



ARTIGO DE REVISÃO

Tratamento do choque na criança***Shock therapy in children*****Pedro Celiny Ramos Garcia¹, Jefferson Pedro Piva², Vanessa Feller Martha³****Resumo**

Objetivo: Revisar as bases teóricas das abordagens terapêuticas voltadas para a ressuscitação volumétrica do lactente em choque e o processo evolutivo que levam ao suporte farmacológico à circulação.

Métodos: Foram obtidas referências de busca computadorizadas na Biblioteca Nacional de Medicina (Medline), artigos recentes de revisão e arquivos pessoais.

Resultados: Choque e choque séptico são importantes causas de morbidade e mortalidade em crianças criticamente doentes. O choque séptico é um processo de doença extremamente complexo que conduz à disfunção múltipla de órgãos. Sua apresentação pode ser sutil ou catastrófica. Um manejo bem sucedido depende de uma compreensão do fisiopatologia da síndrome e exige uma ressuscitação rápida e apropriada. O tratamento freqüentemente requer correção agressiva de déficit de volume, manutenção de perfusão adequada com inotrópicos e vasopressores, ventilação mecânica e outras terapias.

Conclusões: O manejo do choque nas crianças representa um desafio para o pediatra. Instabilidade hemodinâmica e respiratória devem ser antecipadas. Seu manejo requer intervenção multissistêmica e cuidadosa.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75 (Supl.2): S185-S196: choque, cristalóide, colóide, catecolaminas, terapia intensiva.

Introdução

Choque é uma síndrome clínica, com etiologia e níveis de comprometimento variados, caracterizado por alterações circulatórias e metabólicas de natureza evolutiva, cujas características dependem do estágio em que se

Abstract

Objective: Review the theoretical bases of the therapeutic approach for volumetric resuscitation of the infant in shock and the evolutionary process that take to the pharmacological support to the circulation

Methods: References were obtained from computerized searches on the National Library of Medicine (Medline), recent review articles and personal files.

Results: Shock and septic shock is the leading cause of mortality in critically ill patients. The septic shock is an extremely complex disease process leading to progressive multiple organ failure. Its presentation may be subtle or catastrophic. Successful management depends on an understanding of the pathophysiology of the syndrome, allowing rapid, appropriate resuscitation. Treatment often requires aggressive correction of volume deficit, maintenance of adequate perfusion pressure with inotropic and vasopressor, mechanical ventilation and others therapies.

Conclusions: The management of the shock in children presents a challenge for the pediatrician. Hemodynamic and respiratory instability should be anticipated. Management requires multisystemic and careful intervention.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75 (Supl.2): S185-S196: shock, colloid, crystalloid, resuscitation, catecholamine, intensive care.

encontra, do tipo de insulto que o ocasionou e da resposta individual de cada paciente. Embora sua definição exata necessite meios diagnósticos sofisticados, acredita-se que ele reflete uma inadequação do organismo em suprir os tecidos com uma quantidade adequada de sangue saturado de oxigênio. Freqüentemente na criança essa síndrome acompanha um quadro de sepse, constituindo uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) conseqüente à interação dos produtos bacterianos na corrente sanguínea e aos mecanismos imunomoduladores do paciente infectado.

O objetivo deste trabalho é revisar as bases teóricas da abordagem terapêutica do lactente em choque e o processo evolutivo que leva ao suporte farmacológico à circulação¹.

-
1. Doutor em Medicina (USP). Professor Adjunto de Pediatria, Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Médico Chefe do Serviço de Terapia Intensiva e Emergência do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
 2. Doutor em Medicina (UFRGS). Professor Adjunto de Pediatria, Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Médico Chefe Associado do Serviço de Terapia Intensiva e Emergência do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
 3. Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Pediatria da PUCRS. Médica Pediatra e Intensivista com Habilitação em Pediatria SBP/AMIB.

Fisiopatologia, Etiologia e Classificação

A circulação sanguínea propicia o transporte de nutrientes, que permitem aos tecidos executar funções especializadas, como nutrir suas células e prover seu crescimento. Como essas necessidades variam conforme as demandas metabólicas, para que a homeostase possa ser mantida, existe um sofisticado controle da circulação periférica, do volume circulante, do tônus vascular e da bomba cardíaca. Na vigência de sobrecarga por parte de um desses componentes, os demais intensificam suas funções, com o objetivo de manter um suprimento sanguíneo tecidual o mais próximo possível do normal.

Quando o organismo depara-se com hipoxia tecidual grave, lança mão inicialmente dessa mesma seqüência de mecanismos regulatórios, com o intuito de manter sua homeostase. O reconhecimento de tais mecanismos compensatórios e dos sinais de descompensação é a base para o diagnóstico do choque. Quando órgãos específicos estão em estresse, o fluxo sanguíneo local pode aumentar. Quando a bomba cardíaca falha, esse mecanismo preserva o fluxo sanguíneo para órgãos de maior demanda metabólica (coração e cérebro) à custa dos tecidos menos essenciais. Em situação de estresse e débito cardíaco inadequado, ocorre aumento no tônus adrenérgico, aumentando a frequência cardíaca e reduzindo o fluxo sanguíneo para pele, fígado, sistema gastrointestinal, leito vascular renal, originando alguns dos sinais clínicos de choque, como taquicardia, palidez, extremidades frias e oligúria.

Uma queda na pressão arterial estimula uma resposta reflexa, com aumento do tônus adrenérgico ou simpático e ativação humoral. O aumento do tônus adrenérgico promove a secreção de noradrenalina nas terminações nervosas adrenérgicas. A ativação humoral estimula a secreção de adrenalina e noradrenalina no córtex da supra-renal, de vasopressina no nível da neurohipófise e a secreção de angiotensina II. Mais uma vez, a conseqüência é um aumento na frequência cardíaca, na contractilidade, na resistência vascular periférica, no débito cardíaco e, conseqüentemente, na pressão arterial.

A gravidade do choque está na dependência da intensidade do fator desencadeante, do tempo decorrido desde a instalação do choque, da capacidade de compensação do organismo e da adequação na instituição do tratamento. Em um momento inicial, o organismo lança mão de ajustes através dos quais mantém um suprimento sanguíneo adequado aos órgãos nobres (fundamentalmente, cérebro e coração). Caso não sejam estabelecidas medidas terapêuticas adequadas dentro de um curto espaço de tempo, tais mecanismos logo deixarão de ser efetivos, ocorrendo deterioração progressiva no aporte de sangue oxigenado aos tecidos.

A insuficiência circulatória pode ocorrer de duas maneiras: (a) decréscimo absoluto na perfusão - quando a perfusão tecidual diminuída não é suficiente para atender as demandas metabólicas normais; (b) decréscimo relativo

na perfusão - quando a perfusão tecidual normal não é suficiente para atender as demandas metabólicas aumentadas. Em ambas as situações, o débito cardíaco (DC) é insuficiente. O choque é decorrente de alterações em um dos três componentes básicos da circulação: o volume circulante, a bomba cardíaca ou o tônus vascular, que podem falhar nos mais diferentes graus de combinação.

A perda do tônus caracteriza-se por diminuição na resistência vascular sistêmica (RVS) e conseqüente aumento da capacitância do sistema vascular, levando a uma hipovolemia relativa ou funcional. É o chamado choque distributivo. Hemodinamicamente, a resposta inicial é uma vasodilatação generalizada, com estase vascular, decréscimo do retorno venoso, com diminuição da pré e da pós-carga, com queda na pressão venosa central (PVC) e na RVS.

Quando ocorre a perda aguda de volume circulante, o retorno venoso ao coração cai, diminuindo a pré-carga e, conseqüentemente, o volume de ejeção e o DC. Uma queda na pressão arterial estimula uma resposta reflexa que aumenta o DC e eleva a pressão arterial média (PAM). O aumento do tônus adrenérgico produz aumento da frequência cardíaca e da resistência vascular sistêmica, com vasoconstrição e má distribuição tecidual. Na fase hipovolêmica do choque séptico, ocorre má perfusão tecidual, comprometendo o transporte de oxigênio e nutrientes. A função miocárdica fica comprometida por isquemia, arritmias e aumento da RVS secundária à intensa vasoconstrição.

Na falência da bomba cardíaca secundária à presença dos fatores depressores miocárdicos, as alterações cardíacas são semelhantes a do choque cardiogênico, e os sinais de baixa perfusão, compatíveis ao choque hipovolêmico. Sinais de falência do ventrículo direito incluem aumento da pressão venosa, ingurgitamento das veias do pescoço, aumento do fígado e edema. Sinais de falência do ventrículo esquerdo refletem o aumento da pressão no átrio esquerdo, com aumento da pressão pulmonar.

