

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

**TIAGO CHAGAS DALCIN**

**VASOPRESSINA COMO TERAPIA DE RESGATE EM CHOQUE  
SÉPTICO REFRACTÁRIO À CATECOLAMINAS EM PEDIATRIA**

**Porto Alegre  
2014**

**TIAGO CHAGAS DALCIN**

**VASOPRESSINA COMO TERAPIA DE RESGATE EM CHOQUE  
SÉPTICO REFRACTÁRIO À CATECOLAMINAS EM PEDIATRIA**

Dissertação de mestrado apresentada ao curso de Pós-Graduação em 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 Pediatria.

Orientador:  
Prof. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia

**Porto Alegre  
2014**

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

D138v Dalcin, Tiago Chagas

Vasopressina como terapia de resgate em choque séptico refratário à catecolaminas em pediatria. / Tiago Chagas Dalcin. – Porto Alegre, 2014.

84f.

Dissertação (Mestrado Pediatria e Saúde da Criança) – Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia

1. Pediatria. 2. Vasopressinas. 3. Terapia de Resgate. 4. Choque Séptico Refratário. 5. Catecolaminas. 6. Vasopressores. I. Garcia, Pedro Celiny Ramos. II. Título.

CDD 618.92

**Bibliotecária Responsável: Elisete Sales de Souza - CRB 10/1441**

**TIAGO CHAGAS DALCIN**

**VASOPRESSINA COMO TERAPIA DE RESGATE EM CHOQUE  
SÉPTICO REFRACTÁRIO À CATECOLAMINAS EM PEDIATRIA**

Dissertação de mestrado apresentada ao curso de Pós-Graduação em 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 Pediatria.

Aprovada em: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Dr. Jefferson Pedro Piva

---

Dr. Paulo Einloft

---

Dr. Ricardo Garcia Branco

**Porto Alegre**

**2014**

## **DEDICATÓRIA**

**À Camila, minha amada.**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos professores do PPG em Pediatria e Saúde da Criança da PUCRS por ampliarem os meus horizontes e contribuírem com o meu amadurecimento científico.

À CAPES, pela bolsa de incentivo à pesquisa.

Ao meu orientador Prof. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia, pela oportunidade de realizar este projeto e por toda paciência, sabedoria e ensinamentos.

Às secretárias Carla Carmo de Melo Rothmann e Adriani Madruga, pela ajuda sempre eficiente e pela paciência constante.

À farmacêutica Tatiane Castro Machado, às enfermeiras Kelly Dayane Stochero Velozo e Alessandra Corrêa Rossato, ao técnico em informática Jonathas Rodrigues Martini e ao técnico em eletrônica Luís Carlos Steffen, pela ajuda na obtenção de dados fundamentais para a realização da pesquisa.

A todos os professores e professoras que tive na minha formação, desde a pré-escola até a pós-graduação, por toda a dedicação e por despertar e renovar minha curiosidade.

A todos os pacientes que tive a oportunidade de conhecer desde o primeiro ano de faculdade, por possibilitarem o meu aprendizado de medicina, de pediatria e de compaixão.

A todos os professores, médicos contratados e demais profissionais da equipe multidisciplinar da residência em Pediatria do HCPA, por contribuírem e muito para o meu aprendizado dos passos fundamentais dessa profissão tão única.

Aos professores da UTIP/HSL, Dr. Jefferson Pedro Piva, Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia, Dr. Paulo Einloft e Dr. Francisco Bruno, por ensinaram-me lições preciosas em pediatria e terapia intensiva pediátrica.

Aos médicos contratados e demais profissionais da equipe multidisciplinar da UTIP/HSL, por ajudarem-me a colocar em prática toda a teoria aprendida e também pela parceria nos inúmeros plantões.

A todos os meus colegas de residência, tanto na pediatria, quanto na terapia intensiva pediátrica, pela parceria durante esses quatro anos de muito trabalho.

À minha mulher Camila, por todo o seu amor e cumplicidade em todos os momentos e também por ser um exemplo de pesquisadora jovem e competente.

Aos meus pais, Jocelen e Ilmar, e ao meu irmão Diogo, por todo o incentivo e apoio, sobretudo aos meus pais por ensinarem-me, desde cedo, o valor e importância da educação.

Aos meus avós, vô Fermiano (*in memoriam*) e vó Lúdia (*in memoriam*) e vô Izidoro e vó Ermelinda, e meus avós de coração, vô Irineu (*in memoriam*) e vó Ester, por todo o carinho de sempre e todo apoio.

Aos meus sogros, Norberto e Rosangela, por todo o apoio e por serem modelos de dedicação e competência na carreira docente.

Aos meus amigos, pelo companheirismo, pela convivência e por ajudarem-me a lembrar que “o médico que só sabe Medicina, nem Medicina sabe”.

A Deus, pela presença constante em todos os dias da minha vida.

## RESUMO

**Importância:** Em 2012, mundialmente, ocorreram mais de 3,8 milhões de óbitos em menores de 5 anos devido à causas infecciosas. A preocupação maior é que infecções em crianças frequentemente podem evoluir para choque séptico, definido como infecção associada com disfunção cardiovascular. Além da terapia antibiótica e ressuscitação volumétrica, o tratamento principal do choque séptico é baseado no suporte cardiocirculatório das catecolaminas. Entretanto, uma parcela dos pacientes desenvolve refratariedade às catecolaminas, apresentando maior gravidade e mortalidade. Recentemente, a vasopressina tem sido utilizada como vasopressor no choque séptico refratário à catecolaminas pediátrico. É importante a avaliação do estado atual de evidências sobre o uso da vasopressina em choque séptico pediátrico, bem como o acréscimo de novas experiências com o uso da vasopressina como terapia de resgate em choque séptico refratário à catecolaminas.

**Objetivos:** A presente dissertação teve como objetivos i) sumarizar as evidências existentes relacionando o uso de vasopressina no choque séptico pediátrico e ii) relatar a experiência de uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) com o uso de vasopressina como terapia de resgate em choque séptico refratário à catecolaminas.

**Métodos:** Utilizando a ferramenta de pesquisa MEDLINE, realizou-se uma revisão dos artigos científicos publicados em língua inglesa (1966 - Agosto de 2013), que utilizaram a vasopressina como vasopressor e que incluíram pacientes com choque séptico na amostra. Em um segundo momento, avaliou-se a experiência de cinco anos de uma UTIP com o uso de vasopressina como terapia de resgate em crianças com choque séptico refratário à catecolaminas (noradrenalina  $\geq 1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  associada com doses variáveis de outros inotrópicos/vasopressores). Através do teste t de Student pareado, comparou-se as médias das pressões arteriais e escores vasoativos modificados no período de duas horas antes (T-2) do uso da vasopressina com as médias do período de 10 horas com o uso (T10) da vasopressina.

**Resultados:** Na revisão de literatura, encontrou-se 16 relatos/séries de casos e um ensaio clínico randomizado, somando um total de 259 pacientes. Destes, 35,5% tinham choque séptico. Em todos os estudos a vasopressina associou-se com o aumento dos níveis de pressão arterial. Além disso, na maioria, associou-se com redução da dose de outros vasopressores. O único benefício encontrado no ensaio clínico foi aumento da pressão arterial média na primeira hora de uso da vasopressina. A avaliação da experiência do uso de vasopressina como terapia de resgate em choque séptico refratário resultou em 16 pacientes, com uma dose

inicial de vasopressina de 0,00055 U/kg/min ([AIQ] 0,00024-0,00168). As pressões arteriais médias e as pressões arteriais diastólicas aumentaram com o uso da vasopressina ( $p=0,0267$ ;  $p=0,0194$ , respectivamente). Observou-se ainda aumento dos escores vasoativos modificados, não relacionado com as alterações na pressão arterial dos pacientes.

**Conclusões:** Até o momento, as evidências do uso de vasopressina em choque séptico pediátrico são escassas e sugerem seu uso cauteloso como terapia de resgate em choque resistente à catecolaminas com baixa resistência vascular sistêmica e alto índice cardíaco. Especificamente na UTIP estudada, a vasopressina aumentou as pressões arteriais, porém sem um efeito poupador de catecolaminas.

**Palavras-chave:** Vasopressina. Terapia de resgate. Choque Séptico Refratário. Pediatria. Catecolaminas. Vasopressores.

## ABSTRACT

**Importance:** In 2012, worldwide, there were more than 3.8 million deaths related to infectious diseases in children younger than five years old. The major concern is that pediatric infections often can evolve into septic shock, defined as infection in the presence of cardiovascular dysfunction. The treatment of septic shock has been based on antibiotic therapy, volume resuscitation and cardiocirculatory support by catecholamines. However, a proportion of patients develop refractoriness to catecholamines, with higher morbidity and mortality. Recently, vasopressin has been used as vasopressor in pediatric catecholamine-refractory septic shock. It is important the evaluation of the current state of evidence for the use of vasopressin in the pediatric septic shock, as well as the addition of new experiences with the use of vasopressin as a rescue-therapy in pediatric catecholamine-refractory septic shock.

**Objectives:** The current dissertation has as objective i) summarize the evidences relating the use of vasopressin in the pediatric septic shock and ii) describe the experience of a Pediatric Intensive Care Unit (PICU) with the use of vasopressin as a rescue-therapy in catecholamine-refractory septic shock.

**Methods:** Using MEDLINE, a review of the medical literature was made to find the scientific articles published in English (1966-August 2013), using vasopressin as vasopressor with septic shock patients included in the sample. Secondly, the five years of experience of a PICU with the use of vasopressin as rescue-therapy in children with catecholamine-refractory septic shock (norepinephrine  $\geq 1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  with variable doses of other inotropic/vasopressors) were evaluated. Using paired Student's t test, the blood pressure means and the modified vasoactive score means of the two hours prior (T-2) the use of vasopressin were compared with the means of the first 10 hours with (T10) vasopressin.

**Results:** In the literature review, 16 case reports/series and one randomized controlled trial were found, with a total of 259 patients, from which 35,5% had septic shock. In all studies, vasopressin was related with the increase in blood pressure levels. Additionally, in the majority, it was related with the reduction of other vasopressors. The only benefit reported in the randomized controlled trial was the increase of mean blood pressure in the first hour of vasopressin use. The evaluation of the experience with vasopressin as rescue-therapy in refractory septic shock resulted in 16 patients, with a median initial dose of vasopressin of 0.0005 U/kg/min ([IQR] 0.00024-0.00168). The mean blood pressure and diastolic blood pressure increased with the use of vasopressin ( $p=0,0267$ ;  $p=0,0194$ , respectively). An

increase in the modified vasoactive scores was observed, which was unrelated to the blood pressure alterations.

**Conclusions:** Currently, the evidences of the use of vasopressin in pediatric septic shock are scarce, suggesting its prudent use as rescue therapy in catecholamine-resistant shock with low systemic vascular resistance and high cardiac index. Specifically in the studied PICU, vasopressin increased the blood pressures, however without a spare effect on catecholamines.

**Keywords:** Vasopressin. Rescue Therapy. Refractory Septic Shock. Pediatrics. Catecholamines. Vasopressors.

## SUMÁRIO

### CAPÍTULO I

1.1 APRESENTAÇÃO.....	14
1.2 JUSTIFICATIVA.....	17
1.3 OBJETIVOS.....	18
1.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20

### CAPÍTULO II

2.1 ARTIGO DE REVISÃO.....	23
----------------------------	----

### CAPÍTULO III

3.1 ARTIGO ORIGINAL.....	54
--------------------------	----

### CAPÍTULO IV

4.1 CONCLUSÕES.....	86
---------------------	----

## **CAPÍTULO I**

**APRESENTAÇÃO  
JUSTIFICATIVA  
OBJETIVOS  
REFERÊNCIAS**

## 1.1 APRESENTAÇÃO

Estabelecidos em 2000, os oito Objetivos de Desenvolvimento do Milênio propostos pela Organização das Nações Unidas (ONU) têm como foco combater os principais problemas mundiais da atualidade. Nessa lista, especificamente o quarto objetivo é a redução da mortalidade infantil. O alvo idealizado pela ONU é a redução da mortalidade infantil abaixo de 5 anos em dois terços entre 1990 e 2015 (1). Apesar de muito progresso já ter sido alcançado, as estatísticas de mortalidade infantil divulgadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) ainda são espantosas. Somente em 2012, 6,6 milhões de crianças menores que 5 anos morreram, sendo que 58% destes óbitos foram causados por doenças infecciosas. Em pleno século 21, a realidade mundial ainda é que a infecção é a causa mais comum de mortalidade infantil (2).

Mesmo com os recentes progressos socioeconômicos ocorridos no Brasil, os números nacionais de mortalidade infantil ainda são preocupantes. De acordo com dados da OMS, somente em 2010, mais de 54 mil brasileiros menores de 5 anos foram a óbito, sendo que destes, 10% foram causados por sepse/doenças infecciosas no período neonatal, 7% causados por doenças infecciosas do trato respiratório inferior e 3% causados por doenças diarreicas (3).

Um dos principais motivos de preocupação com quadros infecciosos em crianças é que, frequentemente, eles evoluem para casos de sepse grave e choque séptico, sendo que essas duas últimas apresentações clínicas estão associadas com mortalidade elevada (4). A situação torna-se ainda mais alarmante quando consideramos que casos de choque séptico, frequentemente, podem provocar sequelas nos pacientes, ocasionando também morbidade nos mesmos (5,6). Sepse é, portanto, uma causa maior de mortalidade e morbidade pediátrica (7).

De acordo com o Consenso Internacional de Sepse Pediátrica realizado em 2005, sepse é definida pela presença de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica na presença de ou como resultado de infecção provada ou suspeitada. No *continuum* do processo infeccioso, no extremo de maior gravidade temos o choque séptico, definido como sepse na presença de disfunção orgânica cardiovascular. A disfunção cardiovascular ocorre quando, apesar de receber bolus intravenosos de fluídos isotônicos  $\geq 40\text{ml/kg}$  durante 1 hora, o paciente apresenta: 1. Diminuição da pressão sanguínea (hipotensão)  $< 5^{\circ}$  percentil para a idade ou pressão sistólica  $< 2$  desvios-padrão abaixo do normal para a idade ou 2. Necessita de drogas vasoativas para manter a pressão arterial dentro da faixa de normalidade (dopamina  $> 5\mu\text{g/kg/min}$  ou dobutamina, adrenalina ou noradrenalina em qualquer dose) ou 3. Apresenta

dois dos seguintes: acidose metabólica não explicada com déficit de base  $> 5$  mEq/L; aumento no lactato arterial maior que 2 vezes o limite superior da normalidade; débito urinário  $< 0,5$ ml/kg/h; tempo de enchimento capilar  $> 5$  segundos; diferença da temperatura corporal central-periférica  $> 3^{\circ}$  C(8).

O tratamento do choque séptico pediátrico recomendado pelas últimas diretrizes clínicas do Colégio Americano de Terapia Intensiva é baseado em ressuscitação volumétrica precoce e agressiva, na terapia antibiótica precoce e no efeito inotrópico e vasopressor das catecolaminas (7). Há evidências de melhores desfechos clínicos quando a terapêutica é direcionada pelos objetivos sugeridos pelas diretrizes (9). Entretanto, uma parcela dos pacientes com choque séptico pediátrico desenvolve um quadro de refratariedade a fluídos, e é sujeita a um maior risco de morbidade e mortalidade.

Conforme trabalho realizado por Ceneviva et al., os pacientes pediátricos apresentam 3 perfis hemodinâmicos distintos no choque séptico refratário à volumes: a maioria dos pacientes (58%) possui baixo índice cardíaco e é responsiva a inotrópicos  $\pm$  vasodilatadores; 22% apresentam disfunção cardíaca e disfunção vascular, necessitando de suporte inotrópico e vasopressor e finalmente 20% apresentam alto índice cardíaco com baixa resistência vascular periférica e são responsivos à terapia vasopressora (10). Os pacientes do ultimo grupo são também classificados como tendo choque quente e vasodilatado (11).

Há diversos mecanismos propostos para explicar a vasodilatação no choque séptico, sendo que destes, destacam-se: ativação de canais de potássio sensíveis a ATP na membrana plasmática da musculatura vascular lisa, ativação da enzima óxido nítrico sintase induzível e deficiência do hormônio vasopressina (12,13). Infelizmente, pacientes com choque séptico vasodilatado, frequentemente, apresentam hiporresponsividade às catecolaminas, necessitando de doses maiores de catecolaminas, evoluindo para choque séptico refratário à catecolaminas, associado com mortalidade ainda mais elevada (14). Nesse sentido, alternativas que possam contribuir no tratamento do choque séptico refratário à catecolaminas são extremamente bem-vindas.

