com melhores desfechos, como menor mortalidade<sup>(49-51)</sup>. Isto sugeriu que o BH positivo seria o elemento chave na evolução das crianças criticamente doentes. A partir de então, diversos estudos encontraram associação entre BH positivo e maior tempo de VM e maior morbimortalidade em crianças com

lesão pulmonar aguda e SARA, em pós-operatório de cirurgia cardíaca e em uso de terapia de substituição renal<sup>(52-56)</sup>. Tais achados levaram alguns autores a pesquisar os efeitos da intervenção precoce naqueles pacientes que evoluem com BH cumulativo positivo e observaram que tal medida reduz desfechos desfavoráveis, inclusive mortalidade<sup>(57,58)</sup>.

Em 2011, um estudo publicado por Flori et al demonstrou que o BH cumulativo positivo nas primeiras 72 horas do início da lesão pulmonar aguda em crianças estava diretamente associado com maior mortalidade (OR 1,08; IC95% 1,01 a 1,15;  $p=0,02$ ) e inversamente relacionado a dias livres de VM (coeficiente -0,21; IC95% -0,39 a -0,04;  $p=0,02$ )<sup>(59)</sup>. No ano seguinte, Valentine et al também publicaram que um maior BH cumulativo no terceiro dia após o início do estudo estava associado a menos dias livres de VM (coeficiente de regressão -0,02;  $p=0,02$ ) em crianças com lesão pulmonar aguda<sup>(60)</sup>.

Diante de tantos achados negativos relacionados ao BH positivo tornaram o uso de diuréticos e a terapia de substituição renal recomendação grau 2C na última publicação do *Surviving Sepsis Campaign*, no intuito de prevenir sobrecarga hídrica acima de 10% do peso corporal em crianças<sup>(61)</sup>. Por fim, tem-se estudado a sobrecarga hídrica em neonatologia, com recente estudo observando maior mortalidade e maior BH positivo em recém nascidos próximos do termo e a termo com lesão renal aguda<sup>(62)</sup>.

## 2.2 Sobrecarga hídrica na bronquiolite viral aguda

O paciente com BVA submetido à VM e sedação contínua deve ter atenção especial em relação à sobrecarga de volume, uma vez que apresenta propensão à retenção hídrica. Diversos mecanismos podem explicar tal efeito. Já em 1981, um artigo publicado por Rivers et al chamava atenção para o aumento da secreção do hormônio antidiurético (ADH) em uma série de casos de infecção por VSR<sup>(63)</sup>. Em 1990, van Steensel-Moll et al publicaram um artigo corroborando a associação entre aumento da secreção de ADH em pacientes com bronquiolite por VSR e a necessidade de monitorização criteriosa do balanço hídrico nestes pacientes, sugerindo até mesmo restrição de volume<sup>(64)</sup>. No mesmo ano, Gozal et al também

demonstraram aumento da secreção de ADH e hiperaldosteronismo secundário ao aumento da renina plasmática em um pequeno grupo de pacientes com bronquiolite, levando a retenção hídrica<sup>(65)</sup>.

Sabe-se que pacientes submetidos à VM apresentam aumento da renina plasmática, levando à estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, bem como aumento da secreção do ADH e do peptídeo atrial natriurético, culminando com uma maior reabsorção de sódio e retenção de água pelo rim e redução do débito urinário<sup>(66-69)</sup>. A própria VM já foi descrita como fator de risco independente para insuficiência renal devido a alterações como redistribuição do fluxo sanguíneo renal e intrarrenal, redução do débito cardíaco, liberação de mediadores inflamatórios e hormonais e ativação do sistema nervoso simpático, gerando sobrecarga hídrica<sup>(70-72)</sup>. Além disso, a vasoplegia periférica induzida pelo uso de sedativos e analgésicos em infusão contínua e a falta de mobilização dos membros, reduzindo o efeito de “bomba” da musculatura, alteram o retorno venoso dos membros, podendo levar a edema de extremidades. Também o uso de soluções de manutenção hídrica hipotônicas e/ou com volume exagerado contribuem para a sobrecarga hídrica dos pacientes em VM.

O edema clinicamente visível reflete aquele presente também no interstício dos órgãos internos destes pacientes, podendo resultar em diferentes apresentações clínicas. Por exemplo, o edema da mucosa intestinal pode determinar dificuldade em alimentar o paciente por via enteral e reduzir a absorção de medicamentos. O edema intersticial pulmonar pode levar à redução tanto da complacência quanto da resistência pulmonar, causando hipoxemia adicional e necessidade de parâmetros ventilatórios mais elevados<sup>(36)</sup>.

Como a própria fisiopatologia da BVA leva ao edema da mucosa brônquica e obstrução das vias aéreas de pequeno calibre, o edema adicional resultante da sobrecarga hídrica pode contribuir para maior gravidade nos casos submetidos à VM. O resultado disto pode ser um maior tempo de VM, bem como de internação destes pacientes. Entretanto, atualmente não existe estudo publicado avaliando a influência do BH positivo nos pacientes com BVA submetidos à VM. Esta avaliação torna-se imprescindível nos dias atuais, já que a BVA é motivo freqüente de

internação em UTIP e que o BH positivo associa-se a piores desfechos em diversos cenários de doença crítica com necessidade de VM.