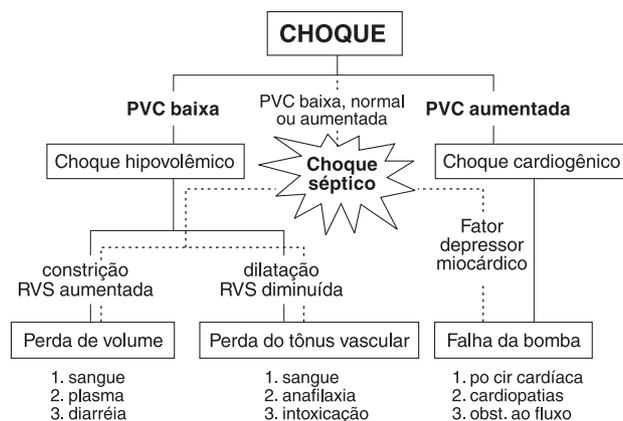


Figura 1 - Etiologia do choque

As respostas neuro-humorais provocadas pelos componentes cardiogênico e hipovolêmico são muito semelhantes. Ocorre liberação de aminas simpaticomiméticas e de angiotensina II, com conseqüente vasoconstrição e aumento na resistência vascular, comprometendo a perfusão, na tentativa de elevar a pós-carga do ventrículo esquerdo e a pressão arterial. A evolução resulta em uma fase descompensada, com queda da TA, isquemia celular grave e conseqüente liberação de fatores humorais, levando em última instância à disfunção múltipla de órgãos e à morte.

A perfusão e o metabolismo celular no choque

Além de uma diminuição no aporte de oxigênio tecidual, decorrente de redução no débito cardíaco e de má distribuição sangüínea capilar, existe uma diminuição na captação de oxigênio celular, secundária à disfunção mitocondrial. No ambiente celular, estabelece-se uma insuficiência energética em função da diminuição da oferta de oxigênio (DO_2) e do consumo de oxigênio (VO_2), apesar de uma necessidade energética aumentada².

Nessa situação, geralmente observa-se uma diminuição da perfusão tecidual, que tanto pode ser causa como efeito desse distúrbio energético. De relevância clínica, vemos que, em termos práticos, não se dispõe de meios para aumentar a captação de O_2 celular (VO_2), mas sim para aumentar o transporte de O_2 (DO_2)³ (através da correção de anemia e hipoxemia ou através de um aumento no débito cardíaco). Os antibióticos podem exacerbar essas reações por causarem uma grande destruição bacteriana e aumentarem a quantidade de polissacarídeos circulantes. Em razão dessas alterações, há também um comprometimento do sistema cardiovascular como um todo⁴.

Em uma etapa muito inicial do choque séptico, há o desvio da circulação terminal do leito capilar, através de *shunts*, mantendo um estado hiperdinâmico, mas com uma baixa oferta de oxigênio aos tecidos. Esses desvios do fluxo sangüíneo se dão em razão da constrição das arteríolas pré-capilares e vênulas pós-capilares. Com a evolução do quadro, estabelecem-se a hipoxia e o metabolismo anaeróbio, ocorrendo, em conseqüência, perda da constrição pré-capilar, aumento exagerado da permeabilidade capilar e exsudação para o interstício. Nessa fase há, portanto, perda de líquidos, diminuição do retorno venoso e decréscimo ainda maior da oferta de oxigênio aos tecidos⁵.

Com a progressão da hipoxia, ocorrem disfunções celulares importantes e vitais, como alterações da membrana celular (bomba de sódio e potássio), dos canais de cálcio, liberação de lisossomos e radicais oxigenados. Esses desarranjos levam à morte celular de vários órgãos e favorecem a adesão plaquetária no interior dos capilares, com diminuição ainda maior do fluxo sangüíneo periférico e aumento também da resistência vascular periférica.

Até este momento, o miocárdio compensa a diminuição do retorno venoso e o aumento da resistência vascular periférica através do aumento da frequência cardíaca e do inotropismo. Entretanto, com a evolução do processo, verificam-se falência miocárdica por diminuição na oferta de oxigênio, existência de fatores depressores do miocárdio e aumento exagerado da resistência vascular periférica⁶.

As citocinas atuam em diversos sítios orgânicos, determinando muitas das respostas fisiopatológicas observadas no choque: interferem na microcirculação (causando inicialmente vasodilatação e, posteriormente, vasoconstrição), no endotélio vascular (aumentando sua permeabilidade) e nos níveis do miocárdio (deprimindo sua função) e celular (são postulados como um dos fatores que determinam um déficit na captação de oxigênio pela célula no choque séptico); estimulam ainda células do sistema imune a produzir quantidades crescentes de mediadores da resposta inflamatória, perpetuando o choque⁷. Em virtude do que foi exposto, a pesquisa atual sobre choque tem-se focalizado na síntese de substâncias que modulem os efeitos de tais mediadores⁸.

Dessa forma, os componentes hemodinâmicos que contribuem para a instalação e a manutenção do choque séptico podem também resultar de má distribuição do volume intravascular (perda do tônus vascular), deficiência do volume intravascular (componente hipovolêmico), disfunção miocárdica (choque cardiogênico). Todas essas alterações ocorrerão em diferentes momentos durante o choque séptico, e não necessariamente dentro da seqüência apresentada⁹.

A má distribuição da microcirculação, resultando em redução do consumo de oxigênio (VO_2), relaciona-se com incapacidade de manter um estado hemodinâmico normal, *shunts* arteriovenosos, dissociação da oxihemoglobina e depressão direta da respiração celular. A endotoxina produz efeitos deletérios também sobre as mitocôndrias, resultando em decréscimo da respiração mitocondrial, decréscimo do VO_2 , glicólise anaeróbia, aumento do lactato e acidose metabólica. O sistema cardiovascular tenta manter a homeostasia através do controle equilibrado do volume sangüíneo (pré-carga), do débito cardíaco (frequência cardíaca x volume de ejeção) e do tônus vascular (pós-carga)¹⁰.

A oferta de oxigênio aos tecidos é definida como o produto do débito cardíaco pela concentração de hemoglobina e saturação de oxigênio (Oferta de oxigênio [$DO_2I = \text{Débito cardíaco} \times \text{Hb} \times \text{Sat. } O_2$]). De maneira prática, essa fórmula sugere que o aumento da oferta de oxigênio depende da melhora no débito cardíaco, da elevação do hematócrito e da otimização da oxigenação da hemoglobina. Comprovou-se, com a monitorização hemodinâmica com cateter de Swan-Ganz, que o aumento da oferta de oxigênio (DO_2) levou ao aumento do consumo de oxigênio (VO_2) e que existe correlação entre índices de sobrevida e uma oferta supranormal de sangue oxigenado aos tecidos³. A falta de oferta para células dos pacientes com

choque séptico, ávidas por oxigênio, causará um dano irreversível ao organismo, tornando seu restabelecimento o objetivo primordial no manejo do paciente em choque⁵.

Etapas do Tratamento

Bases para o tratamento do choque incluem tratar a doença de base, aumentar a oferta e a captação de oxigênio pela célula, repor o volume circulante, corrigir os fatores inotrópicos negativos, aumentar a contratilidade cardíaca e diminuir a resistência vascular periférica. Com fins didáticos, dividiremos o tratamento do choque em três etapas básicas: (a) ressuscitação volumétrica; (b) correção do inotropismo cardíaco; e (c) redução na pós-carga. Comentaremos também sobre a importância de estabelecermos uma ventilação mecânica precoce no paciente gravemente comprometido e sobre a importância de detectarmos precocemente alterações na coagulação sanguínea e corrigi-las de imediato e outras terapias atuais e futuras.

Ressuscitação Volumétrica

Pacientes em choque necessitam de pelo menos um acesso vascular que permita infusões de grandes volumes de soluções colóides ou cristalóides que normalmente se fazem necessários, além da administração de fármacos. Sugere-se que o tempo estimado para obtenção de um acesso venoso em criança seja de 5 minutos¹¹. Ocasionalmente, uma veia periférica pode ser puncionada imediatamente, mas, na maioria das vezes, a perfusão periférica está tão comprometida que torna o procedimento difícil e demorado. Nessa situação, preferimos a canulação percutânea da veia subclávia ou da jugular interna, realizada por médico familiarizado com a técnica em crianças. A punção da veia femoral é pouco utilizada no nosso meio, embora tenha sido descrita com alto grau de sucesso e poucas complicações em crianças¹². Sempre será preferível a utilização de um cateter curto e calibroso pois permite fluxos mais rápidos^{13,14}. Se a cateterização de veia de grosso calibre não for possível ou tornar-se demorada, resta-nos a opção da punção intra-óssea. Esse procedimento é de fácil execução, associado a mínimas complicações, e coloca à nossa disposição um acesso vascular que não coalesce mesmo em fases avançadas de choque¹⁵.