Após evidências de que a deficiência de vasopressina contribui com a vasodilatação no choque séptico vasodilatado e pacientes com essa forma de choque apresentam hipersensibilidade pressórica à administração de vasopressina, essa medicação passou a ser considerada uma alternativa promissora como vasopressor em formas graves de choque séptico (15,16).

A vasopressina, também conhecida como hormônio antidiurético, é um neuro-

hormônio sintetizado nos núcleos supra-óptico e paraventricular do hipotálamo posterior. Os estímulos mais potentes para a sua liberação são aumento na osmolaridade plasmática, hipovolemia e hipotensão. Os efeitos clínicos da vasopressina atuam sobretudo em quatro categorias de receptores: V1, V2, V3 e receptores de ocitocina. Os principais receptores são os V1, localizados principalmente nas células da musculatura lisa vascular e associados com vasoconstrição e aumento nos efeitos pressóricos das catecolaminas e os V2, localizados no endotélio dos ductos coletores renais e associados com o efeito antidiurético (17). Além de seu potente efeito vasopressor, diferente das catecolaminas, que atuam somente com efeitos aditivos, a vasopressina tem o efeito de potencializar a eficácia vasopressora das catecolaminas (18,19).

Por todos os motivos supracitados, a vasopressina têm sido alvo de estudos em populações adultas e pediátricas com choque séptico, sobretudo refratário à catecolaminas (20,21). Na presente dissertação discute-se o estado atual do uso de vasopressina em choque séptico em pediatria, bem como relata-se a experiência de uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) com o uso de vasopressina como terapia de resgate em choque séptico pediátrico. A dissertação organiza-se em quatro capítulos. Neste primeiro capítulo, apresenta-se o tema e a seguir aponta-se as justificativas e objetivos gerais da dissertação. O artigo de revisão realizado sobre o tema encontra-se no segundo capítulo com o título de “Vasopressina no Choque Séptico Pediátrico”. No terceiro capítulo encontra-se o artigo original intitulado “Vasopressina como terapia de resgate no choque séptico refratário à catecolaminas em pediatria”. Finalmente, no quarto capítulo, dispõe-se as conclusões gerais da dissertação.

## 1.2 JUSTIFICATIVA

Dentre todas as formas de apresentação de um quadro infeccioso, choque séptico refratário à catecolaminas está entre as formas mais graves, sendo que a hipotensão relacionada à hiporreatividade vascular está claramente relacionada com maior mortalidade (7,14). O estudo de terapêuticas para o tratamento dessas formas graves de choque séptico certamente tem potencial para contribuir com a redução da mortalidade e morbidade infantil associada a quadros infecciosos.

Com relação à vasopressina, as diretrizes mais recentes do Colégio Americano de Terapia Intensiva recomendam seu uso em choque séptico resistente à catecolaminas com alto índice cardíaco e baixa resistência vascular periférica (choque quente). Especificamente o consenso cita que, quando a titulação de noradrenalina e fluído não resolvem a hipotensão, doses baixas de vasopressina podem ser úteis em restaurar a pressão sanguínea, sendo que nesse caso pode ser necessário o uso adicional de terapia inotrópica (7). Todavia, a mesma diretriz não especifica qual a melhor dose de uso de vasopressina e o melhor momento de início dessa medicação (7).

Apesar da primeira experiência em pediatria com a vasopressina em choque vasodilatado ter sido em 1999 (22), ainda não há um consenso bem estabelecido quanto ao uso de vasopressina em choque séptico pediátrico. Por esse motivo, é de extrema importância o aprofundamento das pesquisas relacionadas ao uso de vasopressina em choque séptico pediátrico, sobretudo em suas formas mais graves.

### 1.3 OBJETIVOS

Objetivo geral.

Verificar as associações entre o uso de vasopressina como terapia de resgate em choque séptico pediátrico e as características hemodinâmicas dos pacientes em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP).

Objetivos específicos:

1. Realizar uma revisão da literatura médica existente até o momento, utilizando a ferramenta de pesquisa MEDLINE para compilar os artigos publicados em língua inglesa que reportam o uso da vasopressina em pacientes pediátricos com choque séptico.

2. Verificar os delineamentos dos estudos que descrevem o uso de vasopressina em choque séptico pediátrico, bem como as populações estudadas, doses de medicações utilizadas e principais efeitos clínicos relatados com o uso de vasopressina, bem como as taxas de mortalidade dessas populações.

3. Revisar todos os pacientes que receberam vasopressina na UTIP do Hospital São Lucas da PUCRS no período de Janeiro de 2007 e Dezembro de 2012 a fim de incluir na amostra de estudo todos os pacientes que receberam vasopressina como terapia de resgate em choque séptico refratário à catecolaminas (especificamente com noradrenalina  $\geq 1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  com doses variáveis de outros vasopressores e inotrópicos), descrevendo as principais características demográficas dessa população (idade, sexo, *Pediatric Index of Mortality – PIM2*, procedência antes da internação na UTIP e comorbidades clínicas/cirúrgicas, doses de vasopressina e outras medicações inotrópicas, efeitos adversos associados ao uso de vasopressina e mortalidade em 24 horas de uso de vasopressina e 28 dias após o início do uso de vasopressina).

4. Descrever as alterações que ocorreram, entre o período de duas horas anteriores ao uso de vasopressina e 10 horas iniciais do uso da vasopressina, nas seguintes variáveis: pressões arteriais sanguíneas e escores vasoativos modificados de Wernovsky (23) e verificar se existiu associação entre o uso de vasopressina, as pressões arteriais sanguíneas e os escores vasoativos modificados. Adicionalmente, descrever as alterações que ocorreram, entre o período de 10 horas anteriores ao uso de vasopressina e 10 horas iniciais do uso da

vasopressina, na diurese dos pacientes e verificar a associação entre o uso de vasopressina e a diurese desses pacientes.

#### 1.4 REFERÊNCIAS:

1. United Nations. Millenium Goals. Child Health. <http://www.un.org/millenniumgoals/childhealth> [cited 22 de Outubro de 2013].
2. World Health Organization. Datas and Statistics. <http://www.who.int/research/en/> [cited 22 de Outubro de 2013].
3. World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. Mortality and Global Health Estimates. Child Mortality by cause, by country, 2000- 2010. Brazil. <http://apps.who.int/gho/data/node.main.ChildMortDistCountry?lang=en> [cited 22 de Outubro de 2013].
4. Maloney PJ. Sepsis and septic shock. *Emerg Med Clin North Am.* 2013 Aug; 31 (3):583-600.
5. Buysse CM, Raat H, Hazelzet JA, Hulst JM, Cransberg K, Hop WCJ, et al. Long-term health status in childhood survivors of meningococcal septic shock. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008 Nov;162(11):1036–41.
6. Vermunt LC, Buysse CM, Joosten KF, Duivenvoorden HJ, Hazelzet JA, Verhulst FC, et al. Survivors of septic shock caused by *Neisseria meningitidis* in childhood: psychosocial outcomes in young adulthood. *Pediatr Crit Care Med.* 2011 Nov;12(6):e302–9.
7. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2009 Feb;37(2):666–88.
8. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005 Jan;6(1):2–8.
9. de Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF, Moura JD, Costa GA, Ventura AC, et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med.* 2008 Jun;34(6):1065–75.
10. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic Support in Fluid-refractory Pediatric Septic Shock. *Pediatrics.* 1998 Aug;102(2):e19.
11. Irazuzta J, Sullivan KJ, Garcia PCR, Piva JP. Pharmacologic support of infants and children in septic shock. *J Pediatr (Rio J).* 2007 May;83(2 Suppl):S36–45.
12. Landry DW, Oliver JA. The Pathogenesis of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med.* 2001 Aug 23;345(8):588–95.
13. Barrett LK, Singer M, Clapp LH. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care Med.* 2007 Jan;35(1):33–40.

14. Levy B, Collin S, Sennoun N, Ducrocq N, Kimmoun A, Asfar P, et al. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive Care Med.* 2010 Dec;36(12):2019–29.
15. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr, Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin Deficiency Contributes to the Vasodilation of Septic Shock. *Circulation.* 1997 Mar 4;95(5):1122–5.
16. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, et al. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med.* 1997 Aug;25(8):1279–82.
17. Biban P, Gaffuri M. Vasopressin and Terlipressin in Neonates and Children with Refractory Septic Shock. *Curr Drug Metab.* 2013 Feb;14(2):186–92.
18. Delmas A, Leone M, Rousseau S, Albanèse J, Martin C. Clinical review : Vasopressin and terlipressin in septic shock patients. *Crit Care.* 2005 Apr;9(2):212–22.
19. Noguera I, Medina P, Segarra G, Martínez MC, Aldasoro M, Vila JM, et al. Potentiation by vasopressin of adrenergic vasoconstriction in the rat isolated mesenteric artery. *Br J Pharmacol.* 1997 Oct;122(3):431–8.
20. Russell J a. Vasopressin in septic shock. *Crit Care Med.* 2007 Sep;35(9 Suppl):S609–15.
21. Meyer S, Mcguire W, Gottschling S, Shamdeen GM, Gortner L. The role of vasopressin and terlipressin in catecholamine-resistant shock and cardio-circulatory arrest in children : Review of the literature. *Wien Med Wochenschr.* 2011 Apr;161(7-8):192–203.
22. Rosenzweig EB, Starc TJ, Chen JM, Cullinane S, Timchak DM, Gersony WM, et al. Intravenous Arginine-Vasopressin in Children With Vasodilatory Schock After Cardiac Surgery. *Circulation.* 1999 Nov 9;100(19 Suppl):II182-86.
23. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE Jr, Hanley FL, Hickey PR, et al. Postoperative Course and Hemodynamic Profile After the Arterial Switch Operation in Neonates and Infants. *Circulation.* 1995 Oct 15;92(8):2226–35.

## **CAPÍTULO II**

## **2.1 ARTIGO DE REVISÃO**

### **VASOPRESSINA EM CHOQUE SÉPTICO PEDIÁTRICO**

**Título do artigo: Vasopressina em choque séptico pediátrico**

(Artigo a ser submetido para o Jornal de Pediatria)

**Autores:****Tiago Chagas Dalcin**

Aluno de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS. Médico intensivista pediátrico.

Endereço eletrônico: [tiago.dalcin@gmail.com](mailto:tiago.dalcin@gmail.com)

Currículo lattes: <http://lattes.cnpq.br/4833038159556206>

Contribuição para o estudo: Participou da concepção do estudo, aquisição e interpretação dos dados, escrita do manuscrito e aprovação da versão final para submissão.

Declaração de conflito de interesse: nada a declarar.

**Pedro Celiny Ramos Garcia**

Doutor, Professor adjunto do Departamento de Pediatria, Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Faculdade de Medicina, PUCRS, Porto Alegre, RS. Médico chefe do Serviço de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital São Lucas, PUCRS, Porto Alegre, RS.

Endereço eletrônico: [celiny@puers.br](mailto:celiny@puers.br)

Currículo lattes: <http://lattes.cnpq.br/0761993714239641>

Contribuição para o estudo: Participou da concepção do estudo, aquisição e interpretação dos dados, escrita do manuscrito e aprovação da versão final para submissão.

Declaração de conflito de interesse: nada a declarar.

Instituição: PUCRS: Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança e Serviço de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital São Lucas.

Autor responsável pela correspondência/contatos pré-publicação:

Nome: Tiago Chagas Dalcin

Fonte financiadora: *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)*

Contagem total de palavras do texto: 3478

Contagem total de palavras do resumo: 245

Contagem total de palavras do abstract: 243

Número de tabelas e figuras:2

## RESUMO

**Objetivo:** Apesar dos avanços terapêuticos da medicina intensiva pediátrica, o choque séptico ainda é uma causa importante de mortalidade e morbidade. A mortalidade geralmente está associada com hipotensão resistente à volume e altas doses de vasopressores e inotrópicos. Recentemente a vasopressina tem sido utilizada em choque séptico refratário à catecolaminas. O objetivo deste estudo foi avaliar a literatura médica existente focada em pediatria.

**Fonte de dados:** Pesquisou-se no banco de dados MEDLINE (1966 – Agosto de 2013) artigos publicados em língua inglesa com as seguintes palavras-chave: vasopressin, septic shock, pediatric, refractory, resistant, rescue therapy, sinônimos e palavras correlacionadas. Adicionalmente, avaliou-se as referências bibliográficas dos artigos encontrados.

**Síntese dos dados:** Encontrou-se 16 relatos/séries de casos e um ensaio clínico randomizado que utilizaram a vasopressina como vasopressor e que incluíram pacientes com choque séptico na amostra. A soma dos estudos corresponde a 259 pacientes, dos quais 35,5% tinham choque séptico. Apesar da grande variabilidade de doses utilizadas, tanto de vasopressina quanto de outras medicações vasopressoras/inotrópicas, em todos os estudos a vasopressina relacionou-se positivamente com o aumento dos níveis de pressão arterial dos pacientes. Além disso, na maioria dos estudos associou-se com redução da dose de outros vasopressores.

**Conclusões:** Até o momento, as evidências do uso de vasopressina em choque séptico pediátrico ainda são escassas e sugerem seu uso cauteloso como terapia de resgate em choque resistente à catecolaminas com baixa resistência vascular sistêmica e alto índice cardíaco. Há a necessidade de novos ensaios clínicos randomizados pediátricos neste tema.

**Palavras-chave:** Vasopressina, pediatria, sepse, choque séptico e agentes vasopressores.

## ABSTRACT

**Objective:** In spite of therapeutic advances in the field of pediatric intensive care, septic shock remains an important cause of mortality and morbidity. The mortality is usually related to hypotension resistant to volume and high doses of vasopressors and inotropes. Recently, vasopressin has been used in the catecholamine-resistant/refractory septic shock scenario. The main goal of this study was to evaluate the medical literature focused on pediatrics.

**Data source:** A search in the MEDLINE database (1966 – August 2013) was conducted to find published articles in English with the following keywords: vasopressin, septic shock, pediatric, refractory, resistant, rescue therapy, synonyms and related words. Additionally, the bibliographic references of the articles found were evaluated.

**Data synthesis:** 16 series/case report and one randomized controlled trial using vasopressin as vasopressor with septic shock patients included in the sample were found. The sum of all studies results in 259 patients, from which 35,5% had septic shock. Despite the high variability in the doses of vasopressin and other vasopressors/inotropes, the vasopressin was positively associated with an increase in the blood pressure levels of patients in all studies. Additionally, in the majority of studies, it was associated with dose reduction of other vasopressors.

**Conclusions:** Currently, the evidences of the use of vasopressin in pediatric septic shock are still scarce, suggesting its prudent use as rescue-therapy in catecholamine-resistant shock with low systemic vascular resistance and high cardiac index. It is imperative the development of new pediatric randomized controlled trials assessing this issue.

**Keywords:** Vasopressin, pediatrics, sepsis, septic shock e vasoconstrictor agents.

## Introdução

Apesar dos avanços terapêuticos da medicina intensiva pediátrica, o choque séptico ainda é uma causa importante de mortalidade e morbidade em pediatria (1,2). Em pediatria, choque séptico é definido como sepse (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica de origem infecciosa comprovada ou presumida) associada a disfunção orgânica cardiovascular (3). O tratamento principal recomendado para o choque séptico é baseado em terapia antibiótica, ressuscitação volumétrica e suporte cardiocirculatório através dos efeitos vasopressores e inotrópicos das catecolaminas (1,4). No entanto, em uma parcela significativa dos pacientes com choque séptico a hipotensão pode ser refratária à terapia vasopressora padrão (1,5,6). Estes pacientes possuem formas mais graves de choque séptico, associadas com maiores taxas de mortalidade (7).

Este estado de hipotensão refratária geralmente necessita de doses elevadas de catecolaminas. Porém, doses altas destas medicações, particularmente doses elevadas de noradrenalina ( $>0.5-1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), estão associadas a efeitos colaterais importantes como diminuição no débito cardíaco e consequente piora da perfusão de órgãos alvo, além de um risco aumentado de arritmias (8,9). Portanto, há a necessidade de um agente farmacológico alternativo a adrenalina e noradrenalina que consiga reestabelecer o tônus vascular e a pressão sanguínea destes pacientes, com menos efeitos adversos que estas medicações (7,10,11).