### 3. REFERÊNCIAS

1. Watts KD, Goodman DM. Wheezing, bronchiolitis and bronchitis. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JWS, Schor NF, Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011.
2. Carvalho WB, Johnston C, Fonseca MCM. Bronchiolitis and pneumonia. In: Nichols DG, Rogers MC. Rogers' textbook of pediatric intensive care. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
3. Wang EE, Law BJ, Boucher FD, Stephens D, Robinson JL, Dobson S et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of admission and management variation in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr*. 1996;129(3):390-5.
4. Yorita KL, Holman RC, Sejvar JJ, Steiner CA, Schonberger LB. Infectious disease hospitalizations among infants in the United States. *Pediatrics*. 2008;121(2):244-52.
5. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr*. 1995;126(2):212-9.
6. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010;65(12):1045-52.
7. Morrow BM, Hatherill M, Smuts HE, Yeats J, Pitcher R, Argent AC. Clinical course of hospitalised children infected with human metapneumovirus and respiratory syncytial virus. *J Paediatr Child Health*. 2006;42(4):174-8.
8. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA*. 1999;282(15):1440-6.
9. Dornelles CT, Piva JP, Marostica PJ. Nutritional status, breastfeeding, and evolution of Infants with acute viral bronchiolitis. *J Health Popul Nutr*. 2007;25(3):336-43.
10. Vidaurreta SM, Marcone DN, Ellis A, Ekstrom J, Cukier D, Videla C et al. Acute viral respiratory infection in children under 5 years: Epidemiological study in two centers in Buenos Aires, Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2011;109(4):296-304.
11. Oñoro G, Pérez Suárez E, Iglesias Bouzas MI, Serrano A, Martínez De Azagra A, García-Teresa MA et al. Severe bronchiolitis. Changes in epidemiology and respiratory support. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74(6):371-6.

12. Antunes H, Rodrigues H, Silva N, Ferreira C, Carvalho F, Ramalho H et al. Etiology of bronchiolitis in a hospitalized pediatric population: prospective multicenter study. *J Clin Virol*. 2010;48(2):134-6.
13. Calvo C, Pozo F, García-García ML, Sanchez M, Lopez-Valero M, Pérez-Breña P et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr*. 2010;99(6):883-7.
14. Ranieri VM, Dambrosio M, Brienza N. Intrinsic PEEP and cardiopulmonary interaction in patients with COPD and acute ventilatory failure. *Eur Respir J*. 1996;9(6):1283-92. Epub 1996/06/01.
15. Hammer J, Numa A, Newth CJ. Acute respiratory distress syndrome caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol*. 1997;23(3):176-83.
16. Bonnet D, Schmaltz AA, Feltes TF. Infection by the respiratory syncytial virus in infants and young children at high risk. *Cardiol Young*. 2005;15(3):256-65.
17. American Academy of Pediatrics: Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118(4):1774-93.
18. Zorc JJ, Hall CB. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Pediatrics*. 2010;125(2):342-9.
19. Dwyer DE, Smith DW, Catton MG, Barr IG. Laboratory diagnosis of human seasonal and pandemic influenza virus infection. *Med J Aust*. 2006;185(10 Suppl):S48-53.
20. Lipson SM, Popielek D, Hu QZ, Falk LH, Bornfreund M, Krilov LR. Efficacy of Directigen RSV testing in patient management following admission from a paediatric emergency department. *J Hosp Infect*. 1999;41(4):323-9.
21. Lassaunière R, Kresfelder T, Venter M. A novel multiplex real-time RT-PCR assay with FRET hybridization probes for the detection and quantitation of 13 respiratory viruses. *J Virol Methods*. 2010;165(2):254-60.
22. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(3):213-7.
23. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(2):127-37.
24. Barreira ER, Precioso AR, Bousso A. Pulmonary surfactant in respiratory syncytial virus bronchiolitis: The role in pathogenesis and clinical implications. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:415-20.

25. Luchetti M, Ferrero F, Gallini C, Natale A, Pigna A, Tortorolo L et al. Multicenter, randomized, controlled study of porcine surfactant in severe respiratory syncytial virus-induced respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2002;3(3):261-8.
26. van Woensel JB, Vyas H, Group ST. Dexamethasone in children mechanically ventilated for lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2011;39(7):1779-83.
27. Bloomfield P, Dalton D, Karleka A, Kesson A, Duncan G, Isaacs D. Bacteraemia and antibiotic use in respiratory syncytial virus infections. *Arch Dis Child*. 2004;89(4):363-7.
28. Randolph AG, Reder L, Englund JA. Risk of bacterial infection in previously healthy respiratory syncytial virus-infected young children admitted to the intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(11):990-4.
29. Thorburn K, Harigopal S, Reddy V, Taylor N, van Saene HK. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax*. 2006;61(7):611-5.
30. Leclerc F, Scalfaro P, Noizet O, Thumerelle C, Dorkenoo A, Fourier C. Mechanical ventilatory support in infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Crit Care Med*. 2001;2(3):197-204.
31. Stretton M, Ajizian SJ, Mitchell I, Newth CJ. Intensive care course and outcome of patients infected with respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol*. 1992;13(3):143-50.
32. Soilly AL, Ferdynus C, Desplanches O, Grimaldi M, Gouyon JB. Paediatric intensive care admissions for respiratory syncytial virus bronchiolitis in France: results of a retrospective survey and evaluation of the validity of a medical information system programme. *Epidemiol Infect*. 2011:1-9.
33. Bueno FU, Piva JP, Garcia PCR, Lago PM, Einloft PR. Evolução e característica de lactantes com bronquiolite viral aguda submetidos à ventilação mecânica em uma unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009;21(2):174-82.
34. Arikan AA, Zappitelli M, Goldstein SL, Naipaul A, Jefferson LS, Loftis LL. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(3):253-8.
35. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2483-95.
36. Lubrano R, Cecchetti C, Elli M, Tomasello C, Guido G, Di Nardo M et al. Prognostic value of extravascular lung water index in critically ill children with acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2011;37(1):124-31.