Uma questão sobre a qual persistem controvérsias diz respeito ao tipo de solução a ser utilizada na ressuscitação volumétrica do paciente em choque. O debate sobre as vantagens (e desvantagens) das soluções cristalóides ou colóides já dura mais de duas décadas¹⁶. Recentemente, Velanovich mostrou em uma meta-análise resultados favoráveis ao uso de cristalóides em pacientes em choque hipovolêmico vítimas de trauma¹⁷.

As soluções cristalóides são definidas como tais por terem no sódio a sua partícula osmoticamente ativa. As mais utilizadas são a solução salina a 0,9% ou soro fisiológico (SF) e a solução de ringer lactato (RL). O principal problema com essas soluções diz respeito à utilização de volumes insuficientes. Sabe-se que apenas

25% do volume permanece no intravascular. Espera-se a formação de edema intersticial, e nunca deve ser confundido com hipervolemia¹⁸. A vantagem da utilização dessas soluções relaciona-se a sua fácil disponibilidade e a seu preço (o custo da albumina chega a ser 50 vezes maior no nosso meio). Utilizam-se as soluções cristalóides na fase inicial de ressuscitação volumétrica de qualquer tipo de choque, inclusive em perdas agudas de sangue. Correspondentes a 10-20% da volemia, podem ser corrigidas com infusões de solução cristalóide, desde que em um volume 3-4 vezes maior que a perda sanguínea¹⁹.

Em estudos em animais, solução salina hipertônica parece melhorar a função celular imune embora o mecanismo seja desconhecido²⁰. Embora existam relatos de ressuscitação salina hipertônica em filhotes de animais, não há artigos sobre seu uso em crianças²¹.

As soluções colóides compõem-se de substâncias de grande peso molecular, o que dificulta sua passagem para o interstício. Dentre tais substâncias destacam-se o plasma fresco, as soluções de albumina a 5%, o dextran e as soluções de hidroxyethyl starch e pentastarch. O Dextran tem seu uso limitado por seus efeitos colaterais (diátese hemorrágica, indução de insuficiência renal e diurese osmótica), e as soluções sintéticas são pouco utilizadas em pediatria. A albumina é uma solução efetiva na ressuscitação da volemia, embora de alto custo. Devido às suas propriedades oncóticas, proporciona um recrutamento de líquido a partir do interstício. A solução a 5% resulta em uma expansão equivalente ao volume infundido e com efeito de duração prolongada (duas horas após a infusão, 90% do volume infundido permanecem no intravascular).

O grande receio em relação ao uso de albumina no choque séptico está associado à passagem de uma solução osmoticamente ativa para o interstício pulmonar, com possibilidade de evolução para SARA. Recentemente o *Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers* realizou uma meta-análise sobre o uso de albumina e, mesmo encontrando uma taxa de mortalidade 6% maior em pacientes que a usaram, concluiu que seu uso em pacientes criticamente doentes não pode ser contra indicado até que um estudo randomizado rigoroso seja realizado²². O plasma fresco congelado pode ser também utilizado, pois é similar albumina a 5% em concentrações eletrolíticas. Além disso, contém todas as imunoglobulinas naturais e todas as proteínas de coagulação, exceto plaquetas. Infelizmente, como no caso de todos os compostos de sangue, os riscos de hepatite e AIDS são reais, sendo reservado para coagulopatias ativas pós-ressuscitação ou nos quadros de CIVD²³.

A hipovolemia é o principal fator determinante da instabilidade circulatória no paciente em choque principalmente em um momento inicial. Pacientes em choque séptico com vasodilatação periférica e perda da integridade vascular necessitam de infusões de grandes volumes de líquidos para manterem uma pré-carga adequada, visto que grande parte do volume infundido perde-se para o interstício. O objetivo primordial da ressuscitação volu-

métrica é restabelecer a volemia, uma vez que aumentos no volume intravascular correlacionam-se diretamente a uma melhora no débito cardíaco por conseguinte na oferta de oxigênio tecidual¹⁸. A partir do trabalho clássico de Carcilo e cols.²⁴, o qual demonstrou uma melhora significativa na sobrevida de crianças portadoras de choque séptico que receberam 40 ml/kg de SF ou mais na primeira hora de tratamento, adotou-se uma postura mais liberal em termos de infusão líquida na vigência de choque. Outra constatação importante desse trabalho foi a de que crianças que receberam volumes de SF acima de 40 ml/kg na primeira hora não apresentaram uma maior incidência de edema pulmonar cardiogênico ou não-cardiogênico, quando comparadas com outros dois grupos que receberam reposições menos vigorosas.

Assim sendo, atualmente propomos, para a primeira hora de tratamento em crianças em choque séptico infusões de 40-60 ml/kg de Soro Fisiológico (Solução salina normal 0,9%), divididas em 20-30 ml a cada 20-30 minutos. Caso não ocorra reversão do choque com tal expansão, iniciamos a monitorização da PVC. Um valor abaixo de 5 mmHg (6,5 cm de água) é sinal de persistência da situação de hipovolemia, indicativo da necessidade de novas infusões. Nesse caso, prosseguimos com infusões de 20 ml/kg de SF a cada 15 minutos, sempre seguidas de reavaliação clínica e novas medidas da PVC. Caso a PVC atinja valores superiores a 5 mmHg (6,5 cm de água) e nosso paciente continue apresentando sinais clínicos de choque, diminuímos o volume de infusão líquida, partimos para a correção dos fatores inotrópicos negativos e iniciamos com drogas que atuem no miocárdio (potencializando sua função) e na circulação periférica (aumentando ou diminuindo a contratilidade vascular nos mais diversos leitos vasculares)²⁵. A Figura 2 exemplifica bem a seqüência por nós usada na fase de ressuscitação volumétrica do paciente em choque.

Nos casos em que ainda persiste o quadro de hipovolemia após a ressuscitação volumétrica com infusões de SF (pelo menos 60 ml/kg na primeira hora), pode ser necessário mais administração de fluidos e, neste caso, podemos

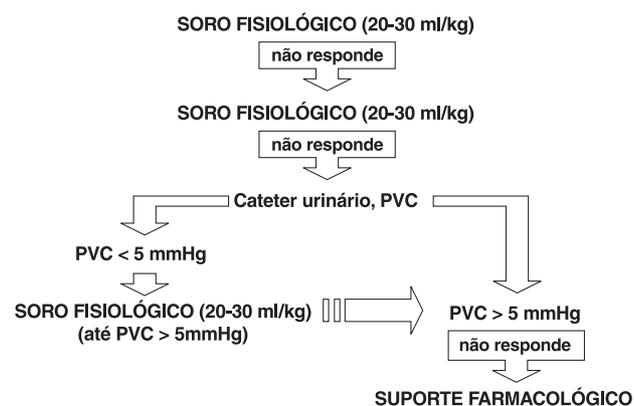


Figura 2 - Ressuscitação volumétrica no choque séptico

considerar o uso de albumina. A decisão de utilizar colóides varia muito em cada caso e na dependência da experiência do reanimador. Pacientes candidatos a seu uso geralmente são aqueles que possuem uma doença que predisponha queda da pressão oncótica do plasma como desnutrição, hipoproteïnemia e síndrome nefrótica. A escolha muitas vezes é feita pelo exame físico do volume intersticial. Se a criança apresenta sinais de hipervolemia extravascular (edema por exemplo) e insuficiência circulatória iniciamos uma infusão de albumina (0,5-1 g/kg) ou plasma fresco (10 ml/kg por vez).

Correção do Inotropismo

Por ocasião da chegada da criança em choque ao setor de atendimento, devemos efetuar uma coleta de sangue para uma avaliação laboratorial inicial. Os exames mínimos a serem solicitados são hemograma completo, contagem de plaquetas, coagulograma (TP, TTPA, fibrinogênio, PDF), gasometria arterial, glicemia, sódio, potássio, cloreto, cálcio, provas de funções renal (Ur, Cr) e hepática (TGO, TGP) e hemocultura com teste. Além desses exames, dependendo do caso, podem ser necessários coleta de outras culturas (urina, liquor, fezes) e exames radiológicos (tórax, abdômen, venocavografia).