Neste contexto, a vasopressina tornou-se nos últimos anos uma das potenciais alternativas terapêuticas no choque séptico refratário a catecolaminas. A vasopressina (hormônio antidiurético) é um neuro-hormônio sintetizado no núcleo supraóptico e paraventriculares do hipotálamo posterior. Suas ações ocorrem através de 5 diferentes tipos de receptores: V1 (localizados sobretudo na vasculatura muscular lisa); V2 (localizados nos ductos coletores renais); V3 (localizados na glândula pituitária e hipotálamo); Receptores de ocitocina e Receptores purinérgicos. Os principais receptores são os V1, associados com vasoconstricção, e os V2, associados com aumento na retenção de água livre (efeito antidiurético) (12). Os estímulos mais potentes para a liberação da vasopressina são: aumento na osmolaridade plasmática, hipovolemia e hipotensão (13).

Inicialmente Landry et al. demonstraram um estado de deficiência de vasopressina em choque séptico vasodilatado em adultos e descreveram seu uso bem sucedido como terapia adjuvante no tratamento do choque (14,15). Na sequência, os trabalhos com a vasopressina demonstraram que a administração exógena do hormônio pode reestabelecer o tônus vascular,

aumentar a pressão sanguínea, poupar o uso de catecolaminas convencionais (como por exemplo noradrenalina) e ainda melhorar a função renal em pacientes com choque séptico (8). Desta forma, seu uso permite reduzir as doses altas de catecolaminas, potencialmente tóxicas, para níveis menores com uma relação risco-benefício mais adequada (16,17).

A maioria dos estudos até o momento foi realizada em adultos (8,12,18). No entanto, recentemente a medicação também tem sido alvo de estudo em pediatria, sobretudo em choque refratário a catecolaminas, choque vasodilatado, pós-operatório e parada cardíaca (6,19,20).

## **Métodos**

Realizou-se uma pesquisa no banco de dados MEDLINE entre 1966 – Agosto de 2013 para localizar artigos publicados em língua inglesa com as seguintes palavras-chave: Vasopressin, septic shock, children, pediatric, refractory, resistant, rescue therapy, sinônimos e palavras correlacionadas. Adicionalmente, avaliou-se as referências dos artigos de revisão encontrados.

Incluiu-se os seguintes tipos de estudos: relatos de casos, séries de casos, estudos de coorte e ensaios clínicos randomizados com uso da vasopressina como vasopressor em pacientes pediátricos com choque séptico, sobretudo como terapia de resgate refratário/resistente à catecolaminas. Estudos com foco em contexto clínico de pós-operatório cardíaco foram incluídos somente quando continham pacientes com choque séptico na população estudada.

Excluiu-se estudos que não continham pacientes com choque séptico na amostra, que eram focados no uso da terlipressina (análogo sintético da vasopressina com meia-vida longa), bem como em outros cenários terapêuticos da vasopressina, como por exemplo: parada cardíaca, choque anafilático, diabetes insipidus e feocromocitoma. Além disso, foram excluídos estudos realizados em pacientes adultos.

## Resultados

Ao término da revisão, encontrou-se 17 estudos realizados em pediatria sobre o uso da vasopressina que incluíram pacientes com choque séptico na população estudada (10,19,21–35). Apesar de todos os estudos incluírem pacientes pediátricos com choque séptico grave, houve grande variação nas características gerais das populações estudadas (ver tabela 1). Encontrou-se desde estudos realizados em pacientes prematuros de extremo baixo peso com hipotensão refratária (31) até estudos focados em crianças com choque vasodilatado refratário em pós-operatório cardíaco (33). Da mesma forma, o contexto de uso da medicação segundo os autores dos estudos não foi uniforme (ver tabela 2). Em todos os estudos, com uma exceção, a vasopressina foi utilizada como medicação de resgate e/ou complementar em choque séptico grave refratário/resistente à catecolaminas. A exceção corresponde a um estudo em que a vasopressina foi utilizada como alternativa à noradrenalina por seu menor potencial arritmogênico (34). Objetivamente nove estudos definiram a população de pacientes como tendo choque vasodilatado (19,21–23,29,30,32–34). Nos demais estudos, o contexto de uso da vasopressina foi choque resistente/refratário à altas doses de catecolaminas (ver tabela 2).

A soma das populações dos 17 estudos corresponde a 259 pacientes, sendo que destes, 92 pacientes tinham choque séptico (35,5%). A idade dos pacientes variou desde prematuros de extremo baixo peso (23 + 2 semanas) até 19 anos. Particularmente quatro estudos incluíram somente pacientes prematuros (26,27,31,35).

Somente seis estudos incluíram exclusivamente pacientes com choque séptico (22,24,25,28,32,34). Nos demais estudos, os pacientes com choque séptico corresponderam a uma porcentagem da amostra estudada, que variou entre 8,5% do total de pacientes (29) até 80% do total de pacientes (35).

Referente à metodologia dos estudos, encontrou-se apenas um ensaio clínico randomizado (30). Os demais estudos foram relatos/séries de casos. O caráter temporal na maioria dos estudos foi retrospectivo (10,19,21,28,29,31,32) ou não especificado (22–25,34,35). No total, somente quatro estudos foram prospectivos (26,27,30,33).

Em todos os estudos, o principal efeito relatado após o uso da vasopressina foi o aumento dos níveis de pressão arterial dos pacientes, que geralmente ocorreu nas primeiras horas de infusão da medicação. Adicionalmente, 10 dos 17 estudos demonstraram que o uso

da vasopressina possibilitou a redução nos níveis de outros vasopressores (10,21–25,29,32,33,35). No entanto, convém ressaltar que o ensaio clínico realizado por Choong et al. não encontrou diferença significativa no tempos de estabilidade hemodinâmica livre de vasopressores e tempo de dias livres de vasopressores (30).

Outro efeito relatado em nove estudos foi a melhora da diurese com o uso da vasopressina (19,22,24–28,31,32). Contrariamente, apenas um estudos relatou diminuição transitória do débito urinário e o aumento transitório da creatinina no período do uso de vasopressina (29). O restante dos estudos, incluindo o ensaio clínico de Choong et al., não encontraram alterações significativas no débito urinário com o uso da vasopressina (10,21,23,30,33,35).

Com relação a dose utilizada de vasopressina, houve bastante variação, de 0,00017 até 0,02 U/kg/min. Apesar de todos os estudos incluírem pacientes com choque séptico grave, a dose máxima de outros vasopressores, bem como os escores vasoativos modificados, no início da vasopressina variaram amplamente (ver tabela 2). Essa diferença também ocorreu nas taxas de mortalidade dos estudos, que oscilou entre zero e 87,5% na população geral e zero e 80% nos pacientes com choque séptico (ver tabela 1).

Somente três estudos aferiram os níveis séricos da vasopressina nos pacientes com choque. Rosenzweig et al. encontraram três pacientes com deficiência de vasopressina 24 horas após by-pass cardiopulmonar, sendo que dois destes tinham deficiência absoluta (1,9pg/ml e 4,4pg/ml) e um deficiência relativa (52,4pg/ml) (21). Masutani et al. aferiram níveis séricos em seis pacientes antes do início da vasopressina e em todos os níveis estavam significativamente baixos ( $8.0 \pm 6.6$  pg/mL) considerando o grau de hipotensão dos pacientes (19). Choong et al. encontraram que os níveis basais de vasopressina eram inapropriadamente baixos (mediana 3,8 pg/ml) em ambos os grupos (intervenção e placebo) (30).

No total, seis estudos relataram efeitos adversos com o uso da vasopressina. Nos relatos/séries de casos os principais efeitos adversos com o uso da vasopressina foram hiponatremia, elevação de enzimas hepáticas, diminuição da contagem plaquetária, melena, diminuição do débito urinário e elevação da creatinina (10,28,29,31,33). Convém ressaltar ainda que o ensaio clínico realizado por Choong et al. lista como efeitos adversos possivelmente associados ao uso de vasopressina: isquemia digital, bradicardia, hipotensão, hipocalemia e óbito. Entretanto, o mesmo estudo não encontrou diferenças significativas no

número de efeitos adversos entre pacientes do grupo vasopressina comparando com o grupo placebo (30).

## Discussão

O princípio da utilização da vasopressina em pacientes com choque séptico ocorreu após a constatação de um estado de deficiência de vasopressina em pacientes com choque séptico vasodilatado e sua utilização bem sucedida no tratamento do choque (14,36). De fato, em adultos com choque séptico parece estar bem estabelecido que os níveis circulantes de vasopressina apresentam uma resposta bifásica, com elevação na fase inicial do choque e redução dos níveis na fase tardia. Essa redução dos níveis de vasopressina contribui para a manutenção do estado hipotensivo e provavelmente está associada com depleção dos estoques hormonais (13,37,38). Na presente revisão, os três artigos que aferiram níveis séricos dos hormônios corroboram este estado de deficiência de vasopressina em choque séptico vasodilatado (19,21,30). Enquanto em crianças hemodinamicamente estáveis a concentração basal sérica da vasopressina têm sido relatada entre 1 e 7 pg/ml (39), ainda não há consenso se a deficiência de vasopressina ocorre realmente em todas as formas de choque séptico pediátrico. Primeiro, Leclerc et al. demonstraram que em pacientes com choque séptico meningocócico estabelecido, os níveis séricos de vasopressina na admissão não estavam inapropriadamente baixos (40). Na sequência, Lodha et al. analisaram os níveis séricos de crianças com sepse com e sem choque e observaram que os níveis em crianças com choque séptico estavam adequadamente elevados e que medições seriadas até 96 horas não demonstravam nenhum declínio (41). Mais recentemente, Lee et al. estudaram níveis séricos em três grupos de crianças (controles, sepse, e choque séptico). Os autores demonstraram que os níveis basais de pacientes com choque séptico em pediatria (326 pg/mL) são maiores que os de crianças com sepse (141.1 pg/mL) e maiores que as crianças do grupo controle (60.9 pg/mL). Além disso, não houve diminuição nos níveis séricos em diferentes estágios de choque séptico até 120 horas (42). Vale a ressalva de que os três estudos (40–42) incluíram pacientes pediátricos com choque séptico, não especificamente choque séptico vasodilatado, o que devido a diferenças fisiopatológicas pode explicar a disparidade dos resultados. Mesmo nos estudos que demonstraram deficiência dos níveis de vasopressina, o uso da medicação não foi direcionado como terapia de reposição hormonal. Alguns estudos atuais sugerem que o aumento da pressão arterial durante a infusão de vasopressina ocorre independente dos níveis plasmáticos do hormônio (9). Na prática, a vasopressina tem sido utilizado como droga vasopressora, tendo seus níveis titulados de acordo com o efeito clínico desejado.

A maioria dos estudos encontrados relataram o uso de vasopressina em contexto de choque vasodilatado e em todos os estudos a medicação foi utilizada em formas graves de

choque. Apesar de poder ser a via final comum de qualquer forma de choque (como por exemplo hemorrágico ou cardiogênico), o choque séptico é a principal causa de choque vasodilatado (36,43). No choque vasodilatado, é comum a hipotensão refratária à catecolaminas. Essa refratariedade está relacionada com uma diminuição da contratilidade da musculatura vascular lisa, associada com o aumento na produção de vasodilatadores como prostaglandinas e óxido nítrico. Além disso, é frequente a ocorrência de *down regulation* dos receptores alfa-adrenérgicos. Ambos os mecanismos tornam o organismo resistente à ação das catecolaminas (1,5,25).

Nesse sentido, a vasopressina tem sido utilizada como terapia de resgate a este estado de hipotensão refratária. Todos os estudos encontrados nessa revisão relataram que o principal efeito clínico observado durante uso da vasopressina foi o aumento de pressão arterial sanguínea. Em geral, os estudos iniciaram com doses baixas de vasopressina e titularam a dose até o aumento dos níveis pressóricos. Além disso, a maioria dos autores relataram um efeito poupador de outras drogas vasoativas. Entretanto, o ensaio clínico randomizado, através da avaliação do escore vasoativo modificado de Wernovsky (44) não evidenciou o efeito poupador de outros vasopressores com o uso da vasopressina (30). Uma das possíveis explicações é de que no ensaio clínico os autores optaram por utilizar a vasopressina mais como terapia adjuvante (medicação de segunda linha) do que propriamente como terapia de resgate em choque refratário. De fato neste estudo, onde a dose mediana da noradrenalina no momento de início da vasopressina era de 0,1 µg/kg/min (0,03 – 0,2), observamos que as doses de medicações vasopressoras eram relativamente baixas no início da intervenção. Ainda na tentativa de explicar a ausência de eficácia da vasopressina, os autores relatam que algumas crianças podem ter progredido de choque quente (com alto débito cardíaco e baixa resistência vascular) para choque frio (com baixo débito cardíaco e alta resistência vascular), situação esta na qual a vasopressina não seria a droga indicada (30).

Os efeitos vasopressores da vasopressina normalmente não são vistos em indivíduos sem hipotensão e ocorrem sobretudo através de receptores específicos (V1) localizados principalmente nas células musculares da musculatura vascular lisa sistêmica. Esses efeitos vasopressores ocorrem através de vasoconstrição direta e indireta e de aumento dos efeitos vasopressores das catecolaminas (13,25,45). Como a vasoconstrição induzida pela vasopressina ocorre através de receptores diferentes daqueles ativados pelas catecolaminas sua eficácia não é afetada pela *down regulation* dos receptores alfa-adrenérgicos que ocorre com frequência no choque séptico. (1,8,46,47). Além disso, os pacientes com choque séptico, sobretudo vasodilatado, parecem apresentar hipersensibilidade à administração exógena de

vasopressina (5,15).

Outro benefício observado com o uso da vasopressina em pacientes com choque séptico foi o aumento do débito urinário. De fato, a maioria dos estudos encontrados relataram um aumento do débito urinário seguido ao uso da medicação. O efeito diurético da vasopressina ocorre possivelmente por uma vasoconstricção seletiva nas arteríolas eferentes mediada por receptores V1, vasodilatação nas arteríolas aferentes mediadas por óxido nítrico e down regulation dos receptores V2 (48,49). Cabe a ressalva de que o ensaio clínico randomizado não encontrou nenhuma diferença significativa no débito urinário com o uso de vasopressina (30).

De acordo com a atualização mais recente do consenso do Colégio Americano de Medicina Intensiva publicada em 2009, o uso de vasopressina no choque séptico em pediatria é indicado como alternativa no choque resistente à catecolaminas vasodilatado (choque quente com alto índice cardíaco e baixa resistência vascular sistêmica) com hipotensão não responsiva a fluidos e noradrenalina, sendo recomendada a monitorização do débito cardíaco e saturação de veia cava superior nesses casos. Nesses pacientes pode ser necessário o uso adicional de terapia inotrópica, como doses baixas de adrenalina ou dobutamina (1). O consenso porém não indica doses da medicação nem o melhor momento de início da mesma (1). Esta ausência de definições é refletida na variabilidade de doses de vasopressina utilizada, que tem sido extrapolada de estudos em adultos (30), e de doses máximas de outras medicações no momento de seu início (ver tabela 2).

Apesar de não haver consenso sobre o melhor momento de início da medicação, é interessante o fato de que no estudo de Meyer et al. os autores sugerem o início mais precoce da medicação, com doses menores de adrenalina e noradrenalina. No mesmo estudo, os dois pacientes sobreviventes tinham doses dessas medicações menores que 0,6 µg/kg/min (26). Contrastando com essa observação, no ensaio clínico randomizado os autores não encontraram nenhum aumento do benefício com o uso de vasopressina mais precoce (antes do início do choque refratário) (30).

Outro fato que ajuda a explicar a variabilidade de doses de vasopressores e inotrópicos é que a maioria dos estudos foi retrospectiva, sendo que o uso de vasopressina de maneira geral foi definido sobretudo por critérios da equipe assistente ao invés de protocolos pré-estabelecidos. Desse modo, apesar do cenário de uso da vasopressina em choque séptico pediátrico direcionar-se mais ao tratamento de choque vasodilatado, observamos variabilidade no tratamento do choque séptico propriamente dito e do momento de uso da vasopressina.

Este fato, somado a grande variabilidade nos tamanhos amostrais e idade dos pacientes nos diferentes estudos, torna difícil maiores comparações de resultados entre os estudos.

No choque séptico grave, a mortalidade geralmente está associada com hipotensão resistente à volume e altas doses de vasopressores e inotrópicos. A mortalidade observada nos relatos/séries de caso variou bastante, provavelmente associada aos diferentes níveis de gravidade e comorbidades apresentados por pacientes. Dentre os estudos que incluíram somente choque séptico a mortalidade desses pacientes chegou até 60% (22). Dentre todos os estudos, as maiores taxas de mortalidade foram 87,5% na população geral e 80% nos pacientes com choque séptico (10). Apesar de o desfecho primário do ensaio clínico randomizado ser tempo livre de drogas vasoativas, o estudo encontrou como desfecho secundário uma mortalidade em 30 dias de 30,3% nos pacientes do grupo intervenção e 15,6% nos pacientes do grupo placebo. Entretanto, os autores afirmam que essa diferença provavelmente seja devido ao acaso, uma vez que o grupo intervenção tinha mais pacientes com choque vasodilatado relacionado à causas não sépticas (30).