37. Jozwiak M, Silva S, Persichini R, Anguel N, Osman D, Richard C et al. Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2013;41:472–80.
38. Sadaka F, Juarez M, Naydenov S, O'Brien J. Fluid resuscitation in septic shock: the effect of increasing fluid balance on mortality. *J Intensive Care Med*. 2013, february 27. doi: 10.1177/0885066613478899
39. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, Lemos IP, Auler JO Jr, Michard E. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care*. 2007;11(5):R100.
40. Yerram P, Karuparthi PR, Misra M. Fluid overload and acute kidney injury. *Hemodialysis International*. 2010; 14:348–54.
41. Simmons RS, Berdine GG, Seidenfeld JJ, Prihoda TJ, Harris GD, Smith JD et al. Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 135:924–9.
42. Lobo SM, Ronchi LS, Oliveira NE, Brandão PG, Froes A, Cunrath GS et al. Restrictive strategy of intraoperative fluid maintenance during optimization of oxygen delivery decreases major complications after high-risk surgery. *Critical Care*. 2011;15:R226.
43. Stewart RM, Park PK, Hunt JP, McIntyre RC Jr, McCarthy J, Zarzabal LA et al. National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network: Less is more: Improved outcomes in surgical patients with conservative fluid administration and central venous catheter monitoring. *J Am Coll Surg*. 2009; 208:725–35.
44. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortsø E, Ørding H, Lindorff-Larsen K et al. Danish Study Group on Perioperative Fluid Therapy. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg*. 2003; 238:641–8.
45. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL et al. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest*. 2005; 128:3098–108.
46. Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, Bartlett RH. NIH NHLBI ARDS Network. Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. *J Intensive Care Med*. 2009; 24:35–46.

47. Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: A retrospective pilot study. *Chest*. 2000; 117:1749–54.
48. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006; 354:2564–75.
49. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, Pettignano R, Merritt RK, Heard ML et al. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: A retrospective analysis. *Crit Care Med*. 2004;32:1771–6.
50. Goldstein SL, Currier H, Graf Cd, Cosio CC, Brewer ED, Sachdeva R. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics*. 2001;107:1309–12.
51. Michael M, Kuehne I, Goldstein SL. Fluid overload and acute renal failure in pediatric stem cell transplant patients. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:91–5.
52. Goldstein SL, Somers MJ, Baum MA, Symons JM, Brophy PD, Blowey D et al. Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney Int*. 2005; 67:653–8.
53. Randolph AG, Forbes PW, Gedeit RG, Arnold JH, Wetzel RC, Lockett PM et al. Pediatric Acute Lung Injury & Sepsis Investigators (PALISI) Network. Cumulative fluid intake minus output is not associated with ventilator weaning duration or extubation outcomes in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6:642–7.
54. Hayes LW, Oster RA, Tofil NM, Tolwani AJ. Outcomes of critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *J Crit Care*. 2009; 24:394–400.
55. Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, Chua AN, Brophy PD, Bunchman TE et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: The prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis*. 2010; 55:316–25.
56. Hazle MA, Gajarski RJ, Yu S, Donohue J, Blatt NB. Fluid overload in infants following congenital heart surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14:44–9.
57. Bojan M, Gioanni S, Vouhe PR, Journois D, Pouard P. Early initiation of peritoneal dialysis in neonates and infants with acute kidney injury following cardiac surgery is associated with a significant decrease in mortality. *Kidney International*. 2012;82:474–81.
58. Selewski DT, Cornell TT, Blatt NB, Han YY, Mottes T, Kommareddi M et al. Fluid overload and fluid removal in pediatric patients on extracorporeal membrane

- oxygenation requiring continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med.* 2012; 40:2694–9.
59. Flori HR, Church G, Liu KD, Gildengorin G, Matthay MA. Positive fluid balance is associated with higher mortality and prolonged mechanical ventilation in pediatric patients with acute lung injury. *Crit Care Res Pract.* 2011; 2011:854142. doi: 10.1155/2011/854142.
  60. Valentine SL, Sapru A, Higginson RA, Spinella PC, Flori HR, Graham DA et al. PALISI Network and ARDSNet. Fluid balance in critically ill children with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2012;40:2883-9.
  61. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39(2): 165-228.
  62. Askenazi DJ, Koralkar R, Hundley HE, Montesanti A, Patil N, Ambalavanan N. Fluid overload and mortality are associated with acute kidney injury in sick near-term/term neonate. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:661-6.
  63. Rivers RPA, Forsling ML, Olver RP. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in infants with respiratory infections. *Arch Dis Child.* 1981;56:358-63.
  64. van Steensel-Moll HA, Hazelzet JA, van der Voort E, Neijens HJ, Hackeng WHL. Excessive secretion of antidiuretic hormone in infections with respiratory syncytial virus. *Arch Dis Child.* 1990;65:1237-9.
  65. Gozal E, Colin AA, Jaffe M, Hochberg Z. Water, electrolyte and endocrine homeostasis in infants with bronchiolitis. *Pediatr Res.* 1990;27:204-9.
  66. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 1999; 282:54-61.
  67. Annat G, Viale JP, Bui Xuan B, Hadj Aissa O, Benzoni D, Vincent M et al. Effects of PEEP ventilation on renal function, plasma rennin, aldosterone, neurophysins and urinary ADH, and prostaglandins. *Anesthesiology* 1983;58: 136-41.
  68. Leithner C, Frass M, Pacher R, Hartter E, Pesl H, Woloszczuk W. Mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure decreases releases of alpha natriuretic peptide. *Crit Care Med.* 1987;15:484-8.
  69. Costa KN, Carvalho WB, Kopel BI, Didio R. Dosagem do fator natriurético atrial em pacientes pediátricos submetidos à ventilação mecânica. *Rev Ass Med Brasil.* 2000;46:320-4.

70. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294:813-8.
71. Pannu N, Mehta RL. Effect of mechanical ventilation on the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004; 18:189-203.
72. Kuiper, JW, Groeneveld, AB, Slutsky, AS, Plotz, FB. Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med* 2005;33:1408-15

**CAPÍTULO III**  
**ARTIGO ORIGINAL**

1. ARTIGO ORIGINAL

**Os efeitos do balanço hídrico positivo em lactentes menores de um ano com bronquiolite viral aguda submetidas à ventilação mecânica**

***(The effects of positive fluid balance in infants younger than one year with bronchiolitis undergoing mechanical ventilation)***

Cecília Korb<sup>1</sup>, Pedro Celiny Ramos Garcia<sup>2</sup>

- 1- Mestranda do Curso de Pós Graduação em Pediatria e Saúde da Criança – Faculdade de Medicina da PUCRS. Médica Pediatra e Intensivista Pediátrica.
- 2- Prof Adjunto do Depto de Pediatria e do Curso de Pós Graduação em Pediatria e Saúde da Criança – Faculdade de Medicina da PUCRS. Chefe associado do Serviço de Pediatria Intensiva e Emergência – H. São Lucas da PUCRS.