De posse desses resultados, poderemos diagnosticar anormalidades, as quais muitas vezes têm efeito deletério sobre o estado hemodinâmico do paciente, devendo ser prontamente corrigidas. Dentre tais anormalidades, abordaremos com maiores detalhes os distúrbios mais frequentemente encontrados e que, por deprimirem a contratilidade cardíaca, são conhecidos como fatores inotrópicos negativos.

A acidose metabólica deprime a função miocárdica, além de ser um indicador sensível de perfusão tissular inadequada. Realiza-se correção inicial com bicarbonato 1 mEq/kg; as correções posteriores só serão baseadas na constatação laboratorial de acidose metabólica importante (pH < 7,20 à custa de queda do HCO₃). Muitas vezes, seriam necessárias grandes quantidades de bicarbonato para correção do déficit. A fórmula $0,3 \times \text{peso} \times \text{déficit}$ nos informa sobre a quantidade de bicarbonato que pode ser usada para correção da metade da acidose. Entretanto, preferimos usar infusão de pequenos bolos de bicarbonato, reavaliando gasometricamente até a correção do pH. Não é raro que o organismo lance mão de outros mecanismos-tampões e que não seja necessário todo o bicarbonato calculado. No choque hipovolêmico a acidose é geralmente mais bem tolerada e muitas vezes corrigida após a ressuscitação volumétrica. A circulação é refratária às aminas simpaticomiméticas em presença de acidose grave, e esses agentes inotrópicos mostram-se ineficazes, mesmo quando dados em doses maciças, se a acidose não é corrigida. Após correção inicial do pH, persistência de acidose metabólica sugere o retorno a estado de má perfusão e é causa de alarme e ação terapêutica no combate ao choque. Repetidas infusões de bicarbonato de sódio,

além de levarem à hipernatremia e à hiperosmolaridade, não neutralizam a acidose láctica decorrente de uma perfusão tissular inadequada²⁶.

A hipocalcemia ocorre seguidamente em crianças com insuficiência circulatória, principalmente quando se usam soluções contendo albumina, plasma ou sangue. O cálcio sérico total não reflete a fração ionizada nesta situação de instabilidade. Sempre que houver evidências de hipocalcemia após uma ressuscitação volumétrica, usamos gluconato de cálcio a 10%, na dose de 0,5 a 1 ml/kg. Os efeitos do cálcio são uma resposta inotrópica positiva e uma ligeira elevação na resistência vascular periférica. Sua utilização em pacientes com choque séptico tem se demonstrado benéfica e pode ser repetida se a resposta à primeira infusão for favorável. Há risco de infundir cálcio na bradicardia grave, quando deve ser utilizado muito lentamente e em pacientes digitalizados, devendo mesmo assim ser evitado, por exacerbar arritmias induzidas pela digital. O conhecimento atual do envolvimento do cálcio nos mecanismos de morte celular tem limitado seu uso para situações de reconhecida hipocalcemia²⁷.

Hipoglicemia freqüentemente acompanha situações de estresse intenso e choque na criança. Sempre que os níveis de glicose no sangue estiverem abaixo de 100 mg/dl, determinados por Hemogluco-test ou Dextrostix, usamos uma infusão em bolo de glicose a 25%, 0,5-1 g/kg.

A hipoxemia pode ser atenuada em qualquer criança com sua circulação comprometida, oferecendo-se oxigênio suplementar imediatamente à sua chegada ao hospital. A PaO₂ arterial deve ser mantida em níveis adequados, considerando-se no caso do choque séptico a deficiência celular na captação de O₂. Ventilação mecânica é, nesse caso, uma medida que pode ser considerada.

Suporte Antiinfeccioso

Apesar do grande volume de investigações, das publicações sobre sepse nos últimos anos e do indiscutível melhor entendimento sobre a sua patogênese, a abordagem inicial da sepse permanece eminentemente de suporte²⁸. Assim, em um quadro de SRIS, se nenhum evento catastrófico não-infeccioso é detectado, a conduta deve ser como a de uma SRIS de origem infecciosa (ou sepse). Ou seja, medidas de suporte de vida (estabelecimento de via aérea adequada, manutenção de respiração efetiva, ressuscitação volumétrica e cardiovascular) devem ser instituídas de acordo com a gravidade de apresentação da doença (sepse grave ou choque séptico), bem como medidas de suporte de sistemas orgânicos na presença de disfunção ou falência de um ou mais órgãos (SDMO)²⁹.

Os limites que separam a sepse grave (ou síndrome séptica) do choque séptico não são claramente detectados na prática clínica das UTIs, nem do ponto de vista conceitual. Por outro lado, como no processo de evolução da sepse ocorrem fenômenos cardiovasculares, como vasodilatação periférica, depressão miocárdica e aumento da permeabilidade endotelial, o intensivista é em geral

levado a utilizar fluidoterapia precoce e mesmo agentes inotrópicos e vasopressores na sepse grave³⁰.

Um amplo e completo rastreamento clínico e microbiológico em busca de foco(s) infeccioso(s) e identificação de possível(is) microrganismo(s) responsável(is) pelo quadro deve ser instituído não para a terapia antimicrobiana empírica inicial, mas principalmente para a futura terapia antimicrobiana específica.

Em geral não contamos com a certeza do agente etiológico determinante da infecção. Assim, selecionam-se esquemas antimicrobianos empíricos para iniciar precocemente o tratamento das infecções graves. Tal seleção deve ser cuidadosa e seguir critérios epidemiológicos muito objetivos. A escolha do tratamento antimicrobiano deve estar baseada nas melhores informações disponíveis e, subseqüentemente, os ajustes ou a descontinuidade dos medicamentos devem ocorrer em função dos resultados de testes laboratoriais específicos. Inúmeras questões se impõem na hora de selecionar o esquema empírico. Nos esquemas antimicrobianos iniciais utilizamos informações epidemiológicas com base em faixas etárias, procedência e eventuais focos de infecção.

Infelizmente, é grande a probabilidade de não se obter crescimento e/ou identificação dos microorganismos nos espécimes coletados para cultura. Isso se deve a inúmeras causas: sepse não-bacteriêmica, técnicas inadequadas de coleta, acondicionamento, transporte ou semeadura do espécime coletado para cultura, interferência de tratamentos prévios com antimicrobianos, etc. O resultado da não-identificação do agente etiológico leva a uma inadequada utilização de esquemas empíricos com todas as suas conseqüências, que começam pelo maior custo do tratamento e podem terminar em uma inevitável e gradativa seleção de germes³¹.

Quando se obtêm resultados positivos de exames microbiológicos, impõem-se a descontinuidade do tratamento empírico e a sua substituição por antimicrobianos específicos para os agentes identificados e testados. Além do espectro de ação, da disponibilidade e do custo, os fatores que devem ser considerados na seleção dos antimicrobianos para infecções graves são a potência, a farmacocinética (via de metabolização e de excreção), a capacidade de penetração nos focos infecciosos, a estabilidade, a resistência a bactérias e a inativação secundária ao uso de outros agentes farmacológicos. Também é importante considerar a utilização desses medicamentos em doses suficientes para atingirem os níveis terapêuticos adequados (Tabela 1).

Suporte Cardiovascular e Aminas Simpaticomiméticas

A resposta do sistema cardiovascular às aminas simpaticomiméticas depende dos receptores que elas estimulam. Eles são três: os receptores alfa (a), beta (b) e delta (d). Todos os receptores cardíacos são beta-1, com exceção dos receptores alfa da circulação coronária. Quando estimulados, podem provocar taquicardia, aumento da

Tabela 1 - Esquemas empíricos iniciais de antimicrobianos na sepse

Faixa etária do hospedeiro	INFECÇÃO COMUNITÁRIA		INFECÇÃO HOSPITALAR ¹	
	Foco Respiratório ou indeterminado	Foco Digestivo ² ou Urinário	Foco Respiratório ou Cateter ^{3,4}	Foco Digestivo ² ou Urinário
Recém-nascido	Ampicilina + gentamicina ou cefotaxima	Ampicilina + gentamicina ou cefotaxima	Vancomicina ⁵ + cefotaxima ou ceftazidima	Cefotaxima + ampicacina
1 a 3 meses	Ampicilina + Cefalosporina 3 ^a	Ampicilina + Cefalosporina 3 ^a	Vancomicina + Cefalosporina 3 ^a (ou ceftazidima)	Cefalosporina 3 ^a + ampicacina
3 meses a 7 anos	Cefalosporina 3 ^a 2	Cefalosporina 3 ^a	Vancomicina + Cefalosporina 3 ^a (ou ceftazidima)	Cefalosporina 3 ^a + ampicacina
Após 7 anos	Pen. G cristalalina ou cefuroxima	Cefalosporina 3 ^a	Vancomicina + Cefalosporina 3 ^a (ou ceftazidima)	Cefalosporina 3 ^a + ampicacina

Observações:

1. Considerar imunocompetência do paciente procedimentos invasivos, como também a prevalência de germes e o padrão de sensibilidade do local (CCIH).
2. Com suspeita de foco abdominal, adicionar metronidazol; p. ex. em apêndice roto, preferir anipicilina + gentamicina + metronidazol.
3. Considerar o uso de TMP+SMX e eritromicina na presença de pneumonia intersticial.
4. Uso de anfotericina B nos casos de sepse prolongada (> 10 dias), especialmente na presença de fatores agravantes para a *Candida sp.*
5. Conforme a sensibilidade dos *Stafilococcus* no hospital considerado (CCIH).