Somente seis estudos incluíram somente pacientes com choque séptico. Na maioria dos estudos os pacientes com vasopressina eram uma parcela dos pacientes com choque. Diferentemente do adulto, onde o estado hiperdinâmico é a característica chave na sepse, no choque refratário à fluídos em pediatria uma minoria (20%) dos pacientes apresentam resistência vascular sistêmica diminuída responsiva a vasopressores (50). O único estudo comparando o uso da vasopressina em pacientes com choque séptico e sem choque séptico foi realizado em prematuros de extremo baixo peso (26). Apesar de os autores mostrarem que os benefícios cardiovasculares do uso da vasopressina foram mais intensos em pacientes com choque séptico, os resultados devem ser analisados com cautela, tendo em vista a pequena amostra do estudo (6 pacientes) e o fato de que os pacientes com choque não-séptico tinham piores condições clínicas no uso de vasopressina (26). Apesar do foco do estudo ser vasopressina no tratamento do choque vasodilatado, Masutani et al. estudaram pacientes com choque vasodilatado de 3 diferentes causas: sepse, induzido por drogas e distúrbios do sistema nervoso central. Os autores não encontraram diferenças significativas na repostas à vasopressina entre as três causas de hipotensão, sugerindo que a eficácia da vasopressina é similar no tratamento de diferentes formas de vasodilatação (19). Por último Jerath et al. comparam o uso da vasopressina em pacientes pós cirurgia cardíaca com pacientes não cardiopatas, incluídos no último grupo pacientes com choque séptico. Os autores encontraram que com o uso da vasopressina ambos os grupos de pacientes tiveram melhoras nos níveis

pressóricos (mais intensa nos pacientes cardiopatas) e diminuição nos escores inotrópicos (similar em ambos os grupos) (29).

Uma das maiores preocupações com o uso da vasopressina são seus potenciais efeitos adversos, uma vez que estudos experimentais e clínicos mostram que o seu uso pode comprometer a distribuição de sangue para os órgãos e perfusão tecidual através de efeitos vasoconstritores excessivos (13). Esses efeitos podem ser mais frequentes em pacientes que recebem infusões prolongadas e doses elevadas de vasopressina (29), porém mesmo doses baixas podem estar associadas com efeitos adversos. Um estudo piloto de segurança sobre infusão de dose baixa de vasopressina (0,0005 U/kg/min) comparado com cloreto de sódio 0,9% durante 48 horas em crianças criticamente graves não sépticas demonstrou que o uso de vasopressina associou-se com redução de 8 mEq/L na concentração de sódio, maior incidência de hiponatremia (8% x 66%) e uma diminuição reversível de diurese (51). Entretanto, o mesmo estudo não encontrou efeitos adversos catastróficos, que justificassem a interrupção do uso da vasopressina. Na prática clínica em pacientes com choque séptico grave, frequentemente torna-se difícil estabelecer relação causal entre as alterações clínicas apresentadas pelos pacientes, como por exemplo isquemia de pele, e o uso da vasopressina, uma vez que o quadro clínico grave pode justificar as alterações encontradas. Entre os estudos encontrados nesta revisão, apesar de nenhum ser desenhado especificamente para avaliar a segurança da medicação em pediatria, é relevante o fato de que somente em um estudo o uso da vasopressina foi interrompido especificamente por possíveis efeitos adversos (28). No estudo, os autores relataram uma relação entre o uso de vasopressina e o aparecimento de melena. Adicionalmente, no ensaio clínico randomizado o uso de vasopressina comparado com placebo não foi associado com maiores efeitos adversos em pacientes com choque vasodilatado (30).

## **Conclusão**

Apesar dos efeitos hemodinâmicos demonstrados com o uso de vasopressina, seu uso não foi associado com redução de mortalidade. Até o momento, as evidências em choque séptico pediátrico são, em grande maioria, provenientes de relatos/séries de caso e sugerem seu uso cauteloso como terapia de resgate em pacientes com choque resistente à catecolaminas com baixa resistência vascular sistêmica e alto índice cardíaco. Embora alguns trabalhos associaram a vasopressina com efeitos adversos, esses efeitos foram, de maneira geral, escassos e não justificaram a interrupção do tratamento. Por último, o único ensaio clínico randomizado não encontrou evidência favorável relacionando seu uso com um menor tempo para atingir estabilidade hemodinâmica livre de vasopressores, bem como melhora dos demais desfechos secundários. Há portanto, a necessidade de novos ensaios clínicos randomizados para acessar questões clinicamente relevantes, como o real efeito da vasopressina comparado ao placebo, a dose ideal de vasopressina e o melhor momento para o seu uso em choque séptico pediátrico.

## **AGRADECIMENTOS**

Os autores agradecem ao Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança da PUCRS e ao Centro de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro e estrutural para a realização deste estudo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2009 Feb;37(2):666–88.
2. De Oliveira CF, de Oliveira DSF, Gottschald AFC, Moura JDG, Costa GA, Ventura AC, et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med.* 2008 Jun;34(6):1065–75.
3. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis.. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005 Jan;6(1):2–8.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock , 2012. *Intensive Care Med.* 2013 Feb;39(2):165–228.
5. Barrett LK, Singer M, Clapp LH. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care Med.* 2007 Jan;35(1):33–40.
6. Choong K, Kissoon N. Vasopressin in pediatric shock and cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med.* 2008 Jul;9(4):372–9.
7. Matok I, Vard A, Efrati O, Rubinshtein M, Vishne T, Leibovitch L, et al. Terlipressin As Rescue Therapy for Intractable Hypotension Due To Septic Shock in Children. *Shock.* 2005 Apr;23(4):305–10.
8. Russell JA. Vasopressin in septic shock. *Crit Care Med.* 2007 Sep;35(9 Suppl):S609–15.
9. Duenser MW, Hasibeder WR. Dear vasopressin, where is your place in septic shock? *Crit Care.* 2005 Apr;9(2):134–5.
10. Efrati O, Modan-Moses D, Vardi A, Matok I, Bazilay Z, Paret G. Intravenous arginine vasopressin in critically ill children: is it beneficial? *Shock.* 2004 Sep;22(3):213–7.
11. Kampmeier TG, Rehberg S, Westphal M, Lange M. Vasopressin in sepsis and septic shock. *Minerva Anesthesiol.* 2010 Oct;76(10):844–50.
12. Russell JA. Bench-to-bedside review: Vasopressin in the management of septic shock. *Crit Care.* 2011 Aug 11;15(4):226.
13. Biban P, Gaffuri M. Vasopressin and Terlipressin in Neonates and Children with Refractory Septic Shock. *Curr Drug Metab.* 2013 Feb;14(2):186–92.

14. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RJ, Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin Deficiency Contributes to the Vasodilation of Septic Shock. *Circulation*. 1997 Mar 4;95(5):1122–5.
15. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, et al. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med*. 1997 Aug;25(8):1279–82.
16. Irazuzta J, Sullivan KJ, Garcia PCR, Piva JP. Pharmacologic support of infants and children in septic shock. *J Pediatra (Rio J)*. 2007 May;83(2 Suppl):S36–45.
17. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiol*. 2002 Mar;96(3):576–82.
18. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, Nakamura M, Nakano Y, Boyle WA. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med*. 2001 Mar;29(3):487–93.
19. Masutani S, Senzaki H, Ishido H, Taketazu M, Matsunaga T, Kobayashi T, et al. Vasopressin in the treatment of vasodilatory shock in children. *Pediatr Int*. 2005 Apr;47(2):132–6.
20. Meyer S, Mcguire W, Gottschling S, Shamdeen GM, Gortner L. The role of vasopressin and terlipressin in catecholamine-resistant shock and cardio-circulatory arrest in children : Review of the literature. *Wien Med Wochenschr*. 2011 Apr;161(7-8):192–203.
21. Rosenzweig EB, Starc TJ, Chen JM, Cullinane S, Donna M, Gersony WM, et al. Intravenous Arginine-Vasopressin in Children With Vasodilatory Shock After Cardiac Surgery. *Circulation*. 1999 Nov 9;100(19 Suppl):II182–6.
22. Liedel JL, Meadow W, Nachman J, Koogler T, Kahana MD. Use of vasopressin in refractory hypotension in children with vasodilatory shock: five cases and a review of the literature. *Pediatric Crit Care Med*. 2002 Jan;3(1):15–8.
23. Tobias JD. Arginine Vasopressin for Refractory Distributive Shock in Two Adolescents. *J Intensive Care Med*. 2002 Jan 1;17(1):48–52.
24. Leibovitch L, Efrati O, Vardi A, Matok I, Barzilay Z, Paret G. Intractable Hypotension in Septic Shock: Successful Treatment with Vasopressin in an Infant. *Isr Med Assoc J*. 2003 Aug;5(8):596–8.
25. Vasudevan A, Lodha R, Kabra SK. Vasopressin infusion in children with catecholamine-resistant septic shock. *Acta Paediatr*. 2005 Mar;94(3):380–3.
26. Meyer S, Gottschling S, Baghai A, Wurm D, Gortner L. Arginine-vasopressin in catecholamine-refractory septic versus non-septic shock in extremely low birth weight infants with acute renal injury. *Crit Care*. 2006 May 5;10(3):R71.

27. Meyer S, Löffler G, Polcher T, Gottschling S, Gortner L. Vasopressin in catecholamine-resistant septic and cardiogenic shock in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr.* 2006 Oct;95(10):1309–12.
28. Inui D, Ohto J, Nishimura M. Massive Melena due to Arginine – Vasopressin for Septic Shock in Two Pediatric Patients. *Pediatr Anesth.* 2008 Jan;18(1):90–1.
29. Jerath N, Frndova H, McCrindle BW, Gurofsky R, Humpl T. Clinical impact of vasopressin infusion on hemodynamics, liver and renal function in pediatric patients. *Intensive Care Med.* 2008 Jul;34(7):1274–80.
30. Choong K, Bohn D, Fraser DD, Gaboury I, Hutchison JS, Joffe AR, et al. Vasopressin in pediatric vasodilatory shock: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Oct 1;180(7):632–9.
31. Ikegami H, Funato M, Tamai H, Wada H, Nabetani M, Nishihara M. Low-dose vasopressin infusion therapy for refractory hypotension in ELBW infants. *Pediatr Int.* 2010 Jun;52(3):368–73.
32. Vitale V, Ricci Z, Favia I, Fragasso T, Cogo P, Rossi E. Fontan Operation , Vasopressin and Septic Shock : A Case Report on the Usual Treatment in a Peculiar Setting. *Pediatr Cardiol.* 2011 Dec;32(8):1273–4.
33. Agrawal A, Singh VK, Varma A, Sharma R. Intravenous Arginine Vasopressin Infusion in Refractory Vasodilatory Shock : A Clinical Study. *Indian J Pediatr.* 2012 Apr;79(4):488–93.
34. Lechner E, Dickerson H a, Fraser CD, Chang AC. Vasodilatory shock after surgery for aortic valve endocarditis: use of low-dose vasopressin. *Pediatr Cardiol.* 2004 Sep-Oct;25(5):558–61.
35. Bidegain M, Greenberg R, Simmons C, Dang C, Cotten M, Smith B. Vasopressin for Refractory Hypotension in Extremely Low Birth Weight Infants. *J Pediatr.* 2010 Sep;157(3):502–4.
36. Landry DW, Oliver J. The Pathogenesis of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med.* 2001 Aug 23;345(8):588–95..
37. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med.* 2003 Jun;31(6):1752–8.
38. Hollenberg SM. Inotrope and vasopressor therapy of septic shock. *Crit Care Clin.* 2009 Oct ;25(4):781–802.
39. Mastropietro CW, Rossi NF, Clark JA, Chen H, Walters H 3rd, Delius R, et al. Relative deficiency of arginine vasopressin in children after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 2010 Oct;38(10):2052–8.

40. Leclerc F, Leteurtre S, Noizet O, Sadik A, Cremer R, Fourier C. Admission plasma vasopressin levels in children with meningococcal septic shock. *Intensive Care Med.* 2003 Aug;29(8):1339–44.
41. Lodha R, Vivekanandhan S, Sarthi M, Kabra SK. Serial circulating vasopressin levels in children with septic shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2006 May;7(3):220–4.
42. Lee JH, Chan YH, Lai OF, Puthuchery J. Vasopressin and copeptin levels in children with sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2013 Apr;39(4):747–53.
43. Singh VK, Sharma R, Agrawal A, Varma A. Vasopressin in the pediatric cardiac intensive care unit: Myth or reality. *Ann Pediatr Cardiol.* 2009 Jan;2(1):65–73.
44. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE Jr, Hanley FL, Hickey PR, et al. Postoperative Course and Hemodynamic Profile After the Arterial Switch Operation in Neonates and Infants. *Circulation.* 1995 Oct 15;92(8):2226–35.
45. Noguera I, Medina P, Segarra G, Martínez MC, Aldasoro M, Vila JM, et al. Potentiation by vasopressin of adrenergic vasoconstriction in the rat isolated mesenteric artery. *Br J Pharmacol.* 1997 Oct;122(3):431–8.
46. Delmas A, Leone M, Rousseau S, Albanèse J, Martin C. Clinical review : Vasopressin and terlipressin in septic shock patients. *Crit Care.* 2005 Apr;9(2):212–22.
47. Baldasso E, Garcia PCR, Piva JP, Einloft PR. Hemodynamic and metabolic effects of vasopressin infusion in children with shock. *J Pediatr (Rio J).* 2007 Nov;83(5 Suppl):S137–45.
48. Agrawal A, Singh VK, Varma A, Sharma R. Therapeutic Applications of Vasopressin in Pediatric Patients. *Indian Pediatr.* 2012 Apr;49(4):297–305.
49. Holmes C, Patel B, Russel J, Walley K. Physiology of Vasopressin Relevant to Management of Septic Shock. *Chest.* 2001 Sep;120(3):989–1002.
50. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic Support in Fluid-refractory Pediatric Septic Shock. *Pediatr.* 1998 Aug;102(2):e19.
51. 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 Feb;35(2):355–9.

## TABELAS

### Tabela 1

Título:

Características dos estudos sobre vasopressina com pacientes pediátricos com choque séptico.

Notas de rodapé:

\* Legendas: Retro = Retrospectivo; Pros = Prospectivo; nd= não disponível. PA= Pressão arterial sanguínea; OV= Outros vasopressores/inotrópicos; diur.=diurese. AVP= vasopressina.

† Vasopressina foi alternativa à noradrenalina.

‡ Vasopressina descontinuada por melena.