Autor para correspondência: Cecília Korb  
Endereço: Av Ipiranga, 6690, 5º Andar, UTI Pediátrica, Hospital São Lucas da PUCRS.  
Porto Alegre - RS - Brasil  
E-mail: [ce.korb@gmail.com](mailto:ce.korb@gmail.com)

Porto Alegre, agosto/2013

**RESUMO**

**Objetivo:** avaliar os efeitos do balanço hídrico positivo em lactentes menores de um ano com bronquiolite viral aguda submetidos à ventilação mecânica.

**Material e método:** estudo de coorte retrospectivo baseado na análise de prontuários de lactentes menores de um ano admitidos no período de abril de 2008 a setembro de 2011 por bronquiolite viral aguda e submetidos à ventilação mecânica em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) terciária no sul do Brasil. Foram excluídos os pacientes com doença pulmonar crônica, traqueostomizados e com uso prévio de ventilação mecânica devido à doença pulmonar aguda. Foi calculado o balanço hídrico cumulativo nos primeiros 3 dias do início da ventilação mecânica. Os desfechos avaliados foram: dias livres de ventilação mecânica, tempo de internação na UTIP e parâmetros de ventilação mecânica utilizados no terceiro dia.

**Resultados:** oitenta e um pacientes foram incluídos no estudo, sendo 49 meninos (60,5%). A média do balanço hídrico cumulativo no terceiro dia de ventilação mecânica foi de  $139 \pm 68$  ml/kg, de dias livres de ventilação mecânica foi  $19,7 \pm 5,7$  e do tempo de internação na UTIP foi  $10,4 \pm 5,6$  dias. Na análise multivariável, um maior balanço hídrico cumulativo no terceiro dia de ventilação mecânica apresentou associação com um menor número de dias livres de ventilação mecânica ( $\beta$  -0,03; IC 95% -0,05 a -0,01;  $p < 0,001$ ). O balanço hídrico cumulativo no terceiro dia também apresentou associação com a utilização de maior PEEP e  $FiO_2$  neste mesmo dia ( $\beta$  0,01; IC 95% 0,006 a 0,019;  $p < 0,001$  e  $\beta$  0,09; IC 95% 0,053 a 0,136;  $p < 0,001$  respectivamente). Não houve relação entre balanço hídrico cumulativo e tempo de internação na UTIP ( $p=0,950$ ).

**Conclusão:** o balanço hídrico cumulativo no terceiro dia de ventilação mecânica constitui fator de risco independente para um menor número de dias livres de ventilação mecânica em lactentes menores de um ano com bronquiolite viral aguda. Existe, também, associação entre um maior balanço hídrico cumulativo no terceiro dia de ventilação mecânica e a utilização de maior PEEP e maior  $FiO_2$  neste mesmo dia.

**Palavras chaves:** balanço hídrico, bronquiolite, lactente, ventilação mecânica.

**ABSTRACT**

**Objective:** to evaluate the effects of positive fluid balance in infants under one year with bronchiolitis undergoing mechanical ventilation.

**Methods:** retrospective cohort study based on analysis of medical records of infants under one year admitted from April 2008 to September 2011 with bronchiolitis requiring mechanical ventilation in a tertiary Pediatric Intensive Care Unit (PICU) in southern of Brazil. We excluded patients with chronic lung disease, tracheostomy and previous use of mechanical ventilation due to acute pulmonary disease. We calculated the cumulative fluid balance within the first 3 days of the onset of mechanical ventilation. The outcomes assessed were ventilator-free days, length of stay in PICU, ventilator parameters used on the third day.

**Results:** eighty-one patients were included in the study, 49 males (60.5%). The mean cumulative fluid balance on the third day of mechanical ventilation was  $139 \pm 68$  ml/kg, the ventilator-free days was  $19.7 \pm 5.7$  and the length of stay in PICU was  $10.4 \pm 5.6$  days. In multivariate analysis, increasing cumulative fluid balance on the third day of mechanical ventilation was associated with a lower number of ventilator-free days ( $\beta$  -.03; 95% CI -.05, -.01;  $p < .001$ ). The increasing cumulative fluid balance on the third day was also associated with higher PEEP and higher FiO<sub>2</sub> used on the same day ( $\beta$  .01; 95% CI .006, .019;  $p < .001$  and  $\beta$  .09; 95% CI .053, .136;  $p < .001$  respectively). There was no relationship between cumulative fluid balance and length of stay in PICU ( $p = .950$ ).

**Conclusion:** cumulative fluid balance on the third day of mechanical ventilation is an independent risk factor for a lower number of ventilator-free days in infants under one year with bronchiolitis. There is also an association between higher cumulative fluid balance on the third day of mechanical ventilation and higher PEEP and higher FiO<sub>2</sub> on the same day.

**Keywords:** fluid balance, bronchiolitis, infants, mechanical ventilation.



## INTRODUÇÃO

A bronquiolite viral aguda (BVA) é a principal infecção respiratória em crianças menores de dois anos e a principal causa de internação hospitalar nesta faixa etária, ocasionando grande demanda para os serviços de saúde nos meses de inverno<sup>(1,2)</sup>. Dos pacientes internados por BVA, até 35% necessitam de cuidados de terapia intensiva e ventilação mecânica (VM), conforme a existência de fatores de risco associados<sup>(3-5)</sup>. Sabe-se que os pacientes com BVA apresentam tendência a retenção hídrica e consequente predisposição a balanço hídrico (BH) positivo, especialmente aqueles submetidos à VM. Diversos mecanismos podem explicar tal achado, como o aumento da secreção do hormônio antidiurético (ADH), ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento da secreção do peptídeo atrial natriurético e mesmo um certo grau de insuficiência renal induzida pela VM<sup>(6-14)</sup>.