Fonte: Carvalho PRA, Garcia PC, Cunha J, 1996

contratilidade, mas também arritmia. A circulação periférica possui os outros receptores. Os receptores alfa provocam vasoconstrição renal, esplâncnica, coronária, de pele e mucosas. Os receptores beta-2 provocam dilatação do leito vascular dos músculos esqueléticos, enquanto os receptores delta ou dopaminérgicos provocam dilatação especificamente nas circulações esplâncnica e renal.

As aminas simpaticomiméticas são as catecolaminas naturais (adrenalina, noradrenalina e dopamina), as catecolaminas sintéticas (isoproterenol e dobutamina) e outras que imitam sua ação. As aminas simpaticomiméticas são todas alfa ou beta-agonistas e, em adição a algumas das citadas que têm ação seletiva, a maioria tem uma ação mista, ora com predomínio de ação alfa, beta ou delta. A noradrenalina é primariamente um alfa-agonista, mas tem um relativo efeito beta-1 cardíaco. A adrenalina, em dose baixa, é primariamente uma droga beta-agonista, enquanto, em doses altas, ela é uma droga principalmente alfa-agonista, com apenas moderado efeito beta-1 cardíaco. Dopamina, em dose baixa, apresenta predominantemente efeito delta; em dose média, predominam os efeitos beta-cardíacos e periféricos; e com doses altas, os efeitos alfa-vasoconstritores se tornam dominantes. A dobutamina é uma droga com predominante ação beta-1, agindo fundamentalmente na contratilidade miocárdica.

Dopamina

A dopamina é a primeira droga por nós usada para apoio farmacológico à circulação, uma vez feitas a ressuscitação volumétrica e a correção dos fatores inotrópicos

negativos. A dopamina, quando usada em dose baixa (2.5-5 mg/kg/min), tem ação predominantemente delta, com aumento das perfusões esplâncnica e renal e com discreta ação cardíaca. Usamos baixas doses de dopamina sempre que a perfusão da criança possa estar comprometida e mesmo em algumas situações em que a insuficiência circulatória ainda não se instalou, desde que esteja corrigida a volemia. Usamos baixas doses de dopamina em estados pós-lesão anóxica-isquêmica, quando existe um baixo débito urinário, apesar de boa perfusão, e principalmente em pacientes com septicemia, lábeis eletroliticamente. Sempre que usamos outra amina simpaticomimética, associamos a dopamina em dose baixa para melhorar a perfusão renal e evitar que ela possa promover baixo débito urinário.

Dopamina em dose média (5-15 mg/kg/min) tem ação predominantemente beta. Possui moderado efeito inotrópico positivo, com pequeno risco para taquicardias e arritmias, pelo seu efeito beta-1 cardíaco. Promove moderada vasodilatação periférica, devido a seu efeito beta-2 na circulação muscular esquelética e a seu efeito delta nas circulações esplâncnica e renal. Dessa forma, a dopamina promove um aumento do DC e da PAM, tanto pelo aumento da FC, contratilidade, como pela redução moderada na pós-carga. Iniciamos com 5 mg/kg/min e aumentamos gradativamente a dose até obtermos resposta clínica. Dopamina em dose alta (acima de 15 µg/kg/min) copia alguns efeitos das altas doses de adrenalina. Tem um predominante efeito alfa, com potencial aumento na RVS e desaparecimento dos efeitos beta-2 e delta, com decréscimo nas perfusões muscular, esplâncnica e renal e efeito indesejável no tratamento do choque.

Existe uma grande variação na farmacocinética da dopamina, tanto de indivíduo para indivíduo quanto nos diferentes grupos etários, a qual também está relacionada aos tipos de doenças em que ela é utilizada. Algumas dessas variações são explicadas, outras ainda são pouco claras. Sugere-se que a depuração plasmática da dopamina na criança seja muito maior do que no adulto e que esteja diminuída no recém-nascido. Assim, para um efeito inotrópico na criança, necessitamos de doses em torno de 10-15 mg/kg/min, no adulto 5 mg/kg/min, e no recém-nascido 2,5 mg/kg/min. Observa-se que, parcialmente, a ação inotrópica da dopamina está relacionada com a indução, pela droga, de secreção de noradrenalina pelas terminações pós-sinápticas. Entende-se que a dopamina possa ter menor ação inotrópica em situações em que esteja comprometida a inervação simpática do miocárdio, como nos pré-termos. Também situações que resultam na depleção das reservas de noradrenalina no miocárdio, como a insuficiência cardíaca congestiva crônica e a própria duração prolongada da infusão, diminuem seus efeitos inotrópicos e a colocam em desvantagem em relação a outras drogas, como adrenalina e dobutamina, que agem diretamente sobre os receptores adrenérgicos.

Outra variação importante na ação da dopamina relaciona-se às suas ações sistêmica e pulmonar. Em doses que promovem a diminuição da RVS, sua ação no leito vascular pulmonar pode ser de constrição, com aumento da resistência vascular pulmonar (RVP>, ao mesmo tempo em que ainda promove vasodilatação periférica) (Tabela 2).

Dobutamina

A dobutamina é uma catecolamina sintética que possui uma ação simpaticomimética de relativa ação seletiva beta-1 agonista. Ela foi produzida para ter as vantagens da dopamina e do isoproterenol, mas sem as desvantagens da ação alfa-adrenérgica da primeira e cronotrópica do segundo. De fato, a droga tem uma potente ação beta-1 cardíaca, sendo sua principal ação o aumento na contratilidade miocárdica. Ela possui pouco efeito na frequência cardíaca, um moderado efeito beta-2 periférico, pouca

ação alfa-adrenérgica e, infelizmente, não demonstra efeito dopaminérgico com vasodilatação das circulações esplâncnica e renal. Ao contrário da dopamina, a dobutamina efetiva nas situações de depleção de noradrenalina no miocárdio, pois não necessita de sua secreção para obter boa resposta hemodinâmica. Assim, pode manter sua ação durante infusões prolongadas e é muito mais efetiva em restaurar a contratilidade de um coração doente. Ela geralmente melhora o débito cardíaco, o volume de ejeção e a pressão arterial, com pequena alteração na frequência cardíaca e resistência vascular sistêmica e pulmonar.

Dobutamina tem primariamente um efeito beta-1 e beta-2 que pode levar a aumento na força de contração do músculo cardíaco e vasodilatação periférica. A vantagem da dobutamina sobre a dopamina diz respeito à ausência de estímulo alfa-2. Entretanto, em pacientes pediátricos e neonatos, o efeito periférico beta-2 pode predominar, produzindo vasodilatação periférica e hipotensão. As vantagens da dobutamina sobre a dopamina referem-se a seu menor efeito vasoconstritor periférico e sua ação direta sobre os receptores adrenérgicos. Entretanto, a dobutamina, como vimos, não tem efeito vasodilatador nas circulações esplâncnica e renal. A dobutamina tem menor potencial para causar arritmias do que a dopamina.

Temos usado a dobutamina sempre que a resposta inotrópica à dopamina falha ou, primariamente, em pacientes com conhecida falência da bomba cardíaca. Iniciamos 5 mg/kg/min e aumentamos gradativamente a dose até 15 mg/kg/min. Geralmente utilizamos a dobutamina associada a uma infusão em dose baixa de dopamina (2,5-5 mg/kg/min) para tirar vantagem de sua ação delta. Doses menores ou maiores de dobutamina poderão ser usadas conforme variação individual.