Autores, ano	Classificação do estudo (retro/pros/nd*)	População (faixa etária)	Principais efeitos clínicos	Pacientes com choque séptico	Mortalidade pacientes com choque séptico	Mortalidade geral
Rosenzweig et al., 1999.(21)	Série de casos (retro)	Crianças com choque vasodilatado após cirurgia cardíaca (3d – 15 a)	Aumento de PA Redução de OV	1/11	nd	2/11 (18%)
Liedel et al., 2002(22)	Série de casos (nd)	Crianças com choque vasodilatado refratário (23+2 sem – 14 a)	Aumento de PA Redução de OV Aumento de diur.	5/5	3/5 (60%)	3/5 (60%)
Tobias et al., 2002(23)	Relato de caso (nd)	Choque distributivo refratário em adolescentes (12 – 15 a)	Aumento de PA Redução de OV	1/2	0	1/2 (50%)
Leibovitch et al., 2003(24)	Relato de caso (nd)	Criança em pós operatório cardíaco com choque séptico (17m)	Aumento de PA Redução de OV Aumento de diur.	1/1	0	0
Efrati et al., 2004(10)	Série de casos (retro)	Crianças com choque hipotensivo refratário (1m – 12 a)	Aumento de PA Redução de OV	5/8	4/5 (80%)	7/8 (87,5%)
Lechner et al., 2004(34)	Relato de caso (nd)	Criança com choque séptico (vasodilatado) em pós-operatório cardíaco (13 a)	Aumento de PA <sup>†</sup>	1/1	0	0

(continuação)

Vasudevan et al. 2005(25)	Série de casos (nd)	Crianças com choque séptico refratário à catecolaminas (3m – 13 a)	Aumento de PA Redução de OV Aumento de diur.	3/3	1/3 (33,3%)	1/3 (33,3%)
Masutani et al., 2005(19)	Série de casos (retro)	Crianças com choque vasodilatado (1 d – 19 a)	Aumento de PA Aumento de diur.	5/12	2/5 (40%)	5/12 (41,7%)
Meyer et al., 2006(26)	Série de casos (pros)	Choque séptico versus não séptico refratário à catecolaminas (neonatos)	Aumento de PA Aumento de diur.	3/6	1/3 (33,3%)	4/6 (66,7%)
Meyer et al., 2006(27)	Série de casos (pros)	Choque séptico refratário à catecolaminas e cardiogênico em prematuros de extremo baixo peso ( 24 + 6 sem – 26 + 1 sem)	Aumento de PA Aumento de diur.	1/3	0	2/3 (66,7%)
Inui et al., 2008(28)	Relato de caso (retro)	Pacientes oncológicos com choque séptico (2 - 16 a)	Aumento de PA Aumento de diur. ‡	2/2	1/2 (50%)	1/2 (50%)
Jerath et al., 2008(29)	Série de casos (retro)	Crianças com choque vasodilatado em pós-operatório cardíaco e não cardiopatas (1d – 17,5 a)	Aumento de PA Redução de OV	10/117	nd	22% (pós-operatório cardíaco); 41% (não cardiopatas)

(continuação)

Choong et al., 2009(30)	Ensaio Clínico Randomizado	Crianças com choque vasodilatado (1m- 17 a)	Aumento de PA	24/33 (AVP); 30/32 (placebo)	nd	30% (AVP); 15,6% (placebo)
Ikegami et al., 2010(31)	Série de casos (retro)	Neonatos prematuros de extremo baixo peso com hipotensão refratária (1d – 11d)	Aumento de PA Aumento de diur.	8/22	3/8 (37,5%)	8/22 (37,5%)
Bidegain et al., 2010(35)	Série de casos (nd)	Neonatos prematuros de extremo baixo peso com hipotensão refratária (1-240 d)	Aumento de PA Redução de OV	16/20	10/16 (62,5%)	13/20 (65%)
Vitale et al., 2011(32)	Relato de caso (retro)	Choque séptico (vasodilatado) em pós- operatório cardíaco (5 a)	Aumento de PA Redução de OV Aumento de diur.	1/1	0	0
Agrawal et al. 2012(33)	Série de casos (pros)	Crianças com choque vasodilatado refratário em pós-operatório cardíaco (1m – 8,5 a)	Aumento de PA Redução de OV	5/12	nd	3/12 (25%)

**Tabela 2**

Título:

Contexto de uso da vasopressina segundo autores, dose utilizadas de vasopressina e doses máximas de outros vasopressores/inotrópicos no início da vasopressina.

Notas de rodapé:

\* Valores em  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

† O escore vasoativo modificado de Wernovsky: dopamina + dobutamina + (adrenalina x 100) + (noradrenalina x 100) + (fenilefrina x 100) + (milrinone x 10).

‡ Média e desvio padrão

§ Média

|| Valores mínimos e máximos

¶ Vasopressina utilizada como alternativa à noradrenalina.

\*\* Os autores calcularam o escore inotrópico da seguinte maneira: dopamina + dobutamina + (adrenalina x 100) + (noradrenalina x 100) + (isoprenalina x 100) + (milrinone x 15).

†† Mediana e amplitude interquartil

Autores, ano	Contexto de uso da AVP segundo os autores	Dose de AVP	Dose máxima de outros vasopressores/inotrópicos no início da AVP*	Escore vasoativo modificado <sup>†</sup> no início da AVP
Rosenzweig et al., 1999(21)	Choque vasodilatado refratário	0,0003-0,002 U/kg/min	Dopamina <sup>‡</sup> : 7 ±2,9 Dobutamina <sup>‡</sup> : 10 ±3 Adrenalina <sup>‡</sup> : 0,36 ±0,49 Milrinone <sup>‡</sup> : 0,5 ± 0,1	58 <sup>§</sup>
Liedel et al., 2002(22)	Choque vasodilatado com hipotensão refratária	0,002-0,008 U/kg/min	Dopamina <sup>  </sup> : 20 – 30 Dobutamina <sup>  </sup> : 0 – 20 Noradrenalina <sup>  </sup> : 0 – 0,5 Milrinone <sup>  </sup> : 0 – 0,2 Adrenalina <sup>  </sup> : 0 – 1	28 - 170 <sup>  </sup>
Tobias et al., 2002(23)	Choque distributivo refratário	0,002-0,006 U/kg/min	Dopamina <sup>  </sup> : 20 Adrenalina <sup>  </sup> : 0 – 0,5 Noradrenalina <sup>  </sup> : 1-2	120 - 270 <sup>  </sup>
Leibovitch et al., 2003(24)	Choque séptico com hipotensão não responsiva à altas doses de catecolaminas	0,002-0,004 U/kg/min	Dopamina: 20 Dobutamina: 20 Milrinone: 0,75 Adrenalina: 0,05	52,5

(continuação)

Efrati et al., 2004(10)	Choque hipotensivo grave refratário à terapia padrão com cardiopressores	0,0003-0,002 U/kg/min	Dopamina <sup>‡</sup> : 18,6 ±7 Adrenalina <sup>‡</sup> : 2,3 ±3,1	248,6 <sup>§</sup>
Lechner et al., 2004(34)	Choque vasodilatado resistente aos vasopressores	0,0002-0,0003 U/kg/min	Dopamina: 10	Não se aplica <sup>¶</sup>
Vasudevan et al. 2005(25)	Choque séptico resistente à catecolaminas	0,0002-0,002 U/kg/min	Dopamina <sup>¶</sup> : 0-20 Dobutamina <sup>¶</sup> : 20 Adrenalina <sup>¶</sup> : 2	240
Masutani et al., 2005(19)	Choque vasodilatado resistente à catecolaminas	0,2-4 mU/kg/min	Dopamina <sup>‡</sup> : 11,2 ±5,9 Dobutamina <sup>‡</sup> : 7,9 ±7,5 Milrinone <sup>‡</sup> : 0,09 ±0,15 Adrenalina <sup>‡</sup> : 0,1 ±0,25 Noradrenalina <sup>‡</sup> : 0,6 ±2,3	90 <sup>§</sup>
Meyer et al., 2006(26)	Choque resistente/refratário à catecolaminas séptico e não-séptico	0,01-0,36 U/kg/h	Adrenalina <sup>¶</sup> : 0,4 – 3 Noradrenalina <sup>¶</sup> : 0,4 – 3	110 - 600 <sup>¶</sup>
Meyer et al., 2006(27)	Choque séptico refratário à catecolaminas e choque cardiogênico	0,01-0,1 U/kg/h	Adrenalina <sup>¶</sup> : 0,55 – 3 Noradrenalina <sup>¶</sup> : 0,55 – 3	80 - 600 <sup>¶</sup>

*(continuação)*

Inui et al., 2008(28)	Choque séptico resistente à catecolaminas	0,0003-0,0011 U/kg/min	Dopamina <sup>  </sup> : 5-10 Dobutamina <sup>  </sup> : 5 Noradrenalina <sup>  </sup> : 0,2	30
Jerath et al., 2008(29)	Choque vasodilatado e estados hipotensivos refratários aos inotrópicos/vasopressores	Dose média 0,0014 U/kg/min (pós-operatórios cardíacos) – 0,00248 U/kg/min (não cardiopatas)	Escore inotrópico** mediano <sup>††</sup> (pós-operatórios cardíacos): 15 (0-221) Escore inotrópico** mediano <sup>††</sup> (não cardiopatas): 19 (0-326)	Não disponível**
Choong et al., 2009(30)	Choque vasodilatado	0,0005-0,002 U/kg/min	Dopamina <sup>††</sup> : 10 (10-15) Adrenalina <sup>††</sup> : 0,12 (0,05 – 0,23) Noradrenalina <sup>††</sup> : 0,1 (0,03 – 0,2) Milrinone <sup>††</sup> : 0,5 (0,13 – 0,88)	20 (12 – 35) <sup>††</sup>
Ikegami et al., 2010(31)	Hipotensão refratária à catecolaminas ou esteróides	0,001-0,02 U/kg/min	Dopamina <sup>  </sup> : 3,6 – 16 Dobutamina <sup>  </sup> : 3,7 – 16	22,2 <sup>§</sup>
Bidegain et al. , 2010(35)	Hipotensão não responsiva à catecolaminas	0,00017-0,0007 U/kg/min	Dopamina <sup>‡</sup> : 20 ±2,6 Adrenalina <sup>‡</sup> : 0,1 ±0,07	30 <sup>§</sup>

*(continuação)*

Vitale et al., 2011(32)	Choque séptico vasodilatado grave	0,0003 U/kg/min	Dopamina: 12 Milrinone: 1 Adrenalina: 0,4	62
Agrawal et al. 2012(33)	Choque vasodilatado refratário à catecolaminas	0,0005-0,003 U/kg/min	Adrenalina <sup>‡</sup> : 0,108 ±0,047 Noradrenalina <sup>‡</sup> : 0,042 ±0,036	42,5 <sup>§</sup>

### **CAPÍTULO III**

### **3.1 ARTIGO ORIGINAL**

## **VASOPRESSINA COMO TERAPIA DE RESGATE EM CHOQUE SÉPTICO REFRACTÁRIO À CATECOLAMINAS EM PEDIATRIA**

**Título do artigo: Vasopressina como terapia de resgate em  
choque séptico refratário à catecolaminas em pediatria**

(Artigo a ser submetido para o Jornal de Pediatria)

**Autores:**

**Tiago Chagas Dalcin**

Aluno de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS. Médico intensivista pediátrico.

Endereço eletrônico: [tiago.dalcin@gmail.com](mailto:tiago.dalcin@gmail.com)

Currículo lattes: <http://lattes.cnpq.br/4833038159556206>

Contribuição para o estudo: Participou da concepção do estudo, aquisição e interpretação dos dados, escrita do manuscrito e aprovação da versão final para submissão.

Declaração de conflito de interesse: nada a declarar.

**Pedro Celiny Ramos Garcia**

Doutor, Professor adjunto do Departamento de Pediatria, Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Faculdade de Medicina, PUCRS, Porto Alegre, RS. Médico chefe do Serviço de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital São Lucas, PUCRS, Porto Alegre, RS.

Endereço eletrônico: [celiny@puers.br](mailto:celiny@puers.br)

Currículo lattes: <http://lattes.cnpq.br/0761993714239641>

Contribuição para o estudo: Participou da concepção do estudo, aquisição e interpretação dos dados, escrita do manuscrito e aprovação da versão final para submissão.

Declaração de conflito de interesse: nada a declarar.

Instituição: PUCRS: Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança e Serviço de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital São Lucas.

Autor responsável pela correspondência/contatos pré-publicação:

Nome: Tiago Chagas Dalcin

Fonte financiadora: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

Contagem total de palavras do texto: 3544

Contagem total de palavras do resumo: 245

Contagem total de palavras do abstract: 236

Número de tabelas e figuras: 5

## RESUMO

**Objetivo:** Uma parcela significativa dos pacientes pediátricos desenvolve choque séptico refratário à catecolaminas e é sujeita a maior mortalidade. Neste contexto, a vasopressina é uma medicação promissora. O objetivo principal deste estudo foi relatar as alterações hemodinâmicas que ocorreram nas primeiras horas de uso da vasopressina como terapia de resgate em pacientes com choque séptico refratário à catecolaminas.

**Métodos:** Estudo retrospectivo, em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica terciária multidisciplinar no Brasil, relatando a experiência de cinco anos com o uso de vasopressina como terapia de resgate em crianças com choque séptico refratário à catecolaminas (noradrenalina  $\geq 1\mu\text{g/kg/min}$  associada com doses variáveis de outros inotrópicos/vasopressores). Através do teste t de Student pareado, comparou-se as médias das pressões arteriais e escores vasoativos modificados no período de duas horas antes (T-2) do uso da vasopressina com as médias do período de 10 horas com o uso (T10) da vasopressina.

**Resultados:** de uma amostra de 16 pacientes, a mediana da dose inicial de vasopressina foi 0,00055 U/kg/min ([AIQ] 0,00024-0,00168). As pressões arteriais médias e as pressões arteriais diastólicas aumentaram com o uso da vasopressina ( $p=0,0267$ ;  $p=0,0194$ , respectivamente). Observou-se ainda aumento dos escores vasoativos modificados, não relacionado com as alterações na pressão arterial dos pacientes.

**Conclusões:** a vasopressina aumentou as pressões arteriais dos pacientes, porém sem um efeito poupador de catecolaminas. É relevante que futuros ensaios clínicos pediátricos de vasopressina como terapia de resgate em choque séptico avaliem o uso mais precoce da vasopressina, com doses menores de noradrenalina.

**Palavras-chave:** Vasopressina, pediatria, sepse, choque séptico refratário, catecolaminas e agentes vasopressores.

## ABSTRACT

**Objective:** A significant proportion of pediatric patients develop catecholamine refractory septic shock and it is under higher mortality risk. In this context, vasopressin is a promissory medication. The main goal of this study was to describe the hemodynamic changes occurred in the first hours of the use of vasopressin as rescue-therapy in patients with catecholamine-refractory septic shock.

**Methods:** Retrospective study, in a Brazilian multidisciplinary tertiary Pediatric Intensive Care Unit, describing five years of experience with the use of vasopressin as rescue-therapy in children with catecholamine-refractory septic shock (noradrenaline  $\geq 1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  and variable doses of other inotropes/vasopressor). Using paired Student t test, the arterial blood pressures means in the period of two hours prior (T-2) the use of vasopressin was compared with the means in the period of 10 hours with (T10) the use of vasopressin.

**Results:** in 16 patients, the median initial dose of vasopressin was 0,0005 U/kg/min ([AIQ] 0,00024-0,00168). The mean blood pressures and the diastolic blood pressures increased with the use of vasopressin ( $p=0,0267$ ;  $p 0,0194$ , respectively). An increase in the modified vasoactive scores was observed, which was unrelated to the alterations in the blood pressures of the patients.

**Conclusions:** the vasopressin increased the blood pressures of the patients, however without a catecholamine spare effect. It is relevant that the future pediatric randomized trials with vasopressin as a rescue therapy in septic shock appraise using the medication earlier, with lower doses of noradrenaline.

**Keywords:** Vasopressin, pediatrics, sepsis, refractory septic shock, catecholamine and vasoconstrictor agents.

## **Introdução:**

Atualmente sepse ainda é uma das principais causas de mortalidade infantil, responsável por mais de meio milhão de mortes em todo o mundo (1). A morbidade e mortalidade em crianças geralmente estão associadas com instabilidade hemodinâmica aguda e falência de múltiplos órgãos (2). De acordo com a atualização mais recente do consenso do Colégio Americano de Medicina Intensiva para o manejo de choque séptico pediátrico e neonatal, o tratamento padrão é baseado em terapia antibiótica, ressuscitação volumétrica e suporte cardiocirculatório através dos efeitos vasopressores e inotrópicos das catecolaminas (3). Infelizmente, uma parcela significativa dos pacientes com choque séptico desenvolve refratariedade ao efeito das catecolaminas (4,5), evoluindo para formas mais graves de choque séptico associadas com maior mortalidade (6).

Na busca por agentes terapêuticos alternativos às catecolaminas, a vasopressina tem sido apontada como uma medicação promissora no tratamento de choque séptico refratário à catecolaminas (7,8). A vasopressina é um neuro-hormônio sintetizado nos núcleos supra-ópticos e paraventriculares do hipotálamo posterior. Uma das grandes vantagens é que sua ação ocorre através de receptores independentes, sendo os principais: V1 (localizados na vasculatura muscular lisa) associados com vasoconstrição e os V2 (localizados nos ductos coletores renais) associados a retenção de água livre (9,10). Dessa forma, a sua eficácia não é afetada pela *down-regulation* que frequentemente ocorre nos receptores catecolaminérgicos em formas graves de choque séptico (7). Além disso, a vasopressina parece ter um efeito adicional de potencializar a ação da noradrenalina (11).

Entretanto, as evidências sobre a eficácia do uso da vasopressina como vasopressor em choque séptico em pediatria ainda são escassas. Em revisão ainda não publicada, encontrou-se somente 17 artigos publicados em língua inglesa relacionando o uso de vasopressina em choque séptico pediátrico, sendo que destes, somente um tratava-se de ensaio clínico randomizado. Os demais artigos eram todos relatos/séries de caso (12). Particularmente do ponto de vista regional, chama a atenção ainda o fato de que nenhum destes artigos relatava a experiência da medicação neste contexto clínico na América Latina. No presente estudo descreve-se a experiência com o uso de vasopressina como terapia de resgate em crianças com choque séptico refratário à catecolaminas e relata-se as alterações hemodinâmicas que ocorreram nas primeiras horas de uso da medicação, em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) no sul do Brasil.