Os efeitos da sobrecarga hídrica em pacientes adultos criticamente doentes têm sido muito discutidos e alguns estudos têm demonstrado associação com piores desfechos<sup>(15-24)</sup>. O ensaio clínico *Fluid and Catheter Treatment Trial* conduzido pela *ARDS Network* em adultos, que comparou estratégia liberal vs conservadora na administração de líquidos, evidenciou que o grupo do manejo conservador apresentou menor tempo de VM e menor tempo de internação na unidade de cuidados intensivos (UTI)<sup>(25)</sup>. Na população pediátrica, dois estudos recentes avaliaram o BH em crianças com lesão pulmonar aguda. Flori et al demonstraram maior mortalidade e maior tempo de VM (expresso em dias livres de VM) quanto maior o BH cumulativo nas primeiras 72 horas do início do diagnóstico<sup>(26)</sup>. Valentine et al também encontraram associação independente entre o BH cumulativo positivo nos primeiros três dias e menos dias livres de VM<sup>(27)</sup>.

Apesar da BVA ser uma patologia com tendência à retenção hídrica, além de frequente motivo de internação na UTI Pediátrica (UTIP) e de indicação de VM, existe uma escassez de estudos até o momento avaliando os efeitos do BH positivo nesta população. O presente estudo tem como objetivo verificar a associação entre BH cumulativo e dias livres de VM em lactentes menores de um ano com BVA submetidos à VM.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo de coorte retrospectivo realizado através de revisão de prontuários. Foram selecionados os lactentes com idade entre 1 e 12 meses internados na UTIP do Hospital São Lucas da PUCRS com diagnóstico de BVA e necessidade de VM no período de abril de 2008 à setembro de 2011. Foram excluídos os lactentes portadores doença pulmonar crônica, com traqueostomia e com uso prévio de VM por insuficiência ventilatória secundária à doença pulmonar aguda, o que poderia estar associado à seqüela pulmonar, necessidade de maiores parâmetros ventilatórios, dificuldade de desmame e de retirada da VM. A referida UTIP é composta por 12 leitos com média de 450 admissões ao ano, cerca de 50% dos pacientes com uso de VM e mortalidade geral de 4 a 6%. Das admissões anuais, uma média de 20 são por BVA com necessidade de VM.

Os pacientes admitidos neste hospital com suspeita de BVA rotineiramente são submetidos à pesquisa de vírus respiratórios, sendo coletada amostra de secreção nasofaríngea para o teste de imunofluorescência direta. Este exame possibilita detectar a presença dos vírus *sincicial respiratório*, *influenza A e B*, *parainfluenza* e *adenovírus*.

Os dados coletados incluem: idade, sexo, peso, escore de mortalidade segundo o *Pediatric Index of Mortality 2* (PIM 2), tempo de VM, desfecho pós-extubação (sucesso ou falha), tempo de internação na UTIP e no hospital, resultado da pesquisa de vírus. Os dados diários coletados de cada paciente foram: BH, parâmetros de VM, uso de diuréticos.

O BH foi calculado a partir do volume hídrico administrado por via enteral e parenteral menos o volume hídrico eliminado, incluindo urina, fezes, resíduo gástrico, perda sanguínea e fluídos provenientes de drenagens cirúrgicas. Para a análise estatística, foi utilizado o BH cumulativo dos primeiros 3 dias do início da VM.

Os parâmetros diários da VM considerados para o estudo foram aqueles utilizados pelo paciente às 10 horas da manhã, após a visita médica diária, sendo registrados a pressão de pico inspiratório (PIP), a pressão positiva no final da expiração (PEEP), a frequência respiratória e a fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>).

O desfecho principal foi dias livres de VM, definido como o número de dias em que o paciente estava vivo e não ventilado mecanicamente nos primeiros 28 dias após a admissão na UTIP. Os pacientes que evoluíram para óbito estando em VM

receberam o valor de zero; nenhum paciente recebeu o valor de 28 uma vez que uso de VM é critério de inclusão para o estudo. Os desfechos secundários foram tempo de internação na UTIP e os parâmetros de VM (PIP, PEEP, FiO<sub>2</sub>) utilizados no terceiro dia.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS através da Plataforma Brasil, parecer número 203.504.

### **Análise estatística e cálculo amostral**

Os dados foram coletados por pesquisador único e transcritos para planilha Excel para Windows (Microsoft Office). As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas através de médias e desvio-padrão e as variáveis contínuas com distribuição assimétrica foram expressas através de mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e relativas. Para analisar a relação entre as variáveis de desfecho (dias livres de VM, tempo de internação na UTIP e parâmetros ventilatórios) e as preditoras (sexo, idade, peso, PIM2 e BH cumulativo no terceiro dia) foi utilizado o modelo linear generalizado. Foi considerado estatisticamente significativo um valor de  $p < 0,15$  na análise univariada para inclusão na multivariável e um valor de  $p < 0,05$  na análise multivariável. Todas as análises foram realizadas utilizando o SPSS versão 17 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Um tamanho amostral de 46 pacientes é suficiente para detectar uma associação  $\geq 0,30$  entre BH cumulativo e um menor número de dias livre de VM, assumindo-se um poder de 95% e um nível de significância de 5%. Esse número foi aumentado para 86 pacientes para permitir os ajustes das demais variáveis estudadas (sexo, peso, idade, PIM2).

## **RESULTADOS**

Oitenta e seis pacientes foram elegíveis no período do estudo, dos quais dois apresentavam doença pulmonar crônica e três tiveram uso prévio de VM por doença pulmonar aguda, totalizando 81 incluídos. As características demográficas e clínicas estão descritas na tabela 1. O tempo médio de internação hospitalar foi de  $18,7 \pm 7,7$  dias.

O vírus *sincicial respiratório* foi o mais prevalente, sendo encontrado em 54 pacientes (66,6%), isoladamente ou em associação com outros vírus. Três pacientes não tiveram amostra para pesquisa de vírus analisada.