Adrenalina

A adrenalina é uma potente catecolamina endógena, com ação simpaticomimética alfa e beta-agonista. Sua ação hemodinâmica é dose dependente, assim, nas doses de 0,05-0,2 µg/kg/min, há predomínio dos efeitos beta com moderado efeito alfa, enquanto, nas doses de 0,2-0,5 µg/kg/min, predominam os efeitos alfa, com moderado

Tabela 2 - Ação das aminas simpaticomiméticas nos receptores

Agentes	Doses µg/kg/min	Efeitos cardíacos			Efeitos periféricos	
		Beta-1 (frequência)	Beta-1 (contratilidade)	Alfa (constrição)	Beta-2 (dilatação)	Delta (renal)
Dopamina baixa	2,5/5	0	+	0	+	++++
Dopamina média	5/15	++	++	+	++	++
Dopamina alta	>15	+++	+++	+++	0	0
Dobutamina	2,5/15	+	++++	+	++	0
Adrenalina baixa	0,05/0,2	+++	+++	++	++	0
Adrenalina alta	0,2/0,5	++++	+++	++++	0	0

efeito beta. Geralmente, doses acima de 0,5 até 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ resultam no predomínio dos efeitos alfa, com constrição periférica. Por agir direto no receptor das catecolaminas, causa aumentos na frequência e na contractilidade cardíaca, e sua ação na pressão arterial e no débito cardíaco, com doses muito baixas, fazem da adrenalina a catecolamina mais potente disponível. Seu uso aumenta a DO_2 e a VO_2 ³².

Seu efeito adverso mais temido é a grande vasoconstrição renal que pode causar, principalmente em recém-nascidos e em crianças menores, que são mais sensíveis aos seus efeitos alfa-adrenérgicos. Entretanto, sua ação potente de aumentar o débito e o tônus adrenérgico é incomparável, e muitas vezes o aumento desse baixo débito cardíaco irá proporcionar um aumento no fluxo plasmático renal. Ela causa aumento da glicemia a qual pode induzir a uma diurese osmótica; aumenta o lactato sérico, o que impede seu valor como índice de isquemia e diminui o potássio sérico por sua ação beta-2 adrenérgica³³. Veremos a seguir que a associação com outras medidas, como infusão de baixas doses de dopamina, e o uso de drogas vasodilatadoras, como o nitroprussiato de sódio, nos permitirão tirar vantagem dessa qualidade vasopressora da adrenalina, antagonizando seus efeitos constritores renais.

A adrenalina pode ser útil na fase inicial do choque séptico, quando existem queda na RVS e hipotensão, má resposta à dopamina e à dobutamina, podendo ser associada a estas e a um vasodilatador. Como sua ação é dose-dependente, iniciamos a infusão com 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e aumentamos progressivamente a dose até o máximo de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Seu uso prolongado pode produzir isquemia na pele, nas mucosas, na região esplâncnica e, particularmente, na circulação renal.

Noradrenalina

A noradrenalina é também uma catecolamina endógena com ações alfa e beta-agonistas. Ela é o mediador natural da atividade do sistema nervoso simpático, sendo secretada nas terminações pós-sinápticas, e também, como a adrenalina, é secretada pelo córtex da supra-renal. Sua ação hemodinâmica é também dose-dependente, apresentando uma ação inotrópica e cronotrópica positiva, quando em baixas doses, com invariável elevação na PA e no DC, mas já com efeito alfa importante. Em doses altas, seu principal efeito é a elevação da RVS por alfa-vasoconstrição, o que pode deprimir a contratilidade miocárdica e reduzir o débito cardíaco. Comparada à adrenalina. A noradrenalina tem mais propriedade alfa do que beta, tendo a vantagem de causar bem menos arritmias e taquicardia.

Abandonada em razão dos paraefeitos, recentemente voltou a ser usada a partir da melhora na monitoração e do melhor proveito de sua ação alfa-constritora. A noradrenalina é usada em crianças maiores e adultos temporariamente, quando a pressão diastólica é tão baixa que

compromete a perfusão coronária. Seu aumento na pressão arterial se dá principalmente à expensa da diminuição dos fluxos esplâncnico e renal, devendo ser considerada por períodos muito breves. Medidas diretas do fluxo sanguíneo renal por termodiluição comprovaram que a associação da noradrenalina com baixas doses de dopamina consegue melhorar a função renal, melhorando a distribuição regional de sangue para essa região. Iniciamos a infusão com doses baixas cerca de 0,025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ aumentando-as até 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Drogas Vasodilatadoras Diretas

A diminuição da pós-carga no choque está indicada basicamente em duas situações: (a) no choque séptico caracterizado por baixo débito cardíaco e resistência vascular sistêmica elevada e (b) no choque cardiogênico associado à resistência vascular sistêmica elevada. No choque séptico, principalmente em uma fase já adiantada, teremos muitas vezes uma situação de baixo débito e RVS aumentada. Explica-se esse aumento na RVS tanto pela atuação de endotoxina e mediadores orgânicos em nível vascular (induzindo vasoconstrição) quanto pelo efeito alfa (vasoconstritor) das drogas simpaticomiméticas utilizadas. Nesse momento, estamos autorizados a associar drogas que atuem diretamente em nível vascular, a fim de tentar contrapor tal vasoconstrição e melhorar o débito cardíaco. A droga de eleição nessa situação é o nitroprussiato de sódio, por apresentar as seguintes características: (a) rápido início de ação (poucos segundos); (b) rápida reversibilidade quando descontinuada a infusão (1-3 minutos); (c) ação relativamente específica na musculatura lisa vascular; (d) efeito balanceado nas tramas vasculares arterial e venosa; e (e) ausência de taquililaxia. É o exemplo clássico de vasodilatador periférico balanceado, com capacidade de diminuir tanto a resistência vascular sistêmica quanto a pulmonar, aumentando o volume de ejeção e o débito cardíaco em pacientes com comprometimento cardíaco importante e/ou RVS aumentada.

Utilizamos a infusão com 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ até um máximo de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Em quadros de choque, deve sempre ser associada a drogas simpaticomiméticas (dopamina, dobutamina, adrenalina) e na vigência de uma pré-carga adequada, a fim de contrapor o efeito colateral mais temido do nitroprussiato: a indução de hipotensão arterial. O desencadeamento de hipotensão por ocasião da introdução do nitroprussiato é um sinal sugestivo de déficit volêmico; nesse momento, deve-se suspender a infusão, restabelecer a pré-carga com colóides CIOU cristalóides e, após, reiniciar o nitroprussiato. Além da hipotensão, os outros efeitos colaterais observados são: (a) a intoxicação por cianeto/tiocianato e (b) pequenas reduções na pO_2 , secundárias à inibição da resposta vasoconstritora pulmonar à hipoxia induzida pelo nitroprussiato. A intoxicação por cianeto/tiocianato ocorre quase que exclusivamente em pacientes que receberam altas doses (acima de 3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$) por um período superior a 72 horas. A primeira

manifestação de tal toxicidade é a presença (ou piora) da acidose metabólica, secundária a uma inibição do metabolismo celular aeróbio. Portanto, importante monitorarmos os níveis séricos de tiocianato ao utilizarmos o nitroprussiato por mais de 72 horas: níveis acima de 10 mg/dl são sugestivos de intoxicação e indicação para suspensão da droga. A descontinuidade do nitroprussiato deve ser gradual, a fim de evitarmos o desenvolvimento de uma reação rebote (caracterizada por aumento nas resistências vascular sistêmica e pulmonar, com queda no débito cardíaco). O nitroprussiato deve ser protegido da luz (em equipo especial ou envolto em papel preto), e a solução deve ser trocada a cada 24 horas.

Derivados Biperidínicos

A amrinona é um derivado biperidínico, desenvolvido a partir da procura de uma droga com uma melhor relação terapêutico-tóxica que a digoxina. Possui ação fundamentalmente inotrópica e vasodilatadora periférica (apresenta também pequeno efeito cronotrópico). Esses efeitos são também compartilhados por outras drogas (milrinona, enoximona, piroximona). Os derivados biperidínicos são inibidores da fosfodiesterase, porém com ação seletiva sobre a fosfodiesterase III (PDE-III). Fazem parte de um novo grupo de drogas: os inodilatadores. Seus mecanismos de ação diferem das catecolaminas, podendo ser utilizados como coadjuvantes em situações em que os receptores adrenérgicos estiverem saturados. Agem elevando os níveis de AMP cíclico intracelular e, portanto, alterando o transporte do cálcio, estando seus efeitos inotrópicos relacionados com aumento do cálcio intracelular. O aumento do AMPc na musculatura lisa vascular leva à vasodilatação, com conseqüente redução nas resistências vascular sistêmica/pulmonar e dilatação nos vasos coronários. Com base em estudos em tecidos isolados, constatou-se que a intensidade de ação da amrinona em nível vascular é 10-100 vezes maior do que sua ação inotrópica; em estudos em animais e humanos, observou-se que as biperidinas aumentam a contratilidade cardíaca, o volume de ejeção, o débito cardíaco e, em um menor grau, a frequência cardíaca. Embora as biperidinas diminuam a RVS, não se observa hipotensão significativa (a pressão arterial é mantida graças ao aumento do volume de ejeção). Quanto à circulação pulmonar, observa-se redução na resistência vascular pulmonar, com possibilidade de *shunt* intrapulmonar. Um problema relacionado ao uso de amrinona é sua longa meia-vida: 22,2 horas em neonatos e 6-8 horas a partir de um mês de idade, o que complica o seu uso em pacientes criticamente doentes. Nesse sentido, está sendo desenvolvida outra droga com meia-vida menor: a milrinona.