**Métodos:****População amostral**

Este estudo foi conduzido na UTIP do Hospital São Lucas (UTIP/HSL) da PUCRS, uma unidade multidisciplinar terciária. Trata-se de um estudo analítico observacional no qual revisou-se retrospectivamente os prontuários médicos, bem como o banco de dados da UTIP/HSL, de todas as crianças criticamente doentes admitidas na UTIP/HSL que receberam vasopressina entre Janeiro de 2007 e Dezembro de 2012.

Incluiu-se no estudo os pacientes maiores de 1 mês e menores de 18 anos que receberam a vasopressina em contexto de terapia de resgate de choque séptico refratário a catecolaminas e que tinham dados completos em prontuário. Choque séptico foi definido de acordo com o Consenso Internacional de Sepse Pediátrica publicado em 2005 (13) e o uso de vasopressina como terapia de resgate como seu uso em crianças com choque séptico na ausência de hipocalcemia ou hipoglicemia, refratário à ressuscitação volumétrica, administração de corticosteróides e altas doses de catecolaminas (maior ou igual a 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  de noradrenalina, associado com doses variáveis de dopamina e/ou dobutamina e/ou adrenalina e/ou milrinone) (14). Todos os pacientes incluídos neste estudo estavam intubados e em ventilação mecânica, em estado de choque séptico grave, e foram monitorizados na UTIP durante o uso da vasopressina. Excluiu-se os pacientes com choque séptico que receberam vasopressina associada com dose de noradrenalina  $< 1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ou que não receberam noradrenalina concomitantemente. Não incluiu-se os pacientes que receberam vasopressina por outra indicação clínica que não o choque séptico ou que tinham dados incompletos em prontuário.

**Variáveis**

A dose inicial de vasopressina, bem como sua titulação foi extrapolada de estudos realizados em adultos (15). Como referência, o protocolo de uso de vasopressina como agente vasopressor na unidade estudada recomenda a dose inicial de vasopressina de 0,0005 U/kg/min ajustando a dose até 0,002 U/kg/min (dose ideal) com dose máxima de 0,008 U/kg/min (14). Concomitantemente, o intensivista clínico de plantão ajusta a dose de vasopressina de acordo com o seu julgamento clínico, objetivando melhora da instabilidade hemodinâmica.

Coletou-se as seguintes variáveis clínicas da amostra: idade; peso; sexo; *Pediatric Index of Mortality 2* (PIM 2); diagnósticos, complicações e comorbidades presentes no momento de uso da vasopressina; data de internação hospitalar e na UTIP; uso de ventilação mecânica; procedência antes da internação na UTIP; mortalidade em 24 horas após o início da vasopressina e em 28 dias após o início da vasopressina. Adicionalmente, revisou-se todos os culturais (ex.: sangue, líquido, urina) e pesquisas de vírus realizadas nos pacientes no período do choque séptico.

Do ponto de vista hemodinâmico, no período entre 2 horas anteriores ao uso de vasopressina e 10 horas iniciais do uso de vasopressina, coletou-se os valores de cada hora das seguintes variáveis: pressão arterial média (PAM), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), dose de vasopressina e dose de outros vasopressores e inotrópicos. Priorizou-se a coleta de valores de pressão arterial sistêmica obtidos por cateter arterial invasivo.

Para descrever a gravidade da condição dos pacientes e o nível de suporte médico, utilizou-se o escore vasoativo modificado de Wernovsky et al. (16) previamente utilizado no ensaio clínico randomizado de Choong et al. (17). O escore vasoativo modificado foi calculado utilizando a seguinte fórmula: dose de dopamina + dobutamina + (adrenalina X 100) + (noradrenalina X 100) + (milrinone X 10). Todas as doses foram calculadas em micrograma por quilograma por minuto e os escores foram calculados a cada hora para todos os pacientes.

As médias dos valores de pressão arterial e escores vasoativos modificados foram calculadas em dois períodos de tempo: média de duas horas antes do início da vasopressina (T-2) e média das primeiras 10 horas com a vasopressina (T10). Após o cálculo das médias, comparou-se a média das pressões (PAM, PAS e PAD) e dos escores vasoativos modificados nos dois períodos de tempo.

Como parâmetro de perfusão orgânica, coletou-se a diurese dos pacientes em mililitro por quilograma por hora no período entre 10 horas anteriores ao uso de vasopressina e 10 horas iniciais do uso de vasopressina. As médias nos dois períodos de tempo: média de 10 horas anteriores ao uso de vasopressina (T-10) e média das primeiras 10 horas com a vasopressina (T10) foram comparadas.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. Pelo caráter retrospectivo e descritivo do estudo, obtivemos dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Número do Parecer do CEP: 187.002).

### **Análise de dados**

Conforme apropriado os dados são apresentados como frequência, mediana ( e amplitude interquartil) ou média (e desvio-padrão). O teste T de Student pareado foi utilizado na comparação das médias de valores de pressão arterial, escore vasoativo modificado (períodos T-2 e T10) e diurese (períodos T-10 e T10) observadas antes e depois do uso da vasopressina. Para avaliar a potencial influencia do escore vasoativo sobre os valores de PAM, PAS e PAD nos dois períodos, foi realizada uma análise de covariância. Todas as análises foram realizadas utilizando o programa STATISTICA StatSoft (STATISTICA 9.0 - 2009). Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

**Resultados:**

No período do estudo, identificou-se 31 pacientes que receberam vasopressina, sendo que destes, 11 pacientes não preencheram critérios de inclusão. O motivo mais frequente de não inclusão foi o uso de vasopressina por outras indicações clínicas (n=10) tais como: diabetes insipidus (n=6), hemorragia (n=2) e alternativa à noradrenalina (n=2). Entre os pacientes em que a vasopressina foi utilizada como alternativa à noradrenalina, um paciente recebeu vasopressina pelo seu menor potencial arritmogênico e o outro paciente por apresentar hiper-responsividade à noradrenalina. Somente um paciente não foi incluído por ter dados incompletos em prontuário. Dos 20 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, quatro pacientes foram excluídos, sendo que três estavam recebendo noradrenalina em dose  $<1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  e um não estava recebendo noradrenalina no momento de uso de vasopressina (figura 1).

A mediana de idade dos 16 pacientes com choque séptico refratário à catecolaminas foi de 11,5 meses ([AIQ]3,75-42,75), sendo metade dos pacientes de cada sexo (8/8). Seis pacientes estava em período pós-operatório, sendo que cinco estavam no pós-operatório imediato e um na primeira semana de pós-operatório. Todos os pacientes em pós-operatório eram cardiopatas e estavam em pós-operatório de cirurgia cardíaca. As características gerais dos pacientes e detalhes clínicos são apresentados na tabela 1.

Quatro pacientes apresentaram hemoculturas positivas (25%). Adicionalmente, outros quatro pacientes tiveram pesquisa de vírus positiva (25%). Três pacientes com sepse de origem respiratória tiveram pesquisas de vírus positiva em secreção respiratória e um paciente com foco infeccioso gastrointestinal teve pesquisa para rotavírus positiva. Dos 16 pacientes, em oito não foi identificado nenhum microrganismo como provável agente etiológico do quadro séptico (tabela 1).

A mediana da dose inicial de vasopressina foi  $0,00055 \text{ U}/\text{kg}/\text{min}$  ([AIQ]  $0,00024-0,00168$ ). A maioria dos pacientes (n=10) tiveram doses iniciais de vasopressina  $\geq 0,0005 \text{ U}/\text{kg}/\text{min}$ . No momento de início da vasopressina todos os pacientes estavam recebendo duas ou mais medicações vasopressoras/inotrópicas. Da mesma forma, todos estavam recebendo noradrenalina  $\geq 1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , com dose média de  $1,3 \pm 0,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (n=16). As doses médias dos demais inotrópicos/vasopressores foram: dobutamina  $11,5 \pm 3,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (n=11); milrinone  $0,6 \pm 0,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (n=9) e adrenalina  $1,2 \pm 0,9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (n=4). Também no

momento inicial de uso da vasopressina, a média do escore vasoativo modificado foi 172,3 ( $\pm 66,4$ ).

A vasopressina teve associação positiva com o aumento de PAM, PAS e PAD. Entretanto, o aumento só foi estatisticamente significativo para PAM e PAD. A PAM aumentou de  $49,7 \pm 5,1$  mmHg no período T-2 para  $56 \pm 5,1$  mmHg ( $p=0,0267$ ) (figura 2). Com relação a PAS, a média aumentou de  $78,3 \pm 8,9$  mmHg no período T-2 para  $84,5 \pm 8,9$  mmHg no período T10 ( $p=0,1794$ ) (figura 2). Por último, a média de PAD aumentou de  $38,4 \pm 4,2$  mmHg no período T-2 para  $43,9 \pm 4,2$  mmHg no período T10 ( $p=0,0194$ ) (figura 2). Com relação aos valores de pressão arterial, somente dois pacientes não dispunham de medidas de pressão arterial invasiva, sendo que nestes utilizou-se os valores de pressão arterial não-invasiva.

As médias dos escores vasoativos modificados nos períodos T-2 e T10 não tiveram diferença significativa. A média de escores vasoativos modificados aumentou de  $144,8 \pm 38$  no período T-2 para  $171,4 \pm 38$  no período T10 ( $p=0,1584$ ). Utilizando análise de covariância, não encontrou-se relação entre aumento de escore vasoativo modificado e aumento de valores de PAM ( $R^2$  aj=0,0238;  $p=0,195$ ), PAS ( $R^2$  aj=-0,033;  $p=0,922$ ) e PAD ( $R^2$  aj=0,0265;  $p=0,185$ ).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a diurese nos períodos T-10 e T10. O valor da diurese no período T-10 foi  $1,9 \pm 0,8$  ml/kg/h e no período T10 foi  $1,7 \pm 0,8$  ml/kg/h ( $p=0,659$ ).

Dentre os 16 pacientes, cinco pacientes (31,25%) foram a óbito em 24 horas após o início da vasopressina. No total, a mortalidade em 28 dias foi de 62,5% ( $n=10$ ).

Nenhum paciente teve a vasopressina suspensa devido a possíveis efeitos adversos. As lesões bolhosas/necróticas em pele nas extremidades dos pacientes 2 e 10 estavam presentes antes do uso da vasopressina e parecem estar relacionadas com o quadro de choque séptico. O paciente 11 apresentou isquemia em membro inferior antes do uso da vasopressina, associada com punção de cateter venoso femoral e as lesões necróticas em pele nas extremidades também foram relatadas antes do início da vasopressina. Por último, foi relatado necrose de pele em membros inferiores e superiores no paciente 14 antes do uso de vasopressina, associado ao quadro de meningococemia. Não encontrou-se nenhuma outra referência de possíveis efeitos adversos associados com o uso de vasopressina.

**Discussão:**

No presente estudo, relata-se pela primeira vez a experiência de uma UTIP na América Latina com o uso de vasopressina como terapia de resgate em choque séptico pediátrico. Apesar de todos os pacientes apresentarem choque resistente a doses  $\geq 1$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  de noradrenalina, o uso de vasopressina teve associação positiva com o aumento nos valores de PAM e PAD. Os resultados do estudo são concordantes com a literatura médica e relacionados ao potente efeito vasopressor da vasopressina (10). No artigo de revisão ainda não publicado, todos os artigos encontrados descrevendo o uso de vasopressina em choque séptico pediátrico relataram o aumento nos níveis de pressão arterial dos pacientes (12). No presente estudo, uma explicação para este aumento da PAM estar mais relacionado ao aumento da PAD é que estes pacientes apresentavam choque séptico refratário à catecolaminas com baixa resistência vascular sistêmica e portanto maior comprometimento da PAD. Nestes estados avançados de choque séptico, os pacientes geralmente apresentam menor sensibilidade às catecolaminas e acabam desenvolvendo vasodilatação grave e hipotensão refratária (18,19). Há evidências de que os pacientes com vasodilatação grave em choque séptico apresentam sensibilidade aumentada à administração exógena da vasopressina (20). De fato, uma série de estudos em pediatria têm mostrado resultados positivos com o uso da vasopressina em pacientes pediátricos com choque vasodilatado (21–24).

Os relatos da experiência de uso da vasopressina como vasopressor em pediatria iniciaram em 1999 após Rosenzweig et al. descreverem seu uso bem-sucedido em crianças em pós-operatório cardíaco com choque refratário à terapia padrão (25). Seguindo este estudo, uma série de estudos descreveram experiências positivas do uso da vasopressina como terapia de resgate em choque séptico refratário/resistente à catecolaminas em pediatria (15,22,26,27). Apesar de a vasopressina demonstrar potencial como vasopressor, as evidências ainda não são fortes o suficiente para recomendar seu uso mais generalizado no choque séptico pediátrico. A atualização mais recente do consenso do Colégio Americano de Medicina Intensiva para o manejo de choque séptico pediátrico e neonatal, publicada em 2009, indica o uso de vasopressina no choque séptico em pediatria como alternativa no choque resistente à catecolaminas vasodilatado (choque quente com alto índice cardíaco e baixa resistência vascular sistêmica) com hipotensão não responsiva a fluidos e noradrenalina (3).

Nossos resultados permitem observar que a dose de início da medicação foi variável e baseada no julgamento do intensivista de plantão, sendo que 62,5% (10/16) dos pacientes

receberam a dose inicial de 0,0005 U/kg/min sugerida na unidade. Além disso, não há até o momento consenso que oriente a dose ideal de uso da vasopressina nem a dose de noradrenalina em que o paciente pode ser considerado não responsivo. Recente revisão apontou que a dose inicial de vasopressina em pacientes com choque séptico pediátrico é extremamente variável, indo de 0,00002U/kg/min até 0,002U/kg/min (10). O ensaio clínico randomizado utilizou doses iniciais de 0,0005 U/kg/min com plano de titulação até 0,002U/kg/min (17). Podemos questionar se doses mais elevadas poderiam ter melhores efeitos e se estas doses estariam mais associadas com mais efeitos adversos. De fato, um ensaio clínico realizado em 2010 em pacientes adultos com choque vasodilatado grave, comparando duas doses de vasopressina, mostrou que doses mais elevadas (0,067U/min) trataram o choque mais efetivamente que doses mais baixas (0,037U/min) com taxas semelhantes de efeitos adversos e mortalidade entre os grupos (28). Entretanto, em pediatria, há estudos que associam doses mais elevadas de vasopressina com maiores efeitos colaterais (29).

Analisando os escores vasoativos modificados, o uso de vasopressina não permitiu a redução dos outros vasopressores/inotrópicos. Desse modo, a vasopressina em curto prazo não influenciou favoravelmente para uma melhor resposta hemodinâmica no choque. Se realizarmos a análise sem os pacientes que foram a óbito nas primeiras 24 horas de uso da vasopressina, os valores de escores vasoativos modificados são praticamente iguais: sendo 146,9 no período T-2 e 150 no período T10 (p0.85). Como evidenciado pelos resultados deste estudo, o aumento encontrado dos escores vasoativos não justifica o aumento de pressão arterial. A ausência de efeito poupador de catecolaminas pela vasopressina está em concordância com os resultados do ensaio clínico randomizado de Choong et al. (17). De fato, o ensaio clínico não encontrou diferença significativa com o uso de vasopressina para estabilidade hemodinâmica livre de vasopressores (desfecho primário do estudo). Apesar do estudo ser sobre choque vasodilatado, 78% dos pacientes tinham como causa de choque vasodilatado o choque séptico. A maior diferença observada foi um aumento significativo na PAM 1 hora após o início da vasopressina comparado com o valor basal. Os autores não encontraram diferenças significativas nos desfechos secundários, como mortalidade em 30 dias e dias livres de medicações vasoativas (17). Uma questão que podemos levantar é se o uso mais precoce da vasopressina, com doses menores de noradrenalina poderia ter maior eficácia como terapia de resgate. Há estudos, tanto em população adulta quanto pediátrica,

que mostram maiores benefícios com o uso mais precoce da vasopressina em pacientes com noradrenalina  $< 0,6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (30,31).

Outro fator que elucida a extrema gravidade dos pacientes da amostra e pode explicar a ausência de efeito poupador de catecolaminas da vasopressina é o fato de que cinco dos 16 pacientes morreram nas primeiras 24 horas de uso da vasopressina. Apesar da elevada mortalidade, 31,25% em 24 horas e 62,5% em 28 dias, esses dados são compatíveis com pacientes com choque séptico refratário à catecolaminas. Na revisão de literatura previamente mencionada, a mortalidade em pacientes com choque séptico que receberam vasopressina chegou até 80% (12). Convém ressaltar ainda que a vasopressina foi utilizada como terapia de resgate e não como terapia de segunda linha, sendo que no momento de início da vasopressina, todos os pacientes estavam em choque séptico grave refratário a catecolaminas, recebendo pelo menos noradrenalina a  $1\text{mcg}/\text{kg}/\text{min}$ , com elevados escores vasoativos modificados. No ensaio clínico randomizado, onde a mortalidade em 30 dias no grupo intervenção foi de 30%, é importante a perspectiva de que a vasopressina foi utilizada como medicação de segunda linha, iniciada junto com dose mediana de noradrenalina de  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (17).