Quatro pacientes (4,9%) evoluíram para óbito, sendo que três tiveram diagnóstico de síndrome da angústia respiratória aguda e um tinha cardiopatia congênita (defeito do septo atrioventricular) como comorbidade. Nove pacientes tiveram uso de VM prévia a esta internação, sendo quatro por sepse neonatal, um por asfixia neonatal, um por prematuridade (menos de 24 horas de VM, sem necessidade de oxigênio suplementar e sem critério para displasia broncopulmonar), um pós-operatório de onfalocele, um pós-operatório de coartação de aorta e um estado de mal epiléptico. Apenas três pacientes apresentaram falha de extubação, dois por obstrução alta e um por disfunção respiratória.

O BH cumulativo no terceiro dia do início da VM foi em média  $139 \pm 68$  ml/kg positivo. Nenhum paciente apresentou BH cumulativo negativo no terceiro dia de VM e 15 pacientes (18,5%) estavam em uso de diurético neste mesmo dia, sendo a dose média de 1,3 mg/kg/dia (1,0 - 4,8 mg/kg/dia). Considerando apenas os 4 pacientes que evoluíram para óbito, a média do BH cumulativo nos primeiros 3 dias de VM foi de  $281 \pm 98$  ml/kg, representando mais do que o dobro da média de toda a amostra estudada. O BH cumulativo dos três pacientes que apresentaram falha de extubação foi  $126 \pm 40$  ml/kg, semelhante à média geral.

A análise univariada mostrou associação significativa de sexo e BH cumulativo nos primeiros 3 dias com dias livres de VM: sexo masculino determina um maior número de dias livres de VM e um maior BH cumulativo determina um menor número de dias livres de VM, sendo os valores de  $p = 0,030$  e  $p < 0,001$  respectivamente (tabela 2). No entanto, as variáveis preditoras idade, peso e PIM2 não apresentaram associação significativa com dias livres de VM.

Na análise multivariável utilizando o modelo linear generalizado, sexo masculino segue apresentando associação significativa para um maior número de dias livres de VM ( $p = 0,020$ ). Da mesma forma, um maior BH cumulativo no terceiro dia de VM mostrou-se fator de risco independente para um menor número de dias livres de VM ( $p < 0,001$ ) (tabela 2).

Não houve relação entre BH cumulativo no terceiro dia e tempo de internação na UTIP ( $\beta$  0,00; IC 95% -0,02 a 0,02;  $p = 0,95$ ). O BH cumulativo no terceiro dia

também não apresentou relação com a PIP utilizada no mesmo dia do estudo ( $p = 0,09$ ). Entretanto, houve associação estatisticamente significativa em relação à PEEP e  $FiO_2$ : quanto maior o BH cumulativo no terceiro dia, maior a PEEP e a  $FiO_2$  utilizadas no mesmo dia de VM ( $p = <0,001$  para ambas) (tabela 3).

## **DISCUSSÃO**

Este é o primeiro estudo que avalia os efeitos do BH cumulativo em lactentes menores de um ano com BVA submetidos à VM. O BH cumulativo no terceiro dia do início da VM é inversamente relacionado com os dias livres de VM: quanto maior o BH, menos dias livres de VM. O BH cumulativo também está associado com a utilização de maior PEEP e maior  $FiO_2$  no terceiro dia de VM.

Até onde sabemos, não existem dados na literatura quanto aos efeitos do BH positivo em lactentes com BVA submetidos à VM. Os estudos que avaliam a sobrecarga hídrica em crianças criticamente doentes com necessidade de VM dizem respeito especialmente à lesão pulmonar aguda. Considerando os dados de Flori et al e Valentine et al, nossos resultados corroboram a teoria de que a sobrecarga hídrica poderia determinar pior performance do sistema respiratório<sup>(26, 27)</sup>. Esses achados evidenciam que, tanto em doenças pulmonares restritivas quanto em obstrutivas, a sobrecarga hídrica leva a um menor número de dias livres de VM.

Traduzindo os resultados encontrados para o efeito esperado na prática clínica, para cada 33ml/kg de BH positivo cumulativo no terceiro dia, houve um dia livre de VM a menos. Isto significa que existe uma diferença de 4 dias livres de VM no intervalo entre os sujeitos que apresentaram BH cumulativo um desvio padrão abaixo e um desvio padrão acima da média, ou seja, BH cumulativo entre 71ml/kg e 207ml/kg.

Em relação à BVA, é preciso destacar que cerca de 20 a 30% das crianças que necessitam de cuidados intensivos desenvolvem hiponatremia e que estudos têm demonstrado piores desfechos nestas crianças, como maior necessidade de ventilação não-invasiva, maior tempo de VM e de internação na UTIP e maior mortalidade<sup>(28, 29)</sup>. Contudo, os estudos que evidenciaram tais associações não avaliaram o BH dos pacientes incluídos. A hiponatremia pode ser devida ao aumento do volume de água livre corporal, que neste caso pode ser secundária ao excesso de ADH ou mesmo ao excesso de líquidos administrados. Portanto, a sobrecarga

hídrica pode constituir um importante fator de confusão quando associa-se a hiponatremia à piores desfechos<sup>(28, 29)</sup>.

O resultado da análise univariada, e confirmada pela multivariável, mostrando gênero como variável associada a dias livres de VM possivelmente está no fato de que os quatro pacientes que evoluíram a óbito foram do sexo feminino, o que significa atribuir o número “zero” a dias livres de VM. Isto torna a média de dias livres de VM do sexo feminino menor que a do sexo masculino ( $17,5 \pm 8,4$  vs  $21,3 \pm 2,0$  dias). Excluindo estes pacientes, a média de dias livres de VM torna-se semelhante em ambos os sexos ( $20,7 \pm 3,8$  vs  $21,3 \pm 2,0$  dias). O motivo pelo qual os óbitos ocorreram no sexo feminino não está claro. Nenhum paciente do sexo masculino teve atribuído “zero” a dias livres de VM.