A milrinona é um composto biperidínico disponível para via parenteral que vem para substituir a amrinona em sua distribuição comercial. Sua vantagem é a meia-vida de 2-3 horas, sendo 10-40% excretados na urina. Como a amrinona, a milrinona aumenta o débito cardíaco e reduz a pressão capilar e a resistência vascular periférica,

causando poucas alterações na frequência cardíaca e na pressão arterial³⁴.

A amrinona e a milrinona são utilizadas preferencialmente no choque cardiogênico, por sua capacidade de reduzir a RVS e a RVP, ao mesmo tempo em que melhoram a contratilidade cardíaca, sem induzir aumentos significativos no consumo miocárdico de oxigênio. Sua utilização no choque séptico está preconizada na literatura, desde que se tenha efetuado uma ressuscitação volumétrica adequada. A dose de milrinona preconizada é um de ataque 50-75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ em 10 a 60 minutos seguida de uma infusão contínua 0,5 a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$. Lindsay e colaboradores, sugerem uma dose em *bolus* de 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para cada aumento de 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ na infusão contínua³⁵. Referem, ainda, que os efeitos da milrinona só irão desaparecer completamente após 3 a 5 horas.

Escolha da melhor Droga e da Associação Ideal

Nossas considerações anteriores mostram que pode haver variações consideráveis na resposta a uma mesma droga inotrópica. Também os efeitos das várias drogas são dependentes das relações entre diversas variáveis hemodinâmicas em situações clínicas específicas. Está claro que uma droga pode ser mais ou menos eficaz do que outra, dependendo da situação clínica em que ela é empregada. Se uma resposta clínica não é obtida com doses adequadas de uma amina simpaticomimética, uma outra droga ou combinações de agentes inotrópicos e vasoativos podem ser usadas (Figura 3).

As drogas vasoativas de uso corrente no nosso meio são a dopamina, a dobutamina, a adrenalina, a amrinona ou milrinona e o nitroprussiato. Geralmente, iniciamos o suporte farmacológico com a dopamina, a qual utilizamos em doses crescentes. Se o paciente não melhora ou se doses altas da droga começam a provocar um aumento exagerado na RVS, reduzimos a dose e associamos à dobutamina em doses crescentes, sempre associada à dopamina em dose baixa. Se o paciente não melhora, o ideal seria termos a medida da POAP. Caso o paciente não apresente sinais de reversão do choque com doses máximas de dobutamina e dopamina em doses baixas, associa-se a adrenalina em doses crescentes. Alguns autores

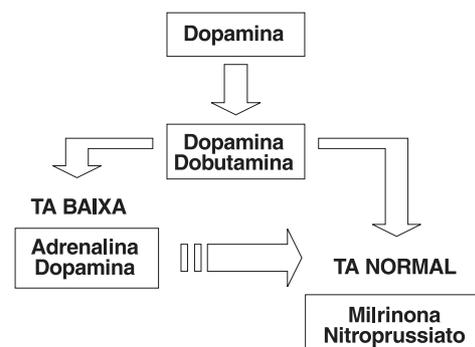


Figura 3 - Suporte farmacológico no choque séptico

preferem usar, ao invés da adrenalina, a noradrenalina, por ser uma droga mais seletiva, com menos características para provocar arritmias. Como inotrópico para paciente hipotenso, a noradrenalina poderia ser associada ao nitroprussiato, como também a dopamina, para diminuir seus efeitos vasoconstritores renais, que, principalmente na criança, são muito pronunciados³⁰.

Nas situações em que se observam aumento na resistência vascular sistêmica e hipoxemia tecidual não-reversível com o uso de dopamina em doses baixas, lança-se mão de vasodilatadores periféricos, no caso, o nitroprussiato de sódio. Esse paciente freqüentemente apresenta-se hipotenso ou desenvolve hipotensão arterial a partir do uso do nitroprussiato. Assim sendo, freqüentemente usa-se o nitroprussiato associado à dopamina em doses baixas, adrenalina em doses crescentes e aumenta-se a infusão de líquidos até atingir-se uma pressão mínima tolerável.

Temos utilizado a milrinona nos pacientes em que foram introduzidas as aminas simpaticomiméticas e nos quais ainda não se observou melhora clínica, antes da introdução do nitroprussiato de sódio; e principalmente naqueles pacientes com hipoxemia grave, com aumento da resistência vascular pulmonar e/ou sistêmica.

Outras medidas de suporte

Na evolução do choque séptico, mediadores presentes na corrente sanguínea desencadeiam agregação plaquetária e lesões endoteliais, as quais resultam em uma coagulopatia de consumo (CIVD). Tal processo compromete a perfusão tecidual, além de dar origem a hemorragias. A fim de contrapor tal processo, devemos repor precocemente os fatores de coagulação alterados - com base em alterações nas provas de coagulação, de preferência antes que manifestações clínicas de CIVD se consumam. Assim sendo, em vigência de plaquetopenia (contagem de plaquetas abaixo de 40.000), repomos uma unidade de concentrado de plaquetas para cada 4 kg de peso da criança; na presença de prolongamento do tempo de protrombina (TP), utilizamos a vitamina K na dose de 5 mg EV ou IM; e, na situação de prolongamento do KTTTP-A, utilizamos uma unidade de crioprecipitado para cada 10 kg de peso ou II) ml/kg de plasma fresco. Como que os níveis séricos de fibronectina encontram-se diminuídos em vigência de choque séptico, a administração de crioprecipitado é uma tentativa de reposição que se relaciona com melhora na sobrevida.

Com base no conceito de que existe no choque um desequilíbrio entre a demanda e a oferta de oxigênio, torna-se interessante a redução da necessidade metabólica tecidual. Sabe-se que a musculatura respiratória em particular utiliza grande quantidade de oxigênio (em situações de hiperventilação comum no choque séptico). A utilização de ventilação mecânica precoce, com sedação, diminui em muito o gasto metabólico do paciente em choque, tendo sido mostrados benefícios no manejo experimental do choque séptico. O oxigênio suplementar deve ser

retirado assim que possível. Uma tolerância por PO₂ ou SO₂ baixa (pO₂ ± 50 ou SO₂ ± 70), hipercapnia (50-60 mmHg) e uma discreta acidose respiratória (pH 7,28-7,30) em presença de parâmetros hemodinâmicos estáveis (a chamada hipercapnia permissiva) poderão permitir uma sobrevivência com menos seqüelas.

O choque séptico constitui-se em um estado hipermetabólico, com grandes gastos energéticos. O aumento nas necessidades calóricas quase duplica se comparado ao gasto energético basal. Nesses pacientes, deve-se lançar mão de nutrição enteral ou NPT, a fim de fornecer quantidades extras de calorias. Os quadros de choque caracterizam-se por hipoperfusão mesentérica seletiva, o que, na maioria das vezes, associa-se a distúrbios gastrintestinais (sangramento, íleo paralítico, translocação bacteriana). Diante de um quadro de sangramento gastrintestinal, utilizamos bloqueadores específicos dos receptores H₂ (cimetidina, na dose de 20-40 mg/kg/dia), associados ou não ao uso de antiácidos por SNG (associações de hidróxido de alumínio e de magnésio ou sulcalfrate). A introdução de alimentação enteral tão logo tenhamos um peristaltismo adequado é a principal medida preventiva em relação ao sangramento gastrintestinal, à disfunção múltipla de órgãos, à atrofia gástrica e à translocação bacteriana³⁶.