O uso da vasopressina não alterou a diurese de maneira significativa.. Na revisão de literatura, nove estudos relataram melhora da diurese com o uso de vasopressina e um estudo relatou piora transitória e reversível da diurese com o uso da vasopressina (12). Apesar da vasopressina ter um efeito antidiurético através dos receptores V2, no choque séptico seu uso pode estar associado com uma melhora da diurese possivelmente associada com melhora da pressão sanguínea e dilatação seletiva das arteríolas aferentes através da liberação de óxido nítrico (10). O ensaio clínico randomizado não encontrou diferença entre os marcadores de perfusão orgânica (lactato, creatinina e débito urinário) entre o grupo intervenção e o grupo placebo (17). Outro dado que ilustra a gravidade elevada dos casos aqui descritos é que cinco pacientes (35,7%) apresentaram insuficiência renal aguda durante o episódio de choque séptico com necessidade de terapia de substituição renal.

Um dos grandes receios que existe na literatura médica é o grande leque de potenciais efeitos adversos associados com o uso da vasopressina, sobretudo devido ao seu potente efeito vasoconstritor (10). Na presente série de casos, todas as lesões isquêmicas de pele relatadas nos prontuários estavam presentes antes do uso da vasopressina e parecem estar relacionadas com a gravidade e etiologia do choque séptico e não com o uso de vasopressina. Adicionalmente, não há relato de piora das lesões de pele com o uso da vasopressina em

nenhum dos pacientes. Na revisão de literatura incluída nesta dissertação, merece destaque o fato de que somente em um estudo o uso de vasopressina foi interrompido por possíveis efeitos adversos. No estudo os autores relataram uma possível relação entre o uso de vasopressina e o aparecimento de melena (32). Outra evidência importante é que o ensaio clínico não encontrou maior incidência de efeitos adversos no grupo intervenção comparando com o grupo placebo (17).

É preciso salientar ainda que nosso estudo tem algumas limitações. Primeiro, trata-se de um estudo retrospectivo, onde apesar de haver um protocolo, as doses e o momento de início da vasopressina basearam-se em critérios subjetivos do médico assistente. Adicionalmente, os níveis séricos de vasopressina dos pacientes não foram aferidos. Postula-se que a administração de vasopressina é mais benéfica em pacientes com choque séptico refratário à catecolaminas com depleção de vasopressina endógena (33). Porém, diferente dos adultos onde parece estar mais definido a existência de uma resposta bifásica dos níveis de vasopressina no choque séptico com elevação na fase inicial e redução na fase tardia, em pediatria alguns estudos mostram que pacientes com choque séptico não tem redução nos níveis séricos de vasopressina mesmo em fases tardias (34–36). Outro ponto a ser considerado é que os autores acompanharam a evolução da pressão sanguínea nas primeiras 10 horas de uso da vasopressina. A escolha por esse período de tempo foi devido ao fato de que cinco dos 16 pacientes foram a óbito nas primeiras 24 horas de uso da vasopressina. Se analisássemos somente os 11 pacientes que sobreviveram as primeiras 24 horas, veríamos que a média da PAM no período T-2 era de  $52,6 \pm 8,4$  mmHg e subiu para  $62,4 \pm 8,4$  mmHg no período entre a 23<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> hora de uso da vasopressina ( $p=0,08$ ).

**Conclusão:**

Apesar das limitações deste estudo, os autores descrevem pela primeira vez a experiência de um serviço na América Latina com o uso da vasopressina como terapia de resgate em choque séptico pediátrico. O uso da vasopressina foi associado com um aumento significativo na PAM e PAD, no entanto sem possibilitar redução no escore vasoativo modificado dos pacientes. O uso da vasopressina ainda deve ser reservado para situações de choque séptico grave e refratário em pediatria. É clinicamente relevante que os futuros ensaios clínicos pediátricos de vasopressina como terapia de resgate em choque séptico avaliem protocolos de uso da medicação em momento mais precoce do choque refratário, com doses menores de noradrenalina.

## **AGRADECIMENTOS**

Os autores agradecem ao Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança da PUCRS e ao Centro de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro e estrutural para a realização deste estudo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*. 2010 Jun 5;375(9730):1969–87.
2. Biban P, Gaffuri M, Spaggiari S, Zaglia F, Serra A, Santuz P. Early recognition and management of septic shock in children. *Pediatr Rep*. 2012 Jan 2;4(1):e13.
3. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2009 Feb;37(2):666–88.
4. Barrett LK, Singer M, Clapp LH. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care Med*. 2007 Jan;35(1):33–40.
5. Choong K, Kissoon N. Vasopressin in pediatric shock and cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med*. 2008 Jul;9(4):372–9.
6. Matok I, Vard A, Efrati O, Rubinshtein M, Vishne T, Leibovitch L, et al. Terlipressin As Rescue Therapy for Intractable Hypotension Due To Septic Shock in Children. *Shock*. 2005 Apr;23(4):305–10.
7. Vasudevan A, Lodha R, Kabra SK. Vasopressin infusion in children with catecholamine-resistant septic shock. *Acta Paediatr*. 2005 Mar;94(3):380–3.
8. Agrawal A, Singh VK, Varma A, Sharma R. Therapeutic Applications of Vasopressin in Pediatric Patients. *Indian Pediatr*. 2012 Apr;49(4):297–305.
9. Russell JA. Bench-to-bedside review: Vasopressin in the management of septic shock. *Crit Care*. 2011 Aug 11;15(4):226.
10. Biban P, Gaffuri M. Vasopressin and Terlipressin in Neonates and Children with Refractory Septic Shock. *Curr Drug Metab*. 2013 Feb;14(2):186–92.
11. Noguera I, Medina P, Segarra G, Martínez MC, Aldasoro M, Vila JM, et al. Potentiation by vasopressin of adrenergic vasoconstriction in the rat isolated mesenteric artery. *Br J Pharmacol*. 1997 Oct;122(3):431–8.
12. Dalcin TC. Vasopressina como terapia de resgate em choque séptico refratário à catecolaminas em pediatria [dissertação]. Porto Alegre,RS: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2013.
13. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Jan;6(1):2–8.

14. Irazuzta J, Sullivan KJ, Garcia PCR, Piva JP. Pharmacologic support of infants and children in septic shock. *J Pediatr (Rio J)*. 2007 May;83(2 Suppl):S36–45.
15. Tobias JD. Arginine Vasopressin for Refractory Distributive Shock in Two Adolescents. *J Intensive Care Med*. 2002 Jan 1;17(1):48–52.
16. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE Jr, Hanley FL, Hickey PR, et al. Postoperative Course and Hemodynamic Profile After the Arterial Switch Operation in Neonates and Infants. *Circulation*. 1995 Oct 15;92(8):2226–35.
17. Choong K, Bohn D, Fraser DD, Gaboury I, Hutchison JS, Joffe AR, et al. Vasopressin in pediatric vasodilatory shock: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Oct 1;180(7):632–9.
18. Meyer S, Gortner L, Mcguire W, Baghai A, Gottschling S. Vasopressin in catecholamine-refractory shock in children. *Anaesthesia*. 2008 Mar;63(3):228–34.
19. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr, Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin Deficiency Contributes to the Vasodilation of Septic Shock. *Circulation*. 1997 Mar 4;95(4):1122–5.
20. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Seo SB, D'Alessandro D, Oz MC, et al. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med*. 1997 Aug;25(8):1279–82.
21. Lechner E, Hofer A, Mair R, Moosbauer W, Sames-Dolzer E, Tulzer G. Arginine-vasopressin in neonates with vasodilatory shock after cardiopulmonary bypass. *Eur J Pediatr*. 2007 Dec;166(12):1221–7.
22. Masutani S, Senzaki H, Ishido H, Taketazu M, Matsunaga T, Kobayashi T, et al. Vasopressin in the treatment of vasodilatory shock in children. *Pediatr Int*. 2005 Apr;47(2):132–6.
23. Liedel JL, Meadow W, Nachman J, Koogler T, Kahana MD. Use of vasopressin in refractory hypotension in children with vasodilatory shock: five cases and a review of the literature. *Pediatr Crit Care Med*. 2002 Jan;3(1):15–8.
24. Agrawal A, Singh VK, Varma A, Sharma R. Intravenous Arginine Vasopressin Infusion in Refractory Vasodilatory Shock : A Clinical Study. *Indian J Pediatr*. 2012 Apr;79(4):488–93.
25. Rosenzweig EB, Starc TJ, Chen JM, Cullinane S, Timchak DM, Gersony WM, et al. Intravenous Arginine-Vasopressin in Children With Vasodilatory Shock After Cardiac Surgery. *Circulation*. 1999 Nov 9;100(19 Suppl):II182-6.
26. Efrati O, Modan-Moses D, Vardi A, Matok I, Bazilay Z, Paret G. Intravenous arginine vasopressin in critically ill children: is it beneficial? *Shock*. 2004 Sep;22(3):213–7.

27. Leibovitch L, Efrati O, Vardi A, Matok I, Barzilay Z, Paret G. Intractable Hypotension in Septic Shock: Successful Treatment with Vasopressin in an Infant. *Isr Med Assoc J.* 2003 Aug;5(8):596–8.
28. Torgersen C, Dünser MW, Wenzel V, Jochberger S, Mayr V, Schmittinger CA, et al. Comparing two different arginine vasopressin doses in advanced vasodilatory shock : a randomized , controlled , open-label trial. *Intensive Care Med.* 2010 Jan;36(1)57–65.
29. Jerath N, Frndova H, McCrindle BW, Gurofsky R, Humpl T. Clinical impact of vasopressin infusion on hemodynamics, liver and renal function in pediatric patients. *Intensive Care Med.* 2008 Jul;34(7):1274–80.
30. Meyer S, Gottschling S, Baghai A, Wurm D, Gortner L. Arginine-vasopressin in catecholamine-refractory septic versus non-septic shock in extremely low birth weight infants with acute renal injury. *Crit Care.* 2006 Jan;10(3):R71.
31. Luckner G, Dünser MW, Jochberger S, Mayr VD, Wenzel V, Ulmer H, et al. Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med.* 2005 Nov;33(11):2659–66.
32. Inui D, Ohto J, Nishimura M. Massive Melena due to Arginine – Vasopressin for Septic Shock in Two Pediatric Patients. *Paediatr Anaesth.* 2008 Jan;18(1):90–1.
33. Meyer S, Gottschling S, Gortner L. Arginine-vasopressin as a rescue therapy in children and neonates for catecholamine-resistant shock. *Eur J Pediatr.* 2008 Mar;167(3):357.
34. Lee JH, Chan YH, Lai OF, Puthuchery J. Vasopressin and copeptin levels in children with sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2013 Apr;39(4):747–53.
35. Lodha R, Vivekanandhan S, Sarthi M, Kabra SK. Serial circulating vasopressin levels in children with septic shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2006 May;7(3):220–4.
36. Leclerc F, Walter-Nicolet E, Leteurtre S, Noizet O, Sadik A, Cremer R, et al. Admission plasma vasopressin levels in children with meningococcal septic shock. *Intensive Care Med.* 2003 Aug;29(8):1339–44.

## TABELAS

### Tabela 1

Título:

Características gerais dos pacientes e detalhes clínicos

Notas de rodapé:

\* Abreviaturas: P= pacientes; Id= Idade; S= Sexo; PIM 2= *Pediatric Index of Mortality 2*; Proc= procedência; Vasoat. Mod.= Vasoativo Modificado; AVP= Vasopressina; Desf.= desfecho; M= Masculino; F= Feminino; GI= Gastrointestinal; EPED= Emergência Pediátrica; IRA= Insuficiência Renal Aguda; TSR= Terapia de Substituição Renal; DSAV= Defeito do Septo Atrioventricular; PO= Pós-operatório; CIV= Comunicação interventricular; VSR= Vírus Sincicial Respiratório Positivo; EIM= Erros Inatos do Metabolismo; UTI= Unidade de Terapia Intensiva; LES= Lupus Eritematoso Sistêmico; ON= óxido nítrico.

† O escore vasoativo modificado de Wernovsky: dopamina + dobutamina + (adrenalina x 100) + (noradrenalina x 100) + (fenilefrina x 100) + (milrinone x 10). O escore apresentado é o escore no momento de início da vasopressina.

P.*	Id.	S.	PIM 2	Proc.	Diagnóstico, Complicações e Comorbidades	Culturais	Escore Vasoat. Mod. †	Dose inicial AVP (UI/kg/min)	Possíveis Efeitos adversos	Desf. 24h	Desf. 28d
1	3m	M	37,9	Outro hospital	Choque séptico refratário (foco GI)	Ausente	195	0,0024	Não observados	Vivo	Óbito
2	6a 10m	M	42,7	EPED	Choque séptico refratário; Síndrome do choque tóxico; IRA com TSR	<i>Streptococcus pyogenes</i> (hemocultura)	135	0,00024	Lesões bolhosas e necróticas de pele em extremidades	Vivo	Vivo
3	11m	F	49,2	EPED	Choque séptico refratário (foco respiratório)	Ausente	205	0,0019	Não observados	Vivo	Óbito
4	9a 6m	M	98	Outro hospital	Choque séptico refratário; Encefalite; Coma	Ausente	170	0,00014	Não observados	Óbito	Óbito
5	3m	F	2.3	Centro Cirúrgico	Choque séptico refratário; Síndrome de Down; DSAV; PO bandagem de artéria pulmonar	Ausente	115	0,00022	Não observados	Vivo	Vivo
6	1a 5m	M	0.7	Enfermaria	Choque séptico refratário (foco respiratório); PO recente correção CIV	VSR (secreção respiratória)	144.5	0,0006	Não observados	Vivo	Óbito

(continuação)

7	9m	F	1.3	Centro Cirurg.	Choque séptico refratário (foco respiratório); Tetralogia de Fallot; PO ampliação tronco artéria pulmonar e fechamento CIV; IRA com TSR	VSR (secreção respiratória)	105	0,0005	Não observados	Óbito	Óbito
8	1m 20d	M	5.4	Outro hospital	Choque séptico refratário; Suspeita EIM; Epilepsia; IRA com TSR	Ausente	210.95	0,004	Não observados	Óbito	Óbito
9	2a 11m	M	23.6	EPED	Choque séptico refratário; Status epilepticus	<i>Haemophilus influenzae</i> (hemocultura)	305	0,001	Não observados	Óbito	Óbito
10	14a 2m	F	44.4	UTI Adulto	Choque séptico refratário; LES; Miocardite; IRA com TSR	<i>Streptococcus pyogenes</i> (hemocultura)	142.5	0,000135	Lesões bolhosas e necróticas de pele em extremidades	Vivo	Óbito
11	6m	F	87.7	EPED	Choque séptico refratário (foco GI); Miocardite; IRA com TSR	Rotavírus (fezes)	110	0,008	Isquemia membro inferior e necrose de pele em extremidades	Vivo	Vivo
12	7m	M	12.9	Centro Cirurg.	Choque séptico refratário; Síndrômico em investigação; PO correção de DSAV	Ausente	135	0,0009	Não observados	Vivo	Vivo

(continuação)

13	1m 26d	M	0.5	Outro hospital	Choque séptico refratário (foco respiratório)	Ausente	110	0,00062	Não observados	Vivo	Óbito
14	3a 3m	F	12.5	Outro hospital	Meningococemia; Choque séptico refratário; IRA com TSR	<i>Neisseria meningitidis</i> (hemocultura)	133.75	0,0005	Necrose de pele de membros inferiores e superiores	Vivo	Vivo
15	1a	F	30,2	EPED	Choque séptico refratário; Bronquiolite; Crises de hipertensão pulmonar com uso de ON	Influenza A (secreção respiratória)	320	0.00025	Não observados	Vivo	Óbito
16	3a 8m	F	2,3	Centro Cirurg.	Choque séptico refratário; PO fechamento CIV e correção aneurisma artéria pulmonar. Crises de hipertensão pulmonar com uso de ON	Ausente	219.4	0.00028	Não observados	Vivo	Vivo