Quando avaliamos os parâmetros utilizados na VM no terceiro dia, o fato de não haver relação entre a PIP e o BH cumulativo neste dia sugere que a sobrecarga hídrica não afeta diretamente as vias aéreas de pequeno calibre, portanto não determinando piora do fator obstrutivo. Entretanto, a associação do BH cumulativo no terceiro dia com a utilização de maior PEEP e maior FiO<sub>2</sub> neste mesmo dia fala a favor da existência de edema intersticial pulmonar secundariamente à sobrecarga hídrica. Isto poderia ser explicado pelo aumento do volume de água extravascular pulmonar, ou seja, o volume de água pulmonar contida no interstício, alvéolos, espaço intracelular e linfático. Tal medida já foi associada à necessidade de parâmetros ventilatórios mais elevados, maior tempo de VM e maior mortalidade em pacientes com sobrecarga hídrica e diagnóstico síndrome da angústia respiratória aguda e insuficiência ventilatória de outras causas<sup>(30, 31)</sup>.

Embora os pacientes que evoluíram à óbito em nosso estudo tenham apresentado mais que o dobro da média de BH cumulativo no terceiro dia que a média geral da amostra, não podemos associar mortalidade com BH cumulativo. O estudo não foi desenvolvido para avaliar esta associação, não tendo poder suficiente para tal. Entretanto, a sobrecarga hídrica apresentou forte associação com a mortalidade nos estudos de Flori et al e Sutherland et al em crianças com lesão pulmonar aguda e uso de terapia de substituição renal contínua, respectivamente<sup>(22, 26)</sup>.

Algumas limitações do estudo incluem o número de pacientes, o desenho do estudo e o método diagnóstico utilizado para a pesquisa de vírus respiratórios.

Talvez a inclusão de um maior número de pacientes pudesse desfazer a associação entre gênero e dias livres de VM encontrada, bem como avaliar a relação do BH positivo com a mortalidade. No entanto, o presente estudo não foi desenhado para avaliar gênero nem tampouco mortalidade associados a dias livres de VM. Sabe-se que estudos retrospectivos estão sujeitos à acurácia do registro de informações, especialmente em relação à documentação de fluídos e BH. Entretanto, os dados foram coletados em uma única UTIP que utiliza protocolos padronizados. A utilização de imunofluorescência direta para o diagnóstico etiológico da BVA apresenta alta sensibilidade e especificidade para VSR, mas não para os demais vírus, além de identificar um número limitado de agentes virais comparadamente com a técnica de PCR<sup>(32)</sup>. Portanto, a etiologia viral observada neste estudo pode não corresponder à realidade da população estudada, o que pode ter importância na evolução clínica e mesmo no tempo de VM.

Um estudo prospectivo poderá ser desenvolvido para tentar estabelecer um ponto de corte a partir do qual o BH cumulativo seja determinante de piores desfechos, permitindo intervenção precoce nos pacientes com BVA submetidos à VM.

## **CONCLUSÕES**

O presente estudo mostrou que o BH cumulativo positivo no terceiro dia de VM é um fator de risco independente para um menor número de dias livres de VM em lactentes menores de um ano com BVA. O BH cumulativo positivo no terceiro dia de VM também apresenta associação com maior PEEP e maior FiO<sub>2</sub> utilizados neste mesmo dia. Não houve relação entre BH cumulativo e tempo de internação na UTIP.

Com base nos achados do nosso estudo, sugerimos que o controle do BH seja levado em consideração nos pacientes com BVA submetidos à VM. A determinação do BH alvo para estes pacientes ainda deve ser estudado.

**REFERÊNCIAS**

1. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA*. 1999; 282:1440-6.
2. Yorita KL, Holman RC, Sejvar JJ, Steiner CA, Schonberger LB. Infectious disease hospitalizations among infants in the United States. *Pediatrics*. 2008;121(2):244-52.
3. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr*. 1995;126(2):212-9.
4. Wang EE, Law BJ, Boucher FD, Stephens D, Robinson JL, Dobson S et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of admission and management variation in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr*. 1996;129(3):390-5.
5. Garcia CG, Bhore R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics*. 2010; 126:e1453-e1460. doi:10.1542/peds.2010-0507.
6. Rivers RPA, Forsling ML, Olver RP. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in infants with respiratory infections. *Arch Dis Child*. 1981;56:358-63.
7. van Steensel-Moll HA, Hazelzet JA, van der Voort E, Neijens HJ, Hackeng WHL. Excessive secretion of antidiuretic hormone in infections with respiratory syncytial virus. *Arch Dis Child*. 1990;65:1237-9.
8. Gozal E, Colin AA, Jaffe M, Hochberg Z. Water, electrolyte and endocrine homeostasis in infants with bronchiolitis. *Pediatr Res*. 1990;27:204-9.
9. Hanna S, Tibby SM, Durward A, Murdoch IA. Incidence of hyponatremia and hyponatremic seizures in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Acta Paediatrica*. 2003;92:430-4.
10. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection - a systematic review. *Critical Care*. 2006;10:R107. doi:10.1186/cc4989.
11. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 1999; 282:54-61.
12. Pannu N, Mehta RL. Effect of mechanical ventilation on the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2004; 18:189-203.



13. Kuiper, JW, Groeneveld, AB, Slutsky, AS, Plotz, FB. Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med* 2005;33:1408-15
14. Costa KN, Carvalho WB, Kopel BI, Didio R. Dosagem do fator natriurético atrial em pacientes pediátricos submetidos à ventilação mecânica. *Rev Ass Med Brasil*. 2000;46:320-4.
15. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL et al. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest*. 2005; 128:3098–108.
16. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, Lemos IP, Auler JO Jr, Michard E. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2007;11(5):R100.
17. Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, Bartlett RH. NIH NHLBI ARDS Network. Review of a large clinical series: Association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: A retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. *J Intensive Care Med*. 2009; 24:35–46.
18. Yerram P, Karuparthi PR, Misra M. Fluid overload and acute kidney injury. *Hemodialysis International*. 2010; 14:348–54.
19. Sadaka F, Juarez M, Naydenov S, O'Brien J. Fluid resuscitation in septic shock: the effect of increasing fluid balance on mortality. *J Intensive Care Med*. 2013, february 27. doi: 10.1177/0885066613478899.
20. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, Pettignano R, Merritt RK, Heard ML et al. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: A retrospective analysis. *Crit Care Med*. 2004; 32:1771–6
21. Hayes LW, Oster RA, Tofil NM, Tolwani AJ. Outcomes of critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *J Crit Care*. 2009; 24:394–400
22. Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, Chua AN, Brophy PD, Bunchman TE et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: The prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis*. 2010; 55:316–25
23. Selewski DT, Cornell TT, Blatt NB, Han YY, Mottes T, Kommareddi M et al. Fluid overload and fluid removal in pediatric patients on extracorporeal membrane oxygenation requiring continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med*. 2012; 40:2694–9.
24. Arikan AA, Zappitelli M, Goldstein SL, Naipaul A, Jefferson LS, Loftis LL. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2012; 13:253–8.

25. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006; 354:2564–75.
26. Flori HR, Church G, Liu KD, Gildengorin G, Matthay MA. Positive fluid balance is associated with higher mortality and prolonged mechanical ventilation in pediatric patients with acute lung injury. *Crit Care Res Pract*. 2011; 2011:854142. doi: 10.1155/2011/854142.
27. Valentine SL, Sapru A, Higginson RA, Spinella PC, Flori HR, Graham DA et al. PALISI Network and ARDSNet. Fluid balance in critically ill children with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2012;40:2883-9.
28. Seifert ME, Welak SR, Carroll CL. Hyponatremia is associated with increased severity of disease in critically ill children with bronchiolitis. *Int J Clinical Medicine*. 2010;1:37-40.
29. Luu R, DeWitt PE, Reiter PD, Dobyns EL, Kaufman J. Hyponatremia in children with bronchiolitis admitted to the pediatric intensive care unit is associated with worse outcomes. *J Pediatr*. 2013. In press. doi:10.1016/j.jpeds.2013.06.041.
30. Jozwiak M, Silva S, Persichini R, Anguel N, Osman D, Richard C et al. Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2013;41:472–80.
31. Lubrano R, Cecchetti C, Elli M, Tomasello C, Guido G, Di Nardo M et al. Prognostic value of extravascular lung water index in critically ill children with acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2011;37(1):124-31.
32. Lassaunière R, Kresfelder T, Venter M. A novel multiplex real-time RT-PCR assay with FRET hybridization probes for the detection and quantitation of 13 respiratory viruses. *J Virol Methods*. 2010;165(2):254-60.

**Tabela 1:** características clínicas e variáveis de desfecho

	<b>n = 81</b>
Sexo masculino, n (%)	49 (60,5)
Idade (meses), média ± DP	4,3 ± 2,6
Peso (kg), média ± DP	5,9 ± 2,2
PIM2, mediana (IIQ)	1,8 (1,1-6,3)
Vírus, n (%)	
VSR	43 (53,0)
VSR + outros	11 (13,6)
Outros	7 (8,7)
Negativo	17 (21,0)
Ignorado	3 (3,7)
Parâmetros de VM no D3, média ± DP	
PIP (cmH <sub>2</sub> O)	30 ± 5
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	6 ± 2
FiO <sub>2</sub> (%)	37 ± 14
BH cumulativo no D3 (ml/kg), média ± DP	139 ± 68
Dias livres de VM, média ± DP	19,7 ± 5,7
Tempo de internação na UTIP (dias), média ± DP	10,4 ± 5,6
Mortalidade, n (%)	4 (4,9)

DP: desvio padrão; PIM2: *Pediatric Index of Mortality 2*; IIQ: intervalo interquartil; VSR: vírus *sincicial respiratório*; VM: ventilação mecânica; D3: terceiro dia do início da VM; PIP: pressão inspiratória de pico; PEEP: pressão positiva no final da expiração; FiO<sub>2</sub>: fração inspirada de oxigênio; BH: balanço hídrico; UTIP: unidade de terapia intensiva pediátrica.

**Tabela 2:** análises univariada e multivariável para fatores associados à dias livres de ventilação mecânica

Variáveis	Univariada		Multivariável	
	$\beta$ (IC 95%)	<i>p</i>	$\beta$ (IC 95%)	<i>p</i>
Idade	-0,01 (-0,03 a 0,01)	0,33	-	-
Peso	0,21 (-0,59 a 1,01)	0,61	-	-
Sexo masculino	2,56 (0,20 a 4,93)	0,03	2,80 (0,50 a 5,12)	0,02
PIM2	< 0,01 (-0,17 a 0,17)	0,99	-	-
BH cumulativo D3	-0,03 (-0,04 a -0,01)	0,001	-0,03 (-0,05 a -0,01)	< 0,001

VM: ventilação mecânica; IC: intervalo de confiança; PIM2: *Pediatric Index of Mortality 2*; BH: balanço hídrico; D3: terceiro dia desde o início da VM.

**Tabela 3:** análise univariada entre parâmetros da ventilação mecânica e balanço hídrico cumulativo no terceiro dia

<b>Variáveis</b>	<b><math>\beta</math> (IC 95%)</b>	<b><i>p</i></b>
PIP	0,01 (-0,002 a 0,031)	0,090
PEEP	0,01 (0,006 a 0,019)	<0,001
FiO <sub>2</sub>	0,09 (0,053 a 0,136)	<0,001

IC: intervalo de confiança; PIP: pressão inspiratória de pico; PEEP: pressão positiva no final da expiração; FiO<sub>2</sub>: fração inspirada de oxigênio.

## **CAPÍTULO IV**

### **CONCLUSÃO**

## 1. CONCLUSÃO

O presente estudo permite concluir que o balanço hídrico positivo em lactentes menores de um ano com bronquiolite viral aguda submetidos à ventilação mecânica influencia de forma negativa alguns desfechos destas crianças:

- o BH cumulativo positivo no terceiro dia de VM constitui fator de risco independente para dias livres de VM, apresentando associação inversa.

- o BH cumulativo positivo no terceiro dia de VM não apresenta associação com o tempo de internação na UTIP.

- o BH cumulativo positivo no terceiro dia de VM apresenta associação direta com os valores de PEEP e  $FiO_2$  utilizados na VM neste mesmo dia.