Além de hipofluxo mesentérico, observamos no choque uma isquemia renal precoce, a qual freqüentemente desencadeia um quadro de insuficiência renal aguda (IRA). Com a finalidade de tentarmos prevenir a instalação de IRA no choque, devemos efetuar uma ressuscitação volumétrica vigorosa, utilizar precocemente a dopamina em doses baixas (0,5-4 µg/kg/min) e fazer uso de diuréticos (furosemida, manitol), a fim de aumentarmos o fluxo plasmático renal e estabelecermos uma função tubular adequada. Em relação à diurese no paciente em choque, é importante ressaltar que ocorrem situações de IRA de alto débito, sem uma fase oligúrica prévia, o que poderia nos dar uma idéia errônea da efetividade da ressuscitação volumétrica de nosso paciente. Portanto não devemos basear-nos exclusivamente na monitorização da diurese como indício de melhora do quadro de choque mas levar em conta um conjunto de fatores como umidade de mucosas, perfusão periférica, nível de consciência e pressão arterial.

Corticosteróides em altas doses já foram muito utilizados no choque séptico, com base na observação de que a administração de corticóides antes de uma injeção letal de endotoxina em animais de laboratório impedia o aparecimento do choque séptico³⁷. Entretanto, trabalhos multicêntricos bem conduzidos associaram seu uso a uma maior morbidade, além de não diminuírem a mortalidade, tendo sua utilização sido abandonada³⁸. Uma exceção seria a presença de disfunção adrenal secundária à infecção por meningococo (ou hemófilos), conhecida como síndrome de Waterhouse-Fridericksen. Tal síndrome ocorre secundariamente a uma hemorragia aguda nas glândulas supra-renais, como resultado de uma coagulopatia classicamente descrita na meningococcemia. Um quadro de meningococ-

coccemia, associado ao aparecimento de petéquias, é sugestivo de insuficiência adrenal, o que nos autorizaria a iniciar corticoterapia em doses de estresse (50-100mg/m²/dia de hidrocortisona)²⁹. A utilização de dexametasona em pacientes com meningite por *Haemophilus* tipo b tem sido preconizada por seus efeitos nas complicações da meningite³⁶, mas não tem muito impacto na mortalidade ou no tratamento do choque séptico causado por esta ou outras bactérias³⁹. Recentemente a utilização de hidrocortisona em doses supra-fisiológicas (100mg/dia por 5 dias) em adultos em uma fase mais tardia do choque séptico, após 48 hs da utilização de aminas simpaticomiméticas em estudo duplo cego, placebo controlado, observou-se significativa melhora hemodinâmica e diminuição na mortalidade⁴⁰, gerando uma expectativa de novas observações em crianças.

Referências bibliográficas

- Crone RK. Acute circulatory failure in children. *Pediatr Clin North Am* 1980; 27: 525-48.
- Wong HR. Potential protective role of the heat shock response in sepsis. *New Horiz* 1998;6:194-200.
- Toweill DL, Goldstein B. Linear and nonlinear dynamics and the pathophysiology of shock. *New Horiz* 1998;6:155-68
- Murphy K, Haudek SB, Thompson M, Giroir BP. Molecular biology of septic shock. *New Horiz* 1998;6:181-88
- Flowers F, Zimmerman J. Reactive oxygen species in the cellular pathophysiology of shock. *New Horiz* 1998;6:169-80
- Metrangolo L, Fiorillo M, Friedman G, Silance PG, Kahn RJ, Novelli GP et al. Early hemodynamic course of septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:971-5.
- Thomas NJ, Carcillo JA. Hypovolemic shock in pediatric patients. *New Horiz* 1998;6:120-9
- Hazelzet JÁ, Kornelisse RF, van der Pouw Kraan TC, Joosten KF, van der Voort E, van Mierlo G et al. Interleukin 12 levels during the initial phase of septic shock with purpura in children: relation to severity of disease. *Cytokine* 1997;9:711-16
- Garcia PCR. Choque. In: Santoro M, ed. 51º Curso Nestlé de Atualização em Pediatria. São Paulo, SBP; 1994.
- Bengur AR, Meliones JN. Cardiogenic Shock. *New Horiz* 1998; 6:139-49.
- Kanter RK, Zimmerman JJ, Strauss RH, Stoekel KA. Pediatric emergency intravenous access. *Am J Dis Child* 1986;140:132-4.
- Venkataraman ST, Thompson AE, Orr RA. Femoral vascular catheterization in critically ill infants and children. *Clin Pediatr* 1997;36:311-19.
- Hodge D III, Fleisher G. Pediatric catheter flow rates. *Am J Emerg Med* 1985;3:403-7.
- Idris AI, Melker RJ. High-flow sheaths for pediatric fluid resuscitation: A comparison of flow rates with standard pediatric catheters. *Pediatr Emerg Care* 1992;8:119-22.
- Santana JC, Garcia PCR, Kipper DJ, Einloft PR, Piva JP. Punção intra-óssea em crianças. *Revista de Medicina da PUCRS* 1996; 6:31-6.
- Watts JC, McConachie IM. A history of the use of steroids in septic shock. A time for re-appraisal. *Int J Intensive Care* 1995;2:22-6.
- Velanovich V. Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: A meta-analysis of mortality. *Surgery* 1998; 105:65-71.
- Tobias JD: Shock in children: The first 60 minutes. *Pediatr Ann* 1996; 25:330-38.
- Virgilio RW, Smith DE, Zarins CK: Balanced electrolyte solutions: Experimental and clinical studies. *Crit Care Med* 1979; 7:98-106.
- Coimbra R, Hoyt DB, Junger WG, Angle N, Wolf P, Loomis W, et al. Hypertonic saline resuscitation decreases susceptibility to sepsis after hemorrhagic shock. *J Trauma* 1997;42:602-7.
- Junger WG, Coimbra R, Liu FC, Herdon-Remelius C, Junger W, Junger H, et al. Hypertonic saline resuscitation: A tool to modulate immune function in trauma patients? *Shock* 1997; 8:235-41.
- Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998; 316: 961-4.
- Morgan III WM, O'Neill Jr. JA. Hemorrhagic and Obstructive Shock in Pediatric Patients. *New Horiz* 1998;6:150-4.
- Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A: Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; 266:1242-5.
- Garcia PC, Piva JP, Carvalho PRA, Osório Jr E. Choque. In: Piva JP, Carvalho PRA, Garcia PC, eds. *Terapia Intensiva em Pediatria*, 4ª ed. Medsi: Rio de Janeiro; 1997. p.54-89.
- Davis JW, Shackford SR, Mackerie RC, Hoyt DB. Base deficit as a guide to volume resuscitation. *J Trauma* 1988; 28: 1464-7.
- Chameides L, ed. *Textbook of Pediatric Advanced Life Support*. Dallas: American Heart Association; 1990.
- Anderson MR, Blumer JL. Advances in the therapy for sepsis in children. *Ped Clin N Am* 1997; 44:179-205.
- Dashefsky B. Life-threatening infections. *Pediatr Emerg Care* 1991; 7: 244-53.
- Rudis MI, Basha MA, Zarowitz BJ. Is time to reposition vasopressors and inotropes in sepsis? *Crit Care Med* 1996; 24: 525-37.
- Ruiz-Contreras J, Ramos JT, Hernandez-Sampelayo T, Gurbindo MD, Garcia de Jose M, De Miguel MJ, et al. Sepsis in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:522-6.
- Parker MM. Pathophysiology of cardiovascular dysfunction in septic shock. *New Horiz* 1998;6:130-38.
- Zaritsky AL. Recent advances in pediatric cardiopulmonary resuscitation and advanced life support. *New Horiz* 1998; 6:201-11.
- Barton P, Garcia J, Kouatli A, Kitchen L, Zorka A, Lindsay C, et al. Hemodynamic effects of i.v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo controlled, interventional study. *Chest* 1996; 109:1302-12.
- Lindsay CA, Barton P, Lawless S, Kitchen L, Zorka A, Garcia J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. *J Pediatr* 1998; 132:329-34.
- American Academy of Pediatrics: Section 5: Antimicrobials and related therapy. In: 1994 Red Book. PGEIk Grave Village. III. AAP 1994: 558-9.
- Hinshaw L, Beller-Todd B, Archer L. Current management of the septic shock patient. Experimental basis for treatment. *Crit Shock* 1982; 9: 543-53.
- Bone R, Fisher C, Clemer. A controlled clinical trial of high dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317: 653-8.
- Havens PL, Wendelberger KJ, Hoffman GM, Lee MB, Chusid MJ. Corsicosteroids as adjunctive therapy in bacterial meningitis: A meta-analysis of clinical trials. *Am J Dis Child* 1989; 143:1051-5.
- Bollaert PE, Chapentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan. Reversal of late septic shock with supra-physiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26:645-50.

Endereço para correspondência:

Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia

Rua Curupaiti, 62 - Cristal - Porto Alegre - RS - 90820-090

E-mail: celiny@conex.com.br

Res: 0.XX.51.266.5121 - UTIP PUC: 315.2400