## FIGURAS

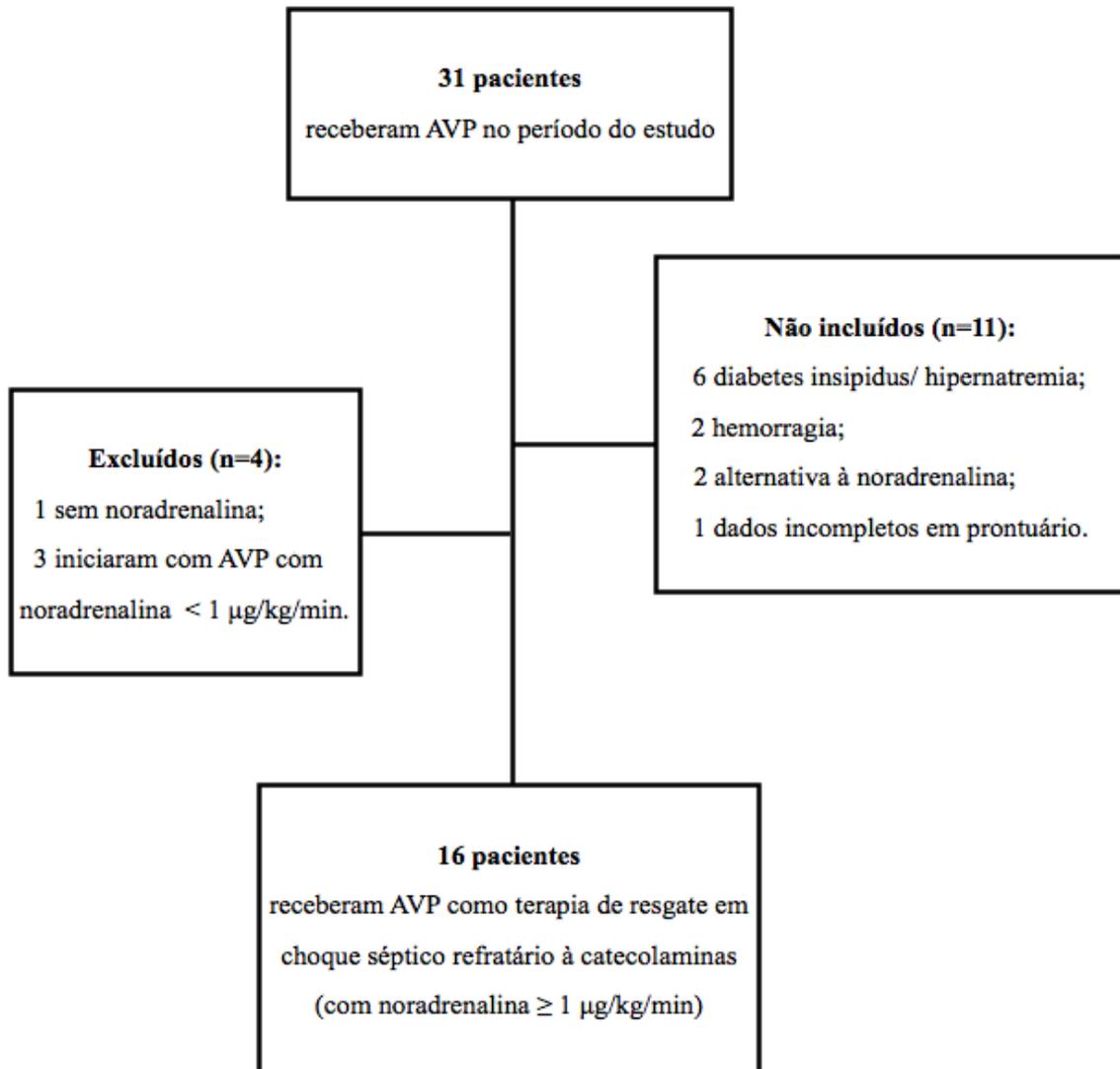
### Figura 1

Título:

Fluxograma apresentando os pacientes que receberam vasopressina, pacientes não incluídos, incluídos e excluídos do estudo.

Legenda:

AVP = Vasopressina.



**Figura 2**

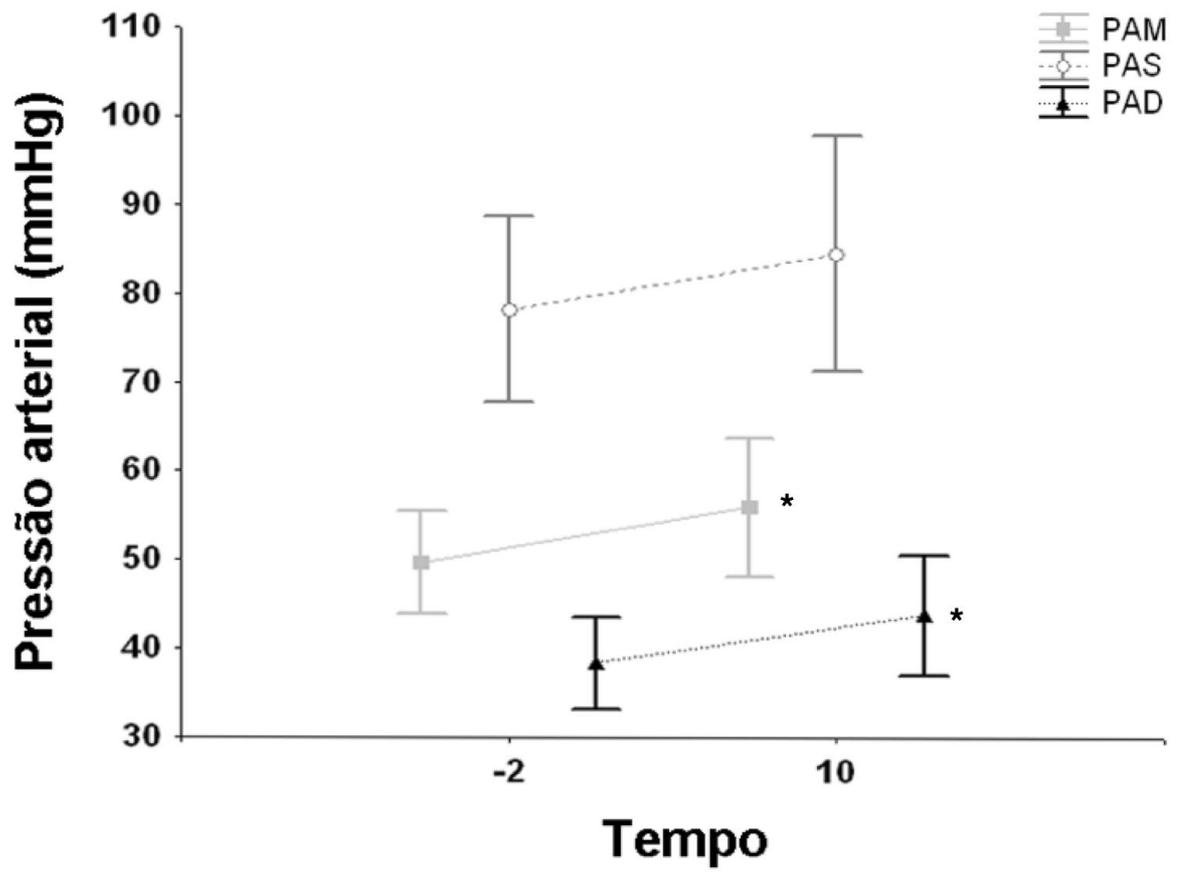
Título:

PAM, PAS e PAD em mmHg antes e durante o uso de vasopressina.

Legendas:

PAM= Pressão Arterial Média; PAS= Pressão Arterial Sistólica; PAD= Pressão Arterial Diastólica; -2= período de duas horas antes do uso de vasopressina (T-2); 10= período das primeiras 10 horas do uso de vasopressina (T10); \*  $p < 0,05$ .

Cada barra de erro foi construída utilizando um intervalo de confiança de 95% da média.



**Figura 3**

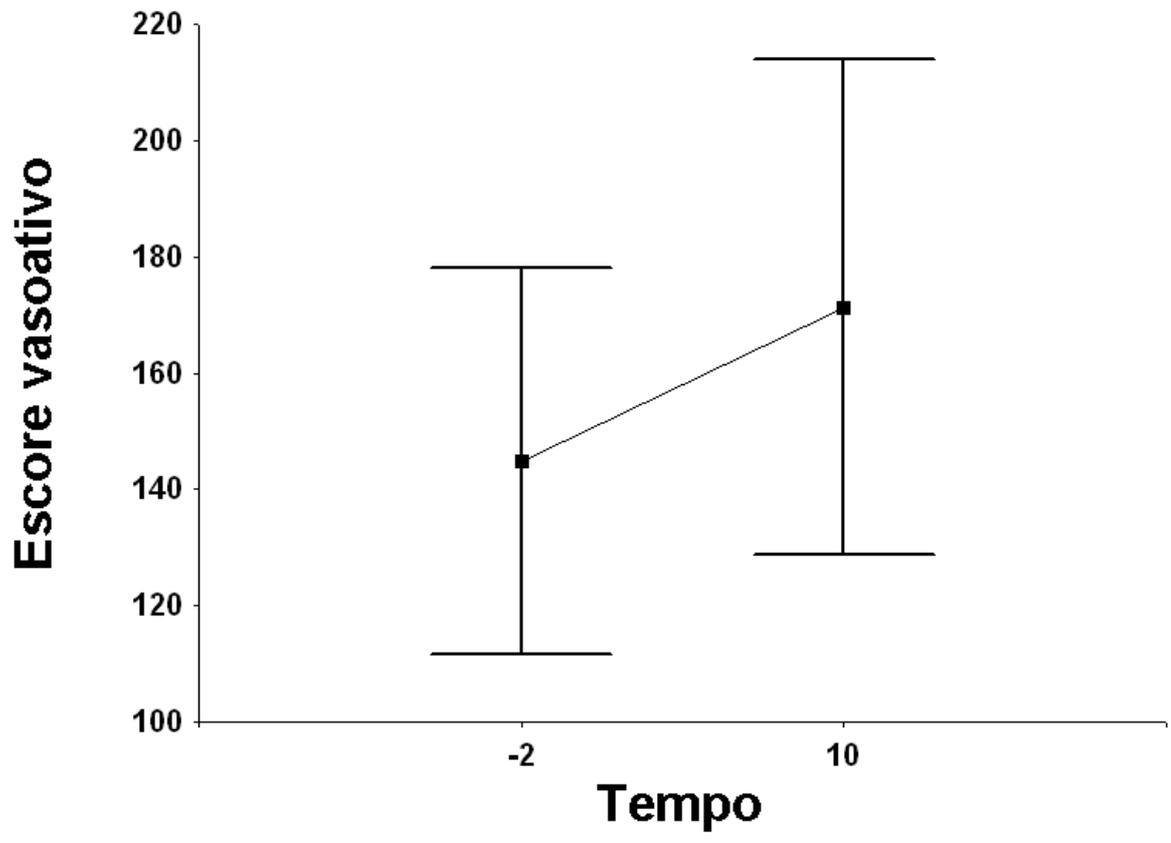
Título:

Escores vasoativos modificados antes e durante o uso de vasopressina.

Legendas:

-2= período de duas horas antes do uso de vasopressina (T-2); 10= período das primeiras 10 horas do uso de vasopressina (T10); Escore Vasoativo= Escore vasoativo modificado de Wernovsky, calculado utilizando a seguinte fórmula: dose de dopamina + dobutamina + (adrenalina X 100) + (noradrenalina X 100) + (milrinone X 10). Todas as doses foram calculadas em micrograma por quilograma por minuto.

Cada barra de erro foi construída utilizando um intervalo de confiança de 95% da média.



**Figura 4**

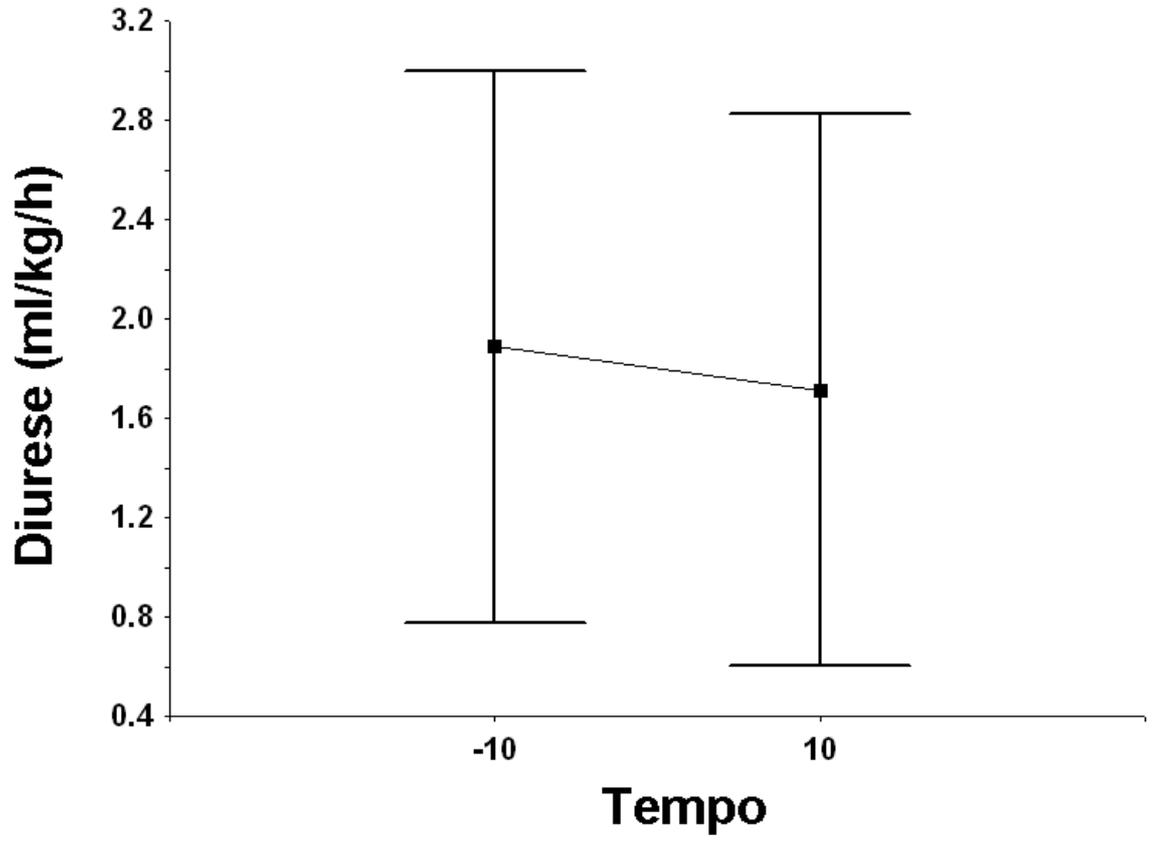
Título:

Diurese antes e durante o uso de vasopressina.

Legendas:

-10= período de 10 horas antes do uso de vasopressina (T-10); 10= período das primeiras 10 horas do uso de vasopressina (T10).

Cada barra de erro foi construída utilizando um intervalo de confiança de 95% da média.



**CAPÍTULO IV**  
**CONCLUSÕES**

#### 4.1 CONCLUSÕES

Com base no referencial teórico sobre o uso da vasopressina no choque séptico pediátrico, somado aos resultados do estudo original relatando o uso de vasopressina como terapia de resgate em choque séptico refratário à catecolaminas em pediatria, conclui-se que:

- A literatura médica existente até o momento sobre o uso de vasopressina em choque séptico pediátrico é escassa e em sua maioria composta de relatos/séries de casos.
- Há a necessidade de novos ensaios clínicos randomizados em pediatria avaliando o uso de vasopressina em choque séptico, sobretudo com relação a dose e momento ideal de uso da medicação, bem como os reais benefícios dessa terapêutica.
- Em avaliação retrospectiva, o uso de vasopressina como terapia de resgate em choque séptico refratário, nas primeiras horas, associou-se com o aumento dos níveis pressóricos dos pacientes avaliados, sendo significativo na PAM e PAD;
- O uso de vasopressina, nas primeiras horas, não permitiu a redução dos escores vasoativos modificados dos pacientes, portanto sem o efeito poupador de catecolaminas esperado;
- O uso de vasopressina, nas primeiras horas, não provocou maiores alterações no débito urinário dos pacientes;
- O uso de vasopressina como terapia de resgate em choque séptico refratário à catecolaminas não teve que ser interrompido por efeitos adversos.
- Há a necessidade de que os novos ensaios clínicos randomizados em pediatria avaliando o uso de vasopressina como terapia de resgate em choque séptico refratário à catecolaminas avaliem o uso mais precoce da vasopressina associado com doses menores de noradrenalina.